

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Estudio farmacoeconómico del uso de albúmina humana en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea sobre el desarrollo de Lesión renal aguda en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Alejandra Nallely Espinosa Guerrero

Dra. Rosa Antonijoan Arbós

Servicio Farmacología Clínica HSCSP / CIM – Sant Pau

Tesis Doctoral 2023
Doctorado en Farmacología, UAB

Doctorado en Farmacología, UAB



Estudio farmacoeconómico del uso de albúmina humana en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea sobre el desarrollo de Lesión renal aguda en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Autora: Alejandra Nallely Espinosa Guerrero

Directora – Tutora: Dra. Rosa Antonijoan Arbós

Servicio Farmacología Clínica HSCSP / CIM – Sant Pau

Departament de Farmacologia. De terapèutica i de Toxicologia

La Dra. Rosa Maria Antonijoan Arbós, Professora Titular del Departament de Farmacologia. De terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Fa constar:

Que la memòria presentada per Alejandra Nallely Espinosa Guerrero amb títol "Estudio farmacoeconómico del uso de albúmina humana en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea sobre el desarrollo de Lesión renal aguda en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau" ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per a optar al grau de Doctora.

I per a que consti als efectes oportuns, signo el present certificat a Barcelona, 31 de juliol del 2023.

Rosa
Antonijoan

Signat digitalment per Rosa
Antonijoan
DN: cn=Rosa Antonijoan, o=HSCSP,
ou=Farmacologia Clínica,
email=rantonijoana@santpau.cat,
c=<<
Data: 2023.07.31 14:17:19 +02'00'

Alejandra
Espinosa

Firmado digitalmente por
Alejandra Espinosa
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=Alejandra Espinosa, o=SOLTI,
ou,
email=alejandra.espinosa@grupos
olti.org, c=ES
Fecha: 2023.07.31 14:49:19 +02'00'

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a cada persona que me apoyó y ayudó para que este proyecto fuera posible. Su presencia, apoyo incondicional y amor han sido el pilar fundamental que me ha impulsado a lograr esta meta que ahora se materializa como una tesis doctoral.

A mis adorados padres, Clara y Ubaldo, mi eterno agradecimiento por ser mi faro en la oscuridad y mi fuerza en los momentos de duda. Su sacrificio, sabiduría y amor incondicional me han guiado en cada paso que he dado, y sin ustedes, este logro no tendría sentido.

A mi hermano Ubaldo, gracias por tu apoyo constante y tu presencia que ha sido mi refugio en los momentos de agotamiento.

A ti Marc, mi amor, mi compañero de vida, mi apoyo incondicional y mi motivación diaria. Gracias por estar a mi lado, por ser mi roca en los momentos de tormenta y mi mayor motivo para seguir adelante. Juntos hemos sorteado cada obstáculo y celebrado cada triunfo, y no puedo imaginar mi vida sin ti.

A mi pequeña Chloe, mi fuente inagotable de inspiración y alegría. Tú has sido la luz que me ha guiado en los momentos más oscuros. Gracias por enseñarme el verdadero significado del amor y por llenar mi vida de risas y amor incondicional.

A mi querida directora de tesis, por creer en mí y brindarme su guía y conocimiento. Su sabiduría y paciencia han sido fundamentales en la realización de este proyecto, y siempre la llevaré en mi corazón como una figura inspiradora.

A mis amigas Pura y Claudia, por estar siempre presentes en cada paso de este camino. Vuestro apoyo incondicional, su ánimo y su cariño han sido un bálsamo para el alma, y saber que puedo contar con ustedes me ha dado fuerzas para superar cualquier desafío.

Al Dr. Jordi Miralles, gracias por su imprescindible labor en la parte clínica de este proyecto y por ser una figura tan relevante en el desarrollo de mi formación académica. Tu legado perdurará en esta investigación y en el futuro de mi carrera.

En estos agradecimientos, quiero expresar mi cariño a cada uno de ustedes. Su presencia ha dado sentido a esta travesía y ha convertido esta tesis doctoral en una experiencia llena de amor y emociones inolvidables.

ÍNDICE

1. RESUMEN	9
2. ABTRACT.....	10
3. INTRODUCCIÓN	11
3.1.- Cirugía cardiovascular.....	11
3.2.- Historia de la cirugía cardiaca.....	15
3.3.- Circulación extracorpórea en la cirugía cardiaca.....	19
3.4.- Lesión Renal Aguda.....	21
3.4.1.- Lesión Renal Aguda asociada a la cirugía cardiaca (LRA-ACC)	23
3.4.2.- Impacto económico de la LRA-ACC.....	24
3.4.3.- Factores de riesgo asociados a la LRA-ACC.....	25
3.4.4.- Consecuencias del desarrollo de LRA-ACC.....	26
3.4.5.- Diagnóstico de la LRA-ACC post-operatorio.....	26
3.4.6.- Mortalidad de la LRA-ACC	29
3.5.- Mecanismos del daño a nivel celular de la CEC en la cirugía cardiaca.....	29
3.6.- Tratamiento y prevención de la LRA-ACC.....	31
3.7.- El papel de la Albumina en el purgado de la CEC.....	33
3.8.- Farmacoeconomía	35
3.8.1.- Análisis económicos	40
Análisis coste-efectividad	40
Análisis coste-utilidad.....	40
Análisis de minimización de costes	43
4. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN.....	43
5. HIPÓTESIS	46
6. OBJETIVOS.....	46
7. MATERIAL Y MÉTODOS	46
7.1.-Diseño.....	46
7.2.-Población de estudio y Tamaño de la muestra	47
7.3.-Tratamientos del estudio.....	48
7.4.- Desarrollo del ensayo clínico.....	50
7.5.- Racionalización de las variables.....	53
7.6.- Variables del ensayo.....	55
7.7.- Variables estudio farmacoeconómicas.....	56

7.8.- Selección de herramientas de análisis.....	59
8. ESTADÍSTICA.....	61
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	62
10. RESULTADOS	63
10.1.- Resultados de la Población PP con FG >60	64
Datos demográficos y otras características basales.....	64
Resultados de efectividad	66
Resultados Farmacoeconómicos.....	67
Análisis de minimización de costes	82
10.2.- Resultados de población PP con FG: 60-70.	83
Datos demográficos.....	83
Resultados de efectividad	84
Resultados Farmacoeconómicos.....	85
12.DISCUSION.....	99
13.CONCLUSIONES	105
14.BIBLIOGRAFÍA	106

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- **Tablas**

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE AKI SEGÚN LA ESCALA KDIGO	22
TABLA 2 PROBABILIDADES DE PADECER LRA-ACC	61
TABLA 3. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA.	65
TABLA 4. INCIDENCIAS ENTRE GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y ALBÚMINA (ALB).....	66
TABLA 5 INCIDENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADO A CIRUGÍA CARDIACA (LRA-ACC) AL QUINTO DÍA DE LA CIRUGÍA EN LOS GRUPOS PLASMALYTE Y ALBÚMINA.	70
TABLA 6. COSTOS ASOCIADOS A LA LRA	71
TABLA 7. COSTOS ASOCIADOS A IAM.	73
TABLA 8. COSTOS ASOCIADOS A AVC.....	74
TABLA 9. COSTOS ASOCIADOS A EAP.	75
TABLA 10. COSTOS ASOCIADOS A LA SEPSIS	75

TABLA 11. COSTOS ASOCIADOS POR TEP	76
TABLA 12. UTILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LOS GRUPOS PLASMALYTE (PLY) Y ALBÚMINA (ALB)	80
TABLA 13. COSTES DIRECTOS ASOCIADOS A LA LRA-ACC EN LA POBLACIÓN PP CON FG>60.	81
TABLA 14. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA CON FG: 60-70.	84
TABLA 15. INCIDENCIAS ENTRE GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y ALBÚMINA (ALB) CON FG: 60-70.	84
TABLA 16 INCIDENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADO A CIRUGÍA CARDIACA (LRA-ACC) AL QUINTO DÍA DE LA CIRUGÍA EN LOS GRUPOS PLASMALYTE (PLY) Y ALBÚMINA (ALB).....	88
TABLA 17. UTILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LOS GRUPOS PLASMALYTE (PLY) Y ALBÚMINA (ALB)	93
TABLA 18 COSTES DIRECTOS ASOCIADOS A LA LRA-ACC EN PACIENTES CON FG 60-70	95
TABLA 19 RESUMEN COSTE-EFECTIVIDAD INTEGRAL (RCEI) Y COSTE UTILIDAD INTEGRAL (RCUI) SOBRE EL USO DE ALBÚMINA AL 4% EN LA POBLACIÓN PP CON FG: 60-70.	96

• **Figuras**

FIGURA 1. MORTALIDAD DE LA CIRUGÍA CARDIACA CON Y SIN CEC A LO LARGO DEL TIEMPO.....	14
FIGURA 2. CIRCUITO DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	20
FIGURA 3 COSTE DE LA HEMODIÁLISIS.....	25
FIGURA 6. ÁRBOL DE TOMA DE DECISIONES UTILIZADO EN EL ESTUDIO.....	59
FIGURA 7 DIAGRAMA DE ESTADIOS DE LA LRA	60
FIGURA 8. DIAGRAMA CONSORT DEL ESTUDIO IIBSP-ALB-2017-72	64
FIGURA 9 GRÁFICO DE LA INCIDENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA (LRA-ACC) EN EL GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y GRUPO ALBÚMINA (ALB)	67
FIGURA 10 GRÁFICO DEL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN DÍAS DEL GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y DEL GRUPO ALBÚMINA (ALB)	68
FIGURA 11 GRÁFICO DEL TIEMPO DE ESTANCIA EN CRÍTICOS EN DÍAS DEL GRUPO PLASMALYTE Y DEL GRUPO ALBÚMINA (ALB)	69
FIGURA 12. GRÁFICO DE INCIDENCIA DE PACIENTES QUE DESARROLLARON LRA-ACC EN LA POBLACIÓN PP CON FG>60.....	71
FIGURA 13. INCIDENCIA DE TEP, SEPSIS, EAP, AVC Y IAM OBSERVADAS EN LA POBLACIÓN PP>60.....	77
FIGURA 14. UNIDADES DE SANGRE TRANSFUNDIDAS POR GRUPO.	77
FIGURA 15. INCIDENCIA REINTERVENCIONES.....	78
FIGURA 16. PACIENTES QUE REQUIRIERON DE ECMO EN POBLACIÓN PP>60	79
FIGURA 17. ÁRBOL DE TOMA DE DECISIONES SOBRE EL ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES EN EL USO DE ALBÚMINA AL 4% COMO PARTE DE LA SOLUCIÓN DE CEBADO EN CEC.	82
FIGURA 18 GRÁFICO DE LA INCIDENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA (LRA-ACC) EN EL GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y GRUPO ALBÚMINA (ALB)	85

FIGURA 19. GRÁFICO DEL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN DÍAS DEL GRUPO PLASMALYTE (PLY) Y DEL GRUPO ALBÚMINA (ALB)	86
FIGURA 20 GRÁFICO DEL TIEMPO DE ESTANCIA EN CRÍTICOS EN DÍAS DEL GRUPO PLASMALYTE Y DEL GRUPO ALBÚMINA (ALB)	87
FIGURA 21. GRÁFICO DE INCIDENCIA DE PACIENTES QUE DESARROLLARON LRA-ACC EN EL ENSAYO IIBSP-ALB-2019	88
FIGURA 22. INCIDENCIA DE TEP, SEPSIS, EAP, AVC Y IAM OBSERVADAS EN LA POBLACIÓN PP>60.....	91
FIGURA 23. UNIDADES DE SANGRE TRANSFUNDIDAS POR GRUPO.	91
FIGURA 24. INCIDENCIA REINTERVENCIONES	92
FIGURA 25. PACIENTES QUE REQUIRIERON DE ECMO EN POBLACIÓN PP>60	92
FIGURA 26. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD Y RAZÓN COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL DEL USO DE ALBÚMINA COMO PURGADO EN LA CEC.	96

ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
AKI	Acute kidney injury
ALB	Albúmina
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
AVACS	Años de Vida Ajustados por Calidad
CEC	Circulación extracorpórea
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
CDK-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
LRA	Lesión renal aguda
LRA-ACC	Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
HD	Hemodiálisis
IAM	Infarto agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
PLY	Plasmalyte
RIC	Rango intercuartil
TFG	Tasa de filtrado glomerular
UCI	Unidad de cuidados intensivos
EF	Estudios Farmacoeconómicos
RG	Renalguard
PP	Población por protocolo
ITT	Intención a tratar
TRR	Terapia de remplazo renal
SC	Unidad hospitalaria convencional

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: La lesión renal aguda tras la circulación extracorpórea afecta hasta en un 30% de los pacientes, siendo un importante factor de riesgo de morbimortalidad. La albúmina se ha utilizado como parte de la solución de cebado del circuito de derivación cardiopulmonar. El objetivo del trabajo fue analizar el efecto de la albúmina humana administrada durante el bypass cardiopulmonar sobre la incidencia de daño renal agudo según la escala KDIGO durante los primeros 5 días posteriores a la cirugía. Principalmente se planteó la hipótesis de que el uso de albúmina disminuirá la Lesión renal y, como resultado, mejorará la supervivencia, la duración de la estancia en UCI y los costes económicos. **MÉTODOS:** ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, de un solo centro. Se incluyeron pacientes con filtrado glomerular > 60 ml / min / 1,73 m² que se sometían a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar. Se definieron dos grupos según la solución de cebado en el circuito de circulación extracorpórea: el grupo de intervención con Albúmina al 4% en solución cristalóide (Plasmalyte©) (n = 126); y el grupo de Plasmalyte con solución cristalóide (Plasmalyte©) (n = 122). Se evaluó la evolución de la Lesión renal en ambos grupos durante los primeros 5 días para así realizar un análisis de minimización de costes y poder evaluar el impacto farmacoeconómico. **RESULTADOS:** No se observaron diferencias en la proporción de daño renal agudo durante los primeros 5 días entre los dos grupos: en el grupo de intervención fue del 29,37% (IC 95%: 21,41- 37,31%) y en el grupo Plasmalyte fue del 31,15% (95% IC: 22,93 - 39,36%), valor de p = 0,760. Si bien, la diferencia aumentó a favor de la albúmina (57,58% frente a 35,71%, valor de p = 0,059) si analizamos el subgrupo con un filtrado glomerular entre 60 y 70 ml / min / 1,73 m².

Al realizar el análisis de minimización de costos, se encontró que el uso de albumina representa económicamente 822.44 € más por paciente al compararse con Plasmalyte; considerando que la mortalidad fue similar en ambos grupos y que no se detectaron efectos perjudiciales asociados al uso de la albúmina. **CONCLUSIONES:** Los resultados mostraron que la albúmina no disminuyó la lesión renal aguda después de la cirugía cardíaca en pacientes sin Lesión renal previa y representa un gasto mayor si se utiliza en pacientes con filtrado glomerular superior a 60 ml / min / 1,73 m².

2. ABSTRACT

BACKGROUND: Acute kidney injury following cardiopulmonary bypass affects up to 30% patients, being an important risk factor of morbidity and mortality. Albumin has been used as a part of the priming solution of the cardiopulmonary bypass circuit. We aimed to analyze the effect of the human albumin administered during cardiopulmonary bypass on the incidence of acute kidney injury according to the KDIGO scale during the first 5 days after the surgery. We mainly hypothesize that the use of albumin will decrease renal dysfunction and, as a result, improve survival, length of ICU stays and economic costs. **METHODS:** We performed a single-center, randomized, double-blinded controlled trial. Patients with glomerular filtration rate > 60 ml/min/1,73 m² proposed to cardiac surgery using cardiopulmonary bypass were enrolled. Two groups were defined according to the priming solution in the extracorporeal circulation circuit: the intervention group with Albumin 4% in a crystalloid solution (Plasmalyte©) (n= 126); and the control group with crystalloid solution (Plasmalyte©)(n=122). We evaluated the proportion of kidney disfunction development during the first 5 days. A cost minimization analysis was performed to assess the pharmaco-economic impact. **RESULTS:** We obtained no differences in the proportion of acute kidney injury during the first 5 days between two groups: in the intervention group was 29.37% (95% IC: 21.41- 37.31%) and in the control group was 31.15% (95% IC: 22.93- 39.36%), p value= 0.760. However, the difference increased in favor of albumin (57.58% versus 35.71%, p value= 0.059) if we analyze the subgroup with a glomerular filtration rate between 60 and 70 mL/min/1,73 m². As no differences were found in efficacy, it was decided to carry out the cost minimization analysis, where it was found that the use of albumin represents 822.44 € more economically per patient when purchased with Plasmalyte; considering that mortality was similar in both groups and that no harmful effects associated with the use of albumin were detected. **CONCLUSIONS:** The results showed that albumin did not decrease the acute kidney injury following cardiac surgery in patients without previous renal dysfunction and represents a greater cost to use it in patients with a glomerular filtration rate greater than 60 ml / min / 1.73 m².

3. INTRODUCCIÓN

3.1.- Cirugía cardiovascular

La cirugía cardiovascular (CCV) es una especialidad de la medicina que se ocupa de los trastornos y enfermedades del sistema cardiocirculatorio que requieren una terapéutica quirúrgica. Se recurre a estas intervenciones cuando el problema no es tratable con otras intervenciones menores ni con terapia farmacológica. La finalidad de esta técnica es reducir los síntomas y proporcionar una mejor calidad de vida al paciente.

En Europa se realizan aproximadamente más de un millón de cirugías cardíacas al año. En 2020 en España, de acuerdo con el registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular, se registraron 27.017 intervenciones, con 17.880 procedimientos de cirugía cardíaca mayor. De estas, 15 534 procedimientos fueron realizados con circulación extracorpórea (CEC). Dentro de los diferentes apartados de cirugía cardíaca mayor, mencionar las que se realizaron de forma más prevalente: 6.766 procedimientos de cirugía univalvular aislada, 1.609 de cirugía valvular combinada, 4.219 procedimientos de revascularización, 1.912 de cirugía de aorta y 502 procedimientos de válvulas transcatóter. (TAVI)[1]

Si bien, en el mismo año la más frecuente fue el bypass coronario.

Dicho procedimiento se realiza cuando una arteria coronaria está enferma u obstruida; consiste en utilizar una sección de una vena o arteria de otra parte del cuerpo para crear un “puente” sobre la parte dañada, de este modo se abre una vía alternativa para que el músculo cardíaco pueda recibir la sangre rica en oxígeno que necesita para su correcto funcionamiento. La cirugía puede ser “doble”, “triple” o “cuádruple” bypass y se refiere al número de arterias sobre las que se ha tenido que crear un puente. Este tipo de cirugías también son conocidas como de revascularización y pueden utilizar CEC o no.

La cirugía coronaria fue el segundo procedimiento más frecuente por volumen en términos relativos. La mortalidad global para la cirugía coronaria con CEC fue del 2,83% y sin CEC del 2,38%.[1]

Cirugía valvular: sustitución y reparación valvular

Para entender este procedimiento debemos saber que el corazón bombea la sangre sólo en una dirección gracias a las válvulas cardiacas, que con cada latido se abren para dejar pasar la sangre y se cierran para evitar el retorno. Cuando las válvulas se hacen más gruesas, más rígidas o se fusionan, se produce un estrechamiento denominado estenosis; que impide que pase la suficiente cantidad de sangre. En algunas ocasiones puede suceder lo contrario: las válvulas se vuelven lesionales y no cierran bien (regurgitación), produciéndose un escape retrógrado de la sangre; en los casos moderados y graves, es necesaria una intervención quirúrgica que repare o sustituya las válvulas por otras; estas pueden ser biológicas o mecánicas.

Estas cirugías pueden dividirse en procedimientos valvulares aisladas, como lo son las cirugías valvulares aórticas; que en 2020 en España se reportaron 3.531 procedimientos y una mortalidad del 2,7% para la sustitución valvular aortica, y procedimientos valvulares mitrales y tricúspides, con 950 cirugías reportadas y una mortalidad del 2,04%. En caso de que se realice el procedimiento en diversas válvulas, se les denomina cirugías polivalvulares; en España durante el 2020 se realizaron 1.505 con una mortalidad del 5,04%.

Por último, están las cirugías combinadas valvular y coronaria, que deben ser realizadas forzosamente con CEC; los datos del 2020 en España reportan 1.609 procedimientos, que incluyen sustituciones aórticas, preservaciones aórticas, sustituciones mitrales, plastias mitrales polivalvulares, con una mortalidad global del 6,34% para este grupo de intervenciones.[1]

Cirugía de las complicaciones mecánicas del infarto

Las complicaciones mecánicas son unos de los procedimientos más indeseables y estos pueden aparecer derivados al infarto agudo de miocardio (IAM), dichas complicaciones requieren un rápido y acertado diagnóstico, además de un tratamiento precoz. Su aparición suele ser precoz, dentro de las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas del infarto y, generalmente, se asocia a enfermedad coronaria oclusiva en ausencia de

colaterales. Su pronóstico es malo, con mortalidades de más del 50% y el tratamiento de elección es la cirugía, a pesar de que, en determinados casos, como la comunicación interventricular, se están desarrollando técnicas percutáneas con resultados prometedores.

Las tres clases principales de complicaciones mecánicas son las comunicaciones interventriculares tras el IAM, la rotura libre de pared de ventrículo izquierdo y la insuficiencia mitral aguda severa secundaria a rotura de músculo papilar.

Durante el año 2020 se reportaron en España 1.457 cirugías de aorta electiva y 455 de síndrome aórtico agudo, sumando un total de 1912 de intervenciones con una mortalidad global de 11,09%[1]

Cirugía de los grandes vasos: reparación de aneurismas

Un aneurisma es una dilatación, similar a un globo, que se produce en las paredes de un vaso sanguíneo, generalmente la aorta, cuando esa pared se encuentra debilitada. Aunque los aneurismas pueden repararse con medicación y con la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, en ocasiones pueden llegar a presentar un tamaño importante e incluso romperse; es cuando se hace necesaria la intervención quirúrgica para sustituir la porción debilitada del vaso sanguíneo mediante un injerto (un parche o un tubo sintético).

Dentro de este grupo se reporta en 2020 en España, aneurismas ventriculares, cirugías por comunicaciones interventriculares, por rotura cardiaca con CEC, por insuficiencia mitral aguda y por rotura de pared de ventrículo izquierdo; registrando un total de 178 casos, con una mortalidad global del 29,22%. [1]

Trasplante de corazón

Este procedimiento es necesario cuando se presentan uno o varios problemas cardiovasculares que dañan el músculo cardíaco y se produce una insuficiencia cardiaca terminal; por lo que es necesario sustituir el corazón por otro en condiciones óptimas.

Esta solución es la única viable cuando el paciente no ha respondido a otros tratamientos y el corazón está tan debilitado que hay una esperanza de vida menor a un año, hay un riesgo de muerte súbita o el paciente no dispone de una suficiente calidad de vida.

Actualmente, los grandes avances médicos están permitiendo una reducción importante de trasplantes y un mayor uso racional de los recursos; tenemos de ejemplo las técnicas transcatóter, que permiten sustituir la cirugía valvular por una pequeña incisión en el tórax para instalar un catéter en la válvula y de esta forma evitar llegar al trasplante coronario.

En España en el 2020 se reportan 225 trasplantes con una mortalidad del 11,56%. [1]

Dentro de otros procedimientos con CEC, se registran 94 implantes de asistencia ventricular de corta duración con una mortalidad de 22,34% y se implantaron 32 asistencias ventriculares de larga duración con una mortalidad del 0%. Se realizaron 172 intervenciones de tumores cardíacos con una mortalidad observada del 1,74%. Así mismo, se realizaron 9 cirugías de arritmias.

En la siguiente 1 se representa la evolución de la mortalidad global de la cirugía cardíaca con y sin CEC. [1]

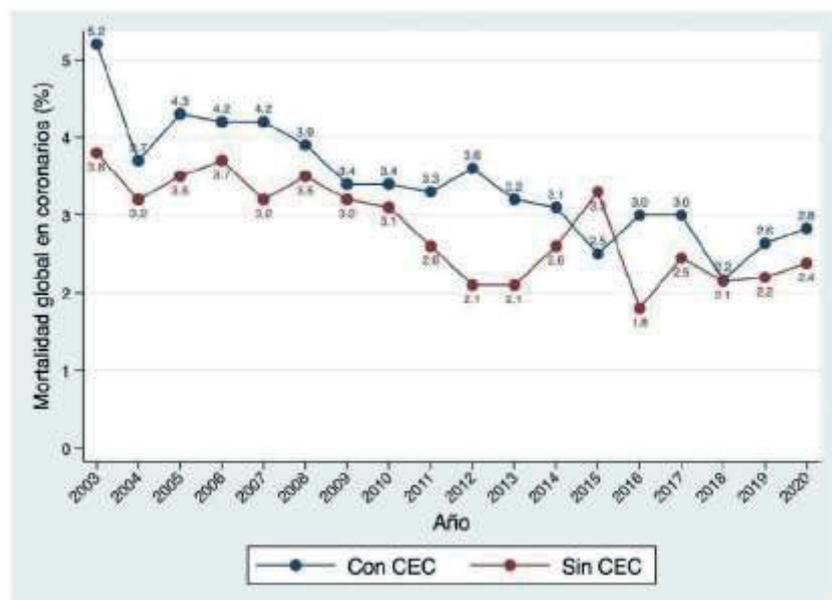


Figura 1. Mortalidad de la Cirugía cardíaca con y sin CEC a lo largo del tiempo [1]

3.2.- Historia de la cirugía cardíaca

La cirugía cardiovascular, desde sus inicios, ha ocupado un lugar destacado en la investigación científica y en la tecnología aplicada a la salud.

Hipócrates (s. IV a. C.) y Erasistrato (s. III a. C.) ya habían descrito la clínica de los pacientes con patología coronaria, fue Broussais (1772-1838), que dio nombre a un prestigioso Hospital de Cirugía Cardíaca, quien decía que las enfermedades del corazón son como de "un estudio de pura curiosidad, que no aporta nada a la terapéutica y profundizar, sería exponerse a lo temerario, a lo hipotético y hasta lo imaginario. Mientras que para Corvisart, médico de Napoleón (1755-1821), suponía que todas las enfermedades del corazón llevaban al fatal pronóstico de la muerte.[2]

Sin embargo, un español Francisco Romero (1815), realizó con éxito la primera toracotomía seguida de pericardiectomía, logrando la curación del enfermo. Es sin duda el nacimiento de la cirugía cardíaca. En abril de este mismo año, Romero presenta su memoria "Observatorio Hydrotoracyc" a la Sociedad de L'Ecole de Medicine de Paris explicando sus hallazgos[3]. No tardaron en aparecer detractores de estas, debido a las dificultades diagnósticas y la peligrosidad que ofrecía cualquier manipulación en las cercanías del corazón. Billroth, uno de los cirujanos famosos de la época, llegó a decir en 1833 que "el cirujano que intentara suturar el corazón perdería el respeto de sus colegas". A pesar del escaso apoyo de la comunidad científica de la época, la cirugía cardíaca continuó avanzando y en 1896, L.Rehn; un cirujano de Frankfurt realiza la primera sutura directa del corazón, en un varón de 22 años que presentaba una herida en el ventrículo derecho tras haber sido apuñalado.[2]

En América, el Dr. L. Hill fue el primero en comunicar la reparación quirúrgica de una herida cardíaca en un varón de 13 años. En 1923 E. Cutler realizó la primera valvulotomía mitral, en Boston. Sin embargo, los resultados de esta intervención no fueron buenos, ya que su valvulotomía dejaba demasiada regurgitación, y pronto se abandonó la técnica.[3]

C. Beck, en 1930, suturó un injerto pediculado de músculo pectoral a la pared ventricular izquierda con la esperanza de crear un flujo de sangre colateral al miocardio isquémico.

Los resultados de esta intervención fueron buenos, repitiéndola posteriormente en 16 pacientes más.[4]

Los primeros logros de la cirugía cardiaca se produjeron en la década de los 40. En esta época, R. Grass realiza con éxito el cierre de un conducto arterioso persistente en un niño. Poco después se abordarían otras cardiopatías con éxito, como la coartación de aorta (C.Crafoord 1944), Tetralogía de Fallot (Fístula Blalock-Thomas –Taussig 1945) Estenosis Valvulares (D. Harken, Bailey, Potts). [5]

Entre todos estos cirujanos destaca notablemente la figura de D. Harken, cirujano de la armada estadounidense quien, durante la segunda guerra mundial, extrajo 134 proyectiles del mediastino, 55 del pericardio y 13 de las cavidades cardiacas, sin que falleciese ningún paciente. Basándose en los conocimientos y experiencias adquiridas durante esta época, Harken realizó en junio en 1948 la primera comisurotomía mitral con éxito. Poco después, en 1948, Bailey describió cinco pacientes operados de estenosis mitral mediante comisurotomía de los que solo uno sobrevivió[5]. Es en esta época donde se alcanzan los primeros logros. Sin embargo, hasta el momento, sólo se habían podido realizar intervenciones para corregir lesiones externas del corazón o intervenir sobre el corazón con lo que se conocían como “técnicas cerradas”. Era necesario conseguir dispositivos que permitieran bombear la sangre y oxigenarla fuera del cuerpo, para poder parar el corazón temporalmente y, en 1937, el Dr. J. Gibbon, realizó el primer Bypass cardiopulmonar con éxito en un animal. Unos años después, en 1953, sería el primer cirujano en realizar una operación a “corazón abierto” con éxito, al cerrar un defecto del corazón en una joven. A partir de este momento aparecen otros aparatos que sustituyen la función del corazón, pero aún eran muy rudimentarios y su uso produjo una alta morbi-mortalidad[6].

W. Bigelow inicia la cirugía abierta bajo hipotermia general, lo que permite parar el corazón durante 8-12 minutos. Sin embargo, este corto período de tiempo no era suficiente para poder corregir defectos complejos. En 1954 C. W. Lillehei realiza su técnica de circulación cruzada, para la que era necesaria la participación de un familiar o voluntario, cuyo corazón y pulmones eran conectados en paralelo a través de arterias femorales ejerciendo como ayuda mientras duraba la intervención[7]. Esta técnica se

usó durante poco tiempo (1954-1955) pero permitió operar 45 pacientes, siendo un paso importante en el desarrollo de la cirugía cardíaca. Al mismo tiempo, en la clínica Mayo, John W. Kirklin et al. iniciaron un nuevo programa de cirugía cardíaca a corazón abierto usando para ello la máquina corazón-pulmón inventada por J. Gibbon, pero con algunas modificaciones que permitieron obtener mejores resultados. Gracias a estas mejoras en las máquinas corazón –pulmón se pudieron realizar las primeras sustituciones valvulares. El 10 de marzo de 1960 el Dr. Harken realiza la primera sustitución valvular aórtica por una prótesis de bola tipo “cage ball”, repitiendo la intervención en otro paciente días después, ambas con buenos resultados. De hecho, muchas de las técnicas descritas por D. Harken son similares a las utilizadas en la actualidad.

A medida que la cirugía de recambio valvular iba creciendo surgían nuevos modelos de prótesis valvulares. También en la década de los 60, Starr y Edwards idearon una nueva prótesis consistente en una bola de plástico (silastic) encerrada en una armadura de vitalio que todavía se comercializa en la actualidad. Tras estas surgieron otras muchas que de igual forma han sido ampliamente utilizadas como lo de Beall (1965), Smeloff-Cutter (1966), Alvarez (1966), Wada (1967), Bjork-Shiley (1970) Lillehei (1971), etc. También en esta época, con el objetivo de intentar evadir las complicaciones derivadas de las válvulas metálicas, surgen nuevos modelos de prótesis de materiales biológicos.

A finales de los 60, desarrollaron heteroinjertos valvulares utilizando tejidos porcinos, que han sido ampliamente utilizados[8]. Otra de las grandes ventajas que ofrecían las mejoras en las máquinas corazón-pulmón era la posibilidad de poder abrir el corazón y obtener una visión directa de la válvula mitral, permitiendo así su recambio y sobre todo su reparación al poder comprobar el mecanismo de la lesión. Wooler et al., Reed et al. y Kay et al. describieron las técnicas de anuloplastia mitral. Nace así la necesidad de desarrollar anillos para poder realizar las anuloplastias. Uno de los figuras importantes en este campo fue Carpentier, quien diseñó los anillos tras un estudio cuidadoso de la patología mitral[8]. También en esta época surge un nuevo dispositivo que permite corregir los defectos eléctricos del corazón. Se trata del marcapasos cardíaco, inventado por J. Reynolds, rudimentario en sus inicios pero que a lo largo de los años se ha

convertido en uno de los dispositivos más sofisticados de los que se utilizan en la medicina moderna.

Por su parte, el desarrollo de la cirugía de revascularización coronaria estaba recorriendo un curso paralelo a la cirugía valvular. Las enfermedades de las arterias coronarias y sus consecuencias han sido siempre de gran relevancia debido a su alta morbi-mortalidad.

Más cercano en el tiempo, en 1967, V.I. Kolessov publicó su experiencia en cirugía de bypass coronario anastomosando la arteria mamaria con las coronarias, para tratamiento de pacientes con angina de pecho. Aunque sus resultados fueron aceptables, sobreviviendo cinco de los siete pacientes intervenidos, fue duramente criticado por la Sociedad de Cardiología de Leningrado. La mayor revolución en la cirugía de revascularización coronaria vino de la mano de R. Favaloro, de la clínica Cleveland, quien describió quince casos en los que había realizado la cirugía de revascularización coronaria utilizando un injerto de vena safena colocado entre la aorta ascendente y la arteria coronaria derecha, distal a la lesión. Solo 3 años después, en 1969, W. Dudley Johnson et al., de Milwaukee, publicaron una serie de 301 pacientes intervenidos por patología coronaria, lo que supuso una auténtica revolución. Según estos cirujanos el potencial que proporcionaban los injertos venosos para la cirugía coronaria era inmenso, pudiendo ser utilizados para realizar bypass en distintas arterias coronarias. A pesar de esto, con el tiempo se comprobó que la permeabilidad del bypass era mayor a largo plazo si se utilizaba la arteria mamaria interna, por lo que se convirtió en la técnica de elección[9].

Sin lugar a duda, una de las técnicas más revolucionarias del S. XX fue el trasplante cardíaco. Uno de los investigadores que más información proporcionó en este campo fue A. Carrel, ganador del premio Nobel de fisiología y medicina en 1912. Este, junto con C. Gurthrie, comunicaron el trasplante de corazón y pulmones en animales[10]. Expusieron un caso en el que, tras haber extraído el corazón de un perro pequeño, lo habían implantado en el cuello de un perro adulto, anastomosando los extremos caudales de la vena yugular y la arteria carótida a las arterias aorta y pulmonar. En 1967

surge el primer intento de trasplante cardiaco en humano, de la mano de C. Barnard. Fue en el año 1967, en Ciudad del Cabo.

Paralelo al desarrollo del trasplante cardiaco se produjo el desarrollo del corazón artificial. La posibilidad de sustituir un corazón enfermo por un dispositivo artificial que proporcionase la función de bombeo era otro de los grandes sueños de la época.

En 1957, en el centro Cardiovascular de Osaka, en la universidad de Utah, T. Akutsu fue capaz de conseguir que un perro viviera durante unas horas con un corazón artificial. Catorce años después, W. J. Kolff logró que un ternero viviera durante tres meses. La primera implantación en un hombre, como terapia puente hasta el trasplante cardiaco, lo realizó Cooley en junio de 1968 en el St. Lukes Hospital de Huston, Estados Unidos; el paciente sobrevivió ocho meses. Transcurrido un año del primer trasplante ya se habían realizado otro centenar en Estados unidos y Europa con escaso éxito y no fue hasta los años ochenta que se perfecciono la técnica, gracias al desarrollo de medicamentos inmunosupresores[10].

En España, le primer trasplante de corazón se realizó el 8 de mayo de 1984 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona; el paciente sobrevivió nueve meses[2].

La cirugía cardiaca es todavía una ciencia en desarrollo. Hemos podido comprobar cómo durante miles de años el corazón fue un órgano desconocido e intocable, y como en apenas 50 años la cirugía cardiaca se ha desarrollado a una velocidad trepidante. Es sensato pensar que en las próximas décadas la cirugía cardiaca seguirá evolucionando y aportando nuevas técnicas para hacer frente a otro tipo de cardiopatías que aun hoy siguen acortando la esperanza de vida.

3.3.- Circulación extracorpórea en la cirugía cardiaca

La circulación extracorpórea (CEC) es un procedimiento que suple las funciones del pulmón y del corazón durante la cirugía cardiaca, con la finalidad de proporcionar las condiciones quirúrgicas óptimas y asegura un proceso respiratorio óptimo del paciente.

Se inicia el sistema drenando la sangre venosa dentro de unas cánulas colocadas en la vena cava y la aurícula derecha, llegando a un reservorio que preserva la temperatura adecuada y llevando a cabo el intercambio gaseoso, así como el paso de gas anestésico; posteriormente, la sangre es dirigida a un sistema de filtros que captan microtrombos y aire acumulado durante el proceso. Por último, la sangre regresa al sistema arterial de paciente por medio de una cánula que llega a la aorta ascendente[11].

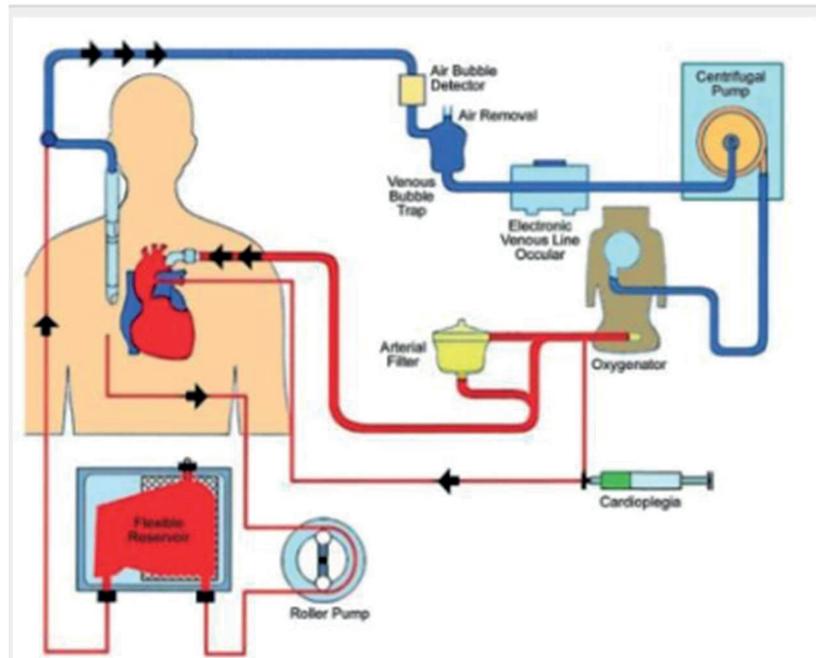


Figura 2. Circuito de la Circulación extracorpórea

Dentro de los procesos quirúrgicos de la circulación extracorpórea es vital llevar a cabo el purgado del sistema con fluidos compatibles con el tejido sanguíneo. A lo largo de los años se han ido probando diferentes fluidos, para evitar complicaciones y rechazos del cuerpo. En un principio se llegó incluso a utilizar sangre completa, pero la desventaja de utilizar este fluido como purgado eran las cantidades excesivas necesarias para conseguirlo, así como llegar a conservar la misma durante el tiempo de la cirugía; por lo que llevo a la conclusión el uso de materiales sintéticos no sanguíneos.

Actualmente el fluido más utilizado en el mundo para el purgado de la CEC son las soluciones de cristaloides, las cuales en su mayoría suelen ser utilizadas solas. En Europa actualmente se prefiere el uso de soluciones como Hartmann y Ringer lactato, mientras

que, en Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos, predomina el uso de Plasmalyte e Isolyte.

Las soluciones combinadas con coloides, suelen ser una combinación de cristaloides con gelatinas, hidroxietil-almidón (HEA) o la albumina al 4% o 5%, siendo esta última la más utilizada en Estados Unidos. En Europa se llegó a utilizar principalmente la HEA, pero en el año 2013 la Agencia Europea del Medicamento prohibió su uso debido a la relación que tenía su uso con el incremento de lesión renal en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca; posteriormente este fue sustituido por el uso de gelatinas, pero recientemente se le ha relacionado también esta complicación[12].

Actualmente existe una amplia variedad de soluciones para el purgado de la CEC, pero no existe una evidencia clara y válida sobre el uso de estas y su combinación.

En conclusión, durante el purgado de la CEC se deben de utilizar soluciones que sean isotónica al plasma sanguíneo para poder evitar complicaciones que provoquen alteraciones graves durante la perfusión como edema o deshidratación tisular, hemólisis, entre otros.

3.4.- Lesión Renal Aguda

La Lesión Renal Aguda (LRA) es una patología que actualmente tiene una elevada incidencia a nivel hospitalario, especialmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI); tiene un impacto elevado en la morbimortalidad de los pacientes.

La LRA se caracteriza por un deterioro rápido de la función excretora del riñón y se diagnostica a través de la acumulación en plasma de metabolitos del nitrógeno, como la creatinina y la urea, la disminución de la diuresis o una combinación de ambos. Esta patología considerada como una complicación, suele traer consecuencias a nivel clínico y económico, por lo que resulta interesante prevenir esta enfermedad como parte de un efecto no deseado dentro de los procedimientos hospitalarios[13].

A lo largo de la historia, el diagnóstico de la LRA ha sido un reto, debido a que no se ha consensuado una definición de la enfermedad por parte de los especialistas, impidiendo

de esta forma la investigación y desarrollo de nuevas estrategias para su prevención y tratamiento.

Actualmente existen tres definiciones utilizadas para el diagnóstico y clasificación de gravedad, tras haber comparado en una amplia población de pacientes con LRA[14].

Las nuevas guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la enfermedad renal crónica (ERC) y sobre el manejo de la presión arterial (PA) en pacientes con ERC constituyen la actualización de las correspondientes guías KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de 2002 y 2004. El objetivo de estos documentos es ofrecer una guía actualizada para el diagnóstico, la evaluación, el manejo y el tratamiento del paciente con ERC. La primera guía conserva la definición de ERC de 2002, pero ofrece una clasificación pronóstica mejorada[15].

La actual guía proporciona la siguiente definición a la LRA, relacionado a la reducción de la función renal abrupta (en 48h):

1. Aumento absoluto en la creatinina sérica de $> 0,3$ mg/dl (> 25 μ mol/l) o un aumento porcentual $>50\%$ o,
2. Reducción en la diuresis (oliguria documentada de $<0,5$ ml/Kg/h durante > 6 horas).

Los diferentes estadios se muestran en la siguiente tabla:

Estadio	Creatinina	Diuresis
1	Aumento de $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) de la basal Ó Aumento de $\geq 150-200\%$ ($> 1,5-2$ veces) de la basal	$< 0,5$ ml/kg/h más de 6 horas
2	Aumento de $\geq 200-300\%$ ($>2-3$ veces) de la basal	$< 0,5$ ml/kg/h más de 12 horas
3	$\geq 300\%$ (> 3 veces) de la basal para una creatinina de ≥ 4 mg/dl (≥ 354 μ mol/l con un incremento agudo mínimo de $0,5$ mg/dl (44μ mol/l)	$< 0,3$ ml/Kg/h en 24 horas ó anuria durante 12 horas

Tabla 1. Clasificación de AKI según la escala KDIGO

Conceptualmente, la escala KDIGO centra su atención en la detección precoz, en poder reconocer y diferenciar la fase de lesión de la fase de fracaso renal, utilizando como biomarcador la creatinina y el volumen de diuresis[16].

3.4.1.- Lesión Renal Aguda asociada a la cirugía cardíaca (LRA-ACC)

La LRA es una complicación frecuente y severa en el postoperatorio de cirugía cardíaca, con una incidencia que alcanza hasta el 40% de los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea (CEC)[11], [17] en la población general descrita en la literatura, y hasta un 36,8% en la población del Hospital Sant Pau de Barcelona[18]. De ellos, hasta un 5 % requieren diálisis, aumentando en estos casos la incidencia de mortalidad hasta el 80%. Por tanto, la LRA se convierte en un factor de riesgo independiente de mortalidad después de la CEC (OR 7.9)[19]. Incluso grados ligeros de LRA, que en clínica se traducen en discretas elevaciones de creatinina (0,2-0,3 mg/dL sobre el valor basal), predicen un aumento significativo en la mortalidad a corto plazo[20], [21].

La Lesión renal asociada a cirugía cardíaca (LRA-ACC) después de CEC se asocia también con un aumento de las estancias en cuidados intensivos y hospitalaria, necesidad de terapias de sustitución renal, disminución en la calidad de vida y aumento a largo plazo de la mortalidad [22]–[24].

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de este LRA asociado a la cirugía cardíaca son múltiples y complejos[25], [26]. Su patogénesis está relacionada principalmente con factores hemodinámicos, inflamatorios y nefrotóxicos, que actúan conjuntamente, entre ellos:

a) Factores hemodinámicos:

- Isquemia-reperfusión durante la CEC: debido a una disminución en la presión arterial media con disminución del flujo sanguíneo renal y a la pérdida del flujo renal pulsátil.

b) Factores nefrotóxicos:

- Toxinas exógenas (contrastes, AINES)

- Toxinas endógenas (hemólisis con liberación de hemoglobina y hierro)

c) Factores inflamatorios:

Relacionados con la CEC, trauma quirúrgico y respuesta inflamatoria intra-renal.

Los mecanismos por los cuales la CEC supone una agresión a la función renal son adicionales a los descritos anteriormente, siendo múltiples y no claramente definidos, pero factores como la vasoconstricción renal y la hemodilución causada por la solución de cebado de la CEC, determinan una disminución del aporte de oxígeno al tejido renal, fenómeno iniciado durante la CEC pero que persiste en el postoperatorio[27]. La lesión de los hematíes con liberación secundaria de hemoglobina libre y hierro en plasma con la consiguiente lesión renal por depósito de pigmentos, la pérdida de flujo sanguíneo pulsátil, el estado pro inflamatorio inducido por el contacto de la sangre con las superficies del circuito de CEC, la hemodilución con la consiguiente disminución de la presión oncótica y edema de órganos y los fenómenos trombóticos secundarios a la agregación plaquetaria y activación de los factores de la coagulación[28], [29] juegan un importante papel en la lesión renal. El periodo de CEC supone, por tanto, un periodo de injuria renal específico y bien delimitado en el tiempo.

Actualmente existen varias escalas para predecir el riesgo de LRA y la probabilidad de necesitar diálisis en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en base a diferentes factores de riesgo preoperatorios [30], pero no existe ningún método para su diagnóstico precoz.

3.4.2.- Impacto económico de la LRA-ACC

La presencia de LRA-ACC, además de una mayor morbimortalidad, trae consigo un aumento de los costes asociados a su manejo, siendo los más importantes el tiempo de hospitalización y la necesidad de hemodiálisis (HD). Al respecto, se tiene como referencia un estudio realizado en Barcelona en 2011 [31] que analizo los costes que genera la hemodiálisis y los procedimientos derivados de ésta. Este estudio reveló que el coste total de la hemodiálisis fue de 43.000,88€ . Se estimó un coste de 145,30 €/sesión y un total de 156 sesiones al año por paciente (el 96,7% de los pacientes asisten

a tres sesiones de HD por semana), por lo que el coste final promedio asciende a 22.667 € por año y persona. Este coste representa el 52,7% del importe total [31]

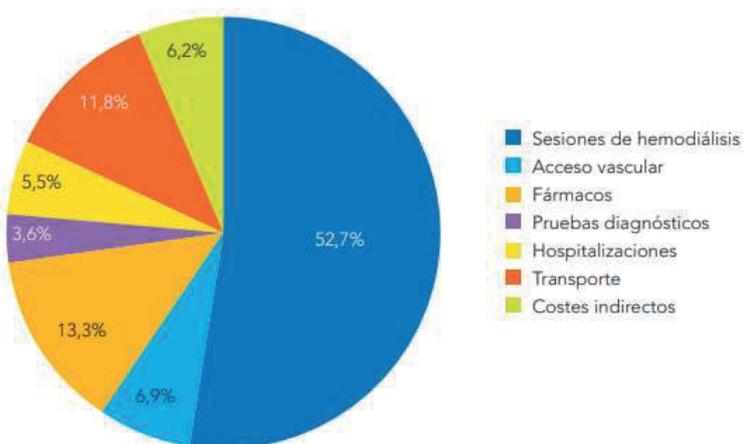


Figura 3: Coste de la hemodiálisis.

3.4.3.- Factores de riesgo asociados a la LRA-ACC

A lo largo del tiempo se han estudiado los factores de riesgo de esta complicación, con la finalidad de predecir su aparición tras la cirugía cardíaca. Actualmente se han logrado agrupar en preoperatorios e intraoperatorios, además de aquellos relacionados con el paciente.

Dentro de los factores de riesgo de alto nivel relacionados con el paciente, se encuentran la edad avanzada, el mal control glicémico, la enfermedad crónica renal, la insuficiencia cardíaca, la baja fracción de eyección (<35%); para los factores intraoperatorios, el tiempo de CEC, la baja presión de perfusión, la hemólisis, la hemodilución y el embolismo suelen, y por último para los factores operatorios, el bajo gasto cardíaco.

Además, en la literatura se señalan factores postoperatorios como lo son la necesidad de transfusiones masivas o de reintervenciones urgentes, así como el desarrollo de un infarto agudo de miocardio (IAM) o el shock cardiogénico[32]–[34].

Actualmente y después de la pandemia, se han añadido a la lista la enfermedad por coronavirus[35].

3.4.4.- Consecuencias del desarrollo de LRA-ACC

El desarrollo de LRA-ACC se asocia a un mayor tiempo de estancia hospitalaria, de estancia en críticos y de incremento de los costes sanitarios al desarrollo de LRA-ACC [34]–[37] Además, aumenta la necesidad continua y durante un largo plazo de terapia de remplazo renal (TCRR), sobre todo aquellos que previo a la cirugía tenían antecedentes de enfermedad renal crónica.

Actualmente no se tienen datos que predigan el uso de diálisis después de la cirugía cardiaca con CEC derivado a la LRA-ACC debido a la falta de armonización en la definición de la enfermedad. [35]

En un estudio dentro del contexto de la cirugía cardiaca, reveló que un 13.8% de 29 00 pacientes, desarrollaron LRA con necesidad de diálisis después del alta[38]. Por lo cual, el desarrollo de LRA eleva las probabilidades de desarrollar una enfermedad renal crónica.

Mencionar que, en dicho estudio, se observó que en aquellos pacientes que desarrollaban LRA reversible, aumentaba la probabilidad del desarrollo de enfermedad renal crónica al año de la cirugía comparado con aquellos que no habían sido diagnosticados en el postoperatorio; y además los reingresos hospitalarios eran en su mayoría de estos pacientes. [38]

En términos de mortalidad se ha descrito en la literatura una reducción del 10 al 30 % incluso en aquellos pacientes que desarrollan grados leves de LRA [39]–[41]. Esto no tan solo afecta la mortalidad, si no la disminución de la calidad de vida del paciente por un deterioro de la función renal progresivo postquirúrgico[42].

3.4.5.- Diagnóstico de la LRA-ACC post-operatorio

En la actualidad, como se ha mencionado previamente y siguiendo las guías clínicas internacionales, el diagnóstico de la LRA-ACC se realiza a través de la escala KDIGO.

Los cambios en las variables clínicas que se usan para el diagnóstico son el aumento de la creatinina sérica, asociándolo a una disminución del filtrado glomerular además de que el paciente puede o no presentar una disminución del volumen de orina.

La creatinina es el resultado del metabolismo de los derivados del nitrógeno, como lo es la creatinina y la fosfocreatina; estos se encuentran principalmente en el músculo siendo una fuente inmediata de energía. El metabolismo de estas moléculas en su mayoría se lleva a cabo en el hígado u en menor proporción en el riñón, páncreas, cerebro y las glándulas mamarias; esto ocurre en una proporción de 1 gr diario aproximadamente. Después, la creatinina pasa al torrente sanguíneo y es dirigida en su mayoría a los músculos, donde es absorbida y almacenada. Los excesos que son liberados o no absorbidos son excretados por la orina.

La vida media de la creatinina es de aproximadamente 3.8 h en jóvenes adultos y varía en proporción a la tasa de filtrado glomerular; por este motivo se considera el parámetro bioquímico de elección para el diagnóstico de DR; siendo utilizada por el sistema de clasificación KDIGO[15].

El problema de este indicador es que no toma en cuenta ciertas variables limitantes como lo son la edad, la raza, el sexo, el índice de masa muscular y la hidratación del paciente. Los niveles plasmáticos de creatinina no pueden diagnosticar con exactitud el tipo de lesión que presenta el paciente y tampoco puede seguir el daño en tiempo real, debido a que esta se eleva de manera tardía[43], [44].

Sin embargo, en la práctica clínica actual es la creatinina el parámetro más utilizado para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular

Las referencias internacionales del aclaramiento plasmático de creatinina son de 130 mL/min/1.73 m² para hombres y de 120 mL/min/1.73 m² para mujeres; esto representa la suma de la TFG de todas las nefronas. La literatura estima que a partir de los 40 años hay una reducción de 10 mL/min/1.73 m² cada 10 años.

La fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration) es actualmente la más utilizada, parte de una población de 8.254 individuos que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en

función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Los resultados de esta ecuación, según los autores, son más exactos y precisos que los de la ecuación de elección actual MDRD IDMS, en especial para valores de FG mayores de 60 ml/min/1,73 m² en un grupo de 3.896 individuos[45].

Un ensayo reciente evaluó la hemoglobina libre (fHb) como biomarcador de la LRA-ACC. Encontraron que los sujetos con un cociente fHb > 2,23 presentaron mayor incidencia de LRA (80,0 % frente a 49,1 %; p = 0,001), mayor necesidad de terapia de reemplazo renal (10,9 % frente a 0 %; p = 0,036), y mayor mortalidad hospitalaria (10,9% vs 0%; p = 0,036) que los sujetos con fHb ratio ≤2,23. El cociente fHb se asoció con LRA después de ajustar por factores preestablecidos. La proporción de fHb superó a los biomarcadores urinarios con el AUC más alto de 0,704 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,592-0,804) y precisión de 0,714 (IC del 95 %, 0,579 0,804); de esta forma concluyen que la hemoglobina libre podría ayudar a detectar tempranamente la LRA-ACC[46].

En 2021, se estudió un modelo para predecir la LRA-ACC. Este ensayo incluyó 22.348 pacientes con función renal normal; 15.701 pacientes fueron aleatorizado al brazo control y el resto al grupo de validación. El estudio construyó y validó un modelo utilizando datos clínicos preoperatorios fácilmente disponibles para predecir el riesgo de AKI después de una cirugía cardíaca en individuos que tenían una función renal normal. El modelo incluyó nueve variables medidas objetivamente: edad, género masculino, FEVI, hipertensión, niveles de hemoglobina en sangre y ácido úrico, hipomagnesemia e inhibidores orales del sistema renina-angiotensina y AINE dentro de la semana anterior a la cirugía. El modelo demostró un buen desempeño y fue valioso en un rango de probabilidades de umbral. También se creó un nomograma, que es una herramienta gráfica utilizada en medicina y otras disciplinas, con el propósito de ofrecer a los médicos una herramienta cuantitativa para predecir de manera individual el riesgo de desarrollar Lesión renal aguda (LRA) después de una cirugía. Este nomograma utiliza variables relevantes, como la edad del paciente, el tipo de procedimiento quirúrgico, los antecedentes médicos y otros factores significativos, para generar una estimación precisa del riesgo personalizado para cada paciente. Al emplear este nomograma, los médicos pueden evaluar el riesgo individual de LRA posoperatoria y utilizar esta

información para tomar decisiones informadas acerca del manejo y tratamiento adecuados[47].

3.4.6.- Mortalidad de la LRA-ACC

La mortalidad asociada a la LRA-ACC se encuentra entre el 10 al 30% [39], [41]. Resultando un importante factor de riesgo. Siendo los pacientes que requieren diálisis, los que presentan una incidencia de mortalidad más alta; la mayoría la describen entre el 40 al 70% [40]. Incluso en casos ligeros de LRA se ve aumentada la mortalidad en corto plazo comparándola con pacientes si incrementos en creatinina plasmática[44].

Además, la duración de la LRA también se asocia al aumento de la mortalidad. En un ensayo que incluyó 35302 pacientes con diabetes, 6257 pacientes (17.8%) desarrollaron en algún grado LRA (estadio I:14.5%, estadio 2: 2.2% , estadio 3: 1.1%); de estos 4205 pacientes (11.9%) experimentaron un episodio de corta duración LRA (1-2 días), 1379 (3.9%) de duración media (3-6 días) y 673 (1.9%) de larga duración (≥ 7 días). Los pacientes que desarrollaron una LRA de larga duración se asociaron a una mayor tasa de mortalidad (43.8 muertes/100 años persona)[48].

3.5.- Mecanismos del daño a nivel celular de la CEC en la cirugía cardíaca

Hasta ahora hemos hablado sobre el daño a nivel orgánico y sistémico, por lo que empezaremos describiendo las estructuras tisulares y celulares afectadas en este proceso.

Dentro del endotelio vascular hay una fina capa que lo cubre en su cara endoluminal denominada glicocálix endotelial, estructura que protege al endotelio y a la pared vascular de diversos agentes tóxicos o incluso del estrés que ejerce el flujo sanguíneo sobre la superficie de los vasos[49].

Esta estructura se ha descubierto que cumple diversas funciones, entre ellas se encuentran la transducción de fuerzas mecánicas, la modulación de la interacción de los leucocitos con el endotelio y regulación de la respuesta inflamatoria, la modulación de

la coagulación, la reducción del flujo sanguíneo capilar, regulación de la permeabilidad vascular en los vasos sanguíneos periféricos y se ve involucrado dentro de la permeabilidad vascular, asumiéndolo como uno de los principales reguladores de la filtración del fluido desde el vaso hacia el intersticio. Con esto se entiende que el glicocáliz proporciona un microambiente adecuado para que se produzcan diversos procesos fisiológicos vasculares[49].

Estudios recientes han descrito que la lesión provocada en la célula endotelial y el glicocáliz de los vasos renales son consecuencia de la CEC y están relacionados con el desarrollo de LRA[50].

Hay estudios en órganos aislados y poblaciones celulares que demuestran que las lesiones del glicocáliz se deben a la liberación de moléculas y factores asociados al estrés, como lo son las citoquinas proinflamatorias. [51]

Diversos ensayos clínicos han relacionado los niveles circulantes de dyndecan-1 y heparán sulfato como marcadores de lesión del glicocáliz, asociándolos también a una disminución de la mortalidad de los pacientes.

A pesar de la hasta ahora estudiado, no se han podido evidenciar los mecanismos exactos de lesión y las consecuencias del daño durante la CEC.

En conclusión, se sabe que la respuesta inflamatoria derivada a la CEC puede afectar el glicocáliz y a la célula endotelial. La liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación del complemento lleva a la liberación de mediadores que lesionan directamente la glicocáliz, incrementando la Lesión endotelial, produciendo la liberación de dyndecan-1 y heparán sulfato.

Dentro de las causas que provocan la lesión del glicocáliz endotelial durante la CEC destacan la hipervolemia, los microémbolos sólidos y gaseosos (causando un daño por activación del eje inflamación coagulación, liberando histaminas, aumentando la permeabilidad capilar y el edema), la hipoxemia y lesiones por isquemia-reperfusión[52]

3.6.- Tratamiento y prevención de la LRA-ACC

Primero debemos tener presente que, para disminuir la incidencia de complicaciones como esta, es necesario tener métodos efectivos preventivos y más si como en esta enfermedad, no contamos con evidencia de intervenciones terapéuticas que reviertan el daño.

Por lo que, las estrategias que se consideran actualmente para evitar la LRA como complicación se deben tener en cuenta antes de la cirugía y optimizar el gasto cardiaco, así como evitar agentes nefrotóxicos, es decir, evitar el uso de fármacos como AINES, antibióticos aminoglucósidos y contraste yodado.

Durante la cirugía es necesario proteger el riñón manteniendo la presión de perfusión y el flujo sanguíneo renal; con esto se pretende evitar la PAMs bajas y la sobrecarga de volumen, ya que se ha comprobado que el incremento de la mortalidad y la necesidad de TRR va muy asociada a limitar el tiempo de exposición a la CEC y mantener una perfusión de entre 50 y 70 mmHg. [53], [54]

Existe una asociación entre la presión parcial de oxígeno en la orina, la cual se mide a través de un análisis de gases en sangre arterial o en sangre venosa mixta, la LRA post operatoria y el beneficio potencial de la monitorización renal continua en tiempo real.

También hay evidencias de que el umbral medio de presión parcial de oxígeno urinario de 25 mmHg se asocia con LRA grave y que la relación entre la presión parcial de oxígeno en la orina y el posterior desarrollo de LRA podría ser más una respuesta de exposición acumulativa que un único umbral ya que no hay estudios previos que sugieran un umbral óptimo de mediciones de oxígeno en la orina para dilucidar la asociación entre la presión parcial de oxígeno en la orina y la LRA[55]; esto fue comprobado por un estudio piloto observacional prospectivo de un solo centro, que midió la presión parcial de oxígeno en la orina y el flujo de orina en 91 pacientes que se sometieron a una cirugía cardíaca utilizando un dispositivo novedoso colocado entre el catéter urinario y la bolsa colectora. La presión parcial de oxígeno urinario media en el período posterior al bypass cardiopulmonar fue significativamente menor en los pacientes que posteriormente desarrollaron una LRA que en los que no la desarrollaron. En conclusión, las presiones

parciales de oxígeno urinario bajas después de la CEC pueden estar asociadas con el desarrollo posterior de LRA después de la cirugía cardíaca.[56]

Otra medida que se ha considerado para prevenir el daño renal en la CEC es el uso de un sistema denominado Renalguard® (RG). La teoría del sistema Renalguard® es que mantener un volumen alto de orina previene este tipo de lesiones. El sistema RG fuerza la diuresis a bajas dosis de furosemida durante toda la administración de fluidos intravenosa en tiempo real dependiendo de la salida de orina para prevenir inadvertidamente la caída del volumen plasmático. (0.25-0.5 mg/kg). En un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia del sistema Renalguard® con aquellos que eran manejados según la práctica habitual, se incluyeron 110 pacientes en la cohorte RG y otros 110 en el grupo Plasmalyte. Los resultados mostraron que los pacientes que siguieron el sistema RG redujeron significativamente la incidencia de LRA, comprobando que el uso de este sistema resulta seguro y reproducible. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para confirmar los datos costo-beneficio de la técnica[57].

En todos los estudios se recomienda, que durante el postoperatorio se deben evitar hipovolemias, lesión ventricular aguda, isquemia miocárdica, hemorragia y el taponamiento cardíaca para preservar la correcta perfusión u oxigenación del riñón. Los regímenes adecuados de fluidoterapia, la terapia con agentes vasoactivos y el soporte renal mecánico son los principales tratamientos disponibles para el soporte hemodinámico y renal[58].

Otro aspecto importante es el papel que tiene el glicocálix a nivel molecular, como antes mencionamos y para evitar su daño, depende mucho de la elección del tipo de la fluidoterapia a utilizar durante el procedimiento. Un estudio comparó tres perfusiones de diferentes fluidos en corazones de cobayas con isquemia; las perfusiones eran HES 6%, solución salina al 0.9% y albúmina al 5%; encontrando que el incremento de la permeabilidad capilar era menor en el grupo albina, al evaluar las muestras por microscopia electrónica[59].

Otro fluido que demostrado su efecto protector en estudios preclínicos es el Ringer Lactato, aunque un ensayo clínico con pacientes en shock hemorrágico se estudiaron marcadores de lesión endotelial (syndecan-1, IL-1 β , IL-10) demostrando que las

estructura y permeabilidad endotelial eran mejor preservadas cuando se utilizaba como fluido de resucitación el plasma fresco en comparación con Ringer Lactato[60].

Terapias como el uso de Sevoflurano, glucocorticoides como la dexametasona o la hidrocortisona, así como el uso de anticoagulantes como la antitrombina o la heparina no han demostrado clínicamente su efecto protector en el glicocalix.[61]–[63]

En conclusión, dentro de las medidas que se toman para evitar el daño en el glicocalix es tener un manejo adecuado de la fluidoterapia a utilizar; todo debe estar encaminado en obtener un estado volémico óptimo ya que esto puede influir en el grado de lesión que ejerza la CEC, y de esta forma evitaremos provocar edema intersticial e hipoperfusión.

3.7.- El papel de la Albumina en el purgado de la CEC

La albúmina es una proteína de 66 kilodalton sintetizada en el hígado, que es responsable del 75 al 80% de la presión oncótica del plasma, con una vida media entorno los 20 días, siendo de alta importancia para el correcto funcionamiento de la barrera vascular y la integridad del glicocálix, que es la base de la permeabilidad vascular y de la homeóstasis de los espacios intracelular e intersticial, en los que la albúmina es un regulador fundamental del paso de líquidos entre los compartimentos según el modelo actual[64], [65].

Como fármaco se obtiene a partir del plasma humano y es utilizada en solución a diferentes concentraciones para uso clínico, siendo ampliamente utilizada en medicina y en el entorno del paciente intervenido de cirugía cardíaca como fluidoterapia por sus propiedades expansivas del plasma con mantenimiento de la presión oncótica, efecto antioxidante[66] y como transportador de moléculas como hormonas, hierro, bilirrubina, ácidos grasos libres, drogas y otros elementos[67], teniendo un amplio espectro de indicaciones. A diferencia de otros coloides como el hidroxietilalmidón su uso se ha asociado a escasos efectos negativos[68].

Su empleo para el cebado del circuito de la circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca ha sido comúnmente utilizado, en primer lugar, por la capacidad de formación

de una capa sobre la superficie del circuito, protegiendo a la sangre del contacto directo con la superficie de este que puede provocar la desnaturalización de proteínas, activación de la cascada del complemento, liberación de mediadores de la inflamación y activación plaquetaria[69], [70]. En segundo lugar, el uso de albúmina en el cebado del circuito puede atenuar la caída de la presión oncótica por efecto dilucional durante el periodo de CEC, efecto que puede provocar edema en los diferentes órganos con la consiguiente lesión[71].

En un metaanálisis acerca del uso de la albúmina en el cebado de la CEC realizado en el año 2004, se obtuvo como conclusión que el cebado con albúmina preservaba el recuento de plaquetas mejor que el cebado de la CEC con cristaloides, conservaba mejor la presión oncótica, influenciaba favorablemente en el balance de fluidos (menor requerimiento de estos) y la ganancia de peso postoperatoria, asociándose también a un menor uso de coloides[26].

Estos últimos estudios han demostrado datos significativos e interesantes en relación con la hipoalbuminemia en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, evidenciándose que la hipoalbuminemia, tanto preoperatoria como durante el postoperatorio inmediato, supone un factor de riesgo independiente de alteración de la función renal asociado a mal pronóstico en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC[72], asimismo, el hecho de tratar con albúmina al 20% durante el periodo transcurrido entre la inducción anestésica y la cirugía a los pacientes que presentan hipoalbuminemia con tasa de filtrado glomerular (TFG) normal preoperatoria, se asocia a un incremento del volumen de diuresis y a una reducción del riesgo de lesión renal aguda que pasa de un 26% en el grupo Plasmalyte a un 13,7% en el grupo tratado con albúmina en la cirugía cardíaca de revascularización coronaria sin CEC, según Lee et al[73]

Dada la evidencia creciente de que el uso de la albúmina puede disminuir la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con hipoalbuminemia intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC, de que la mayoría de los pacientes presentan hipoalbuminemia tras la CEC, unido al hecho de la elevada incidencia de LRA durante el periodo postoperatorio inmediato y a las propiedades ampliamente estudiadas de la albúmina, nuestro interés

se centra en investigar el uso de la albúmina para los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con CEC, utilizándola para el purgado del circuito, ya que este periodo supone, como se ha descrito anteriormente, una injuria renal perfectamente delimitada en el tiempo y claramente asociada a una importante incidencia de lesión renal aguda, debido a mecanismos de lesión que en parte podrían ser amortiguados mediante el uso de la albúmina, como consecuencia de las propiedades de ésta.

3.8.- Farmacoeconomía

Actualmente, los recursos que pueden ser destinados al gasto en nuevas terapias dentro del ámbito hospitalario son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo y priorizar en la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas.

La farmacoeconomía es la rama de la farmacología que busca conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado para tratar las distintas enfermedades, y, por lo tanto, nos ayudarán a determinar que opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria[74].

Para realizar estas evaluaciones se utilizan distintos tipos de estudios farmacoeconómicos, como lo son el análisis de coste-beneficio, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de minimización de costes y estudios de coste de la enfermedad; pudiendo realizarse a través de diseños prospectivos (acompañando a ensayos clínicos y estudios observacionales), retrospectivos o predictivos (a través de modelos farmacoeconómicos), e integrándose en las diferentes fases del desarrollo clínico de los medicamentos[75].

La información que proporcionan los estudios de farmacoeconomía es indispensable para integrar nuevas terapias dentro del sistema nacional sanitario, así como para la financiación pública de los nuevos medicamentos, es decir, que se lleguen a utilizar rutinariamente medicamentos con una mejor relación coste/efectividad tanto en Atención Primaria como en Asistencia Hospitalaria[76].

Los estudios farmacoeconómicos (EF) permiten dilucidar cuál va a ser la relación coste/efectividad de las alternativas terapéuticas farmacológicas existentes en el mercado para tratar las distintas enfermedades, lo que nos va a ayudar a la hora de tener que decidir qué medicamentos deberían ser empleados de forma rutinaria en la práctica médica diaria. En este sentido, proporcionan información complementaria a la eficacia, seguridad y calidad que nos proporcionan los programas de investigación clínica [77].

Es necesario especificar que los medicamentos eficientes no tienen por qué ser los más baratos, ni los más eficaces, sino que será necesario considerar conjuntamente los costes generados con los beneficios terapéuticos conseguidos para poder determinar qué alternativa es la más eficiente de todas las disponibles.

Por otra parte, hay que considerar al medicamento en relación con una enfermedad concreta, en un grupo de pacientes específico y donde exista un abanico de opciones terapéuticas existentes para su tratamiento, si se quiere definir su eficiencia. De esta manera, un medicamento puede ser eficiente en el tratamiento de una determinada patología en un grupo concreto de pacientes y cuando se compara con las alternativas terapéuticas existentes en ese momento, pero pudiera no ser eficiente para tratar otra enfermedad, en otro subgrupo de pacientes y cuando se comparase con otras posibles intervenciones terapéuticas.

Además, a la hora de evaluar la eficiencia de un medicamento, es necesario no considerar como recursos empleados sólo el coste de su adquisición, sino que será imprescindible tener en cuenta otros costes potencialmente evitados por su administración (días de hospitalización, medicación concomitante, tratamientos de efectos adversos, pruebas complementarias efectuadas, analíticas realizadas, días de baja laboral evitados, etc.).

Los recursos destinados al cuidado sanitario son limitados en todos los países industrializados, dado que las necesidades sanitarias de la población crecen a una velocidad mayor de lo que lo hacen los recursos disponibles. Esto es debido, básicamente, a un envejecimiento de la población (se sabe que la población anciana consume entre 4-5 veces más recursos que los jóvenes), a la práctica en los últimos

tiempos de una medicina más agresiva (y, a la vez más defensiva), al desarrollo de nuevas tecnologías médicas más eficaces y, también, más caras, a la existencia de tratamientos que cronifican enfermedades (con lo cual los tratamientos van a ser necesarios por largos periodos de tiempo), y a una mayor demanda y acceso de la población a la atención sanitaria. Por estas razones, en el presente (y sobre todo en un futuro inmediato) se hace imprescindible racionalizar y priorizar la asignación de los recursos disponibles.

Para el diseño y elaboración de los EF existen diferentes opciones metodológicas, pudiéndose emplear análisis retrospectivos, prospectivos o predictivos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes[76].

En esta tesis se llevó a cabo un análisis prospectivo, al partir de un ensayo clínico (EC) y una de las ventajas de utilizar este tipo de estudios es que se considera una de las metodologías con mayor fiabilidad, validez interna, credibilidad y relevancia para los agentes decisores. Además, incluir los EF en los protocolos de EC, no suponen un gasto excesivo, ni tampoco un exceso de trabajo adicional a los investigadores; no obstante, requieren ser minuciosos en la recogida de datos para dar más fiabilidad a los resultados [76]. Debería individualizarse en cada EC la incorporación de un EF, ya que si bien es cierto que hay que realizar un esfuerzo extra que va a suponer su ejecución, análisis e interpretación; posteriormente, dichos resultados ya nos aportarán una serie de datos farmacoeconómico de gran valor[78].

Dentro de los términos farmacológicos se encuentra la eficacia, efectividad y eficiencia de un medicamento, los cuales se definen así:

- **Eficacia:** se refiere a su capacidad para producir el efecto terapéutico deseado en un paciente. En otras palabras, se trata de la capacidad del medicamento para lograr el objetivo de tratar o prevenir una enfermedad, reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, entre otros. La eficacia de un medicamento se establece a través de estudios clínicos que evalúan su efectividad en condiciones controladas y bajo supervisión médica. Estos estudios pueden involucrar a un grupo de pacientes que reciben el medicamento y a otro grupo que recibe un

placebo o un tratamiento de comparación, y se miden los resultados en términos de mejora en los síntomas, reducción de la enfermedad o de la mortalidad.

- **Efectividad:** se define como la capacidad del medicamento para producir el efecto terapéutico deseado en condiciones reales de uso en la población general. En otras palabras, se trata de la medida en la que el medicamento logra su objetivo de tratar o prevenir una enfermedad, reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente, y/o prevenir la mortalidad en la población en general. La efectividad de un medicamento puede diferir de su eficacia, que se mide en estudios clínicos controlados y supervisados, ya que, en la práctica clínica, el uso del medicamento puede estar influenciado por factores como la adherencia del paciente al tratamiento, la presencia de comorbilidades, la variabilidad en la calidad del tratamiento, entre otros.
- **Eficiencia:** se refiere a la relación entre los recursos utilizados para producir un efecto terapéutico y el resultado obtenido. En otras palabras, se trata de la capacidad del medicamento para lograr su efecto terapéutico deseado con la menor cantidad posible de recursos, como tiempo, dinero y materiales. La eficiencia de un medicamento puede verse influenciada por varios factores, como la dosis, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, la vía de administración, el costo del medicamento, la facilidad de uso, la disponibilidad en el mercado, entre otros.

Uno de los principales problemas de incluir un EF en un protocolo de EC, es que la población incluida en los EC no es una representación del conjunto de la población, y que por lo tanto van a tener poca validez externa y generalidad al conjunto de la población. Además, en la mayoría de los EC se mide la eficacia y casi nunca la eficiencia, y no está claro cuál debería ser la mejor manera de recoger el consumo de recursos durante su desarrollo[76], [79], [80].

Para intentar obviar estos problemas, se ha preconizado el diseño de EC pragmáticos (o naturalísticos), con criterios de inclusión muy laxos que intenten recordar las condiciones de uso habituales del medicamento, con pacientes reales y problemas

habituales[79], [81], y es de esperar que en un futuro aumente el número de diseños con estas características.

En los últimos años se ha agudizado el problema de la limitación de recursos para poder destinar al cuidado sanitario (y específicamente al gasto farmacéutico), lo que ha obligado a tener que priorizar su consumo de forma racional y equitativa. A la hora de decidir qué medicamentos financiar con cargo público, será necesario conocer la eficiencia de las diferentes opciones existentes, conjuntamente con su eficacia y seguridad[82].

Los medicamentos con una mejor relación coste-efectividad van a ayudar a controlar, e incluso a disminuir el gasto sanitario global, constituyendo una inversión rentable para el SNS. En muchas ocasiones, nos van a permitir poder reducir el gasto sanitario de diferentes capítulos, como el destinado a la asistencia especializada (al acortar el número de días de estancia hospitalaria y al disminuir el número de pruebas y exámenes complementarios, etc.), a la Atención Primaria (al reducir el número de consultas y las peticiones de analítica y otras pruebas complementarias), e incluso en asistencia socio-sanitaria (al reducir la necesidad de institucionalizar a pacientes o al disminuir la necesidad de cuidados informales de los pacientes en su domicilio). Por todas estas razones, los medicamentos eficientes son alternativas económicamente rentables para el SNS[82].

Los EF nos van a proporcionar información sobre la eficiencia de las alternativas terapéuticas utilizables para tratar las diferentes enfermedades, siendo un instrumento de ayuda en la toma de decisión sobre la asignación y redistribución de los recursos destinados al capítulo de gasto farmacéutico [83].

La situación en nuestro país, inexorablemente, camina hacia escenarios y requisitos donde la búsqueda de la eficiencia de los nuevos medicamentos sea un actividad prioritaria, y donde, por lo tanto, los EF tendrán un peso específico muy importante a la hora de decidir la financiación de los nuevos medicamentos y de priorizar en qué alternativas terapéuticas gastar el presupuesto destinado al capítulo de medicamentos.

3.8.1.- Análisis económicos

- Selección del tipo de análisis

Dada la ausencia de estudios que evalúen la relación coste-efectividad del uso de albúmina en el cebado de la CEC en la cirugía cardíaca, en comparación con la alternativa habitual, es de gran importancia evaluar el impacto farmacoeconómico de ambas opciones de tratamiento a través de la realización de análisis que se ajusten a los datos de eficacia obtenidos.

A continuación, se describen los análisis farmacoeconómicos de manera detallada, así como las herramientas necesarias para llevarlos a cabo:

Análisis coste-efectividad

En esta clase de análisis, los resultados clínicos de las opciones evaluadas se van a medir en unidades físicas (años de vida ganados.), y los costes en unidades monetarias. Este tipo de análisis farmacoeconómico es el que más se emplea en el área sanitaria, aunque sólo nos sirve para comparar alternativas en las que los resultados clínicos evaluados se expresen en las mismas unidades físicas, esto es, fármacos del mismo grupo terapéutico; que en este caso serán ambas soluciones de purgado en la CEC.

Para realizar el análisis coste efectividad se compararán los costes medios asociados a las intervenciones en estudio con los resultados incrementales sobre la medida de efectividad medida en unidades naturales.

Análisis coste-utilidad

La medida que usualmente se emplea en estos análisis son los años de vida ajustados por calidad, los cuales están basados en enlazar cantidad y calidad de vida, esta última medida a través de la preferencia o utilidad de los pacientes sobre los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. Para medir la utilidad, se emplean escalas de salud que van desde el valor 1 (salud ideal) hasta el 0 (muerte), existiendo incluso

valores negativos que corresponden a los estados de salud que el paciente considera como peores que la propia muerte.

Los medicamentos con una mejor relación coste-efectividad van a ayudar a controlar, e incluso a disminuir el gasto sanitario global, constituyendo una inversión rentable para el Sistema Nacional de Salud (SNS). En muchas ocasiones, nos van a permitir poder reducir el gasto sanitario de diferentes capítulos, como el destinado a la asistencia especializada (al acortar el número de días de estancia hospitalaria y al disminuir el número de pruebas y exámenes complementarios, etc.), a la Atención Primaria (al reducir el número de consultas y las peticiones de analítica y otras pruebas complementarias), e incluso en asistencia socio-sanitaria (al reducir la necesidad de institucionalizar a pacientes o al disminuir la necesidad de cuidados informales de los pacientes en su domicilio). Por todas estas razones, los medicamentos eficientes son alternativas económicamente rentables para el SNS.

Los estudios farmacoeconómicos nos van a proporcionar información sobre la eficiencia de las alternativas terapéuticas utilizables para tratar las diferentes enfermedades, siendo un instrumento de ayuda en la toma de decisión sobre la asignación y redistribución de los recursos destinados al gasto farmacéutico.

Para realizar el análisis coste-utilidad se analizarán las siguientes variables: Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida a través del EQ-5D-5L; número de años de vida ajustados por calidad (AVACs) ganados durante 1 año; Coste por AVAC calculado de forma incremental (Δ coste/ Δ AVACs).

Los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), es una unidad de medida de utilidad, entendida como los años ganados con calidad, producidos o evitados, combinados con los años ganados perdidos de vida, respecto a un determinado estado de salud, generando una expectativa de vida de los años que le quedan al individuo, dado por un valor relativo que debe ser constante, que dependerá de las características del paciente[84].

Los AVAC perdidos por una enfermedad común son los Años de Vida Ajustados por Calidad donde se han empleado índices de utilidad de la Calidad de Vida relacionada con

la Salud (CVRS), que permite identificarla como única unidad que sintetiza el cambio y el tiempo de duración respecto a las afecciones de salud, mide la cantidad y la calidad de vida asociada al estado de salud, donde se expone una formula basada en los años de vida, en un estado de salud determinado, por el índice de utilidad de la calidad de vida respecto a la salud perfecta que está cuantificada por debajo de un AVAC. Es de allí que la calidad de vida respecto a la salud perdida siempre esta expresada en AVAC[77], [85].

Para medir la cantidad de vida y la calidad de vida hay que asociarlo al estado de salud, utilizando los datos de los años de vida, por el estado de salud determinado, por el índice de utilidad de CVRS asociado a este estado. Así pues, la calificación menor a uno en AVAC es igual a un año de vida del individuo saludable. La CVRS perdida al expresarlo en AVAC toma los casos de enfermedad registrados, por los días de duración de la enfermedad, por la reducción del índice de utilidad asociada a la CVRS debida al padecimiento de la enfermedad, dividido en los días del año (365) igual a los AVAC perdidos.

El EQ-5D es un cuestionario adecuado para la estimación de la CVRS, en enfermedades cortas, con el inconveniente de no detectar los cambios del transcurso de la enfermedad, esto se controló, con la aplicación de la segunda parte de la prueba a la misma población[86], [87].

El EQ-5D, desarrollado por el Grupo EuroQol (www.euroqol.org), es un instrumento genérico y estandarizado elaborado para describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Genérico, porque no hace referencia a ninguna enfermedad específica. Estandarizado, porque con este instrumento se pretende valorar un conjunto estandarizado de estados de salud. El propósito original del EQ-5D es generar un índice cardinal de salud, lo cual tiene un considerable potencial para su uso en evaluación económica. Este índice ha sido recomendado para ser utilizado en análisis coste-utilidad de tecnologías sanitarias por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, <http://www.nice.org.uk/>). Además, el EQ-5D ha probado su utilidad como medida de salud de la población, pudiendo mostrar las diferencias entre comunidades o grupos de población de diferentes características socioeconómicas, tanto de los estados de salud como de la valoración que los individuos hacen de esos

estados de salud. La inclusión del EQ-5D en este estudio posibilita estas aplicaciones al permitir contar con una norma de referencia de la percepción de la salud de la población general[87].

Análisis de minimización de costes

En esta clase de estudios se comparan los costes de 2 o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquélla que presente un menor coste global. Antes de aplicar este tipo de estudio, será necesario poder asegurar con total fiabilidad que la eficacia/efectividad de las opciones comparadas es exactamente equivalente, bien a través de ensayos clínicos controlados o bien con un metaanálisis de estudios ya realizados, con tal que hayan sido efectuados con una correcta metodología que ofrezca garantías de precisión y validez.

4. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

La relación de la administración de albúmina con la lesión renal aguda en cirugía cardíaca fue por primera vez confirmada por un estudio observacional retrospectivo en 2014. La cohorte incluyó 984 pacientes con un TFG basal de 72 ± 19 mL/min/1.73 m². La incidencia de IRA fue del 5.3% según el riesgo RIFLE (Riesgo, lesión, falla, pérdida y enfermedad renal terminal) y del 12% según el criterio de AKIN[88].

En 2016, un estudio prospectivo, aleatorizado, de brazo paralelo, doble ciego, 220 pacientes con suero preoperatorio niveles de albúmina inferiores a 4.0 g / dl se administraron 100, 200 o 300 ml de albúmina humana al 20% de acuerdo con el preoperatorio nivel de albúmina sérica (3.5 a 3.9, 3.0 a 3.4, o menos de 3.0 g / dl, respectivamente) o con un volumen igual de solución salina antes de la cirugía,; en este estudio se demostró que la administración de albúmina exógena al 20% inmediatamente antes de la cirugía aumenta la producción de orina durante la cirugía y reduce el riesgo de IRA después de la cirugía de derivación de la arteria coronaria sin bomba en pacientes con un nivel preoperatorio de albúmina sérica de menos de 4.0 g / dl[73].

En 2018 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo sobre la asociación entre la administración de albúmina y la supervivencia en cirugía cardíaca. Este estudio observacional incluyó 6.188 pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca bajo CEC, que incluía procedimientos valvulares o coronarios entre enero de 2001 y marzo del 2013. Se incluyeron 1197 para la cohorte de cristaloides y 4991 para la cohorte de albúmina. Para poder tener una población homogénea y comparable se realizó un cálculo de la puntuación de propensión y la realización de una coincidencia 1:1, el cual resultó en seleccionar una población de estudio de 2190 pacientes evaluables, en donde 1095 pacientes pertenecían al brazo que recibió una solución de albúmina al 5 % y la otra mitad con terapia con cristaloides. En la cohorte se observó que el uso de albúmina preoperatorio al 5% se asoció con un menor riesgo de mortalidad hospitalaria (odds ratio [OR], 0.5; intervalo de confianza [IC] del 95, 0.3 a 0.9; $p=0.02$) y menores tasas de reingreso por todas las causas (OR, 0.7; 98.3% CI. 0.5 a 0.9; $p<0.01$). La terapia con albúmina no se asoció con diferencias en la morbilidad mayor general (OR, 0.9; IC del 98.3%, 0.7 a 1.2; $p= 0.53$) en comparación con la terapia con soluciones cristaloides. Hubo un importante riesgo de IRA dependiente de la dosis asociado con la administración de albúmina, que también fue paralelo a una mayor prevalencia de factores de riesgo concomitantes para la IRA. Estos resultados justifican más estudios para examinar la recepción de líquidos, incluida la albúmina al 5% en poblaciones quirúrgicas mediante ensayos controlados aleatorios. Además, reveló que el uso perioperatorio de albúmina al 5% se le asociaba a un descenso significativo de la mortalidad a los 30 días al compararlo con la administración de cristaloides como único tipo de fluidoterapia en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC[89].

Un ejemplo de comparación con otros fármacos es el metaanálisis publicado por Lin Wei et al en 2021, buscaba comparar el uso de albúmina y hidroxietilalmidón como fluidoterapia durante la cirugía cardíaca. En este análisis se incluyeron 10 estudios con un total de 1567 pacientes. Los resultados revelaron que en ambas terapias no hubo diferencias significativas sobre el volumen plasmático, pero en el grupo albúmina había más pérdidas de sangre; sin embargo no hubo diferencias significativas en el número de transfusiones realizadas en ambos grupos. Además, no se observaron diferencias en

las variables de seguridad, estancia hospitalaria, incidencia de Lesión renal aguda y mortalidad[90].

En 2021, Fumitaka Yanase et al. publicó un estudio observacional que comparó el efecto de la albumina y cristaloides como fluidoterapia en forma de bolus sobre el efecto hemodinámico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca; en este ensayo se evaluaron dos soluciones de albumina, al 4% y al 20%, comparándolo con cristaloides, Plasmalyte. En este análisis se incluyeron 120 pacientes, de los cuales recibieron 500 mL de fluidoterapia en forma de bolus de cristaloides, 500mL con albumina al 4% o 100 mL de albumina al 20%. Los resultados revelaron que inmediatamente después de la administración, No hubo efecto de grupo o interacción para los cambios en el índice cardíaco, a pesar de la gran diferencia de volumen administrada. Sin embargo, sí que hubo interacciones de grupos de tiempo para los cambios de presión arterial media, de modo que la cristaloides tuvo una reducción de presión arterial media más rápida que el 4 % ($p < 0,001$) o Albúmina al 20% ($p < 0,001$). Además, los pacientes tratados con cristaloides mostraron una disminución más rápida en la presión venosa central, la presión de perfusión que los dos grupos. Finalmente, la albúmina al 20% atenuó la caída de temperatura inducida por la administración en bolus. Con este estudio se concluye que el efecto de la administración de cristaloides en bolus se dispara más rápido que el de la albumina al 4 o 20%[91].

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se han demostrado datos significativos e interesantes en relación con la hipoalbuminemia en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, evidenciándose que la hipoalbuminemia, tanto preoperatoria como durante el postoperatorio inmediato, supone un factor de riesgo independiente de la alteración de la función renal asociada a mal pronóstico en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC[72].

Por lo que, dada la evidencia creciente de que el uso de la albúmina puede disminuir la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con hipoalbuminemia intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC, de que la mayoría de los pacientes presentan hipoalbuminemia

tras la CEC, y que existe una elevada incidencia de LRA durante el periodo postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC y a las propiedades de la albúmina, el interés de este estudio se centrara en investigar el impacto a nivel de coste-efectividad y coste-utilidad del uso de albumina en el purgado del circuito en pacientes intervenidos con cirugía cardiaca con CEC.

5. HIPÓTESIS

La utilización de albúmina en el purgado del circuito en pacientes intervenidos con cirugía cardiaca con circulación extracorpórea será una práctica con mejor relación coste-efectividad y coste-utilidad en comparación con la alternativa habitual.

6. OBJETIVOS

- Objetivo principal

Evaluar la relación coste-efectividad y coste-utilidad de la utilización de albúmina humana en el purgado del circuito en pacientes intervenidos con cirugía cardiaca con CEC en comparación con la alternativa habitual en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- Objetivo secundario

Identificar y cuantificar los diversos costes asociados al desarrollo de LRA-ACC.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1.-Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos, unicéntrico.

El ensayo se realizó en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y fue aprobado por el CEIm (25-10-2017) y la AEMPS en 27-11-2017. Antes de iniciar el estudio todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Primer enmienda de protocolo realizada el 10 de mayo de 2018. Aprobada por CEIm y AEMPS el 21 de julio de 2018.

Los datos del ensayo son los siguientes:

Título: INFLUENCIA DE LA ALBÚMINA EN EL DESARROLLO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A LA CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Código de protocolo: IIBSP-ALB-2017-72

Número EudraCT: 2017-003027-30

7.2.-Población de estudio y Tamaño de la muestra

La población en estudio fue constituida por los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca mediante circulación extracorpórea de forma programada. Los sujetos fueron seleccionados a partir de la lista quirúrgica de forma consecutiva.

- Criterios de inclusión: Pacientes adultos (>18 años) programados para cirugía cardiaca mediante CEC, que presenten TFG mayor o igual a 60 y fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior o igual al 40%.
- Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio los pacientes que no cumplieron criterios de inclusión y aquellos con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina humana, así como los que hayan recibido contraste yodado durante los 7 días anteriores a la intervención y las mujeres embarazadas.

Tamaño de la muestra

En el cálculo del tamaño muestral de este estudio, se planificó reclutar un total de 250 pacientes, divididos de manera equitativa entre los dos grupos (125 casos/grupo). Para establecer este número, se tuvo en cuenta una suposición de una incidencia aproximada del 36% de lesiones renales en el grupo clásico, en comparación con el 20% en el grupo de albúmina. Esta diferencia representaba una reducción clínicamente relevante y se basó en datos previos del estudio.

Además, se asignó un valor de error tipo I del 5% ($\alpha=0.05$) y un valor de error tipo II del 20% ($\beta=0.80$). Estos valores fueron utilizados en el cálculo del tamaño de la muestra para asegurar que el estudio tuviera una probabilidad aceptable de detectar diferencias significativas entre los grupos, minimizando tanto los falsos positivos como los falsos negativos.

7.3.-Tratamientos del estudio

Actualmente se tiene protocolizado en nuestro Hospital el uso de Viaflo Plasmalyte© en el purgado de la CEC en la Cirugía cardiaca, debido a la baja incidencia de reacciones adversas, debido a la compatibilidad con el plasma humano, y a su bajo costo.

Tradicionalmente se han empleado las soluciones coloides junto a los cristaloides para el purgado de la CEC con el objetivo de mantener, en la medida de lo posible, la presión oncótica durante este periodo, siendo de uso generalizado hasta hace unos pocos años, cuando se evidenció que el uso de determinados coloides sintéticos ampliamente utilizados en medicina (hidroxietil-almidón) empeoraban la función renal e incrementaban la necesidad de diálisis[92], poco tiempo después comenzó a emerger un interés renovado por el uso de la albúmina como coloide en aquellas situaciones donde se había dejado de utilizar en favor de los coloides sintéticos, siendo numerosos los estudios recientes que muestran interés en la evidencia de la utilización de la albúmina en diferentes contextos y en concreto en el paciente intervenido de cirugía cardiaca[26], pero hasta la fecha, no hay estudios que demuestren la relación entre el uso de albúmina en el periodo de injuria renal durante la CEC y su repercusión sobre la función renal en el postoperatorio.

Fármaco Experimental: Albúmina

Composición cuali y cuantitativa: Albúmina humana venosa 20%, solución con 200 g de plasma-proteínas/l, de las cuales al menos un 95% es albúmina.

Excipientes: Caprilato sódico, N-acetil triptófano sódico y agua para inyección, contiene 14,4 mmol (337 mg) de sodio por cada 100 ml.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión intravenosa. Solución transparente o ligeramente opalescente.

Dosis y vía de administración: Albúmina humana 20% (envases con 100cc) administrada en el cebado del circuito de la circulación extracorpórea en cantidad suficiente para alcanzar un 4% de la concentración del volumen total de cebado.

Fármaco Control: Viaflo Plasmalyte© 148

Composición cuali y cuantitativa: Cloruro sódico: 5,26 g/l, Cloruro potásico 0,37 g/l, Cloruro magnésico hexaedrito: 0,30g/l, Acetato sódico trihidrato: 3,68 g/l, Gluconato sódico: 5,02 g/l.

Excipientes: Agua para preparaciones inyectables, Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

Forma farmacéutica: Solución para perfusión. Solución transparente, sin partículas visibles. Osmolaridad: 295 mOsm/l (aprox.) pH: aprox. 7,4 (de 6,5 a 8,0).

Dosis y vía de administración: Según edad, peso, estado clínico y biológico del paciente y tratamiento concomitante. La dosis recomendada para adultos, ancianos y adolescentes es de 500 ml a 3 litros/24 horas.

El enmascaramiento no fue necesario debido a que en la preparación del cebado del circuito de CEC se contempló un equipo de enfermería no cegado para llevar a cabo este proceso.

Preparación del líquido de la CEC

En el presente estudio, el volumen total de purgado estuvo relacionado con el tamaño del oxigenador. Existen dos tamaños y se utilizan en función de la capacidad pulmonar; se tiene el oxigenador 8lpm (purgado con 1200 mL y el de 6lpm (purgado con 1000 cc).

La solución en el grupo Plasmalyte se preparó exclusivamente con Plasmalyte.

El purgado en el grupo Albúmina se preparó de la siguiente forma:

- Oxigenador 6lpm: 800 cc Plasmalyte y 200 mL de solución de albumina al 20%
- Oxigenador 8lpm: 960 cc Plasmalyte y 240 mL de solución de albúmina al 20%

7.4.- Desarrollo del ensayo clínico

Se planteó una duración del reclutamiento de un año; incluyendo a pacientes programados a cirugía cardiaca bajo CEC que cumplieran los criterios de inclusión y que accedieron a dar su consentimiento para participar en el ensayo.

La inclusión de pacientes se realizaba durante la visita preanestésica, una vez se comprobaban los criterios de inclusión, se explicaba y se les proponía participar en el estudio y en caso de aceptación se procedía a consentir su participación.

Las analíticas basales del screening eran parte de la práctica clínica habitual e incluía análisis hematológicos, de coagulación y bioquímica sérica; los parámetros de especial atención eran la Albumina y creatinina sérica, así como el cálculo de la tasa de filtrado glomerular determinada por el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology (CDK-EPI)

La aleatorización se llevó a cabo el día de la cirugía, antes de ingresar a quirófano, para así asignar uno de los dos cebados del circuito de la CEC. El grupo Plasmalyte fue asignado al tratamiento utilizado en la práctica clínica habitual, Plasmalyte y, en el grupo Albúmina se añadía una solución de Plasmalyte/Albúmina al 20%. La cirugía siguió los protocolos del hospital para cirugía cardiaca bajo CEC.

Tras la cirugía se realizó un seguimiento durante los primeros 5 días postoperatorios para analizar la incidencia de Lesión renal aguda asociada a cirugía cardiaca (LRA-ACC) según los criterios de la escala KDIGO, así como un seguimiento al mes y al año para análisis de calidad de vida y mortalidad.

De acuerdo con la literatura, el efecto de la LRA-ACC puede desarrollarse en los primeros 5 días post operatorios, de esta forma se observaría claramente el efecto de la eficacia del uso de albúmina en el purgado de la CEC[73].

El seguimiento farmacoeconómico fue de 1 año, registrando las complicaciones relacionadas con la cirugía o la LRA-ACC, la supervivencia; con esto finalizando la participación del paciente en el estudio.

El desarrollo del ensayo clínico se llevó de la siguiente manera:

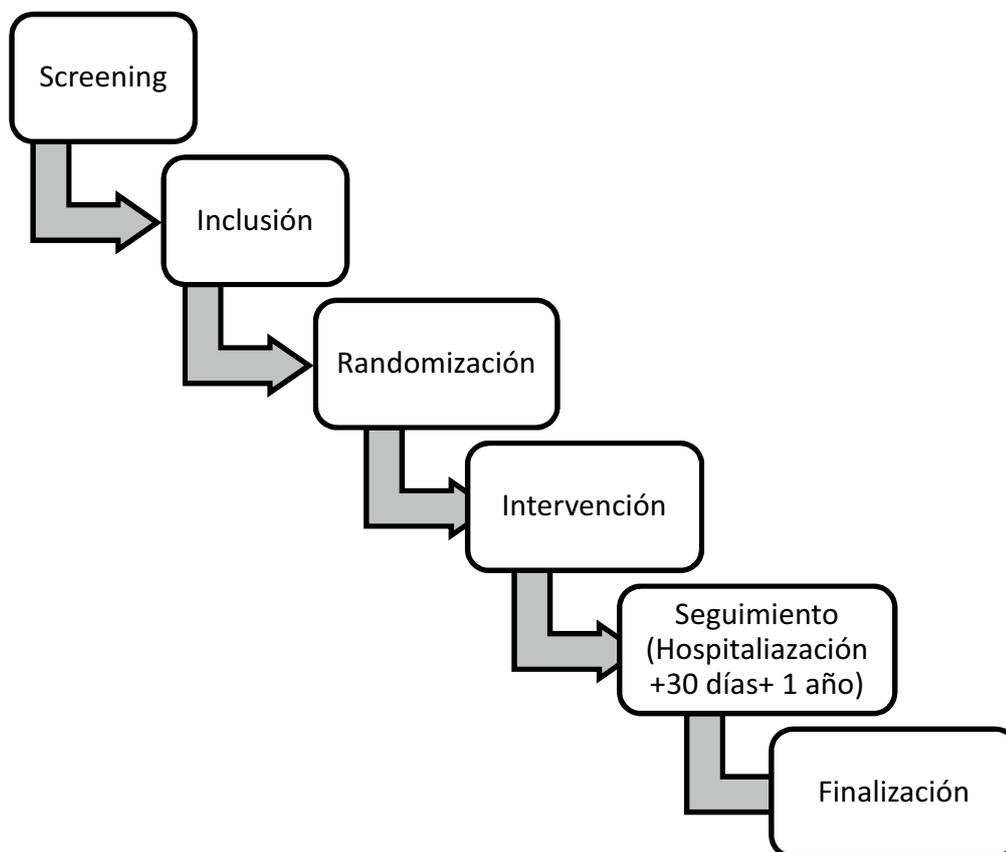


Figura 4. Diagrama de flujo del desarrollo del ensayo clínico

- Screening

Se realizó la visita de screening de manera simultánea en la visita preoperatoria de cirugía cardiaca con CEC por el anestesista. En dicha visita se evaluaba al paciente para verificar que cumplía con criterios de inclusión.

- Inclusión

Durante la visita de screening, aquellos pacientes que cumplían criterios y firmaban consentimiento, eran incluidos en el estudio. Dentro de esta visita se recogieron datos demográficos y se les aplicó el cuestionario de calidad de vida basal.

Se registró la analítica preoperatoria, que contempló estudio de hemograma, coagulación y bioquímica sérica con determinación de albúmina, creatinina plasmática y tasa de filtrado glomerular.

- Randomización

Previo a la intervención, el paciente era aleatorizado, dicho procedimiento era realizado por las enfermeras percusionistas; las cuales no estaban cegadas.

Se generó una tabla para la asignación aleatoria de cada paciente por bloques a través del programa estadístico SPSS V26.

El motivo de realizarlo por bloques era para no desbalancear el estudio en caso de finalización prematura.

- Intervención

El purgado del grupo Plasmalyte se realizó, siguiendo el protocolo establecido para cirugía cardíaca con CEC, con solución cristaloide (suero Plasmalyte). Para el grupo Albúmina, se añadió, a la solución de Plasmalyte, albúmina humana al 20% en cantidad suficiente para conseguir una concentración de esta de un 4%.

- Postoperatorio-UCI

Como parte del objetivo principal del ensayo clínico, se realizó un seguimiento de seguridad de los pacientes, que incluía determinación de hemoglobina, albúmina y creatinina cada 24 horas. Se registró el tiempo de estancia en UCI y las complicaciones que se desarrollaron durante este periodo, así como pruebas y medicamentos utilizados.

- Postoperatorio- Hospitalización convencional

Durante la hospitalización habitual se registró: la cantidad de sangrado, necesidad de transfusión de hemoderivados, necesidad de fármacos vasoactivos e inotrópicos, administración de antibióticos nefrotóxicos (betalactámicos y aminoglucósidos), administración de contraste yodado y peso corporal. Al igual que en la UCI, se registraron los días de estancia de hospitalización convencional, complicaciones, medicamentos y pruebas utilizadas.

Pasado un mes de la cirugía se registró la supervivencia o mortalidad de los pacientes, así como un segundo cuestionario de calidad de vida para comparar con la referencia previa a la cirugía.

- Finalización de estudio

Por último, tras el año de la cirugía se registró el último seguimiento del paciente vía telefónica con datos de seguridad y la calidad de vida.

7.5.- Racionalización de las variables

Las variables que se han recogido en el presente estudio se basan en las utilizadas en un estudio realizado en 2013, que evaluó los costos asociados a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; donde se justifican las complicaciones postoperatorias y los valores finales de los recursos consumidos de acuerdo con la práctica habitual en España[93].

Las variables clínicas incluyeron características de los pacientes, como el euroscore[94], la edad, el peso, y la altura, la incidencia de LRA-ACC y la incidencia de complicaciones postoperatorias.

Las **variables económicas** fueron definidas como los costos directos asociados la intervención y sus complicaciones:

- Estancia hospitalaria: estancia en UCI (unidad de cuidados intensivos), estancia en hospitalización convencional.
- Pruebas diagnósticas:
 - Pruebas bioquímicas o hematológicas: Hemogramas, analíticas bioquímicas de rutina, pruebas de coagulación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), factor VIIIa recombinante activado (rFVIIIa), complejo de protrombina (PTC), tiempo de protrombina (PTT).
 - Pruebas radiológicas o de imagen: tomografía computarizada (TAC), ecocardiografía, electroencefalografía (EEG), imagen de perfusión

- miocárdica (MPI), resonancia magnética nuclear (RMN), radiografías (RX).
- Otros: Electrocardiogramas (EGC), Análisis de gases arteriales.
- Tratamientos farmacológicos, que se clasificaron según complicación que desarrollaron los pacientes:
 - Lesión renal aguda (LRA): furosemida.
 - Infarto agudo de miocardio (IAM): nitroglicerina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina de bajo peso molecular/enoxaparina, bisoprolol, furosemida, amiodarona, atorvastatina y amlodipino
 - Enfermedad Arterial periférica (EAP): clopidogrel, heparina, atorvastatina o simvastatina, IEECAS o ARA-II (enalapril, lisinopril, losartan y valsartan) y betabloqueantes (bisoprolol y atenolol).
 - Sepsis: ciprofloxacino, imipenem y ceftriaxona.
 - Tromboembolismo Pulmonar (TEP): dobutamina y heparina.
 - Accidente cerebrovascular (AVC): ácido valproico, fentoina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, amlodipino, nitroglicerina, Warfarina, midazolam y diltiazem.
- Transfusiones de hemoderivados
- Diálisis.
- Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO).
- Re-exploraciones quirúrgicas.

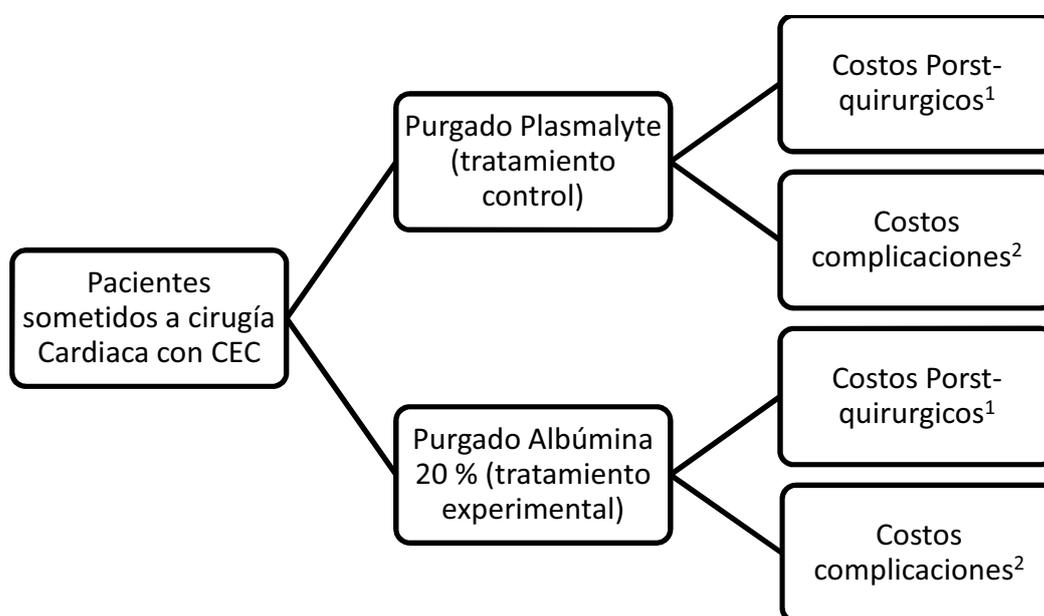
En resumen, las variables incluyen estancia hospitalaria media y las pruebas diagnósticas, procedimientos y tratamientos farmacológicos durante la hospitalización habitual y por complicaciones postoperatorias.

Una vez identificados y cuantificados los recursos consumidos en el manejo de los pacientes (es decir, pruebas, procedimientos, tratamientos y hospitalización), se procedió a la estimación de costes evaluando los cargos, tarifas y precios.

El coste unitario estimado para cada recurso, basado en el Sistema Nacional de Salud español, se obtuvo de fuentes fiables, como las Tarifas del 2018 establecidas para el hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y la base de datos que incluye los cobros de la

asistencia sanitaria de acuerdo con el Diario oficial de Cataluña, resolución SLT/353/2013.

El costo estimado de adquisición de una dosis de cada producto farmacológico se obtuvo del precio de venta del laboratorio más el impuesto al valor agregado porque todos los medicamentos fueron administrados durante la estancia hospitalaria del paciente. Si los medicamentos tenían diferentes presentaciones, se calculó el precio medio de todas las presentaciones disponibles en España. Los precios se obtuvieron de la base de datos del medicamento del Consejo General de Asociaciones Farmacéuticas Españolas.



1. Hospitalización: Estancia en UCI y hospitalización convencional. 2. Complicaciones: LRA; EAP; IAM; AVC; sepsis; TEP; re-exploración quirúrgica, transfusiones.

Figura 5 Diagrama utilizado para estimar el coste medio postoperatorio por paciente sometido a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) según el tratamiento de intervención Unidad de cuidados intensivos.

7.6.- Variables del ensayo

Variable principal del ensayo clínico

La variable principal de efectividad es la incidencia de LRA-ACC, definida según la escala KDIGO, para lo cual se obtuvieron los niveles de creatinina plasmática (mmol/L).

La escala KDIGO estratifica la lesión o fracaso renal agudo como estadio I, II o III utilizando como referencia los niveles de creatinina[15].

	VARIABLES	CREATININA	TFG
Clasificación según KDIGO	Estadio I (Daño renal con TFG normal)	Aumento de $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) de la basal Ó Aumento de ≥ 150 - 200 % ($> 1,5$ - 2 veces) de la basal	≥ 90
	Estadio II (Daño renal con TFG ligeramente disminuida)	Aumento de ≥ 200 - 300 % (>2 -3 veces) de la basal	60-89
	Estadio III (Daño renal ligero a moderado con TFG moderadamente/ gravemente disminuido)	$\geq 300\%$ (> 3 veces) de la basal para una creatinina de ≥ 4 mg/dl (≥ 354 μ mol/l con un incremento agudo mínimo de 0,5 mg/dl (44 μ mol/l)	Moderado: 45-59 Grave:30-40

7.7.- Variables estudio farmacoeconómicas

Costos Directos

Los costes directos se describen a continuación en la siguiente tabla:

Costos directos			
Costo agrupado	Costo específico	Unidades	Precio unitario
Estancia hospitalaria	Hospitalización convencional	días	€ 560.0
	UCI	días	€ 1,783.5
Pruebas bioquímicas y hematológicas	Hemogramas	prueba	€ 86.7
	analíticas bioquímicas de rutina	prueba	€ 32.2
	Pruebas de coagulación	prueba	€ 143.6
	PCR	prueba	€ 80.3
	Factor rVIIa	prueba	€ 86.6
	PTC	prueba	€ 5.0
	PTT	prueba	€ 54.7
	TAC	prueba	€ 329.0

Costos directos			
Costo agrupado	Costo específico	Unidades	Precio unitario
Pruebas radiológicas o de imagen	ecocardiografía	prueba	€ 226.5
	Electroencefalograma	prueba	€ 52.5
	Imagen de perfusión miocárdica	prueba	€ 70.6
	RMN cabeza	prueba	€ 128.4
	RX pecho	prueba	€ 130.2
Otras pruebas	Electrocardiogramas	prueba	€ 285.8
	análisis de gases arteriales	prueba	€ 166.5
Tratamientos farmacológicos	Furosemida	DDD	€ 2.7
	Nitroglicerina	DDD	€ 1.0
	ácido acetilsalicílico	DDD	€ 0.1
	Heparina	DDD	€ 0.2
	Clopidogrel	DDD	€ 1.0
	Ibuprofeno	DDD	€ 0.1
	Amiodarona	DDD	€ 0.1
	Atorvastatina	DDD	€ 0.3
	Simvastatina	DDD	€ 0.2
	Amlodipino	DDD	€ 0.4
	Enalapril	DDD	€ 0.1
	Lisinopril	DDD	€ 0.1
	Lozartan	DDD	€ 0.1
	Valsartan	DDD	€ 0.3
	Bisoprolol	DDD	€ 0.1
	Atenolol	DDD	€ 0.1
	Ciprofloxacino	DDD	€ 0.4
	Imipenem	DDD	€ 3.1
	Ceftriaxona	DDD	€ 2.8
	Dobutamina	DDD	€ 3.6
Noradrenalina	DDD	€ 4.7	
Adrenalina	DDD	€ 4.5	
Otros procedimientos	ECMO	procedimiento	€ 914.0
	Transfusiones	procedimiento	€ 390.9
	reintervención	procedimiento	€ 17,446.6
	Hemodiálisis	procedimiento	€ 3,974.9

El costo de la estancia hospitalaria por paciente se obtuvo a partir del promedio de días en UCI con ventilación mecánica, el promedio de días sin ventilación mecánica y el promedio de días en la sala de hospitalización multiplicado por el costo de un 1- estancia de un día en cada unidad hospitalaria.

Para estimar el costo por paciente, se agruparon los costos directos por complicación. La estimación del costo de cada complicación postoperatoria se obtuvo multiplicando el costo unitario de la prueba, procedimiento o tratamiento por la frecuencia con la que se realizó durante toda la estancia hospitalaria. El costo promedio por paciente se obtuvo multiplicando el costo estimado de la complicación postoperatoria por su incidencia en pacientes con y sin LRA-ACC. Además, se determinó la diferencia de costes entre los 2 tipos de pacientes.

Para las transfusiones de sangre y hemoderivados, el costo se obtuvo multiplicando el costo unitario de 1 transfusión por el porcentaje de pacientes que necesitaron transfusiones. El costo de administrar factor VIIa activado recombinante se calculó considerando la dosis administrada por kilogramo de peso de acuerdo con la ficha técnica del producto.

Para el tratamiento farmacológico, el coste se estimó considerando el coste unitario de cada fármaco (€/unidad), la cantidad de medicamento medio del paciente por fármacos administrados por vía endovenosa, la dosis media diaria, el número de días de tratamiento durante la estancia hospitalaria, y el porcentaje de pacientes que recibieron cada fármaco.

Debido a la variabilidad de los costes identificados en la literatura y la incertidumbre generada por los supuestos en los que se sustenta el estudio, nos basamos en el análisis de sensibilidad unidireccional de Speir y Muedra, los cuales evaluaron el efecto de las variables económicas seleccionadas para el costo promedio postoperatorio por paciente. Este tipo de análisis puede determinar qué variables o parámetros tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados del modelo[93], es decir en nuestro caso, el desarrollo de la LRA.

Asimismo, se modificaron los valores de la frecuencia en la que se realizaron las pruebas y la duración del tratamiento farmacológico para cada una de las complicaciones postoperatorias estudiadas. Para cada una de estas variables se asignó un rango con valores máximos y mínimos y se calculó el impacto de los 2 valores en el costo por paciente con complicaciones.

7.8.- Selección de herramientas de análisis

Árbol de decisiones

Este modelo ayuda a describir diseños de programas que tratan sobre un proceso agudo de enfermedad, al extrapolarlo en el diseño que aplica a este estudio. El modelo nos ayuda a identificar los beneficios y costos del uso de albúmina en el purgado de la CEC, como se muestra en la siguiente figura.

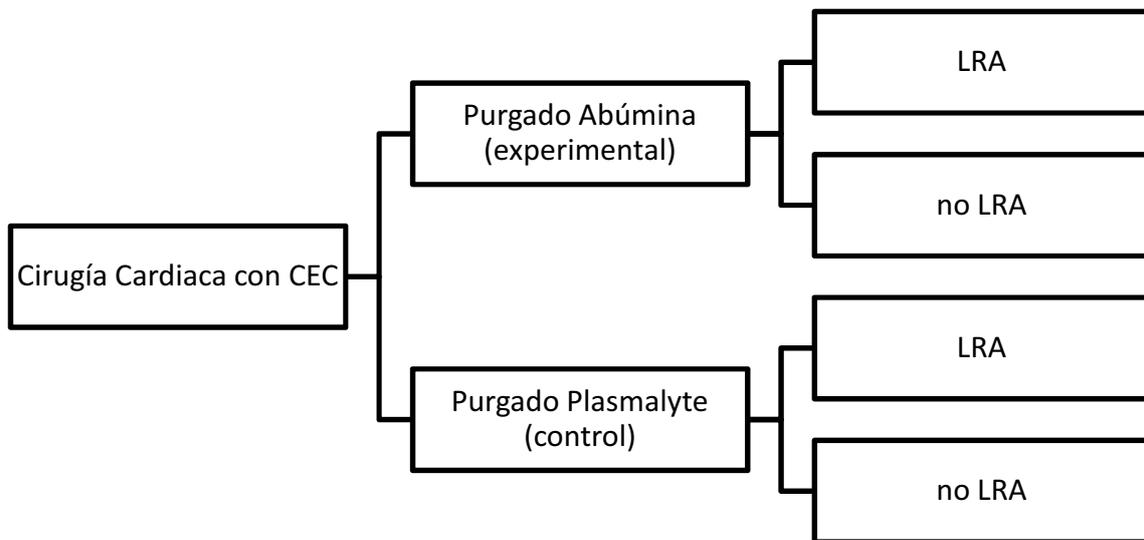


Figura 4. Árbol de toma de decisiones utilizado en el estudio.

Modelo de Markow

El modelo de Markow nos ayuda describir patologías de tipo crónico, en donde se observan distintos estados de salud, más o menos estables, pero incompatibles con otros y se producen transiciones entre los mismos[95].

De acuerdo con la naturaleza del problema y los objetivos marcados en el estudio, el modelo de Markow, es el que más nos acerca a la realidad a la hora de toma de decisiones.

A continuación, describiremos los elementos del modelo aplicado al estudio:

- Estado de Salud Markoviano:

En este caso consideramos la clasificación de la variable dependiente del estudio, la Lesión Renal Aguda (LRA).

Jackson en 2011 desarrolló un modelo general que consta de una serie de estados transitorios para la progresión de enfermedades crónicas[96]. La progresión de la LRA a menudo se describe por etapas de gravedad. La progresión de la LRA en diferentes etapas es de naturaleza irreversible, como lo muestra la figura.

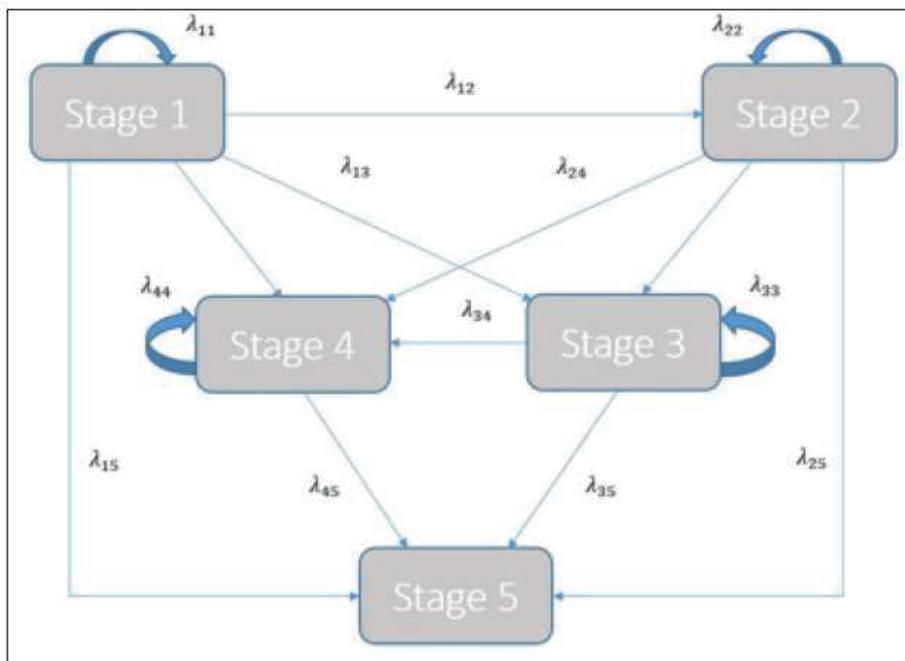


Figura 5 Diagrama de estadios de la LRA

Aquellos pacientes que presentaron LRA, fueron tomados en cuenta dentro del modelo Markov, el cual fue creado para comparar los costos asociados al uso de Albúmina y Plasmamlyte. En nuestro estudio, el Modelo de Markov consistió en seguir los siguientes estados de salud asociados a la LRA:

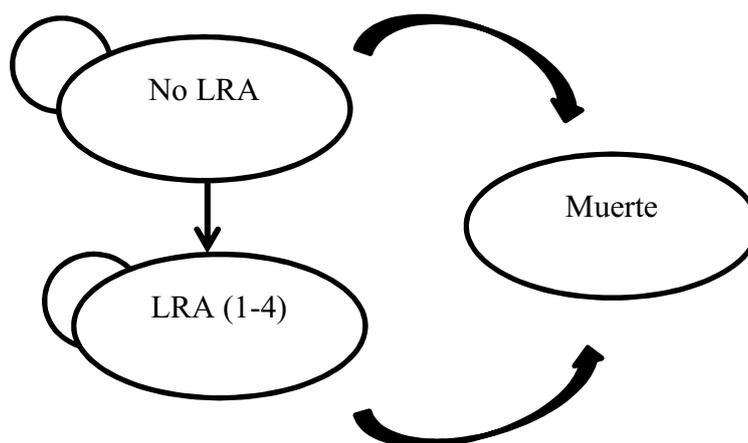
- No LRA
- LRA (Estadio 1-4)
- Muerte

Las probabilidades fueron tomadas del ensayo clínico desarrollado en el estudio. Todas las probabilidades que se utilizaron en este modelo figuran en la tabla 2.

Lesión Renal Aguda		
	Albúmina	Plasmalyte
Estadio	Probabilidad	
1	0.73	12
2	0.37	3
3	0.46	0

Tabla 2 Probabilidades de padecer LRA-ACC

Quedando el modelo de Markow de la siguiente forma:



8. ESTADÍSTICA

Las poblaciones de acuerdo con el plan estadístico diseñado para ensayo clínico IIBSP-ALB-2017-72 fueron establecidas de la siguiente forma:

- **Población con intención a tratar (ITT):** Esta población contemplaba todos los pacientes randomizados en el estudio.
- **Población por protocolo (PP):** Esta población contemplaba todos los pacientes que recibieron tratamiento y siguieron las evaluaciones marcadas por protocolo.

Se definió en la última enmienda de protocolo que esta población contemplaría dos grupos:

- **PP con FG >60:** Población por protocolo que contemplaba pacientes con filtrado glomerular superior a 60 mL/min/1,73 m²
- **PP con FG: 60-70:** Población por protocolo que contemplaba pacientes con filtrado glomerular entre 60 y 70 mL/min/1,73 m²
- **Población de seguridad:** Esta población contemplaba todos los pacientes que fueron randomizados y recibieron el tratamiento asignado durante la cirugía.

Los análisis de eficacia y farmacoeconómicos fueron realizados en la poblaciones por protocolo (PP). La evaluación de seguridad se realizó con intención de tratar (ITT).

Las variables normalmente distribuidas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba t de Student. Las variables continuas no paramétricas se expresaron como mediana (rango intercuartil (RIC)) y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney, y las variables categóricas se expresaron en porcentajes y se compararon mediante la prueba χ^2 de Pearson.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico para evaluar la solidez de los resultados. El nivel de significación fue del 5%. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 26.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El ensayo fue diseñado para cumplir las buenas prácticas clínicas, de acuerdo con lo establecido en el apartado E6 de las ICH “Guía para las Buenas Prácticas Clínicas”; el protocolo fue aprobado por la AEMPS el 27 de noviembre de 2017 y el CEIm el 25 de Octubre de 2017 tal y como lo marca el Parlamento europeo a través del Real Decreto 1090/2015 en materia a ensayos clínicos con medicamentos.

El estudio fue desarrollado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos. Así mismo, se garantizó el cumplimiento

de las normas recogidas en las Declaraciones de Helsinki; siguiendo lo establecido en protocolo y conforme a las buenas prácticas clínicas.

Los investigadores informaron a los pacientes y /o representantes legales sobre la naturaleza del estudio, propósitos, procedimientos, duración, naturaleza del estudio, riesgos y beneficios relacionados con su participación, así como cualquier inconveniente que esto podía suponer; haciendo firmar por escrito su consentimiento a participar en el estudio de manera voluntaria. Se les notifico que en cualquier momento se podía abandonar el estudio sin afectar su tratamiento ni la relación con los profesionales de la salud.

Se aseguró que los datos recogidos en el cuaderno de recogida de datos coincidían con los datos fuente a través de la monitorización del estudio por parte de la UICEC, facilitado el acceso directo a la historia clínica de los pacientes.

10. RESULTADOS

El ensayo clínico se inició en Julio del 2017 y finalizo en enero de 2019, fueron evaluadas 260 pacientes para participar en el estudio IIBSP-ALB-2017-72; se seleccionaron 257 pacientes, de los que 248 llegaron a ser randomizados en el análisis; de esta población, 122 pacientes fueron asignados al grupo Plasmalyte y 126 al grupo Albúmina.

Las poblaciones quedaron definidas de la siguiente forma:

- **Población con intención a tratar (ITT) y población de seguridad:** 257 pacientes
- **Población por protocolo (PP):** 248 pacientes
 - **PP con FG >60:** 248 pacientes
 - **PP con FG 60-70:** 45 pacientes

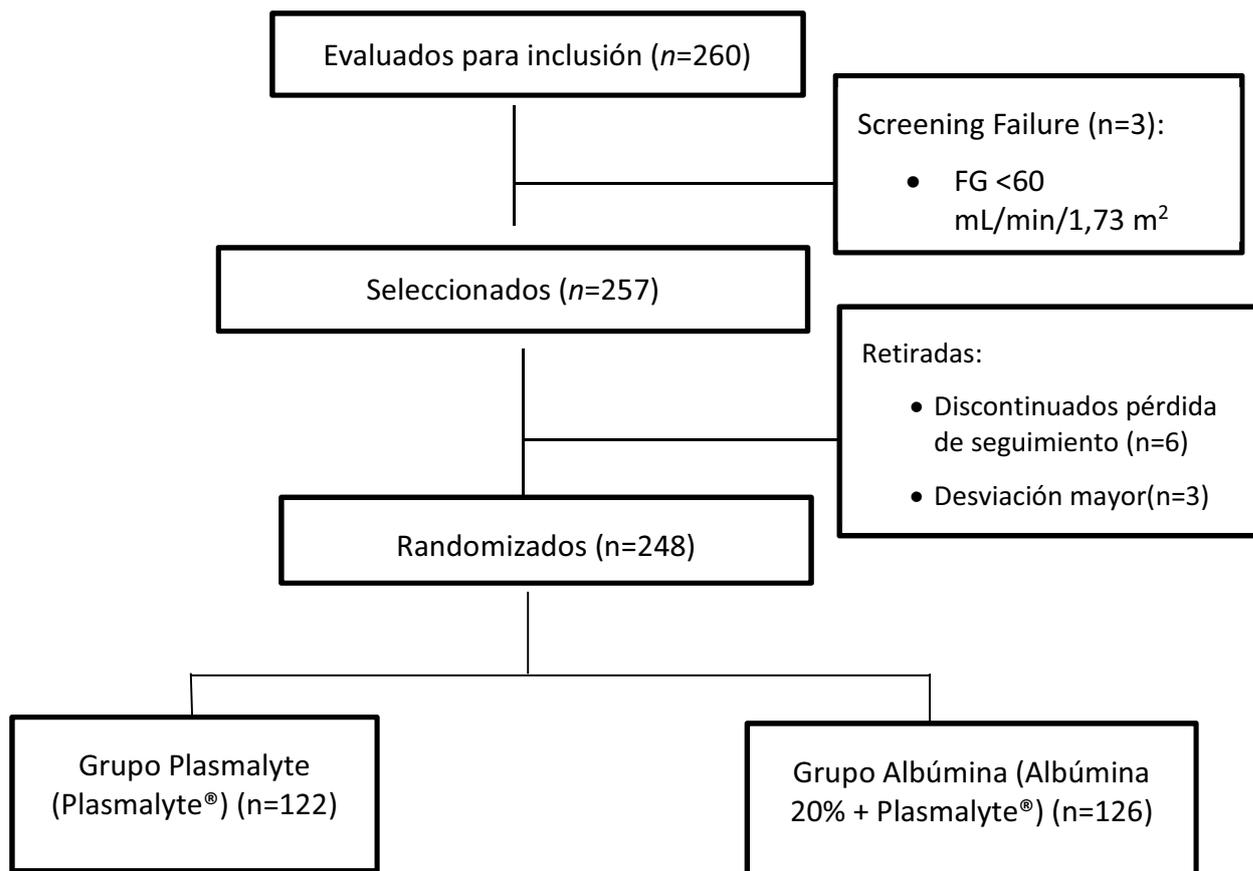


Figura 6. Diagrama CONSORT del estudio IIBSP-ALB-2017-72

A continuación, se describen los resultados divididos por población de estudio.

10.1.- Resultados de la Población PP con FG >60

Datos demográficos y otras características basales

Los análisis de eficacia se realizaron en la población PP con FG >60; que comprendía 248 pacientes.

Las principales características basales de los pacientes y por grupo se resumen en la Tabla 3. La edad media del grupo Plasmalyte fue de 65 años ($\pm 12,9$) y del grupo Albúmina 67 años ($\pm 12,7$). Referente a los datos clínicos basales a considerar en este estudio, la media de TFG que presentó el grupo Plasmalyte fue de 82,6 ($\pm 15,2$) y 78,6 ($\pm 13,3$) el grupo Albúmina, ambos grupos resultaron homogéneos al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en las características basales.

Considerando las comorbilidades de riesgo de enfermedad renal crónica, el 12,3% de los pacientes del grupo Plasmalyte presentaban antecedentes de diabetes mellitus, el 59% hipertensión arterial, el 9% Arteriopatía extracardiaca, el 13,1% enfermedad pulmonar crónica, el 10,7% tuvieron un infarto agudo al miocardio reciente (>90 días) y presentaron una media de FE de 62%. En el grupo Albúmina el 23% presentaban antecedentes de diabetes mellitus, el 65,9% hipertensión arterial, el 7,9% Arteriopatía extracardiaca, el 10,3% enfermedad pulmonar crónica, el 7,1% tuvieron un infarto agudo al miocardio reciente (>90 días) y presentaron una media de FE de 61%.

	Grupo Plasmalyte (n=122)	Grupo Albúmina (n=126)	P
Datos demográficos			
Edad, media (DS)	65 (±12,9)	67 (±12,7)	0,25
Sexo femenino, n (%)	65	66	0,89
Índice de masa corporal, media (DS)	28 (±4,6)	28 (±4,5)	0,53
Datos clínicos			
Creatinina preoperatoria (µmol/L), media (DS)	78,4 (±11,8)	81,7 (±14,2)	0,04
TFGe basal (mL/min/1,73 m²), media (DS)	82,6 (±15,2)	78,6 (±13,3)	0,03
Hemoglobina (g/dL), media (DS)	13,5 (±1,5)	13,2 (±1,5)	0,17
Albúmina basal (g/L), media (DS)	40,7 (±4,3)	41 (±3,5)	0,55
Comorbilidades (%)			
Diabetes Mellitus (DM)	12,3%	23%	0,80
Hipertensión arterial	59%	65,9%	0,30
Arteriopatía extracardiaca	9%	7,9%	0,76
Enfermedad pulmonar crónica	13,1%	10,3%	0,49
IAM reciente (>90 días)	10,7%	7,1%	0,33
Fracción de eyección (FE), media	62%	61%	0,54
EuroSCORE logístico, media (DS)	5,9 (±5,9)	7 (±6,8)	0,18
Tratamiento preoperatorio (%)			
Diurético¹	44,3%	51,6%	0,25
IECA o ARA II²	54,9%	59,5%	0,46
AINE³	14,8%	10,3%	0,29

¹Furosemida; ²enalapril, lisinopril, losartan y valsartan; ³ibuprofeno y enantium

Tabla 3. Datos demográficos de la muestra.

El grupo Plasmalyte obtuvo una media de EuroSCORE de 5,9 (5-9) y el grupo Albúmina de 7(6-8). Los tratamientos previos, como diuréticos, IECA o ARA II y AINE en ambos grupos no mostraron diferencias significativas.

Cumplimiento del tratamiento

Todos los pacientes incluidos recibieron el tratamiento asignado, tal y como lo marcaba protocolo.

Resultados de efectividad

La efectividad del tratamiento, contemplada como variable principal en el ensayo IIBSP-ALB-2017-72, fue evaluada en la población por protocolo (PP).

De acuerdo con los datos obtenidos en el ensayo clínico, al analizar el efecto del empleo de albúmina humana durante la CEC sobre la incidencia de LRA-ACC en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con CEC diagnosticada de acuerdo con la escala KDIGO durante los 5 primeros días tras la intervención, se encontraron los siguientes resultados (Tabla 4):

- Incidencia de LRA-ACC en el grupo tratado con Plasmalyte: 31,15 % (95% CI: 22,93-39,36)
- Incidencia de LRA-ACC en el grupo tratado con Albúmina: 29,37 % (95% CI: 21,41-37,31)

LRA	PLY	ALB	Total
No	84 (68,85 %)	89 (70,63 %)	173 (69,76 %)
Sí	38 (31,15 %)	37 (29,37 %)	75 (30,24 %)
Total	122	126	248

Tabla 4. Incidencias entre grupo Plasmalyte (PLY) y Albúmina (ALB)

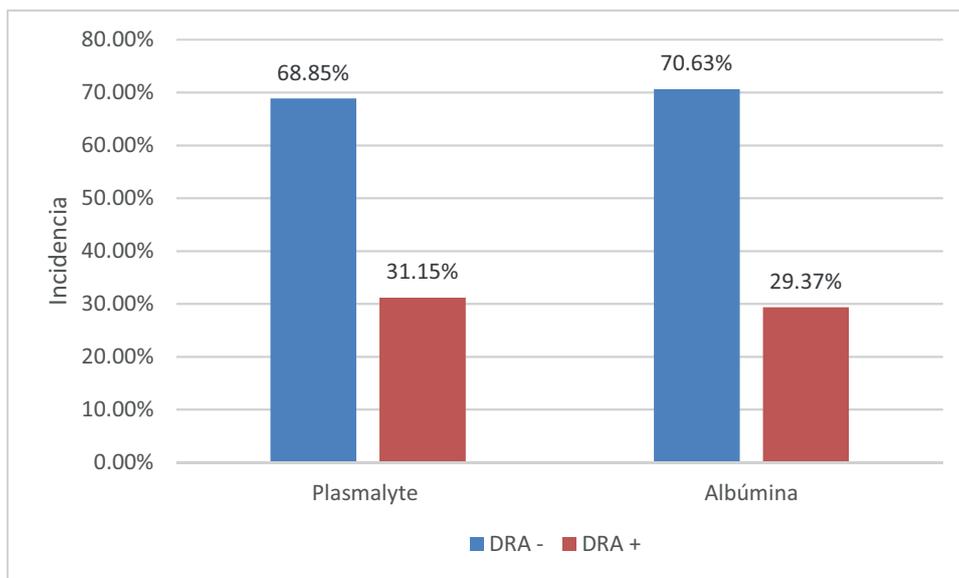


Figura 7 Gráfico de la incidencia de Lesión Renal Aguda Asociada a Cirugía Cardíaca (LRA-ACC) en el grupo Plasmalyte (PLY) y grupo Albúmina (ALB)

Resultados Farmacoeconómicos

Variables

Como se describe previamente las variables farmacoeconómicas fueron la utilidad y los costos directos, se dividieron en:

- Utilidad
- Costo de estancia hospitalaria:
 - Costos de hospitalización convencional
 - Costo de estancia en UCI
- Costos asociados a las complicaciones post operatorias
- Costos de procedimientos realizados en UCI no asociados a complicaciones.

Para poder hacer el cálculo de costes totales primeramente se analizó cada variable con sus unidades correspondientes.

Costo de estancia hospitalaria

- Tiempo de hospitalización convencional

Al evaluar la estancia hospitalaria de ambos grupos después de la cirugía cardiaca, incluyendo los reingresos asociados a la Lesión renal aguda, se encontraron los siguientes datos:

- Tiempo de estancia media en grupo tratado con Plasmalyte: 12,57 días (95%CI: 11,0-14,15 días)
- Tiempo de estancia media en grupo tratado con Albúmina: 12,53 días (95%CI: 10,7-14,36 días)

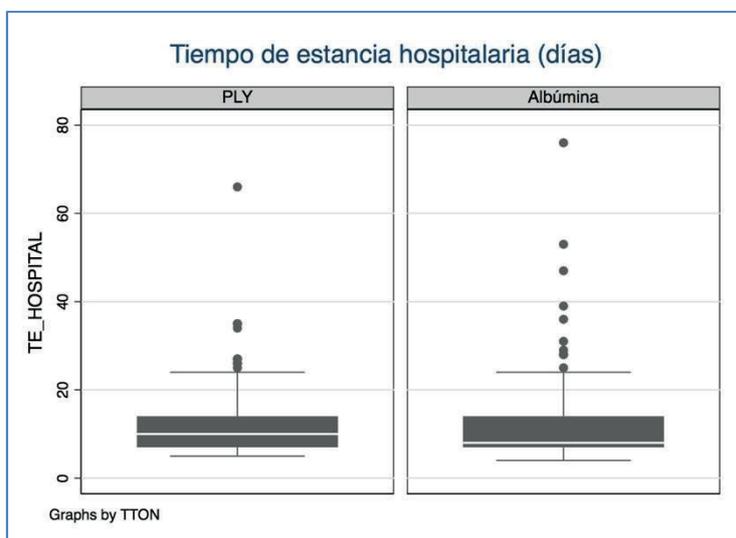


Figura 8 Gráfico del tiempo de estancia hospitalaria en días del grupo Plasmalyte (PLY) y del grupo Albúmina (ALB)

Al comparar estadísticamente ambos grupos, no se encontró diferencia significativa entre ellos en el tiempo de estancia hospitalaria convencional ($p=0.9745$)

El costo unitario para la estancia hospitalaria convencional fue de 560€ por día, resultando un coste total por paciente en el grupo Albúmina de 7.084 €/paciente (media de 12,65 días) y en el grupo Plasmalyte de 7.005,6€/ paciente (media de 12,51 días)

- Tiempo de estancia en críticos

Se cuantificó el tiempo de estancia después de la cirugía cardiaca por paciente, incluyendo reingresos asociados a la Lesión renal aguda. Los datos obtenidos fueron los siguientes:

- Tiempo de estancia media en UCI en grupo tratado con Plasmalyte: 6.82 días (± 0.595)
- Tiempo de estancia media en UCI en grupo tratado con Albúmina: 6.98 días (± 0.834)

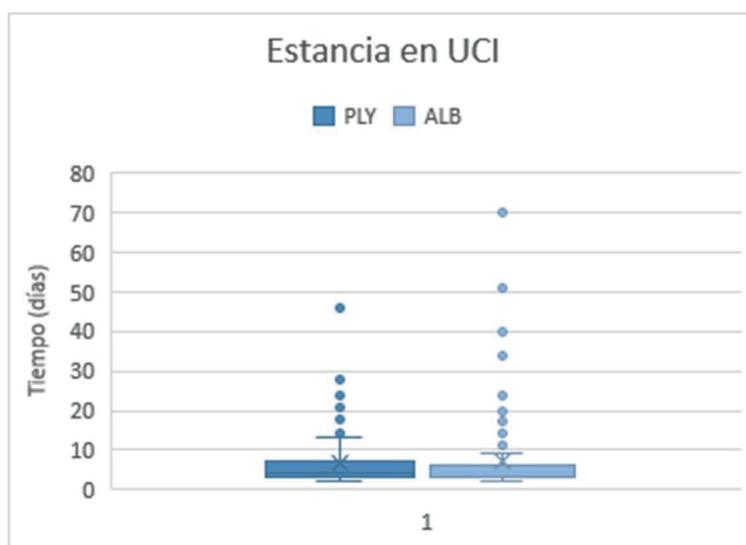


Figura 9 Gráfico del tiempo de estancia en críticos en días del grupo Plasmalyte y del grupo Albúmina (ALB)

Al comparar la estancia en críticos de ambos grupos estadísticamente, no se encontró diferencia significativa ($p=0.205$).

El costo unitario para la estancia en críticos fue de 1783.47€por día, resultando un coste total por paciente en el grupo Albúmina de 12.448,62€/paciente (media de 6,98 días / 1.783,47€) y en el grupo Plasmalyte de 12.163,27€/ paciente (media de 6,82 días / 1.783,47€).

Costo de complicaciones postoperatorias

Lesión Renal Aguda

Se determinó el grado de Lesión renal aguda que desarrollaron los pacientes al quinto día de la intervención q a través de la escala KDIGO (Tabla 5); dentro del grupo Plasmalyte dos pacientes no fueron incluidos en el análisis debido a que no pudieron ser evaluados sus niveles de creatinina durante ese periodo, quedando 120 pacientes en dicho grupo y 126 en el grupo Albumina.

Los datos obtenidos son los siguientes:

- En el grupo Plasmalyte el 10% de los pacientes desarrollaron LRA grado 1 y el 2.5% LRA grado 2
- En el grupo Albúmina el 4% de los pacientes desarrollo LRA grado 1, el 1.6% LRA grado 2 y el 1.6% LRA grado 3.

Al comparar estos resultados, no se encontró diferencia significativa estadísticamente ($p= 0.760$) entre ambos grupos.

		Grupo	
		Plasmalyte	Albúmina
Clasificación LRA-ACC	No	105 (86.1%)	117 (92.9%)
	Estadio I	12 (9.8%)	5(4%)
	Estadio II	3 (2.5%)	2 (1.6%)
	Estadio III	0 (0%)	2 (1.6%)
	No evaluable	2 (1.6%)	0 (0%)
	Total	122 (100%)	126 (100%)

Tabla 5 Incidencia de Lesión Renal Aguda asociado a cirugía cardiaca (LRA-ACC) al quinto día de la cirugía en los grupos Plasmalyte y Albúmina.

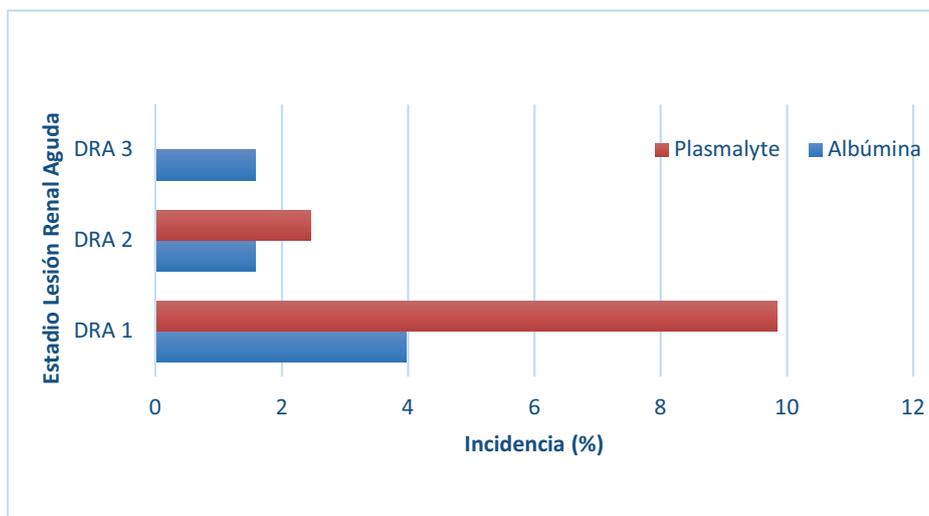


Figura 10. Gráfico de incidencia de pacientes que desarrollaron LRA-ACC en la población PP con FG>60.

De acuerdo con el diagnóstico de insuficiencia renal, se encontró que los pacientes desarrollaron estadios I (17 pacientes) se estimó un precio de 4070,21 euros, 5150.5 para el II(5 pacientes) y 6381.57 para el III (2 pacientes). Estos costes no incluyen diálisis (Tabla 6).

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
LRA	Pruebas radiológicas o de imagen	TAC	Estadio I= 4070.21€
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	analíticas bioquímicas de rutina	Estadio II= 5160.5€
		Hemogramas	
		PCR	
Tratamiento farmacológico	Furosemida	Estadio III= 6381.57€	

Tabla 6. Costos Asociados a la LRA

El coste total para la LRA estadio I desarrollada en el grupo Albúmina fue de 161,51€/paciente (20351.05€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 407,21€/paciente (: 48.842,52€/ 120 pacientes).

El coste total para la LRA estadio II desarrollada en el grupo Albúmina fue de 81,91€/paciente (10.321,0€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 129.01€/paciente (: 15.481,50€/ 120 pacientes).

El coste total para la LRA estadio III desarrollada en el grupo Albúmina fue de 101,29€/paciente (12.763,14€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte ninguno lo desarrolló.

Diálisis

Sólo un paciente del grupo Albúmina se sometió a hemodiálisis y desarrolló una LRA estadio III y estaba asociado al uso de circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca.

Cuando se comparó estadísticamente la necesidad de terapia de remplazo renal de ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.318$).

El costo por hemodiálisis fue de 1783.47€ por procedimiento, resultando un coste total en el grupo Albúmina de 14,15€/paciente (1783,47 €/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte ningún paciente requirió de este procedimiento.

Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

Dentro de la población por protocolo con un FG superior a 60 cuatro pacientes desarrollaron IAM (3.2%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte tres pacientes (2.5%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

En la complicación de Infarto Agudo de Miocardio, el costo total del procedimiento anual por paciente diagnosticado fue de 4 363.27€ considerando pruebas, tratamiento y procedimientos (Tabla7).

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
IAM	Pruebas radiológicas o de imagen	Ecocardiografía	4,363.3€
		Otras pruebas	
	Imagen de perfusión miocárdica		
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	Hemogramas	
		analíticas bioquímicas de rutina	
		Pruebas de coagulación	
	Tratamiento farmacológico	Nitroglicerina	
		ácido acetilsalicílico	
		Clopidogrel	
		Heparina	
		Bisoprolol	
		Furosemida	
		Amiodarona	
		Atorvastatina	
Amlodipino			
Adrenalina			
Noradrenalina			

Tabla 7. Costos Asociados a IAM.

El coste total por IAM en el grupo Albúmina fue de 138,52€/paciente (17.453,08€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 109,08€/ paciente (13.089,81€/ 120 pacientes).

Accidente cerebro vascular (AVC)

Dentro de la población PP>60, un paciente desarrolló AVC (0.8%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte dos pacientes (1.6%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

En la complicación de AVC, el costo total estimado por paciente diagnosticado fue de 3.328,25€ considerando pruebas, tratamiento y procedimientos (Tabla 8).

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
AVC	Pruebas radiológicas o de imagen	Electroencefalograma	3,328.3€
		TAC	
		RMN cabeza	
		Ecocardiografía	

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
	Otras pruebas	Electrocardiogramas	
	Otros procedimientos	ECMO	
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	Analíticas bioquímicas de rutina	
		Hemogramas	
		PTT	
	Tratamiento farmacológico	ácido acetilsalicílico	
		Heparina	
		Clopidogrel	
		Amlodipino	
		Nitroglicerina	
	Pruebas radiológicas o de imagen	TAC	
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	analíticas bioquímicas de rutina	
		Hemogramas	
		PCR	
Tratamiento farmacológico	Furosemida		

Tabla 8. Costos Asociados a AVC.

El coste total por AVC en el grupo Albúmina fue de 26,41€/paciente (3.328,25€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 55,5€/ paciente (6.656,50€/ 120 pacientes).

Enfermedad arterial periférica (EAP)

Dentro de la población PP>60, un paciente desarrollo la EAP (0.8%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte ningún paciente (0%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

En la complicación de EAP, el costo total estimado por paciente diagnosticado fue de 4.406,32€ considerando pruebas, tratamiento y procedimientos (Tabla 9).

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
EAP	Pruebas radiológicas o de imagen	RX pecho	5.166€
		Electrocardiogramas	
	Otras pruebas	Electrocardiogramas	
	Otros procedimientos	Análisis de gases arteriales	
		ECMO	
	Tratamiento farmacológico	Amidorona	

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
		Ácido acetilsalicílico	
		Clopidogrel	
		Heparina	

Tabla 9. Costos Asociados a EAP.

El coste total por EAP en el grupo Albúmina fue de 34,97€/paciente (0,8% incidencia: 4.406,32€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte ningún paciente desarrollo esta complicación.

Sepsis

Dentro de la población PP>60, un paciente desarrolló sepsis (0.8%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte dos pacientes (1.6%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

Para determinar el costo de la sepsis se calcularon los costos asociados a esta complicación, los cuales fueron los tratamientos farmacológicos, la asistencia médica y pruebas diagnósticas; sumando un total de 5 946.27€/ paciente (Tabla 10)

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
Sepsis	Tratamiento farmacológico	Ciprofloxacino	5,946.3
		Imipenem	
		Ceftriaxona	
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	analíticas bioquímicas de rutina	
		Hemogramas	
		Pruebas de coagulación	
		PCR	
	Pruebas radiológicas o de imagen	TAC	
	Pruebas bioquímicas y hematológicas	Analíticas bioquímicas de rutina	
		Hemogramas	
		PCR	
	Tratamiento farmacológico	Furosemida	

Tabla 10. Costos asociados a la Sepsis

El coste total por sepsis en el grupo Albúmina fue de 47,19€/paciente (0,8% incidencia: 5.946,27€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 99,1€/ paciente (111.892,54€/ 120 pacientes).

Tromboembolismo Pulmonar (TEP)

Dentro de la población PP>60, un paciente desarrollo la TEP (0.8%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte ningún paciente (0%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

Para determinar el costo del TEP se calcularon los costos asociados a esta complicación, los cuales fueron los tratamientos farmacológicos, la asistencia médica y pruebas diagnósticas; sumando un total de 5.166€/ paciente (Tabla 11)

Complicación	Costos asociados	Costos específicos	Precio estimado
TEP	Pruebas radiológicas o de imagen	RX pecho	4,406.3€
		Electrocardiogramas	
		TAC Iliaca	
	Otras pruebas	Electrocardiogramas	
	Otros procedimientos	Análisis de gases arteriales	
		ECMO	
	Tratamiento farmacológico	Dobutamina	
		Heparina	

Tabla 11. Costos asociados por TEP

El coste total por TEP en el grupo Albúmina fue de 41€/paciente (5.166€/ 126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte ninguna paciente desarrolló esta complicación.

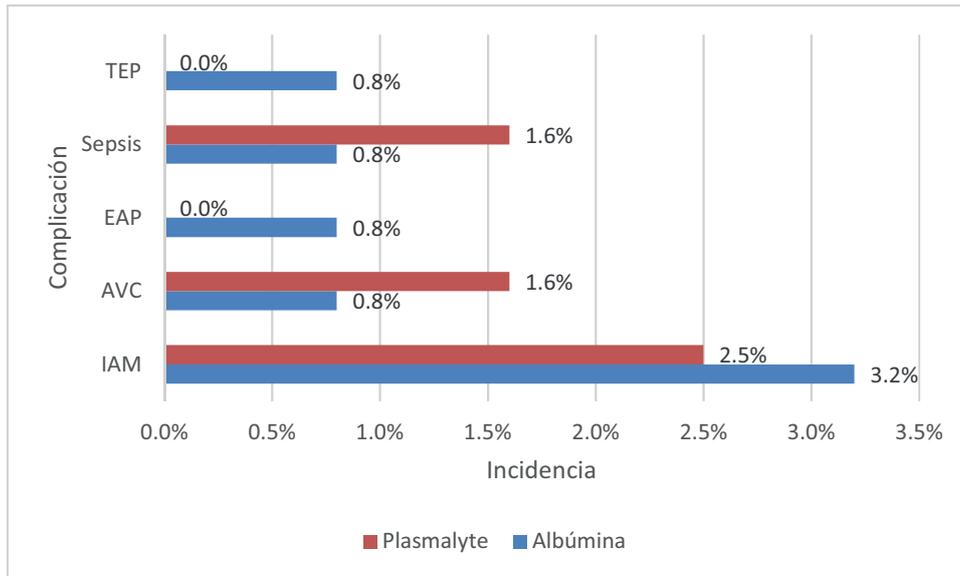


Figura 11. Incidencia de TEP, sepsis, EAP, AVC y IAM observadas en la población PP>60.

Costos de procedimientos realizados en UCI, no asociados a complicaciones.

Transfusiones

Dentro de la población PP>60, los pacientes pertenecientes al grupo Albúmina requirieron un total de 22 transfusiones y en el grupo Plasmalyte 23. Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

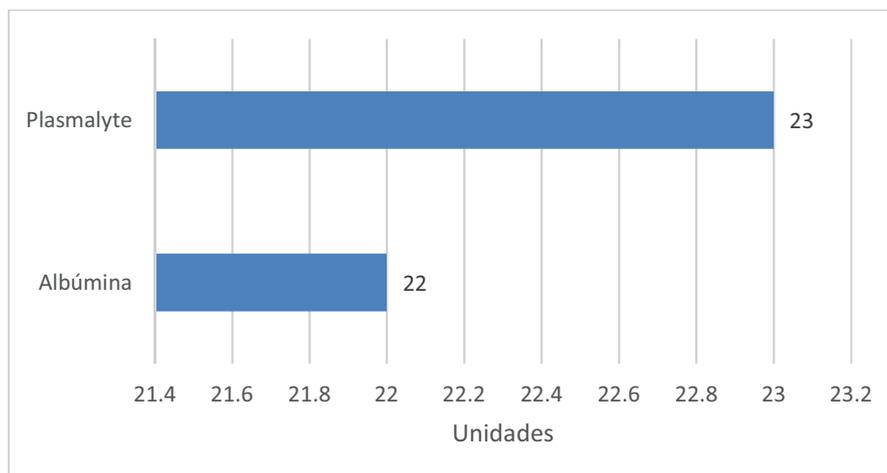


Figura 12. Unidades de sangre transfundidas por grupo.

Para transfusiones de sangre y hemoderivados, el costo se obtuvo multiplicando el costo unitario de 1 transfusión por las unidades de sangre transfundida, que de acuerdo con el tabulador de precios tiene un costo de 390,92 € por procedimiento.

El costo por paciente por transfusiones requeridas en el grupo Albúmina fue de 68.26€/por paciente (22 unidades transfundidas/126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte fue de 74,93 €/por paciente (23 unidades transfundidas/120 pacientes).

Reintervenciones cardiacas.

Dentro de la población PP>60, se necesitaron intervenir quirúrgicamente por re-exploración dos pacientes en el grupo Albúmina (1.6%) y tres pacientes en el grupo Plasmalyte (2.5%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

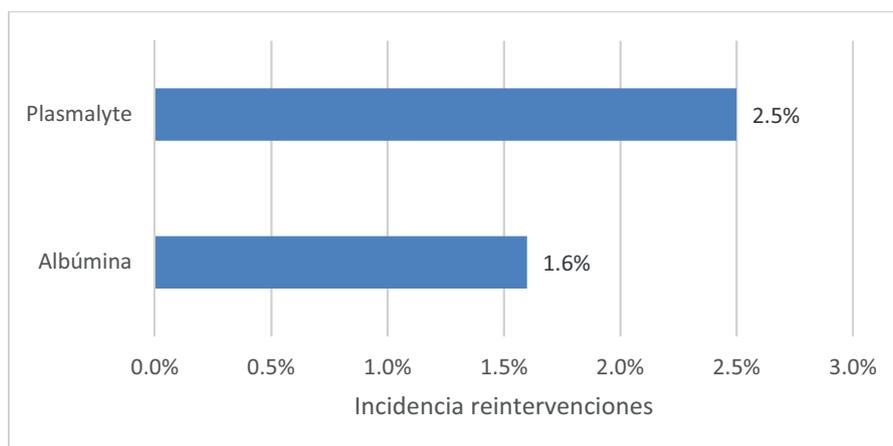


Figura 13. Incidencia reintervenciones

El costo para las intervenciones re-exploratorias cardiacas según el tabulador de precios del hospital con el que se calculó el costo por paciente fue de 17.446,6€.

El costo estimado por paciente por reintervenciones para el grupo Albúmina fue de 276.93€ (1.6% incidencia: 8600.24€/126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 436,1€ (8991.16€/120 pacientes).

Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Dentro de la población PP>60, un paciente requirió de ECMO (0.8%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte dos pacientes (1.6%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

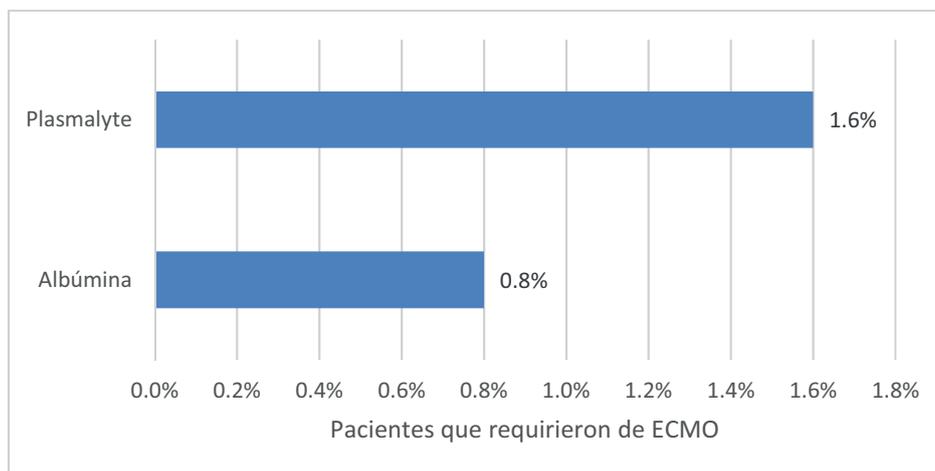


Figura 14. Pacientes que requirieron de ECMO en población PP>60

La ECMO es uno de los procedimientos más costosos, que asciende a los 91.441€ por procedimiento.

El costo estimado por paciente por ECMO requerida para el grupo Albúmina fue de 749,52€ (91.441,00€/126 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 1.524,02€ (182.882€/120 pacientes).

Utilidad

Las “utilidades relacionadas con la salud” se definen como el grado de preferencia por alcanzar un determinado estado de salud normalmente expresado entre 0 y 1 (la muerte tiene un valor de utilidad igual a 0 y, una vida totalmente sana, un valor igual a 1).

Se obtuvieron los datos de utilidad, con ayuda del cuestionario EQ-5D-5L, de 227 pacientes incluidos; 114 de ellos pertenecían al grupo Plasmalyte y 113 al grupo Albúmina. Se analizó solamente a aquellos pacientes lograron completar el seguimiento, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 12.

Tratamiento		Media	Error Estándar
Utilidad basal	PLY	0.8416	0.0153
	ALB	0.8143	0.02
Utilidad a 7 días	PLY	0.6264	0.0187
	ALB	0.6159	0.0188
Utilidad a 1 mes	PLY	0.7654	0.0228
	ALB	0.7695	0.0172
Utilidad a 1 año	PLY	0.7874	0.0174
	ALB	0.8010	0.0168

Tabla 12. Utilidad asociada a la cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea en los grupos Plasmalyte (PLY) y Albúmina (ALB)

Al comparar ambos grupos estadísticamente, solo se encontraron diferencias significativas tras un año desde la cirugía (7 días $p=0.335$, 1 mes $p=0.085$; 1 año $=0.017$)

Costos totales en población PP>60

Tal y como ya se ha comentado, el coste unitario estimado se ha obtenido de las tarifas establecidas para el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) en 2018 y de acuerdo con el al Diario oficial de Cataluña, resolución SLT/353/2013.

A continuación, se muestra la tabla que resume todos los costes por paciente generados en ambos grupos. (Tabla 13)

	Albumina			Plasmalyte			Diferencia de costos
	Unidades	€/paciente	%	Unidades	€/paciente	%	
Costo por tratamiento CEC							
Albumina /Plasmalyte	126	40,32 €	0,18	122	1,39 €	0,01	38,93 €
Costo por estancia hospitalaria							
Críticos	6,98	12.448,62 €	56,48	6,82	12.163,27 €	55,37	285,36 €
Hospital convencional	12,65	7.084,00 €	32,14	12,51	7.005,60 €	31,89	78,40 €
Costo por procedimientos utilizados en UCI							
ECMO	1	725,72€	6,59	2	1.524,02 €	6,82	701,93 €
Diálisis	1	31,55 €	0,14	0	0 €	0	31,55 €
Reintervención	2	276,93 €	1,26	3	436,17€	2,02	152,08 €
Costo por complicación postquirúrgica							
TEP	1	41€	0,19	0	0€	0	41€
Sepsis	1	47,19 €	0,21	2	99,10€	0,46	50,29 €
Transfusiones	22	68,26 €	0.31	23	74,93€	0,35	5,44 €
IAM	4	138,52 €	0.63	3	109,08€	0,51	31,22 €
AVC	1	26,41 €	0.12	2	55,47€	0.26	28,15 €
EAP	1	34,97 €	0.16	0	0 €	0	34,97 €
LRA I	5	161,52 €	0,73	12	407,02€	1,89	238,83 €
LRA II	2	81,91 €	0,37	3	129,01€	0,60	44,98 €
LRA III	2	101,29 €	0,46	0	0€	0	101,29 €
Costo total por paciente		21.308,21 €	100.00		22.005,05€	100	650,37 €

Tabla 13. Costes directos asociados a la LRA-ACC en la población PP con FG>60.

Análisis de minimización de costes

Se procedió a realizar un análisis de minimización de costes al comprobar que clínica y estadísticamente no había diferencias entre el uso de solución de albúmina al 4% y el Plasmalyte como parte de la solución de cebado en CEC ($p=0,760$).

A partir de los costes calculados por paciente (Tabla 13 se construyó el siguiente árbol de toma de decisiones; el cual resume los costos generados por paciente por año de cada una de las terapias y las incidencias sobre el desarrollo de LRA-ACC en cada uno de los grupos.

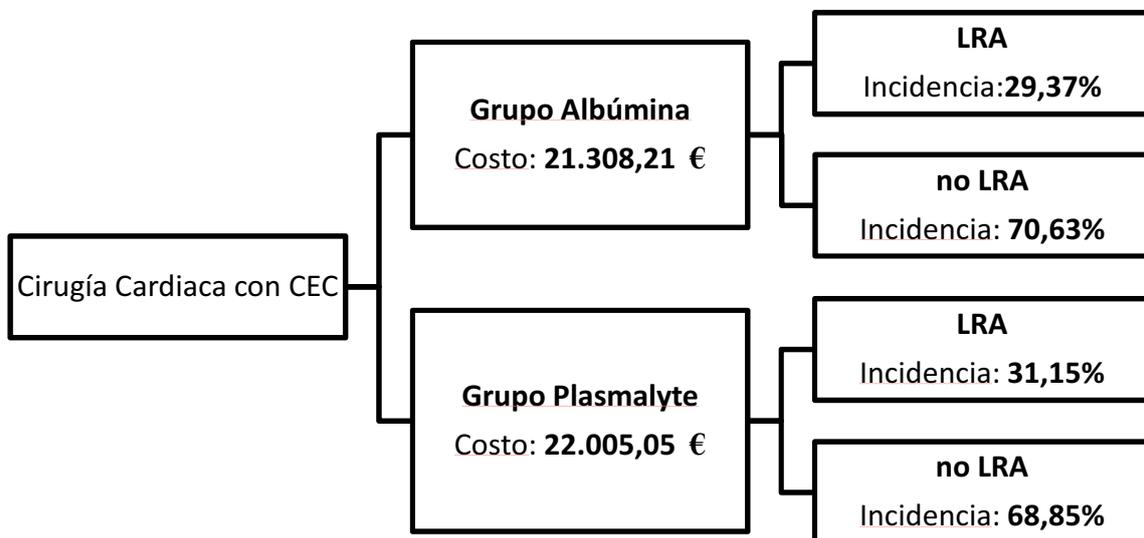


Figura 15. Árbol de toma de decisiones sobre el análisis de minimización de costes en el uso de albúmina al 4% como parte de la solución de cebado en CEC.

Como podemos observar en la figura 17, el costo calculado por paciente por año en el grupo Albúmina asciende a 21.308,21€, mientras que para el grupo Plasmalyte fue de 21.958,58€; resultando una diferencia de 696,84€/paciente/año entre ambas terapias.

10.2.- Resultados de población PP con FG: 60-70.

Como se mencionó previamente, en la última enmienda de protocolo del estudio se incluyó la población de análisis por protocolo con un filtrado glomerular entre 60 y 70 ml/min/7mm³, esta población comprendió 75 pacientes.

Datos demográficos

Las principales características basales de los pacientes y por grupo se resumen en la Tabla 14. La edad media del grupo Plasmalyte fue de 71 años ($\pm 10,4$) y del grupo experimental 71,9 años ($\pm 9,6$). Referente a los datos clínicos basales a considerar en este estudio, la media de TFG que presentó el grupo Plasmalyte fue de 62,3(5) y 62,4(7,6) el grupo Albumina, ambos grupos resultaron homogéneos al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en las características basales.

Considerando las comorbilidades de riesgo de enfermedad renal crónica, el 13,5% de los pacientes del grupo Plasmalyte presentaban antecedentes de diabetes mellitus, el 67,6% hipertensión arterial, el 9% Arteriopatía extracardiaca, el 5,4% enfermedad pulmonar crónica, el 10,7% tuvieron un infarto agudo al miocardio reciente (>90 días) y presentaron una media de FE de 62,4%. En el grupo Albúmina el 23,9% presentaban antecedentes de diabetes mellitus, el 82,2% hipertensión arterial, el 10,9% Arteriopatía extracardiaca, el 6,5% enfermedad pulmonar crónica, el 7,1% tuvieron un infarto agudo al miocardio reciente (>90 días) y presentaron una media de FE de 61,5%.

	Grupo Plasmalyte (n=37)	Grupo Albúmina (n=46)	P
Datos demográficos			
Edad, media (DS)	71 ($\pm 10,24$)	71,9 ($\pm 9,6$)	0,76
Sexo femenino, n (%)	65	48	0,10
Índice de masa corporal, media (DS)	29 ($\pm 5,1$)	27,7 ($\pm 4,6$)	0,97
Datos clínicos			
Creatinina preoperatoria ($\mu\text{mol/L}$), media (DS)	87,5 ($\pm 12,6$)	111 ($\pm 133,1$)	0,16
TFGe basal (mL/min/1,73 m^2), media (DS)	62,3(± 5)	62,4($\pm 7,6$)	0,37

	Grupo Plasmalyte (n=37)	Grupo Albúmina (n=46)	P
Hemoglobina (g/dL), media (DS)	12,97(±1,4)	13,2 (±1,5)	0,37
Albúmina basal (g/L), media (DS)	58,6 (±7,9)	40,4 ±(5,6)	0,01
Comorbilidades (%)			
Diabetes Mellitus (DM)	13,5%	23,9%	0,80
Hipertensión arterial	67,6%	82,2%	0,30
Arteriopatía extracardiaca	10,8%	10,9%	0,76
Enfermedad pulmonar crónica	5,4%	6,5%	0,49
IAM reciente (>90 días)	10,7%	7,1%	0,33
Fracción de eyección (FE), media	62,4%	61,5%	0,54
EuroSCORE logístico, media (DS)	7,9 (±9)	8,4(±8)	0, 18
Tratamiento preoperatorio (%)			
Diurético¹	51,4%	60,9%	0,25
IECA o ARA II²	73%	67,4%	0,46
AINE³	18,9%	19,6%	0,29

¹Furosemida; ²enalapril, lisinopril, losartan y valsartan; ³ ibuprofeno y enantium

Tabla 14. Datos demográficos de la muestra **con FG: 60-70.**

Resultados de efectividad

Al analizar esta población encontramos un aumento en la proporción de LRA-ACC en el grupo Plasmalyte (57,58% versus 35,71%, valor p= 0,05) (Figura 18 y Tabla 15)

LRA	PLY	ALB	Total
No	17 (45,9%)	31 (68,9 %)	48 (58,54%)
Sí	20 (54,1%)	14 (31,1%)	34 (41,46%)
Total	37	45	82

Tabla 15. Incidencias entre grupo Plasmalyte (PLY) y Albúmina (ALB) **con FG: 60-70.**

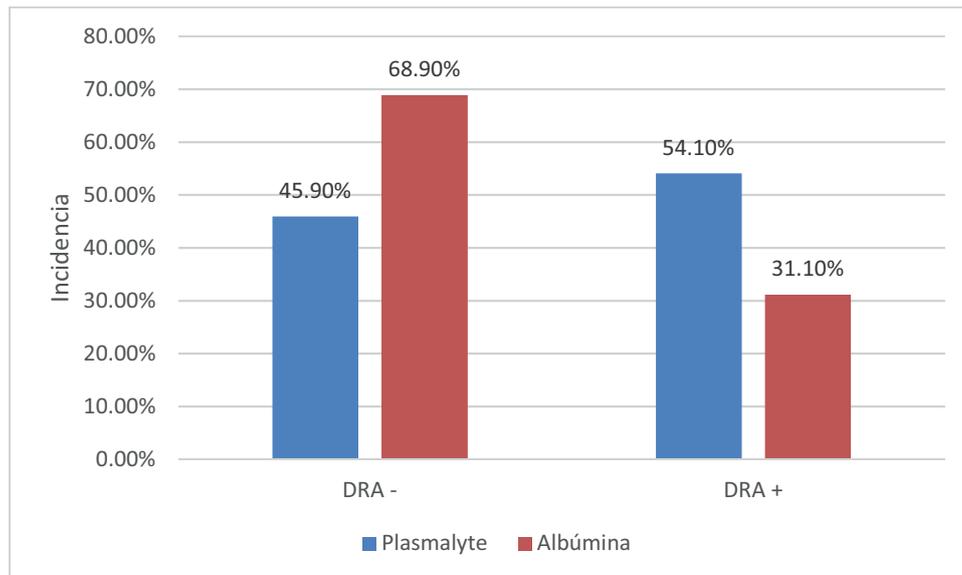


Figura 16 Gráfico de la incidencia de Lesión Renal Aguda Asociada a Cirugía Cardíaca (LRA-ACC) en el grupo Plasmalyte (PLY) y grupo Albúmina (ALB)

Resultados Farmacoeconómicos

Variables

Costo de estancia hospitalaria

- Tiempo de hospitalización convencional

Al evaluar la estancia hospitalaria de ambos grupos después de la cirugía cardíaca, incluyendo los reingresos asociados a la Lesión renal aguda, se encontraron los siguientes datos:

- Tiempo de estancia media en grupo tratado con Plasmalyte: 12,18 días (95%CI: -1,9;6,1)
- Tiempo de estancia media en grupo tratado con Albúmina: 14,31 días (95%CI: -2-6;3)

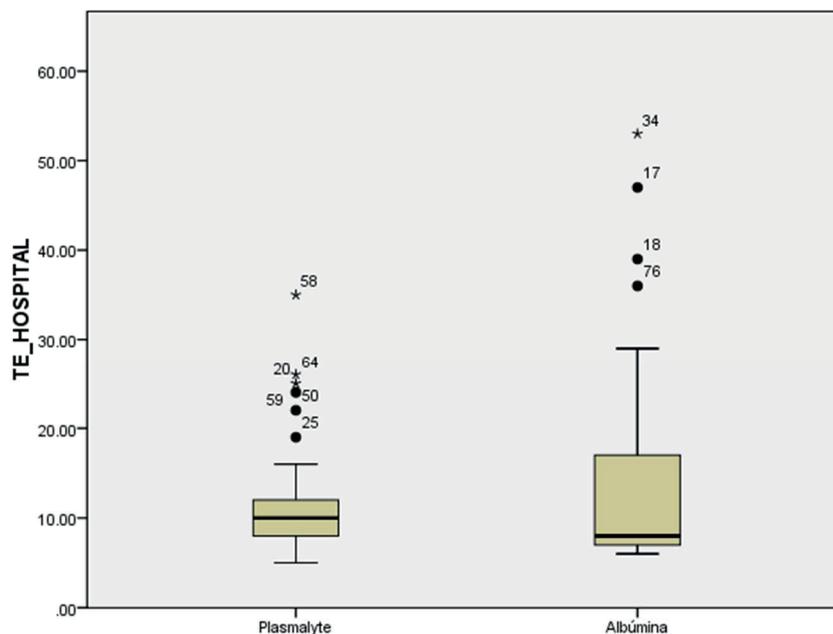


Figura 17. Gráfico del tiempo de estancia hospitalaria en días del grupo Plasmalyte (PLY) y del grupo Albúmina (ALB)

Al comparar estadísticamente ambos grupos, se encontró diferencia significativa entre ellos en el tiempo de estancia hospitalaria convencional ($p=0.013$)

Los costos unitarios para la estancia hospitalaria convencional fueron de 560€ por día, resultando un coste total por paciente en el grupo Albúmina de 8.014,16€/paciente (media de 14,31 días / 560€) y en el grupo Plasmalyte de 6.825,84€/ paciente (media de 12,18 días / 560€)

- Tiempo de estancia en críticos

Se cuantificó el tiempo de estancia después de la cirugía cardiaca por paciente, incluyendo reingresos asociados a la Lesión renal aguda. Los datos obtenidos fueron los siguientes:

- Tiempo de estancia media en UCI en grupo tratado con Plasmalyte: 6.56 días (IC95%:-2,9; 3,9)

- Tiempo de estancia media en UCI en grupo tratado con Albúmina: 7,04 días
(IC95%: -3,2; 4,1)

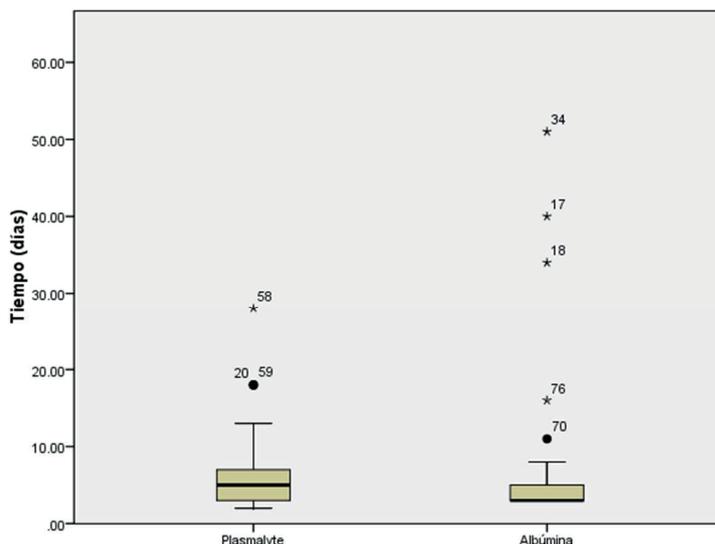


Figura 18 Gráfico del tiempo de estancia en críticos en días del grupo Plasmalyte y del grupo Albúmina (ALB)

Al comparar la estancia en críticos de ambos grupos estadísticamente, no se encontró diferencia significativa ($p=0.313$).

El costo unitario para la estancia en críticos fue de 1783.47€por día, resultando un coste total por paciente en el grupo Albúmina de 12.484,29€/paciente (media de 7,04 días / 1.783,47€) y en el grupo Plasmalyte de 11592.555€/ paciente (media de 6,56 días / 1.783,47€).

Costo de complicaciones postoperatorias

Lesión Renal Aguda

Se determinó el grado de Lesión renal aguda que desarrollaron los pacientes al quinto día de la intervención q a través de la escala KDIGO (tabla 16). Los datos obtenidos son los siguientes:

- En el grupo Albúmina tres de los pacientes (2,4%) desarrollaron LRA grado 1 y dos pacientes (0,8%) LRA estadio 2
- En el grupo Plasmalyte seis de los pacientes (16,2%) desarrollo LRA grado 1 y una paciente (2,7%) LRA estadio 2

Al comparar estos resultados, no se encontró diferencia significativa estadísticamente ($p= 0.179$) entre ambos grupos.

			Tratamiento	
			PLY	ALB
Clasificación LRA-ACC	1	Pacientes	6	3
		Incidencia (%)	16,7%	6,7%
	2	Pacientes	1	1
		Incidencia (%)	2,8%	2,2%

Tabla 16 Incidencia de Lesión Renal Aguda asociado a cirugía cardiaca (LRA-ACC) al quinto día de la cirugía en los grupos Plasmalyte (PLY) y Albúmina (ALB)

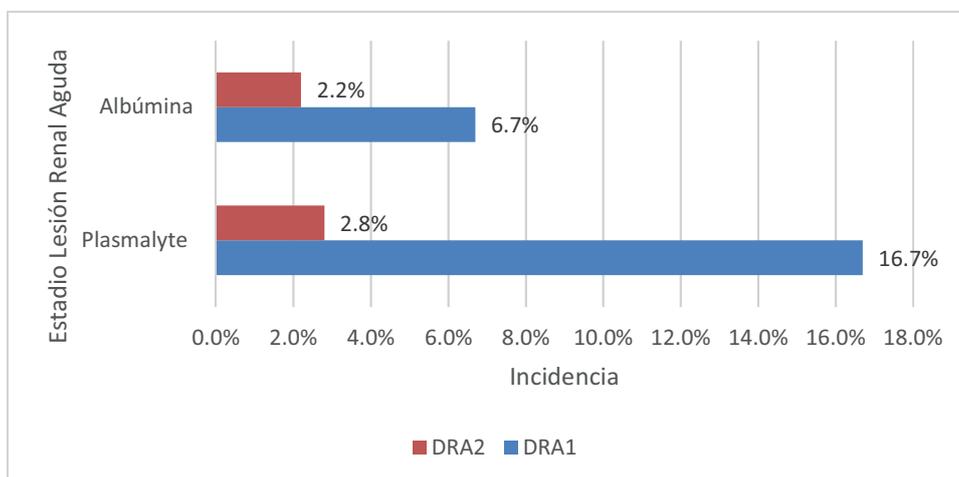


Figura 19. Gráfico de incidencia de pacientes que desarrollaron LRA-ACC en el ensayo IIBSP-ALB-2019

Como se mencionó previamente, para los estadios I, II y III de LRA se estimó un precio de 4 070.21€, 5 160.5€ y 6381.57€ por año respectivamente, esto contempla pruebas, tratamiento; en estos pacientes no se requirió de hemodiálisis.

El coste total por paciente para la LRA estadio I desarrollada en el grupo Albúmina fue de 265,5€/paciente (6,5% incidencia: 12.210,6€/ 46 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 660,03€/ paciente (16,7% incidencia: 4.070.21€/ 37 pacientes).

El coste total para la LRA estadio II desarrollada en el grupo Albúmina fue de 112,2€/paciente (2,2% incidencia: 5.160,5€/ 46 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 126.90€/ paciente (2,8% incidencia: 5.160,5€/ 37 pacientes).

Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

Dentro de la población PP con FG de 60-70, dos pacientes desarrollaron IAM (4,3%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte un paciente (2.2%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

El coste total por paciente por IAM en el grupo Albúmina fue de 189,71€/paciente (8.726,54€/ 46 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 117,93€/ paciente (4.363,27€/ 37 pacientes).

Accidente cerebro vascular (AVC)

Dentro de la población PP>60, ningún paciente desarrolló AVC (0%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte un paciente (2,7%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

El coste total por AVC en el grupo Albúmina fue de 0€/paciente y en el grupo Plasmalyte de 89,95€/ paciente (1,6% incidencia: 3.328,25€/ 36 pacientes).

Enfermedad arterial periférica (EAP)

Dentro de la población PP>60, un paciente desarrollo la EAP (2,2%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte ningún paciente (0%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

El coste total por EAP en el grupo Albúmina fue de 95,79€/paciente (2,2% incidencia: 4.406,32€/ 36 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 0€/paciente.

Sepsis

Dentro de la población del PP de FG 60-70, un paciente desarrolló sepsis (2,2%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte ningún paciente. Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

El coste total por paciente por sepsis en el grupo Albúmina fue de 47,19€/paciente (0,8% incidencia: 129.267€/ 46 pacientes) y en el grupo Plasmalyte de 0€/ paciente.

Tromboembolismo Pulmonar (TEP)

Dentro de la población PP de FG: 60-70, un paciente desarrollo la TEP (2,2%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte ningún paciente (0%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significabas estadísticamente ($p>0.05$).

El coste total por TEP en el grupo Albúmina fue de 112,3€/paciente (2,2% incidencia: 5.166€/ 47 pacientes) y en el grupo Plasmalyte ninguna paciente desarrolló esta complicación.

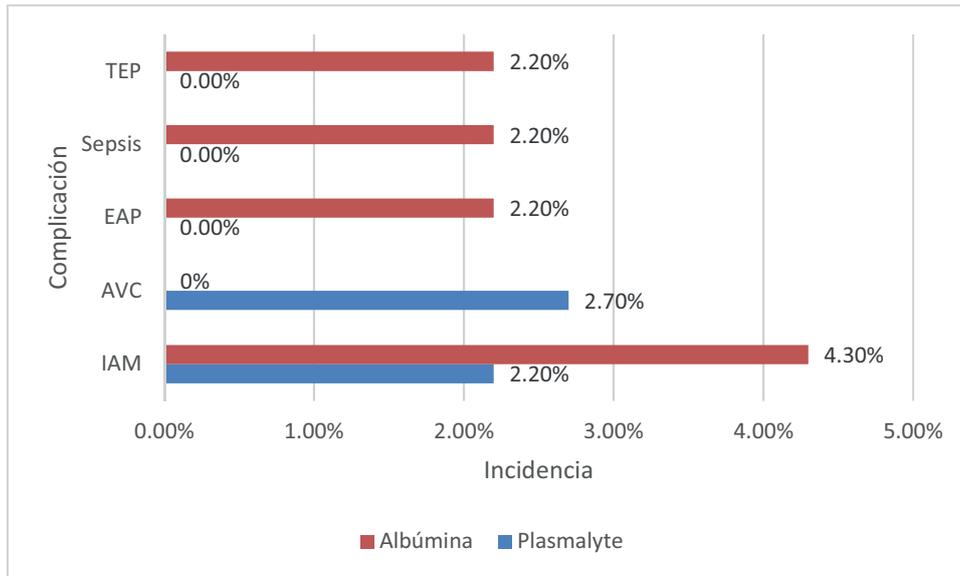


Figura 20. Incidencia de TEP, sepsis, EAP, AVC y IAM observadas en la población PP>60.

Costos de procedimientos realizados en UCI, no asociados a complicaciones

Transfusiones

Dentro de la población PP de FG: 60-70, los pacientes pertenecientes al grupo Albúmina requirieron un total de 10 transfusiones y en el grupo Plasmalyte 9. Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

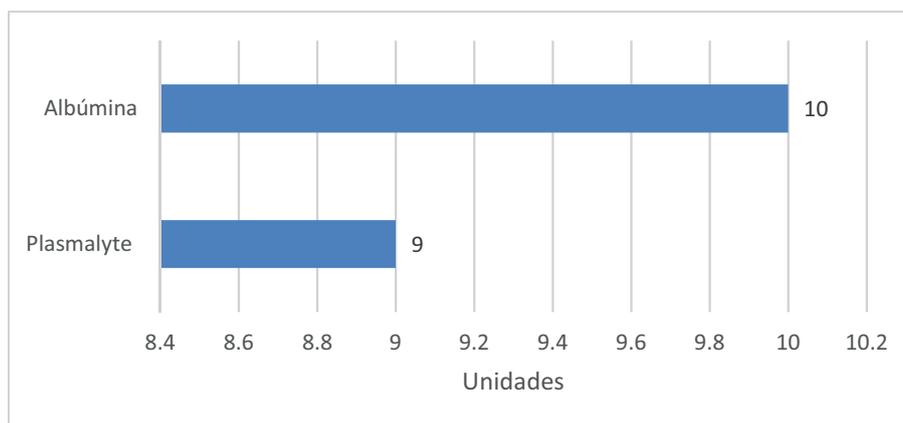


Figura 21. Unidades de sangre transfundidas por grupo.

El costo por paciente por transfusiones requeridas en el grupo Albúmina fue de 84,98€/por paciente (3.909,2/46 pacientes) y en el grupo Plasmalyte fue de 95,1€/por paciente (3.518,28/37 pacientes).

Reintervenciones cardiacas

Dentro de la población PP de FG: 60-70, ningún paciente necesitó intervenir quirúrgicamente por re-exploración en el grupo Albúmina (0%) y dos pacientes en el grupo Plasmalyte (5,4%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

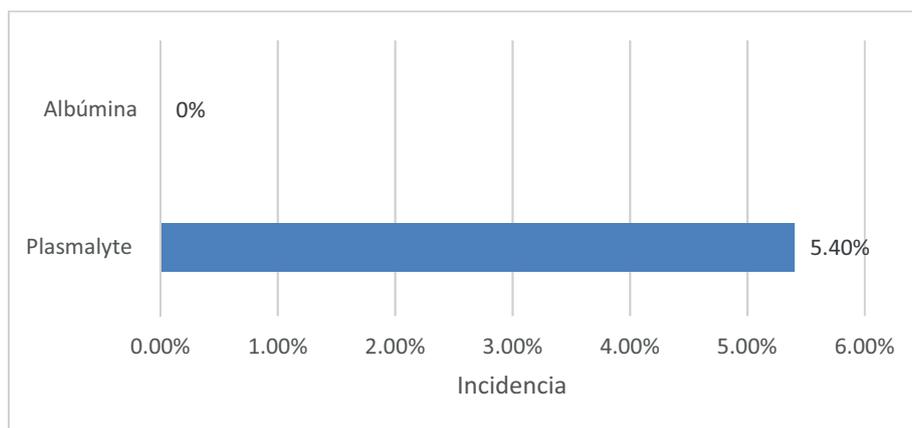


Figura 22. Incidencia reintervenciones

El costo estimado por paciente por reintervenciones para el grupo Albúmina fue de 0€ y en el grupo Plasmalyte de 943,06€ (5,4% incidencia: 34.893,2€/36 pacientes).

Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Dentro de la población PP de FG: 60-70, ningún paciente requirió de ECMO (0%) en el grupo Albúmina y en el grupo Plasmalyte un pacientes (2,7%). Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p>0.05$).

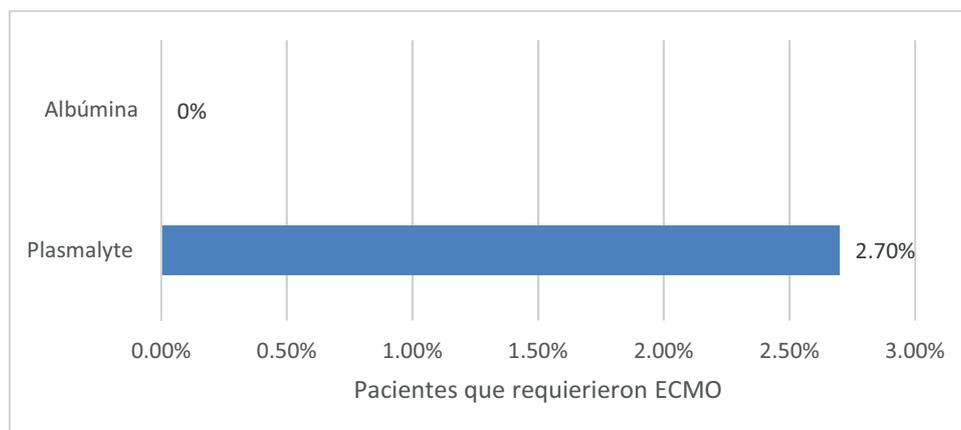


Figura 23. Pacientes que requirieron de ECMO en población PP>60

El costo estimado por paciente por ECMO requerida para el grupo Albúmina fue de 0€ y en el grupo Plasmalyte de 24,7€/paciente (2,7% incidencia: 914€/36 pacientes).

Utilidad

Se obtuvieron los datos de utilidad, con ayuda del cuestionario EQ-5D-5L, de 74 pacientes incluidos; 36 de ellos pertenecían al grupo Plasmalyte y 45 al grupo Albúmina. Se analizó solamente a aquellos pacientes que lograron completar el seguimiento, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 17.

	Tratamiento	Media	DE
Utilidad basal	PLY	0,84	0,14
	ALB	0,78	0,25
Utilidad a 7 días	PLY	0,58	0,21
	ALB	0,54	0,26
Utilidad a 1 mes	PLY	0,71	0,33
	ALB	0,71	0,36
Utilidad a 1año	PLY	0,78	0,18
	ALB	0,76	0,36
AVACs	PLY	.7378	.25834
	ALB	.7976	.12556

Tabla 17. Utilidad asociada a la cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea en los grupos Plasmalyte (PLY) y Albúmina (ALB)

Al comparar ambos grupos se encontraron diferencias entre grupos en la utilidad calculada basal ($p=0.013$) y en los años de calidad de vida ganados en un año ($p=0.001$); siendo mayor para el grupo experimental con un valor de 0.880 años, comparado con el grupo Plasmalyte con 0.827 años.

Costos totales en población PP de FG: 60-70

Tal y como ya se ha comentado, el coste unitario estimado se ha obtenido de las tarifas establecidas para el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) en 2018 y de acuerdo con el al Diario oficial de Cataluña, resolución SLT/353/2013.

A continuación, se muestra la tabla que resume todos los costes por paciente generados en ambos grupos. (tabla 18).

	Albumina			Plasmalyte			Diferencia de costos
	Unidades	€/paciente	%	Unidades	€/paciente	%	
Costo por tratamiento CEC							
Albumina /Plasmalyte	42	40,32 €	0,19	33	1,39 €	0,01	38.93 €
Costo por estancia hospitalaria							
Críticos	7	12.484,29 €	58,46	6,5	11.592,56 €	50,76	891,74 €
Hospital convencional	14,3	8.014,16 €	37,53	12,2	6.825,84 €	29,89	1.188,32 €
Costo por procedimientos utilizados en UCI							
ECMO	0	0€	0	1	2.770,94 €	12,13	2.770,94 €
Reintervención	0	0€	0	2	1.057,37 €	4,63	1.057,37 €
Costo por complicación postquirúrgica							
TEP	1	123€	0,55	0	0€	0	123€
Sepsis	1	141,58 €	0,66	0	0€	0	141,58 €
Transfusiones	10	93,08 €	0,44	9	106,61 €	0,47	13,54 €
IAM	2	207,77 €	0,97	1	132,22 €	0,58	75,55 €
AVC	0	0 €	0	1	100,86 €	0,44	100,86 €
EAP	1	104,91 €	0,49	0	0 €	0	104,91 €
LRA I	3	96,91 €	0,45	6	200,17 €	0,88	103.26 €
LRA II	1	40,96 €	0,19	1	42,3 €	0,19	1.34 €
LRA III	0	0 €	0	0	0 €	0	0 €
Costo total por paciente		21.528,45 €	100.00		20.490,02 €	100	1.038,43€

Tabla 18 Costes directos asociados a la LRA-ACC en pacientes con FG 60-70

Análisis coste utilidad y coste beneficio en la población PP con FG: 60-70.

Al encontrar diferencias estadísticamente significativas en la efectividad entre el grupo Albumina y el grupo Plasmalyte, se pudo calcular la ratio coste utilidad y coste beneficio entre el uso de albúmina al 4% y el uso de Plasmalyte como purgado en la CEC, resumiéndolo de la siguiente manera:

	Grupo experimental	Grupo Plasmalyte	Diferencia entre grupos
<i>Incidencia LRA</i>	0.357	0.576	- 0.219
<i>Beneficio clínico</i>	0.643	0.424	0.219
<i>AVACs</i>	0.880	0.827	0.055
	RCEI	4.514,92 €	
	RCUI	22,220 €	

Tabla 19 Resumen coste-efectividad integral (RCEI) y coste utilidad integral (RCUI) sobre el uso de albúmina al 4% en la población PP con FG: 60-70.

Obteniendo una ratio coste efectividad de 4.514,92 € y una ratio coste utilidad integral de 22,220€. Situando el uso de albúmina al 4% en el cebado de la CEC en esta subpoblación dentro del cuadrante representado en la figura (Figura 26)

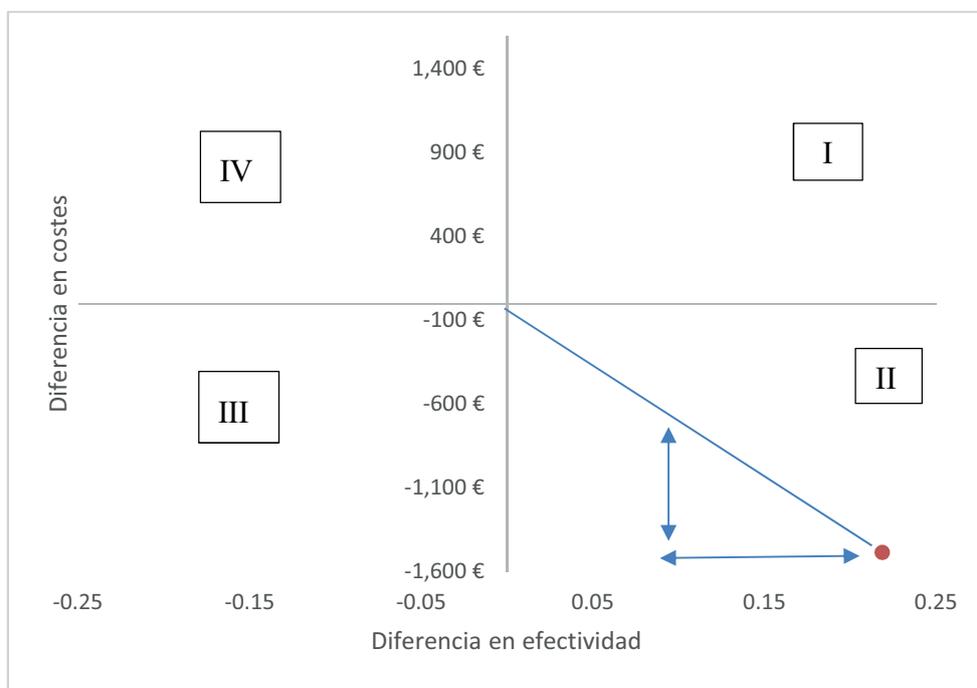


Figura 24. Plano coste-efectividad y razón coste-efectividad incremental del uso de albúmina como purgado en la CEC.

El recurso al plano coste-efectividad permite esbozar cuatro posibles situaciones, correspondiendo cada una de ellas a uno de los cuatro cuadrantes de los ejes de coordenadas. Las comparaciones ubicadas en los cuadrantes II y IV son ejemplos de dominancia estricta o fuerte, ya que si un programa es menos efectivo y más costoso que aquel con el que se compara es obvio que automáticamente debería ser rechazado (es una opción inferior), mientras que debería ser inmediatamente aceptado si es más efectivo y menos costoso (es una opción superior).

Observamos que la albúmina se encuentra dentro del cuadrante II, revelando que en esta subpoblación podemos observar que los pacientes obtienen mayor beneficio a un menor coste.

En resumen, en la población por protocolo con filtrado glomerular de más de 60 mL/min/1.73 m² (PP con FG>60) no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de Lesión renal aguda (LRA) postoperatoria por lo cual se procedió a hacer un estudio de minimización de costes; se encontró que el costo por paciente/año en el grupo Albumina fue de 21.308,21€, mientras que para el grupo Plasmalyte fue de 21.958,58€; encontrando que la terapia más económica fue la Albúmina con una diferencia de 650.37€/paciente/año.

Al analizar la población por protocolo con filtrado glomerular entre 60 y 70 mL/min/1.73 m² (PP con FG: 60-70), se encontró diferencia estadísticamente ($p=0,05$) en la incidencia de Lesión renal aguda (LRA) postoperatoria por lo cual se procedió a hacer un análisis coste-beneficio y coste- utilidad.

Al calcular los costes por grupo, se encontró que el costo por paciente/año en el grupo Albumina fue de 21.528,45 €, mientras que para el grupo Plasmalyte fue de 20.490,02€; encontrando que la terapia más económico fue el Plasmalyte con una diferencia de 1.038,43€/paciente/año. Para determinar el beneficio del uso de albumina, se calculó el ratio coste-beneficio, el cual resulto en 4.514,92 €.

Al analizar los datos de utilidad al año de esta población se encontraron diferencias entre grupos en la utilidad calculada basal ($p=0.013$) y en los años de calidad de vida ganados en un año ($p=0.001$); siendo mayor para el grupo experimental con un valor de 0.880

años, comparado con el grupo Plasmalyte que fue de 0.827 años. Para evaluar la utilidad del uso de Albumina en el CEC, se calculó el ratio coste -utilidad (RCUI) el cual reveló que el costo por año ganado tiene un coste de 22,220 €.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El presente estudio incluye pacientes intervenidos con CEC en cirugía cardíaca; existe poca evidencia que la cirugía sin CEC reduzca la prevalencia de la LRA-ACC en comparación con la CEC, actualmente los estudios publicados, incluido este, contemplan cirugías con CEC. El hecho de que exista una prevalencia similar en la LRA-ACC con o sin CEC, sugiere que la génesis de esta lesión es compleja y actualmente no se ha podido definir con precisión los factores que provocan esto, así como los mecanismos fisiopatológicos involucrados.
- El diagnóstico de LRA-ACC se realizó según la escala KDIGO, utilizando solo la creatinina para su diagnóstico. Se decidió no incluir el débito urinario, o volumen de orina, para evitar posibles sesgos en el estudio. La definición de KDIGO, se basa exclusivamente en la creatinina y refleja la pérdida de la tasa de filtrado glomerular, por lo que en este estudio no se consideraron aquellos casos diagnosticados a través de la reducción del volumen de diuresis.
- El estudio excluyó pacientes con TFG basal inferior a 60 mL/min/1,73 m² para poder delimitar la población y evaluar el tratamiento en pacientes con función renal conservada, por lo que los resultados no son extrapolables a toda la población.
- El estudio fue desarrollado en un hospital de tercer nivel, centro de referencia para cirugía cardíaca de diversas comunidades autónomas, con gran diversidad de pacientes, circunstancias que le confieren un alto grado de validez externa, a pesar de ser un ensayo unicéntrico
- El tratamiento experimental se aplicó únicamente como componente del líquido del purgado de la CEC, sin ser administrado durante el pre o postoperatorio inmediato, periodo en donde el riesgo de lesión es elevado; tomando en cuenta que se presentan nuevos mecanismos de lesión durante las primeras horas tras la cirugía, por lo que se desconoce la influencia sobre la LRA-ACC que tendría el purgado de la CEC, seguido de administraciones IV tras la cirugía en el postoperatorio inmediato.

12. DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio con la muestra estudiada se han centrado en cirugías con CEC, en su mayoría cirugías valvulares aisladas, seguido de cirugías de revascularización coronaria, esto nos ha permitido comparar los resultados de este estudio con los de otras poblaciones donde el tipo de cirugía es similar; la proporción de dichas intervenciones coincide con las proporciones publicadas en el registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular de 2020[1].

La hipótesis principal planteaba que la utilización de albúmina al 4% en el purgado del circuito en pacientes intervenidos con cirugía cardiaca con circulación extracorpórea sería una práctica con mejor relación coste-efectividad y coste-utilidad en comparación con la alternativa habitual. Dicha hipótesis se pudo plantear tras realizar un estudio previo en nuestro mismo centro[18].

Existe poca bibliografía para poder determinar la concentración de la solución de albumina que se debe utilizar en los ensayos, al realizar una revisión y de acuerdo con el ensayo SAFE[97], se encontró que las concentraciones de la albumina en el líquido de purgado podían variar según el estudio, pero en general se sitúan en el rango del 0,6% al 5%; dicha concentración altera las características fisicoquímicas y a su vez el efecto en el paciente, como la osmolaridad y el efecto oncótico en el riñón. Por esta razón en este estudio se decidió utilizar la concentración al 4 % para mantener la solución isoncótica y evitar daño renal por el efecto osmótico de solución tras el paso por el riñón.

Un estudio prospectivo, controlado publicado en 2016 y realizado en 220 pacientes utilizo niveles inferiores a 4g/dL de albumina sérica basal en cirugía cardiaca sin CEC, concluyendo que la administración intravenosa de la albumina antes del inicio de la cirugía, redujo significativamente la incidencia de LRA-ACC en el postoperatorio[73]. Sin embargo, estos resultados no pueden ser comparables con el estudio actual, ya que los pacientes incluidos en el estudio de Lee presentaban hipoalbuminemia basal e incluían pacientes sometidos a cirugías cardiacas sin CEC. Además, en dicho estudio no se contempló factores preoperatorios como la anemia, el bajo gasto cardiaco, la sepsis, etc. que pudieron sesgar de forma muy significativa el resultado obtenido

Otro estudio realizado por Frenette et al. comparo la incidencia de LRA-ACC en 984 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con función renal normal basal; se les administró albumina a diferentes dosis si bien dichas dosis no quedan especificadas en el artículo, y durante un tiempo variable hasta un máximo de 36 horas tras la intervención. Frenette concluye que la administración de albumina se asocia de forma dosis-dependiente a un mayor riesgo de desarrollar lesión renal, sin embargo, la administración de albumina en este estudio la realizaron posterior a la CEC, por lo que la técnica es diferente a la estudiada en este ensayo y por lo tanto no puede ser comparada. El estudio concluye que se necesita más evidencia para comparar el uso de soluciones con cristaloides y albumina, así con la relación con la lesión renal en el contexto de la cirugía cardiaca[88].

Hasta la fecha, tal y como se ha comentado anteriormente en esta tesis, no se han publicado estudios que busquen valorar el efecto de la albumina sobre el desarrollo de la lesión renal durante el periodo postoperatorio, utilizando como parte del líquido e purgado de la CEC.

Tal y como ya se ha mencionado, la población por protocolo con una TFG > 60 ml/min/1.73 m², tuvo una incidencia global de LRA-ACC esperada de acuerdo con lo descrito en otros estudios sobre poblaciones similares en los que se ha utilizado la escala KDIGO para el diagnóstico de la LRA-ACC[33]. Al comparar la incidencia entre grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente, para esto hay que tener presente que esta población representa a pacientes con daño renal ligero o normal[73]; por lo que con estos resultados sugieren que el uso de Albumina en la población con daño renal ligero o normal no obtiene ningún beneficio, ya que el uso de Plasmalyte produce incidencias similares de LRA-ACC.

Al hallar estos resultados que rechazaban nuestra hipótesis, nos planteamos posibles causas y una de ella podría ser la inclusión de la población con una TFG superior a 60. Por lo que y según los criterios de KDIGO ya incluíamos en el estudio pacientes con daño renal leve[15]. Esto se justifica mediante el hecho de que, en otros tipos de cirugías mayores, los pacientes con un TFG reducido tienen una mayor incidencia significativa en comparación con aquellos con un TFG normal. Específicamente, se observa un

incremento dramático en la incidencia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca[98]. Lo realizamos de esta forma por las dificultades que tiene reclutar este tipo de pacientes, no obstante, creímos oportuno realizar una enmienda de protocolo en la que estratificábamos la población y se pudo realizar el análisis de eficacia y farmacoeconómico, en un grupo de pacientes con una tasa de filtrado glomerular entre 60 y 70 mL/min/1,73 m² (daño leve-moderado); y evaluar el efecto del uso de Albumina al 4% en el CEC en esta población.

Pudimos evidenciar un beneficio clínico significativo en el grupo Albumina comparado con el grupo Plasmalyte (diferencia del 22% entre grupos), por lo que dicha población con un daño renal leve puede verse beneficiada por el uso de Albúmina al 4%, por ello creemos que sería muy necesario seguir una línea de investigación sobre esta población.

No podemos olvidar, que el objetivo de esta tesis fue evaluar desde el punto de vista farmacoeconómico el efecto del uso de albumina en el purgado e la CEC, sobre la función renal a través de un ensayo clínico; esto comprende analizar datos de efectividad, utilidad y costos.

Para evaluar el impacto económico del uso del albumina como purgado en la CEC de cirugía cardíaca, se tomaron en cuenta todos los gastos directos asociados a la LRA-ACC; entre ellos tenemos los costos asociados a complicaciones postquirúrgicas, procedimientos necesarios durante el ingreso en UCI, costos de hospitalización en críticos y hospitalización habitual.

Como mencionamos previamente, hasta la actualidad no hay artículos que describan farmacoeconómicamente el efecto del uso de albumina al 4% como purgado de la CEC en cirugía cardíaca sobre la LRA-ACC; por lo que este estudio es el primero en su tipo. Para determinar los gastos directos asociados en la cirugía cardíaca con CEC, este estudio se basó en los datos publicados por Muedra en 2013, en donde se evalúa económicamente el uso de antitrombóticos en la cirugía cardíaca bajo CEC[93]. Además, para poder llevar a cabo esta evaluación, se tuvo que determinar la utilidad de su uso; para poder llegar a determinar esto, se tuvo que calcular los años de calidad de vida ganados tras la cirugía. Esto se obtuvo a través del cuestionario EQ-5D-5L; para poder

valorar la progresión del paciente, se calcularon estos datos en diferentes puntos a lo largo del tiempo, a los 7 días, al mes y al final año.

La media de AVACs calculados en el grupo Plasmalyte fue muy similar a lo reportado en otros estudios, demostrando así que la muestra seleccionada es representativa en términos de calidad de vida tras un año de la intervención de la cirugía cardiaca; al igual del ensayo clínico que evaluó el efecto de la rehabilitación en términos de calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía cardiaca tras remplazo de válvula mitral, en donde se obtuvo al año AVACs de 0,88[99].

En la población con TFG superior o igual a 60 ml/min/1.73 m², vimos que la calidad de vida de los pacientes de los dos grupos no variaba ni a los 7 días ni al mes; pero sí que se vieron cambios al año, con una diferencia de 0.02 años (7 días), esta diferencia no se consideró clínicamente significativa y pudo deberse a otros factores externos a la LRA-ACC.

Para la población con una tasa de filtrado glomerular entre 60 y 70 mL/min/1,73 m² también se calcularon los años de vida ganados, encontrando que los pacientes del grupo Albúmina tuvieron una mejor calidad de vida comparándolos con el grupo Plasmalyte, no variaba ni a los 7 días ni al mes; pero sí que se vieron cambios estadísticamente significativos al año con una diferencia entre grupos de 0.06 años (21 días) más por año.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ambas poblaciones, pero sí que afecto en términos económicos el costo por paciente en cada grupo.

Para realizar el análisis farmacoeconómico de la población con TFG superior o igual a 60 mL/min/1,73 m², al no encontrar diferencias en términos de eficacia de ambos tratamientos o de calidad de vida, y de acuerdo con las técnicas de evaluación farmacoeconómicas, se realizó a hacer un análisis de minimización de costes[85], tal y como se indica en los resultados. Tras este análisis se encontró que los pacientes que recibieron Plasmalyte anualmente generaban un coste mayor por paciente comparado con el grupo Albúmina; con una diferencia de 650,37€, el costo directo asociado que

genero más impacto en esta diferencia fue la necesidad de ECMO, dicha complicación no tuvo diferencias significativas a nivel clínico.

En el caso de la población con TFG entre 60 y 70 mL/min/1,73 m², se hallaron diferencias en la efectividad entre ambos grupos, utilizando un análisis coste efectividad y coste utilidad para evaluar el impacto farmacoeconómico de cada tratamiento.

Dentro del análisis coste efectividad se determinó el ratio coste beneficio de la albumina con los datos de eficacia y costes totales. Dicho dato revela que el beneficio clínico obtenido, es decir, la diferencia del 22% de incidencia de LRA-ACC supone un coste de 4.514,92€.

Actualmente el sistema sanitario, no tan solo se basa en datos de eficacia clínica para poder incluir nuevas terapias a la práctica clínica, sino que también toma en cuenta la calidad de vida ganada por el paciente y el impacto económico que esto genera; atribuyéndolo a los años de calidad de vida ganados; por lo que para poder determinar si es viable introducir el uso de albumina en pacientes con una TFG entre 60 y 70 mL/min/1.73 m², es necesario hacer un análisis de coste utilidad.

Para esto se calcularon los años de vida ganados en un año por grupo, encontrando que los pacientes del grupo experimental tuvieron una mejor calidad de vida comparándolos con el grupo Plasmalyte, obteniendo 0.06 años (21 días) más por año. Con este dato, se procedió a calcular el ratio coste utilidad incremental, en donde hallamos que en el grupo albúmina por cada año ganado suponía un coste de 22.220€

Actualmente en España para poder introducir una nueva terapia el coste generado por año de vida ganado (AVACs) no debe de ascender el PIB per cápita[100].

Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2021 el PIB per cápita en España fue de 25.460 euros, 30.000 euros si se ajusta según la paridad del poder adquisitivo; por tanto, en números redondos, según el método de la OMS, en España, el rango podría situarse entre 25.000 y 75.000 euros[100]; con esto el uso de albumina como cebado de la CEC en paciente con FG 60 y 70 ml/min/1.73 m² es viable para ser utilizada dentro del sistema sanitario español.

El ratio coste beneficio revela datos similares al determinar que esta terapia es más eficaz que el Plasmalyte para esta subpoblación, es decir, se obtiene mayor beneficio a un menor coste.

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, encontrándose solo dos casos de fallecimiento en el grupo Albúmina y uno en el grupo control. Estas muertes ocurrieron durante los primeros 5 días tras la cirugía, excluyéndose del análisis estadístico de efectividad, uno de los casos del grupo albúmina fue intervenido de cirugía valvular y otro de cirugía combinada; la causa de los fallecimientos de ambos casos fue hemorragia masiva intraoperatoria. El caso del grupo control fue intervenido de un tumor cariaco, que se complicó por una disección ártica durante el procedimiento, falleciendo en el cuarto día en UCI. Ninguno de estos casos estuvo relacionado con el medicamento en investigación. Si bien respecto a otros estudios la mortalidad en pacientes que desarrollaron AKI tras la cirugía cardiaca se reporta con una media del 3,4%[101], mientras que en nuestro estudio se observa una mortalidad más alta 5,4% aunque no se asocia al uso del tratamiento; es probable que se deban a otros factores no contemplados en este estudio.

En cuanto a la media de hospitalización en estancia hospitalaria convencional, en cuidados críticos y en los días de uso de ECMO, nuestros resultados son muy similares a los reportados por Muedra en 2013. En su estudio, encontraron una estancia convencional de 13 días, 8,37 días en cuidados críticos y 0,95 días con ECMO[93]. En nuestro estudio, se observó una estancia de 18,9 días en hospitalización convencional, 10,4 días en cuidados críticos y 2,5 días de uso de ECMO.

Además, en este mismo estudio se reportan las mismas complicaciones en incidencias similares a las encontradas en nuestro ensayo[93].

13. CONCLUSIONES

- No se encontraron diferencias significativas al comparar el uso de Albúmina al 4% y Plasmalyte en el purgado de la CEC en pacientes adultos con función renal conservada sometidos a cirugía cardíaca.
- No se observaron diferencias en las estancias en la UCI y en la hospitalización convencional al utilizar albumina al 4% o Plasmalyte en el purgado de la CEC en cirugía cardíaca de adultos con función renal conservada.
- El uso de Plasmalyte como parte del líquido de purgado de la CEC incrementa el costo en 650,37 € por paciente/año en comparación con el uso de albúmina al 4% en pacientes con TFG superior o igual a 60 mL/min/1.73 m², lo que indica que la Albúmina es una alternativa farmacoeconómicamente eficiente.
- El uso de albumina al 4% en el purgado de la CEC en pacientes adultos con TFG entre 60 y 70 mL/min/1.73 m² reduce la prevalencia de LRA-ACC en un 22% en comparación con el Plasmalyte.
- El uso de albumina al 4% en el purgado de la CEC en pacientes adultos con TFG entre 60 y 70 mL/min/1.73 m² es una terapia eficiente, ya que proporciona un mayor beneficio clínico a un menor costo.
- El grupo que recibió Albumina al 4% como purgado de la CEC experimentó un aumento de 21 días en la calidad de vida en comparación con el grupo que recibió Plasmalyte.
- El uso de albumina al 4% como purgado de la CEC se considera un tratamiento más eficaz y rentable que el Plasmalyte para pacientes con TFG entre 60 y 70 mL/min/1.73 m².
- El uso de albumina al 4% como purgado de la CEC se considera seguro, ya que no afecta la mortalidad de los pacientes ni se asocia con reacciones adversas graves.
- El uso de albumina al 4% como purgado de la CEC no se asocia con complicaciones postoperatorias después de un año de la cirugía.

14. BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. Cuerpo Caballero *et al.*, “Cirugía cardiovascular en España en el año 2020. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular,” *Cirugía Cardiovascular*, vol. 29, no. 4, pp. 207–220, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.CIRCV.2022.03.023.
- [2] M. Concha, “Inicio y desarrollo histórico de la cirugía del corazón,” *Boletín de la Real Academia de Córdoba* 122, 185-193 (1992), 1992.
- [3] L. Hill, “A report of a case of successful suturing of the heart, and table of thirty-seven other cases of suturing by different operators with various terminations, and the,” *Medical Record (1866-1922)*, p. Tomo 62, N.º 22., 1902.
- [4] CS. Beck., “The development of a new blood supply to the heart by operation,” *Ann Surg*, vol. 102, no. 05, pp. 801–13, 1935, doi: 10.1097/00000658-193511000-00001. PMID: 17856670; PMCID: PMC1390962.
- [5] D. Harken, “Foreign bodies in, and in relation to, the thoracic blood vessels and heart; techniques for approaching and removing foreign bodies from the chambers of the heart.,” *Surg Gynecol Obstet*, pp. 117–25, 1946.
- [6] J. P. Bloom, C. J. Yeo, H. E. Cohn, and P. J. Maxwell IV, “John H. Gibbon, Jr., M.D.: Surgical innovator, pioneer, and inspiration,” *American Surgeon*, vol. 77, no. 9, pp. 1112–1114, Sep. 2011, doi: 10.1177/000313481107700920/ASSET/000313481107700920.FP.PNG_V03.
- [7] C. W. LILLEHEI *et al.*, “Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases,” *Ann Surg*, vol. 142, no. 3, pp. 418–442, 1955, doi: 10.1097/00000658-195509000-00010.
- [8] A. Carpentier, “Cardiac valve surgery—the ‘French correction,’” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 86, no. 3, pp. 323–337, Sep. 1983, doi: 10.1016/S0022-5223(19)39144-5.

- [9] W. D. Johnson, R. J. Flemma, D. Lepley, and E. H. Ellison, "Extended treatment of severe coronary artery disease: a total surgical approach," *Ann Surg*, vol. 170, no. 3, pp. 460–470, 1969, doi: 10.1097/00000658-196909010-00014.
- [10] A. Carrel, "The transplantation of vein and organs," *JAMA*, vol. XLV, no. 22, pp. 1645–1646, 1905, doi: 10.1001/jama.1905.52510220031001i.
- [11] A. Bechtel and J. Huffmyer, "Anesthetic Management for Cardiopulmonary Bypass: Update for 2014," *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 18, no. 2, pp. 101–116, 2014, doi: 10.1177/1089253214529607.
- [12] J. Hu, R. Chen, S. Liu, X. Yu, J. Zou, and X. Ding, "Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 30, no. 1, pp. 82–89, Jan. 2016, doi: 10.1053/J.JVCA.2015.06.017.
- [13] G. M. Chertow, "Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery," *American Journal of Medicine*, vol. 104, no. 4, pp. 343–348, 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(98)00058-8.
- [14] A. J. P. Lewington, J. Cerdá, and R. L. Mehta, "Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer," *Kidney Int*, vol. 84, no. 3, pp. 457–467, 2013, doi: 10.1038/KI.2013.153.
- [15] M. Gorostidi *et al.*, "Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica," *Nefrología (Madrid)*, vol. 34, no. 3, pp. 302–316, 2014, doi: 10.3265/NEFROLOGIA.PRE2014.FEB.12464.
- [16] M. C. Sampaio *et al.*, "Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery," *Arq Bras Cardiol*, vol. 101, no. 1, pp. 18–25, Jul. 2013, doi: 10.5935/ABC.20130115.
- [17] D. Y. Fuhrman and J. A. Kellum, "Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury," *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 30, no. 1, pp. 60–65, 2017, doi: 10.1097/ACO.0000000000000412.

- [18] M. Garcia-Alvarez *et al.*, “Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 29, no. 6, pp. 1480–1488, 2015, doi: 10.1053/j.jvca.2015.05.060.
- [19] J. B. O’Neal, A. D. Shaw, and F. T. Billings, “Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions,” *Crit Care*, vol. 20, no. 1, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1352-z.
- [20] A. B. Kumar and M. Suneja, “Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury,” *Anesthesiology*, vol. 114, no. 4, pp. 964–970, 2011, doi: 10.1097/ALN.0B013E318210F86A.
- [21] P. Massoudy *et al.*, “Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury--impact of the off-pump technique,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 23, no. 9, pp. 2853–2860, Sep. 2008, doi: 10.1093/NDT/GFN153.
- [22] E. Pesonen *et al.*, “Glycocalyx Degradation and Inflammation in Cardiac Surgery,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 33, no. 2, pp. 341–345, Feb. 2019, doi: 10.1053/J.JVCA.2018.04.007.
- [23] S. K. Verma and B. A. Molitoris, “Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury,” *Semin Nephrol*, vol. 35, no. 1, pp. 96–107, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2015.01.010.
- [24] W. J. Myers GJ, “Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass,” *J Extra Corpor Technol*, vol. 49, no. 3, pp. 174–181, 2017.
- [25] B. F. Becker, D. Chappell, D. Bruegger, T. Annecke, and M. Jacob, “Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential,” *Cardiovasc Res*, vol. 87, no. 2, pp. 300–310, 2010, doi: 10.1093/CVR/CVQ137.
- [26] J. A. Russell, R. J. Navickis, and M. M. Wilkes, “Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials.,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 18, no. 4, pp. 429–437, 2004, doi: 10.1053/j.jvca.2004.05.019.

- [27] E. Moret, M. W. Jacob, M. Ranucci, and A. A. Schramko, “Albumin-beyond fluid replacement in cardiopulmonary bypass surgery: Why, how, and when?,” *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 18, no. 3, pp. 252–259, 2014, doi: 10.1177/1089253214535667.
- [28] M. Y. Yu *et al.*, “Hypoalbuminemia at admission predicts the development of acute kidney injury in hospitalized patients: A retrospective cohort study,” *PLoS One*, vol. 12, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0180750.
- [29] K. I. De La Cruz *et al.*, “Hypoalbuminemia and long-term survival after coronary artery bypass: a propensity score analysis,” *Ann Thorac Surg*, vol. 91, no. 3, pp. 671–675, 2011, doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2010.09.004.
- [30] W. Zhang and F. Xue, “Assessing the Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery,” *Anesthesiology*, vol. 125, no. 6, pp. 1251–1252, Dec. 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001347.
- [31] A. Tarrida, J. Plana, F. Salinas, and E. Vega, “Análisis económico de la enfermedad renal crónica terminal: trasplante renal de donante vivo frente a hemodiálisis,” 2014.
- [32] E. H. Lee *et al.*, “Postoperative hypoalbuminemia is associated with outcome in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 25, no. 3, pp. 462–468, 2011, doi: 10.1053/j.jvca.2010.09.008.
- [33] A. Khwaja, “KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury,” *Nephron Clin Pract*, vol. 120, no. 4, Oct. 2012, doi: 10.1159/000339789.
- [34] K. Karkouti *et al.*, “Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors,” *Circulation*, vol. 119, no. 4, pp. 495–502, Jan. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913.
- [35] A. Vijayan, “Tackling AKI: prevention, timing of dialysis and follow-up,” *Nat Rev Nephrol*, vol. 17, no. 2, pp. 87–88, Feb. 2021, doi: 10.1038/S41581-020-00390-3.

- [36] M. J. Moulton, L. L. Creswell, M. E. Mackey, J. L. Cox, and M. Rosenbloom, "Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 111, no. 5, pp. 1037–1046, 1996, doi: 10.1016/S0022-5223(96)70380-X.
- [37] C. M. Mangano, L. S. Diamondstone, J. G. Ramsay, A. Aggarwal, A. Herskowitz, and D. T. Mangano, "Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.," *Ann Intern Med*, vol. 128, no. 3, pp. 194–203, Feb. 1998, doi: 10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005.
- [38] S. Uchino *et al.*, "Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study," *JAMA*, vol. 294, no. 7, pp. 813–818, Aug. 2005, doi: 10.1001/JAMA.294.7.813.
- [39] C. M. Horkan, S. W. Purtle, M. L. Mendu, T. Moromizato, F. K. Gibbons, and K. B. Christopher, "The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study*," *Crit Care Med*, vol. 43, no. 2, pp. 354–364, 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000706.
- [40] G. Zanardo *et al.*, "Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation Prevalence, mortality rate, and main risk factors," 1994, doi: 10.1016/S0022-5223(94)70429-5.
- [41] P. J. Conlon *et al.*, "Acute renal failure following cardiac surgery," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 14, no. 5, pp. 1158–1162, 1999, doi: 10.1093/NDT/14.5.1158.
- [42] J. R. Brown, R. S. Kramer, S. G. Coca, and C. R. Parikh, "Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery," *Ann Thorac Surg*, vol. 90, no. 4, pp. 1142–1148, 2010, doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2010.04.039.
- [43] C. V. Thakar, S. Worley, S. Arrigain, J. P. Yared, and E. P. Paganini, "Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function," *Kidney Int*, vol. 67, no. 3, pp. 1112–1119, 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00177.x.
- [44] G. M. Chertow *et al.*, "Preoperative renal risk stratification," *Circulation*, vol. 95, no. 4, pp. 878–884, 1997, doi: 10.1161/01.CIR.95.4.878.

- [45] S. Finfer et al, “A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate,” *Ann Intern Med*, vol. 150, no. 9, p. 604, May 2009, doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [46] J. Hu, E. Rezoagli, F. Zadek, E. A. Bittner, C. Lei, and L. Berra, “Free Hemoglobin Ratio as a Novel Biomarker of Acute Kidney Injury after On-Pump Cardiac Surgery: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial,” *Anesth Analg*, vol. 132, no. 6, p. 1548, Jun. 2021, doi: 10.1213/ANE.0000000000005381.
- [47] P. Hu *et al.*, “Derivation and validation of a model to predict acute kidney injury following cardiac surgery in patients with normal renal function,” *Ren Fail*, vol. 43, no. 1, p. 1205, 2021, doi: 10.1080/0886022X.2021.1960563.
- [48] S. G. Coca, J. T. King, R. A. Rosenthal, M. F. Perkal, and C. R. Parikh, “The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans,” *Kidney Int*, vol. 78, no. 9, pp. 926–933, 2010, doi: 10.1038/KI.2010.259.
- [49] J. L. Vélez *et al.*, “Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional,” *Horizonte Médico (Lima)*, vol. 19, no. 4, pp. 84–92, Dec. 2019, doi: 10.24265/HORIZMED.2019.V19N4.12.
- [50] C. R. Martens, D. L. Kirkman, and D. G. Edwards, “The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target For Aerobic Exercise,” *Exerc Sport Sci Rev*, vol. 44, no. 1, p. 12, Jan. 2016, doi: 10.1249/JES.000000000000065.
- [51] S. H. Qureshi, N. N. Pate, and G. J. Murphy, “Vascular endothelial cell changes in postcardiac surgery acute kidney injury,” *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 314, no. 5, pp. F726–F735, 2018, doi: 10.1152/AJPRENAL.00319.2017.
- [52] D. Chappell *et al.*, “Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx,” *Crit Care*, vol. 18, no. 5, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1186/S13054-014-0538-5.
- [53] C. Hudson, J. Hudson, M. Swaminathan, A. Shaw, M. Stafford-Smith, and U. D. Patel, “Emerging Concepts in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery,” *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 12, no. 4, p. 320, Dec. 2008, doi: 10.1177/1089253208328582.

- [54] C. Hernán, “Lactato en circulación extracorpórea: mitos y realidades,” *ENDOMBA*, vol. 2, no. 1, pp. 9–14, 2018.
- [55] L. Lofgren, K. Kück, and N. Silverton, “Urine oxygen partial pressure monitoring to assess acute kidney injury risk”.
- [56] N. A. Silverton *et al.*, “Noninvasive urine oxygen monitoring and the risk of acute kidney injury in cardiac surgery,” *Anesthesiology*, vol. 135, no. 3, p. 406, Sep. 2021, doi: 10.1097/ALN.0000000000003663.
- [57] H. Luckraz *et al.*, “Reduction in acute kidney injury post cardiac surgery using balanced forced diuresis: a randomized, controlled trial,” *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 59, no. 3, p. 562, Mar. 2021, doi: 10.1093/EJCTS/EZAA395.
- [58] V. V. Lomivorotov, S. M. Efremov, M. Y. Kirov, E. V. Fominskiy, and A. M. Karaskov, “Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 31, no. 1, pp. 291–308, Feb. 2017, doi: 10.1053/J.JVCA.2016.05.029.
- [59] M. Jacob, D. Bruegger, M. Rehm, U. Welsch, P. Conzen, and B. F. Becker, “Contrasting Effects of Colloid and Crystalloid Resuscitation Fluids on Cardiac Vascular Permeability,” *Anesthesiology*, vol. 104, no. 6, pp. 1223–1231, Jun. 2006, doi: 10.1097/00000542-200606000-00018.
- [60] R. J. Haywood-Watson *et al.*, “Modulation of Syndecan-1 Shedding after Hemorrhagic Shock and Resuscitation,” *PLoS One*, vol. 6, no. 8, p. e23530, 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0023530.
- [61] T. Annecke *et al.*, “Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury,” *Br J Anaesth*, vol. 104, no. 4, pp. 414–421, Apr. 2010, doi: 10.1093/bja/aeq019.
- [62] F. Brettner *et al.*, “Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery,” *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 71, no. 1, pp. 59–70, 2019, doi: 10.3233/CH-180384.

- [63] E. P. Schmidt *et al.*, “The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis,” *Nat Med*, vol. 18, no. 8, pp. 1217–1223, Aug. 2012, doi: 10.1038/NM.2843.
- [64] B. F. Becker, D. Chappell, and M. Jacob, “Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit,” *Basic Res Cardiol*, vol. 105, no. 6, pp. 687–701, Nov. 2010, doi: 10.1007/S00395-010-0118-Z.
- [65] S. Walayat *et al.*, “Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist’s perspective,” *J Community Hosp Intern Med Perspect*, vol. 7, no. 1, p. 8, Jan. 2017, doi: 10.1080/20009666.2017.1302704.
- [66] M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, E. Tarnus, and E. Bourdon, “The antioxidant properties of serum albumin,” *FEBS Lett*, vol. 582, no. 13, pp. 1783–1787, 2008, doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.
- [67] J. Masuoka and P. Saltman, “Zinc(II) and copper(II) binding to serum albumin. A comparative study of dog, bovine, and human albumin,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 269, no. 41, pp. 25557–25561, 1994, doi: 10.1016/S0021-9258(18)47285-7.
- [68] R. S. Green and R. I. Hall, “Con: Starches Are Not Preferable to Albumin During Cardiac Surgery: A Contrary Opinion,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 22, no. 3, pp. 485–491, 2008, doi: 10.1053/j.jvca.2008.03.002.
- [69] J. Boldt, B. Zickmann, B. M. Ballesteros, F. Stertmann, and G. Hempelmann, “Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery,” *Anesth Analg*, vol. 74, no. 2, pp. 219–225, 1992, doi: 10.1213/00000539-199202000-00008.
- [70] D. A. Palanzo, D. L. Zarro, N. J. Manley, R. M. Montesano, M. Quinn, and P. A. Gustafson, “Effect of surface coating on platelet count drop during cardiopulmonary bypass,” *Perfusion*, vol. 14, no. 3, pp. 195–200, 1999, doi: 10.1177/026765919901400307.
- [71] G. öhqvist, G. Settergren, K. Bergström, and S. Lundberg, “Plasma colloid osmotic pressure during open-heart surgery using non-colloid or colloid priming solution

- in the extracorporeal circuit,” *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 15, no. 3, pp. 251–255, 1981, doi: 10.3109/14017438109100582.
- [72] E. H. Lee *et al.*, “Preoperative hypoalbuminemia is a major risk factor for acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery,” *Intensive Care Med*, vol. 38, no. 9, pp. 1478–1486, Sep. 2012, doi: 10.1007/S00134-012-2599-8.
- [73] E. Lee *et al.*, “Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative,” *Anesthesiology*, vol. 124(5), pp. 1001–11, 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001051.
- [74] J. P. Griffin, “The need for pharmacoeconomic evaluations in the NHS,” *Pharmacoeconomics*, vol. 14, no. 3, pp. 241–250, 1998, doi: 10.2165/00019053-199814030-00001.
- [75] J. Soto and P. Fernández, “Evaluación económica de medicamentos: aplicaciones prácticas para los diferentes agentes decisores,” *Med Clin (Barc)*, 1998.
- [76] N. R. Powe and R. I. Griffiths, “The clinical-economic trial: Promise, problems, and challenges,” *Control Clin Trials*, vol. 16, no. 6, pp. 377–394, Dec. 1995, doi: 10.1016/S0197-2456(95)00075-5.
- [77] M. Núñez Juárez and E. Núñez, “La economía y la salud condenadas a entenderse: economía de la salud,” *Medicina Integral*, vol. 36, no. 1, p. 38, Jun. 2000.
- [78] M. F. Drummond and L. Davies, “Economic analysis alongside clinical trials. Revisiting the methodological issues,” *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 7, no. 4, pp. 561–573, 1991, doi: 10.1017/S0266462300007121.
- [79] L. B. Ellwein and M. F. Drummond, “Economic analysis alongside clinical trials. Bias in the assessment of economic outcomes,” *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 12, no. 4, pp. 691–697, 1996, doi: 10.1017/S0266462300010977.
- [80] A. Haycox, M. Drummond, and T. Walley, “Pharmacoeconomics: integrating economic evaluation into clinical trials,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 43, no. 6, p. 559, 1997, doi: 10.1046/J.1365-2125.1997.00576.X.

- [81] R. Baltussen, A. Ament, and R. Leidl, "Making cost assessments based on RCTs more useful to decision-makers," *Health Policy*, vol. 37, no. 3, pp. 163–183, 1996, doi: 10.1016/S0168-8510(96)90023-8.
- [82] G. Simon, E. Wagner, and M. Vonkorf, "Cost-effectiveness comparisons using 'real world' randomized trials: The case of new antidepressant drugs," *J Clin Epidemiol*, vol. 48, no. 3, pp. 363–373, Mar. 1995, doi: 10.1016/0895-4356(94)00141-C.
- [83] M. Drummond, M. Knapp, T. Burns, and P. Shadwell, "Issues in the design of studies for the economic evaluation of new atypical antipsychotics: the ESTO study," *J Ment Health Policy Econ*, vol. 1, no. 1, pp. 15–22, 1998, doi: 10.1002/(sici)1099-176x(199803)1:1<15::aid-mhp2>3.0.co;2-o.
- [84] E. A. Ortiz Amezcua and L. P. Castillo, "Análisis de la utilidad de los años de vida ajustados a calidad en la toma de decisiones costo-efectivas," *Revista CES Salud Pública, ISSN-e 2145-9932, Vol. 2, N.º. 2, 2011, págs. 218-226*, vol. 2, no. 2, pp. 218–226, 2011.
- [85] T. Walley and A. Haycox, "Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 43, no. 4, pp. 343–348, 1997, doi: 10.1046/J.1365-2125.1997.00574.X.
- [86] "EQ-5D-5L – EQ-5D." <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
- [87] R. Pradas Velasco, F. Antoñ Anzas Villar, and M. Puy Martínez-Zá Rate, "Utilización del cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) para valorar la variación de la calidad de vida relacionada con la salud debida a la," *SciELO EspanaR Pradas Velasco, F Antoñanzas Villar, MP Martínez-ZárateGaceta Sanitaria, 2009•SciELO Espana*, vol. 23, p. 5, doi: 10.1016/j.gaceta.2008.04.001.
- [88] A. J. Frenette *et al.*, "Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: A propensity score analysis," *Crit Care*, vol. 18, no. 6, Nov. 2014, doi: 10.1186/S13054-014-0602-1.
- [89] A. J. Kingeter *et al.*, "Association between albumin administration and survival in cardiac surgery: a retrospective cohort study Association entre l'administration

- d'albumine et la survie en chirurgie cardiaque: une étude de cohorte rétrospective,” *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 65, doi: 10.1007/s12630-018-1181-4.
- [90] L. Wei, D. Li, and L. Sun, “The comparison of albumin and 6% hydroxyethyl starches (130/0.4) in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials,” *BMC Surg*, vol. 21, no. 1, pp. 1–10, Dec. 2021, doi: 10.1186/S12893-021-01340-X/FIGURES/5.
- [91] F. Yanase *et al.*, “A Randomized, Multicenter, Open-Label, Blinded End Point, Phase 2, Feasibility, Efficacy, and Safety Trial of Preoperative Microvascular Protection in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery,” *Anesth Analg*, vol. 133, no. 4, pp. 1036–1047, Oct. 2021, doi: 10.1213/ANE.0000000000005667.
- [92] M. Heringlake *et al.*, “Fluid Therapy With Gelatin May Have Deleterious Effects on Kidney Function: An Observational Trial,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 34, no. 10, pp. 2674–2681, Oct. 2020, doi: 10.1053/J.JVCA.2020.03.037.
- [93] V. Muedra *et al.*, “Postoperative costs associated with outcomes after cardiac surgery with extracorporeal circulation: Role of antithrombin levels,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 27, no. 2, pp. 230–237, 2013, doi: 10.1053/j.jvca.2012.08.017.
- [94] S. Nashef, F. Roques, P. Michel, E. Gauducheau, S. Lemeshow, and R. Salamon, “European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE),” *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 16, no. 1, pp. 9–13, Jul. 1999, doi: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7.
- [95] C. Rubio, “Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico,” *Revista Hospitalaria*, vol. 24(4), pp. 241–247, 2000.
- [96] C. Jackson, “Multi-state modelling with R: the msm package 1 Multi-state models 1.1 Introduction,” 2022.
- [97] S. Finfer, R. Bellomo, N. Boyce, J. French, J. Myburgh and R. Norton, “A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit,” *N Engl J Med*, vol. 350, no. 22, pp. 2247–2256, May 2004, doi: 10.1056/NEJMOA040232.

- [98] T. G. Harrison *et al.*, “Estimated GFR and Incidence of Major Surgery: A Population-Based Cohort Study,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 77, no. 3, pp. 365-375.e1, Mar. 2021, doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.009.
- [99] T. B. Hansen *et al.*, “Cost-utility analysis of cardiac rehabilitation after conventional heart valve surgery versus usual care,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 24, no. 7, pp. 698–707, May 2017, doi: 10.1177/2047487317689908.
- [100] “Ministerio de Sanidad - Profesionales - FINANCIACION Y FIJACION DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD - @GESFARMA (administración electrónica).”
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/gesfarma/homegesfarma.htm>
- [101] S. S. Virani *et al.*, “Preoperative Statin Therapy Decreases Risk of Postoperative Renal Insufficiency,” *Cardiovasc Ther*, vol. 28, no. 2, pp. 80–86, Apr. 2010, doi: 10.1111/J.1755-5922.2009.00124.X.