

Perfusión dirigida por metas: revisión sistemática.

Goal directed perfusion: a systematic review.

MYLENA MASSENO DE PINHO PEREIRA, SEO YOUNG CHANG, DIEGO FARIA MARQUES FERREIRA.

Instituto do Coração – HCFMUSP – São Paulo – Brasil.

RESUMEN

El concepto de perfusión dirigida por metas consiste en utilizar las variables derivadas del oxígeno y del dióxido de carbono para optimizar la circulación extracorpórea, y así evitar el metabolismo anaeróbico y consecuentemente el daño de los órganos. El objetivo del presente trabajo es evaluar el impacto de la utilización de estrategias de perfusión dirigidas por metas en el manejo de la perfusión y el postoperatorio. Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en la base de datos de PubMed/MEDLINE en los últimos 10 años. Se utilizó el término de búsqueda: “goal-directed perfusion”. Tras sucesivas etapas de análisis, se encontraron 15 artículos que se encuadran con el objetivo de nuestro estudio. Dos de los 15 artículos incluidos, son estudios aleatorizados y el resto corresponden a estudios observacionales, 10 retrospectivos y 3 prospectivos. En total, fueron 40 904 pacientes evaluados en esos estudios. Entre los artículos incluidos, 11 tenían como objetivo principal evaluar la asociación entre la perfusión dirigida por metas y la incidencia de insuficiencia renal aguda, 3 evaluaron la relación de la perfusión dirigida por metas con algún marcador predictivo de lesión neurológica y 1 evaluó la asociación de la perfusión dirigida por metas con el aumento del lactato sérico. El análisis cualitativo de los artículos incluidos en esta revisión demuestra que la perfusión dirigida por metas puede ser considerada una estrategia promisoría para minimizar disfunciones orgánicas, principalmente de la insuficiencia renal aguda. Entre tanto, es importante que esta técnica sea mejor estandarizada, lo que permitirá una mayor reproducibilidad de los resultados de estudios futuros.

Palabras Clave: Perfusión dirigida por metas, circulación extracorpórea, aporte de oxígeno.

ABSTRACT

The concept of goal-directed perfusion consists in the use of variables derived from oxygen and carbon dioxide to optimize extracorporeal circulation, avoiding anaerobic metabolism and consequently the aggression to target organs. The objective of the present paper is to evaluate the impact of the use of goal-directed perfusion in the management of perfusion and in the postoperative period. For this, a systematic review of studies published in the last 10 years in the PubMed/MEDLINE database was performed using the descriptor “goal-directed perfusion”. After the successive stages of analysis, 15 articles fit the objective of this study. Two of the articles included are randomized studies, the others correspond to observational studies, 10 were retrospective and 3 prospective. In total, the evaluated studies included 40 904 patients. Of the included articles, 11 had as main objective to evaluate the relationship between goal-directed perfusion strategies and the incidence of acute kidney injury, 3 evaluated the relationship of goal-directed perfusion with some predictive marker of neurological injury and 1 only evaluated the association of goal-directed perfusion with increased serum lactate. The qualitative analysis of the articles, included in this review, showed that the goal-directed perfusion technique can be considered a promising strategy to minimize organ dysfunction, especially acute kidney injury. However, it is important that the technique be better standardized, allowing greater reproducibility of such results in future studies.

Keywords: Goal-directed perfusion, cardiopulmonary bypass, oxygen delivery.

ABREVIATURAS:	
AUC	Área bajo a curva. Sigla en inglés, area under the curve.
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CEC	Circulación extracorpórea
DO ₂	Aporte de oxígeno
ERO ₂	Tasa de extracción de oxígeno
GDP	Perfusión dirigida por metas

ABREVIATURAS:	
IRA	Insuficiencia renal aguda
PAM	Presión arterial media
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SvO ₂	Saturación venosa de oxígeno
VCO ₂	Producción de CO ₂
VO ₂	Consumo de O ₂

INTRODUCCIÓN

El manejo hemodinámico del paciente en el periodo perioperatorio es considerado uno de los pilares de la terapia intensiva.¹ El aporte de oxígeno a los tejidos es dependiente tanto del sistema respiratorio {responsable por la extracción de oxígeno (O₂) y eliminación de dióxido de carbono (CO₂), como del sistema cardiovascular, responsable por el transporte de O₂ de los pulmones a los tejidos.²

El objetivo hemodinámico de la macrocirculación es generar un flujo sanguíneo oxigenado, o sea, el aporte de oxígeno (DO₂). El DO₂ es definido como la cantidad de O₂ por unidad de volumen de sangre, así, por tanto, depende del contenido arterial de O₂ (CaO₂) y del gasto cardíaco (GC). El CaO₂, a su vez, es dependiente de la hemoglobina (Hb) y de la saturación arterial de O₂ (SaO₂) mientras que el GC es influenciado por la frecuencia cardíaca (FC) y volumen sistólico (VS).³

El DO₂ es considerado adecuado cuando es equivalente a las necesidades metabólicas de O₂, o sea, al consumo de O₂ (VO₂). La disminución del DO₂, inicialmente puede ser compensada con el aumento de tasa de extracción de O₂ (ERO₂) para mantener el metabolismo aeróbico. Aun así, cuando hay una disminución excesiva del DO₂, el aumento de la ERO₂ deja de ser capaz de hacer la compensación, lo que limita el metabolismo celular aerobio y puede resultar en hipoxia celular, isquemia, producción de lactato y muerte celular. Cuando se llega a este punto, es considerado como DO₂ crítico.³

El desequilibrio entre la relación DO₂/VO₂ puede ser identificado a través de la disfunción orgánica, la elevación de la

concentración plasmática de lactato o de señales de extracción excesiva de O₂ (bajo nivel de saturación venosa de O₂, SvO₂). A medida que nuevos conceptos sobre la fisiopatología cardiovascular y, consecuentemente, nuevos dispositivos de monitorización son incorporados a la práctica clínica, cada vez más se ha exigido gestionar cada situación de acuerdo con las características específicas de cada paciente, de manera individualizada. Así, en este contexto surge el término “terapia dirigida por metas”.

La terapia dirigida por metas (GDT, siglas en inglés, goal-directed therapy) consiste en la monitorización rigurosa y el manejo activo del paciente durante los periodos de cuidado intensivo (peri, intra y postoperatorio), en busca de mejores resultados clínicos.⁴ El principal objetivo de GDT es la restauración de la perfusión tisular adecuada a través de manejo de varios parámetros, que incluyen el índice cardíaco (IC), el DO₂, la presión arterial media (PAM) y la fluidoterapia.⁵

En cirugía cardíaca, varios estudios han sido publicados utilizando el principio de GDT para optimizar los parámetros de perfusión y mejorar los resultados clínicos.⁶⁻⁹ En los últimos años, tres estudios de metaanálisis, sobre el tema, han concluido que la aplicación de GDT reduce las complicaciones postoperatorias, la morbilidad y la duración de la internación hospitalaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.¹⁰⁻¹²

Entre tanto, dichos estudios utilizaron manejos basado en GDT en tiempos del pre y el postoperatorio de CEC, y excluyeron el manejo de GDP durante el intervalo en que el paciente se encuentra en CEC.

Así, a pesar del concepto de GDT se describió por primera vez ya en 1988 y sus resultados promisorios en el perioperatorio se encuentran bien establecidos, su adaptación para el manejo durante CEC sólo ha sucedido recientemente. En el 2005, Ranucci y colaboradores demostraron la importancia del DO_2 adecuado durante CEC, para la reducción del riesgo de insuficiencia renal postoperatoria.¹³ Basado en este trabajo y en otros del mismo grupo, De Somer en el 2011 utilizó por primera vez el término “perfusión dirigida por metas” (GDP, sigla en inglés, goal-directed perfusion), para describir la adecuación del manejo de la CEC de forma individualizada, de acuerdo con los parámetros metabólicos del paciente (DO_2 y producción de CO_2 (VCO_2)).¹⁴

Desde entonces, otros autores han utilizado la definición para referirse a la optimización de CEC, para buscar evitar el metabolismo anaeróbico, a través de la incorporación de la monitorización continua en tiempo real de microparámetros derivados del O_2 y CO_2 como: DO_2 , VO_2 , VCO_2 y ERO_2 .^{15,16}

Además, la guía sobre CEC en cirugía cardíaca en adultos, publicada en el 2019 por la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica (EACTS), la Asociación Europea de Anestesia Cardiorrástica (EACTA) y el Consejo Europeo de Perfusión Cardiovascular (EBCP), recomienda que la adecuación del flujo de bomba durante la CEC sea basado en la oxigenación y en los parámetros metabólicos (SvO_2 , ERO_2 , VCO_2 y lactato).

Y que el flujo sea ajustado de acuerdo con CaO_2 para mantener un umbral mínimo de DO_2 (Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B).¹⁷ La guía de la Sociedad Americana de Tecnología Extracorpórea (AmSECT) y de la Sociedad Brasileña de Cirugía Cardiovascular (SBCCV) en asociación con la Sociedad Brasileña de Circulación Extracorpórea (SBCEC), también recomiendan la utilización de DO_2 como uno de los parámetros a considerar para determinación de flujo sanguíneo adecuado.^{18,19}

Esas publicaciones demuestran la importancia que el tema ha adquirido en los últimos años. A pesar de eso, en una búsqueda amplia usando las palabras clave “goal-directed perfusion” en la base de datos de Pubmed fueron encontrados apenas 37 resultados. De estos 10 son apenas cartas al editor o comentarios. El análisis preliminar de los artículos originales ha demostrado que existen algunas divergencias en las metodologías,

principalmente en relación con la fórmula utilizada para calcular los parámetros metabólicos, los valores considerados críticos y las variables utilizadas para evaluar los resultados.

A pesar de que las guías publicadas recientemente han citado la importancia de la utilización de la GDP, los mismos no proveen instrucciones específicas para su aplicación. Además, tradicionalmente, los principales determinantes para definir el flujo de bomba adecuado son: la experiencia del perfusionista, la monitorización de SvO_2 , la superficie corporal y la temperatura.²⁰ Pero el flujo de bomba definido apenas basándonos en esos parámetros no garantiza, necesariamente, el DO_2 adecuado a los tejidos.²¹

Hasta el momento, ninguna revisión sistemática sobre el tema se ha publicado. Es así, que se hacen necesarios algunos trabajos que busquen reunir las informaciones disponibles sobre la GDP, tanto para ayudar en la divulgación del tema en el medio ambiente clínico, como para facilitar la estandarización de los estudios futuros.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es evaluar los impactos de la utilización de la GDP durante el manejo de la perfusión y en el postoperatorio. Los objetivos específicos son:

1. Identificar divergencias entre las metodologías.
2. Analizar los mejores valores críticos.
3. Identificar los dispositivos de monitorización necesarios para la aplicación de la GDP.
4. Evaluar los principales impactos clínicos.

METODOLOGÍA.

Este es un trabajo de revisión bibliográfica sistemática conducido de acuerdo con las recomendaciones de las guías: “Preferred reporting Items for systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement”.²² Se utilizaron los estudios publicados en los últimos 10 años encontrados en la base de datos PubMed/MEDLINE, que influyeron a pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, cuyo objetivo fue evaluar el impacto clínico de la utilización de las estrategias de la GDP.

Se realizó la búsqueda utilizando el término “goal-directed perfusion” y también una búsqueda manual y lectura de las

referencias citadas en los artículos seleccionados.

Se incluyeron los ensayos clínicos, los estudios transversales, los de cohorte, los de casos y control y las series de casos. Se excluyeron los estudios de caso, las cartas al editor, los comentarios, las revisiones de literatura, los artículos sin acceso completo al contenido, los publicados en idioma que no fueran la lengua inglesa y aquellos con modelos animales.

Tras la búsqueda en la base de datos, los artículos se seleccionaron a través de las siguientes etapas:

1. Lectura del título y el resumen para identificar posibles estudios elegibles.
2. Lectura del texto completo.
3. La recolección de datos y la configuración del banco de datos.
4. La síntesis narrativa para identificar los principales temas de la literatura.

RESULTADOS

Inicialmente, en la búsqueda en la base de datos se encontraron 37 referencias y con la búsqueda manual de referencias fueron identificados 5 referencias adicionales. En total 15 artículos se coincidieron con el objetivo del presente estudio, que es evaluar la asociación entre el manejo de la GDP y el resultado clínico en los pacientes sometidos a CEC (Figura 1).

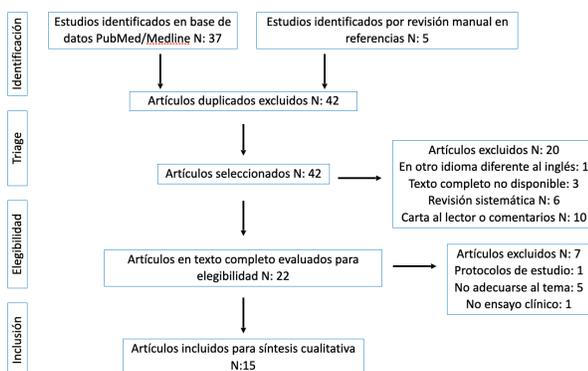


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio (análisis bibliográfico)

Dos de los 15 artículos incluidos son estudios aleatorizados, los demás corresponden a estudios observacionales, 10 retrospectivos y 3 prospectivos. En total, fueron evaluados 40 904 pacientes en estos estudios, de estos 1 278 fueron específicamente

divididos en el grupo de la GDP (correspondiente a 621 pacientes), y en el de control 657 pacientes. En los demás pacientes (39 626), se evaluaron, los parámetros relacionados a la GDP, de forma retrospectiva, sin ninguna otra intervención específica realizada en los protocolos institucionales de CEC durante el periodo estudiado.

Entre los artículos incluidos, 11 tenían como objetivo principal evaluar la asociación entre manejo de GDP y la incidencia de IRA, 3 evaluaron la relación de GDP con algún marcador predictivo de lesión neurológica y 1 evaluó, apenas, la asociación de GDP con el aumento del lactato sérico.

En relación con el tipo de cirugías incluidas, estas variaron ampliamente. Algunos estudios utilizaron como criterio cualquier cirugía cardíaca con duración de CEC mayor que 90 minutos, otros incluyeron todas las cirugías cardíacas con CEC realizada en sus institutos y otros evaluaron solo las cirugías coronarias. Apenas un estudio evaluó cirugías pediátricas para corrección de defectos cardíacos congénitos. La edad promedio de la población estudiada varió de 60,5 a 71,3 años, con excepción del estudio con población pediátrica cuya edad promedio fue de 0,75 años. En cuanto la media de temperatura mínima durante CEC se varió de 28°C a la normotermia.

Con relación a los parámetros asociados con la GDP, 13 de los 15 artículos incluidos en esta revisión, evaluaron apenas el DO_2 , con valores críticos variando desde 225 hasta 310 ml/min/m². Los otros dos artículos, aparte del DO_2 , evaluaron también la relación DO_2/VCO_2 en uno de ellos, mientras que el otro evaluó VCO_2/VO_2 (QR).

Las principales características obtenidas de cada estudio están demostradas en Tabla 1.

Con relación a las fórmulas utilizadas, a pesar de las diferencias en la forma de presentación, las principales divergencias efectivas fueron el cálculo de CaO_2 :

1. Utilización de valor de la hemoglobina o del hematocrito.
2. Valor constante de la capacidad de transporte de O_2 de la hemoglobina.
3. Utilización o no de la PaO_2 y de la constante de solubilidad de O_2 (Tabla 2).

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN ESTE ESTUDIO (N=15).

1º autor – Año (tipo de estudio)	Principal resultado clínico evaluado	N		Edad promedio		Tipo de cirugía	Temp. mín. media (°C)	Parámetros GDP evaluados	Valor crítico	Principales resultados
		GDP	Control	GDP	Control					
Somer - 2011 (caso control)	IRA	359		66,1		Cirugía cardíaca con previsión de CEC > 90min	30,9 °C	DO ₂ DO ₂ /VCO ₂	262 ml/min/m ² 5,3	DO ₂ mínimo <262 mL/min/m ² y valor mínimo de ratio DO ₂ /VCO ₂ se asocian de manera independiente con IRA. El DO ₂ mínimo fue el predictor más preciso de IRA estadio 2 en el postoperatorio.
Ranucci – 2015 (caso control)	IRA	16790		N/I		Todas las cirugías con CEC (adultos con cardiopatías congénitas)	32 °C	DO ₂	270 ml/min/m ²	La relación entre el valor mínimo de Hto durante la CEC y IRA se confirmó en un análisis multivariable, con el riesgo relativo de IRA aumentando en 7% por punto porcentual de disminución de valor mínimo de Hto durante la CEC. El análisis de sensibilidad basada en las diferencias antes y después de diferentes intervenciones ha demostrado un efecto benéfico de aplicación de GDP, con una reducción en la tasa de IRA de 5,8% para 3,15 (p= 0,001).
Magruder – 2015 (caso control)	IRA	170		69,5		Coronaria y válvula	28 °C a 34 °C	DO ₂	225 ml/min/m ²	El análisis univariado mostró que los pacientes con IRA tienen DO ₂ mínimo más bajo en CEC (208 vs 230 mL/min/m ² , p =0,03). En análisis multivariable, los predictores de IRA fueron un DO ₂ menor que 225 mL/min/m ² en CEC (odds ratio , 246; intervalo de confianza de 95% 1,21 al 5,03; p=0,01) y PAM postoperatorio menor que 60 mmHg de más de 15 min. (odds ratio, 3,96; intervalo de confianza de 95%, 1,92 al 8,20; p<0,001).
Ranucci – 2015 (caso control)	IRA	16790		N/I		Todas las cirugías con CEC (adultos con cardiopatías congénitas)	32 °C	DO ₂	270 ml/min/m ²	La relación entre el valor mínimo de Hto durante la CEC y IRA se confirmó en un análisis multivariable, con el riesgo relativo de IRA aumentando en 7% por punto porcentual de disminución de valor mínimo de Hto durante la CEC. El análisis de sensibilidad basada en las diferencias antes y después de diferentes intervenciones ha demostrado un efecto benéfico de aplicación de GDP, con una reducción en la tasa de IRA de 5,8% para 3,15 (p= 0,001).
Magruder – 2016 (cohorte)	L. cerebral	116		0,75 años		Defecto septal, ventrículo único, tetralogía de fallot y otros	29,2 °C	DO ₂	No evaluado	En análisis univariable, el DO ₂ mínimo fue significativamente asociado a los valores de GFAP medidos durante el recalentamiento en CEC (p=0,005) y después de salida en CEC (p=0,02). En análisis multivariable que controla el tiempo de CEC, parada circulatoria hipotérmica profunda y categoría de riesgo del procedimiento, una relación negativa y significativa se mantuvo entre el DO ₂ mínimo y GFAP post-CEC (p=0,03).
Magruder - 2017 (caso control)	IRA	88	88	64	61	Coronaria, válvula y aorta ascendente	32 °C 33 °C	DO ₂	300 ml/min/m ²	El grupo control recibió más fenilefrina en CEC (media 2,1 vs 1,4 mg, p<0,001) y presentaron DO ₂ más bajo (media 241 vs 301 ml/min/m ² , p<0,001). La incidencia de IRA fue de 23,9% en grupo control y 9,1% en grupo GDP (p=0,008); la incidencia de IRA estadio I, II y III fueron del 19,3%, 3,4% y 1,1% en el grupo control y 5,7%, 3,4% y 0% en el grupo GDP, respectivamente. Los pacientes del grupo control presentaron un aumento porcentual medio mayor de la línea de base de creatinina (27% vs 10%, p<0,001).
Newland – 2017 (cohorte)	IRA	210		64 y 68		Coronaria, válvula, coronaria + válvula, otros	33,2 °C	DO ₂	270 ml/min/m ²	Área bajo la curva (AUC) < 0 para DO ₂ mínimo de 270 ml/min/m ² durante la CEC, es un predictor independiente de IRA, después del ajuste para Euroscore II y transfusión [OR 2,74, IC (1,01–7,41), p=0,047].
Ranucci - 2018 (randomizado)	IRA	170	174	67		Cirugía cardíaca con previsión de CEC > 90min	33 °C 33 °C	DO ₂	280 ml/min/m ²	IRA estadio I fue menor en el grupo GDP (riesgo relativo [RR], 0,45; intervalo de confianza de 95% [CI], 0,25-0,83; p=0,01). IRA estadio II-III no fue diferente entre los 2 grupos (RR, 1,66; IC de 95%, 0,46-6,0; p=0,528). No hubo diferencias significativas en resultados secundarios. En análisis prespecificado de pacientes con tiempo de CEC entre 1 y 3 horas, las diferencias en grupo GDP fueron más pronunciado, con RR para IRA de 0,49 (IC 95%, 0,27-0,89; p=0,017).
Magruder – 2018 (cohorte)	L. cerebral	43		65		Coronaria, válvula, aorta, coronaria + válvula	32,9 °C	DO ₂	225 - 300 ml/min/m ²	Los niveles medios de UCH-L1 difirieron de la línea de base hasta 6 y 24 horas después de CEC (40, 232 y 166 pg/mL, respectivamente; p<0,001). En análisis de regresión lineal multivariable que controla las variables basales y quirúrgicas, apenas AUC DO ₂ < 225 se asoció significativamente con niveles de UCH-L1 de 6 horas (p<0,001), mientras que apenas AUC AUC DO ₂ < 300 fue significativamente asociado con niveles de 24 horas (p<0,001). Los 3 pacientes que han sufrido ACV radiográfico presentaron niveles de UCH-L1 de 24 horas no elevados significativamente en comparación con los pacientes del grupo control (585 vs 151 pg / mL, p = 0,11).

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN ESTE ESTUDIO (N=15).

1º autor – Año (tipo de estudio)	Principal resultado clínico evaluado	N		Edad promedio		Tipo de cirugía	Temp. mín. media (°C)	Parámetros GDP evaluados	Valor crítico	Principales resultados
		GDP	Control	GDP	Control					
Leenders – 2018 (caso control)	L. cerebral	357		65,5 y 71,3		Coronaria	Normotermia	DO ₂	272 - 310 ml/min/m ²	El DO ₂ mínimo medio difirió significativamente, comparando entre el grupo de pacientes con y sin el delirium postoperatorio. El análisis multivariado identificó apenas la edad, deterioro cognitivo pre-existente, disfunción renal preoperatoria y tiempo de clampeamiento cruzado como factores de riesgo independientes para delirium. Los resultados indicaron también que los pacientes de edad avanzada eran más sensibles al DO ₂ disminuido.
Newland – 2019 (caso control)	IRA	19410		68		Coronaria, válvula o coronaria + válvula	34 °C	DO ₂	270 ml/min/m ²	El DO ₂ mínimo se asoció significativamente a cualquier estadio de IRA, riesgo de IRA o clase superior en ambos conjuntos de datos, representando un aumento promedio de 7% en la probabilidad de IRA para cada reducción de 10 mL/min/m ² en DO ₂ mínimo. La precisión del diagnóstico fue igual para los dos conjuntos de datos, con un límite de DO ₂ mínimo ideal de 270 mL/min/m ² . El chance de cualquier IRA aumentaron en 52% en grupos con DO ₂ por debajo del límite.
Mukaida – 2019 (caso control)	IRA	112		65,2		Válvula, válvula + aorta torácica, válvula + coronaria y otras	34 °C a 36°C	DO ₂	300 ml/min/m ²	Los pacientes que desarrollaron IRA con DO ₂ inferior al límite de 300 ml/min/m ² (1581 vs 632; p <0,01) presentaron mayor AUC y tiempo acumulativo (34,7 vs 15,3 minutos; p <0,01). El DO ₂ mínimo no fue significativamente diferente entre los grupos sin IRA y con IRA (263,4 vs 247,0 mL/min/m ² ; p=0,291).
Rasmussen – 2019 (caso control)	IRA	1968		67,6		Coronaria ± válvula	36,5 °C a 37 °C	DO ₂	272 ml/min/m ²	El pico de creatinina sérica postoperatoria, la incidencia de IRA y la necesidad de diálisis aumentaron de forma dosis dependiente en relación a la duración del suministro medio de oxígeno <272 mL/min/m ² . Usando el análisis de regresión múltiple, apenas la exposición a por lo menos 30 minutos fue independientemente asociada con el aumento de PPSC y IRA. Por el contrario, la exposición corta (1-5 min, OR: 2,58 [1,20, 5,54]; p=0,015) y por lo menos 30 min (OR: 2,85 [1,27-6,41]; p=0,011), inferior de DO ₂ mínimo se asociaron ambos independientemente con la necesidad de terapia de reemplazo renal (RRT).
Overdeest – 2020 (caso control)	Lactato	91		No informado		Coronaria	36 °C a 37 °C	DO ₂ VCO ₂ RQ DO ₂ /VCO ₂	310 ml/min/m ² 60 ml/min/m ² 0,90 5	El aumento de las concentraciones de lactato permaneció sin importancia clínica y presentó correlaciones bajas con VCO ₂ i (rs=0,277, p=0,008) y RQ (rs=0,346, p=0,001). Pacientes con alto VCO ₂ i (≥70 ml/min/m ²) y alto RQ (≥0,82) presentaron un aumento significativo mayor en la concentración de lactato comparado con pacientes con VCO ₂ i <70 ml/min/m ² (p=0,004) y RQ <0,82 (p=0,012). Los grupos separados por una mediana DO ₂ /VCO ₂ de 4,8 no se mostraron diferencia en aumento de concentración de lactato plasmático.
Katona – 2021 (caso control)	IRA	226	257	60,5	60,9	Coronaria	34 °C	DO ₂	270 ml/min/m ²	El DO ₂ mínimo durante la CEC ha aumentado significativamente después de implementación de GDP (p<0,001). En el grupo pre-GDP, 19,5% (50/257) de los pacientes alcanzaron el rango deseado de DO ₂ >270mL/min/m ² para todas las mediciones durante la CEC, comparado con 50,9% (115/226) de los pacientes de grupo post-GDP. La implementación de GDP resultó en una elevación postoperatoria, significativamente disminuida en SCr, así como la incidencia de IRA.
Mukaida – 2021 (randomizado)	IRA	137	138	71	70	Válvula, Válvula + coronaria, Válvula + Ao torácica	34 °C	DO ₂	300 ml/min/m ²	La IRA ocurrió en 20 pacientes (14,6%) que recibieron la estrategia de suministro de oxígeno y en 42 pacientes (30,4%) que recibieron la estrategia convencional (riesgo relativo, 0,48; intervalo de confianza de 95%, 0,30-0,77; p=0,002). Los resultados secundarios no fueron significativamente diferentes entre las estrategias. En análisis de subgrupos preespecificado de pacientes con hematocrito mínimo menor que 23% o área de superficie corporal menor que 1,40 m ² , la estrategia de suministro de oxígeno parecía ser superior a la estrategia convencional y la existencia de interacciones cuantitativas fue sugerida.

Acerca de las tecnologías específicas para el análisis de los parámetros de la GDP, la mayoría de los trabajos utilizaron la monitorización inline de las variables y el cálculo automático del DO₂. Somer *et al.*, 2011,¹⁴ Magruder *et al.*, 2015,²⁶ Magruder *et al.*, 2016,¹⁵ Magruder *et al.*, 2017,²⁷ Magruder *et al.*, 2018,²⁸ y Newland *et al.*, 2019,¹⁷ utilizaron la monitorización intermitente y el cálculo manual de los variables. Ranucci *et al.*, 2015, no ha mencionado como tales parámetros fueron evaluados en su estudio.²⁹ Además, los trabajos que evaluaron variables relacionadas al CO₂ utilizaron también el capnógrafo.

Sobre el tratamiento de las variables relacionadas a la GDP, 8 de los 15 trabajos utilizaron apenas la media del valor mínimo de DO₂ o del valor máximo de VCO₂ como parámetro. Newland *et al.*, 2017,³⁰ y Magruder *et al.*, 2018,²⁸ utilizaron además de este valor crítico, el área bajo la curva (AUC) como parámetro de análisis. Katona *et al.*, 2021 ha utilizado el DO₂ mínimo y también de DO₂ medio.¹⁹ Rasmussen *et al.*, 2019 utilizó el DO₂ mínimo y el tiempo acumulativo de DO₂ menor del valor crítico.³¹ Ya Leenders *et al.*, 2018,³² Mukaida *et al.*, 2019,¹⁶ y Mukaida *et al.*, 2021,³³ han utilizado los tres parámetros para análisis de sus resultados.

TABLA 2. VARIACIONES EN LAS FÓRMULAS DE LOS PARÁMETROS DE LA GDP DE ACUERDO CON CADA ESTUDIO.

Autores	Fórmulas
Somer 2011	$DO_2 = IC (l/min/m^2) \times CaO_2 (mL/dL) \times 10$ $CaO_2 = (Hb (mg/dl) \times SaO_2(\%) \times 1,34) + (0,003 \times PaO_2 (mmHg))$ $VCO_2 = \frac{ePCO_2 (mmHg) \times Ve (l/min) \cdot 1000}{760 \times SC (m^2)}$
Ranucci 2015	No informado
Magruder (2015, 2016, 2017, 2018)	$DO_2 = \frac{10 \times Flujo (l/min) \cdot (Hb (g/dl) \times 1,36 \times SaO_2(\%) + (0,003 \times PaO_2 (mmHg)))}{SC (m^2)}$
Newland 2017	$GDP \text{ por M4: } DO_2 = IC (l/min/m^2) \cdot (Hb (g/dl) \times 1,34 \cdot \frac{SaO_2}{100}) \times 10$
Ranucci 2018	$GDP \text{ calculado: } DO_2 = CaO_2 (ml/dl) \times IC (dl/min/m^2)$ $CaO_2 = (Hb (g/dl) \times SaO_2 \times 1,34) + (0,03 \times PaO_2 (mmHg))$ $GDP \text{ por CONNECT } DO_2 = IC (l/min/m^2) \cdot \frac{Ht}{2,94} \times 1,36 \times SaO_2 + (0,03 \times PaO_2 (mmHg)) \times 10$ $GDP \text{ por M4: } DO_2 = IC (l/min/m^2) \times (Hb (g/dl) \times 1,34 \times \frac{SaO_2}{100}) \times 10$
Leenders 2018 y Mukaida (2019, 2021)	$DO_2 = \frac{10 \times Flujo (l/min) \times \left[\frac{Ht}{2,94} \times 1,36 \times SaO_2(\%) + (0,003 \times PaO_2 (mmHg)) \right]}{SC (m^2)}$
Newland – 2019	$DO_2 = 10 \times IC (l/min/m^2) \times ((Hb (g/dl) \times SaO_2 \times 1,34) + (0,003 \times PaO_2))$
Rasmussen – 2019	$DO_2 = 10 \times IC (l/min/m^2) \times \left[\left(\frac{Ht}{3} \times SaO_2 \times 1,34 \right) + (0,003 \times PaO_2) \right]$ $DO_2 = \frac{10 \times Flujo (l/min) \times ((Hb \times 1,36 \times SaO_2(\%) + (0,003 \times PaO_2 (mmHg)))}{SC (m^2)}$
Overdevest - 2020	$VO_2 = \frac{10 \times Flujo (l/min) \times ((Hb \times 1,36 \times (SaO_2 - SvO_2)) + (0,003 \times (PaO_2 - PvO_2)))}{SC (m^2)}$ $VCO_2 = \frac{ePCO_2 (mmHg) \times Ve (l/min) \times 1,15}{SC (m^2)}$
Katona – 2021	$DO_2 = IC \times ((Hb \times SaO_2 \times 1,34) + (0,003 \times PaO_2))$

DISCUSIÓN

La disfunción o falla de órganos en el postoperatorio de cirugía cardíaca continua siendo una complicación de gran importancia clínica, que resulta en un aumento de la morbilidad postoperatoria. Muchos de los factores de riesgo están asociados con las condiciones médicas del paciente en el preoperatorio y, por lo tanto, no pueden ser modificados, entre ellos: las enfermedades crónicas con impacto en la función endotelial, como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, la cirugía cardíaca previa, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal preexistente, la edad avanzada y la presencia de endocarditis. Un segundo grupo de factores de riesgo incluyen aquellos potencialmente modificables relacionados al periodo perioperatorio como: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la hipoperfusión de la microcirculación, la hemodilución, el microembolismo sólido y gaseosos, el daño por isquemia-reperfusión, los tiempos prolongados de CEC y la hipotensión postoperatoria.³⁴ En relación a la CEC, varios factores modificables se han estudiado en los últimos años, principalmente su relación con la IRA y/o los daños neurológicos, entre ellos, el DO₂ y otros microparámetros relacionados con el consumo de oxígeno y la producción de CO₂.

1. Perfusión dirigida por metas y IRA.

De 11 artículos incluidos en esta revisión con el objetivo principal de evaluación de la IRA, 6 evaluaron su relación con los parámetros de la GDP, principalmente el DO₂, mientras que 5 evaluaron su relación con la aplicación de la GDP.

De 6 artículos que evaluaron la relación entre DO₂ y la IRA,^{14,16,17,26,30,31} todos obtuvieron resultados significa-

tivos, aunque los valores críticos variaron ampliamente de 225 a 300 ml/min/m² (Tabla 1). Cabe también resaltar que los trabajos que presentaron valores críticos de DO₂ más bajo corresponden a los trabajos cuya media de la temperatura mínima durante CEC también fueron más bajas (Somer *et al*, 2011,¹⁴ con media de temperatura mínima de 31°C y valor crítico de DO₂ de 262 ml/min/m₂ y Magruder *et al*, 2015,²⁶ variando de 28 a 34°C y el valor crítico de 225 ml/min/m²).

La relación entre la reducción de temperatura corporal y del metabolismo de O₂, principalmente sobre la demanda metabólica cerebral, es muy bien conocida y justifica la utilización de la hipotermia durante CEC.³⁵ Ashmore *et al.*, han demostrado una reducción del 43% en el consumo de O₂ en los pacientes operados con CEC e hipotermia de 32°C.³⁶ Pero el valor de DO₂ crítico para cada nivel de hipotermia todavía no es muy bien conocido y, por lo tanto, los estudios que buscan analizar tales parámetros en diferentes temperaturas se hacen necesarios. Otro punto importante en el trabajo de Magruder *et al.*, 2015 es el hecho de que en el grupo sin IRA, la media del valor mínimo del DO₂ también fue considerablemente menor que en los demás trabajos (230 ml/min/m²), lo cual dificulta la comparación.²⁶

Acerca de las variables relacionadas al CO₂, apenas De Somer *et al.*, 2011¹⁴ y Newland *et al.*, 2017³⁰ evaluaron la relación del DO₂/VCO₂ con la IRA. Newland *et al.*, 2017 no ha encontrado ninguna diferencia significativa de estas variables entre los grupos con y sin IRA.³⁰ De Somer *et al.*, 2011 encontró una asociación independiente entre el DO₂/VCO₂ <5,3 y la IRA.¹⁴

El VCO₂ puede ofrecer informaciones importantes sobre la adecuación de la perfusión en relación con el DO₂, una vez que, bajo condiciones de DO₂ inadecuado, hay una producción excesiva de CO₂, como resultado de taponamiento del ácido láctico. Por lo tanto, el VCO₂ puede ser considerado un marcador indirecto del aumento del lactato. Además de una oferta inadecuada de O₂, otros factores pueden llevar al aumento de la ePCO₂ y consecuentemente del VCO₂. Entre ellos están el despinzamiento de la aorta (aumento de CO₂ anaeróbico debido a reperfusión miocárdica), el recalentamiento del paciente (aumento de CO₂ aeróbico en función del aumento de VO₂) y el cambio de la solubilidad del CO₂. Por tanto, la relación DO₂/VCO₂ se ha introducido para enfatizar el papel del aumento del VCO₂ como consecuencia de un DO₂ bajo.

Cuando el DO₂ está en el límite inferior, aunque el aumento de VCO₂ todavía no sea significativo, provocará una reducción expresiva de la relación. Por otro lado, aunque aumente el VCO₂ como resultado del aumento de VO₂ o por otras causas, si la DO₂ está adecuada la relación se mantendrá superior a 5.37 La relación DO₂/VCO₂ es un parámetro útil para evaluar la oferta de O₂ de forma más individualizada para el metabolismo de cada paciente en diferentes momentos.

El hecho de que Newland *et al.*, 2017 no hayan encontrado resultados significativos para esa variable puede ser explicado por las diferencias metodológicas entre los dos trabajos. Al contrario de De Somer *et al.*, 2011, Newland y colaboradores no utilizaron un capnógrafo para medir el VCO₂, pero sí el monitor in-line M4, como consecuencia las fórmulas utilizadas para el cálculo de VCO₂ fueron diferentes. Además, se ha descrito las que variaciones en el diseño de los oxigenadores interfieren en las medidas del CO₂ exhalado.³⁰ De este modo, para que los estudios futuros puedan evaluar de forma más contundente el papel de la relación DO₂/VCO₂, se hace necesario una mejor estandarización de la fórmula.

En cuanto a los trabajos que evaluaron la eficacia de implementación de la GDP en reducción de la IRA, 3 son estudios retrospectivos^{19,27,29} y 2 son estudios aleatorizados.^{33,38}

Con excepción del estudio de Ranucci *et al.*, 2015,²⁹ los otros trabajos evaluaron la eficacia de la GDP en aumentar los valores de DO₂ durante CEC. Todos obtuvieron diferencias significativas. Katona *et al.*, 2021¹⁹ obtuvo una media de DO₂ mínimo de 238 ml/min/m² en el grupo control contra 278 ml/min/m² en el grupo GDP, p<0,001. Magruder *et al.*, 2017²⁷, encontró una media de DO₂ mínimo de 240 ml/min/m² contra 302 ml/min/m² en el grupo control y GDP respectivamente, p<0,001. Mukaida *et al.*, 2021³³, obtuvo diferencia en el AUC y en el tiempo de DO₂ menor de 300 ml/min/m² entre los grupos control y GDP, 56 contra 703, p<0,001 y 2,7 contra 20,3, p<0,001, respectivamente. Ranucci *et al.*, 2018³⁸ obtuvo una media de DO₂ mínimo de 301 ml/min/m² en el grupo control y 315 ml/min/m² en el grupo GDP, p=0,013.

Todos los 5 estudios^{19,27,29,33,38} han obtenido una reducción significativa en la incidencia de IRA en el grupo GDP comparado con el grupo control (Tabla 1). Cuando la IRA fue estratificada en estadio 1, 2 y 3, Ranucci *et al.*, 2018,³⁸ Mukaida *et al.*, 2021³³ y Katona *et al.*, 2021¹⁹ han obtenido una diferencia significativa entre los grupos apenas en el estadio 1,

mientras que Magruder et al., 2017²⁷ no obtuvo diferencia en ninguna de las subclasificaciones. Estos resultados pueden ser explicados por la rareza de eventos en estos subgrupos, ya que Newland et al., 2019, que tiene un tamaño muestral mayor que otros estudios, obtuvo una relación significativa entre el DO_2 mínimo menor que 270 ml/min/m² y la IRA ($p < 0,001$).¹⁷

La evaluación de resultados clínicos secundarios, como mortalidad, morbilidad, tiempo de ventilación mecánica, tiempo de internación en la UTI y transfusión de concentrado de hemáties, no han presentado diferencias significativas entre los grupos GDP y control, para ningún de los estudios analizados. De Somer et al., 2011 ha encontrado una asociación significativa y negativa entre el tiempo de internación en UTI y hospitalaria con el DO_2 mínimo durante CEC.¹⁴ Además, la evaluación de dichos resultados en los grupos con o sin IRA demostró diferencias significativas en el estudio de Mukaida et al., 2021 entre el tiempo de intubación, la internación en la UTI, la internación hospitalaria y la tasa de filtración glomerular estimada al alta.³³ Mientras que en el estudio de Magruder et al., 2015, tales diferencias se encontraron entre el tiempo de internación en la UTI, la internación hospitalaria y la mortalidad.²⁶

La IRA asociada a la cirugía cardíaca es una complicación común, e incluso el estadio 1 demostró estar asociado con el aumento de la morbimortalidad a corto y largo plazo poscirugía cardíaca.³⁹ Además, los pequeños incrementos en los valores de creatinina sérica demostraron un aumento de 3 veces en el daño renal en estado terminal y aumento de mortalidad.⁴⁰ La ausencia de significancia estadística para tales variables puede ser justificada por el tamaño muestral insuficiente.

La CEC incluye un estado de disminución del GC, la Hb y la PAM. Los cuales pueden contribuir a la patogénesis de la IRA, puesto que la función renal es altamente dependiente del suministro de oxígeno, especialmente en las condiciones de flujo no pulsátil generadas por la CEC. Debido a su suministro sanguíneo único, la médula renal entra en estado de hipoxia bajo condiciones de anemia aguda progresiva mucho antes que otros órganos, como el intestino o el corazón.³⁸ De esta manera, la hemodilución extrema puede contribuir a la IRA, a pesar de los beneficios teóricos de protección renal, como la reducción de viscosidad sanguínea y el flujo sanguíneo regional mejorado en el contexto de la hipoperfusión y la hipotermia.⁴¹

Lannemyr y colaboradores demostraron que durante la CEC, el DO_2 renal disminuye hasta el 20% debido a la hemodilución y la vasoconstricción, entre tanto, la tasa de filtración glomerular y el VO_2 renal permanecen inalterados, así por consiguiente hay un aumento en la ERO_2 renal hasta el 45%, lo que indica un desequilibrio del DO_2 y el VO_2 renal.⁴² Tales conceptos fisiopatológicos en asociación con los resultados presentados por los estudios incluidos en esta revisión, sostienen la utilización de la GDP como una práctica potencialmente capaz de minimizar la incidencia de IRA.

Es importante resaltar que para una mayor reproductibilidad de tales estudios, algunas estandarizaciones son necesarias, principalmente en relación al tratamiento de las variables. Como algunos autores utilizaron monitorización intermitente, con el cálculo de los parámetros realizado manualmente en intervalos de 10 y 30 minutos, la utilización del AUC no fue posible y, por lo tanto, tales estudios han utilizado como variables la media del DO_2 mínimo o la media. Entre tanto, el tiempo de exposición es un componente de riesgo importante para la IRA que no es considerado en este tipo de tratamiento de las variables.

Con base en los estudios anteriores que demostraron una relación entre la respuesta tiempo-dosis de la PAM y el riesgo aumentado de IRA, y teniendo en cuenta que los niveles de la DO_2 durante CEC están siempre cambiando dinámicamente, Mukaida y colaboradores han propuesto que la respuesta tiempo-dosis de la DO_2 es un mejor predictor para la IRA que el DO_2 mínimo.¹⁶

Además, otro punto de divergencia y que necesita de una mejor estandarización son las fórmulas. Según Newland y colaboradores, la utilización de la monitorización CONNECT o M4 para el cálculo de la DO_2 resulta en una variación de aproximadamente 20 unidades que es derivado de las variaciones en las fórmulas.³⁰

1.1 Otros resultados clínicos.

Entre los estudios incluidos, 4 no tenían como objetivo principal la evaluación de la IRA. Tres estudios evaluaron parámetros neurológicos y el otro evaluó la hiperlactatemia. En relación a los estudios que evaluaron parámetros neurológicos todos son estudios retrospectivos.^{15,28,32} Magruder et al., 2016, evaluó la relación entre la DO_2 y la proteína ácida fibrilar glic

(GFAP), un biomarcador de lesión o necrosis de astrocitos, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo CEC.¹⁵ En otro estudio de Magruder et al., 2018, se evaluó la relación entre la DO₂ mínima, el AUC de la DO₂ y el biomarcador de lesión neurológica ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCH-L1), en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con CEC.²⁸ En ambos estudios se obtuvo una relación significativa entre los respectivos biomarcadores y la DO₂. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre dichos hallazgos y los impactos neurológicos clínicos, posiblemente por el tamaño muestral.^{15,28}

Leenders et al., 2018 evaluó la relación de los parámetros de la GDP con la ocurrencia de delirium posoperatorio en los pacientes sometidos a revascularización cardíaca con CEC normotérmica. Este estudio mostró diferencias significativas entre los niveles de la DO₂ mínima durante la CEC en pacientes con y sin delirium posoperatorio. En análisis multivariante, los parámetros de la DO₂ no fueron identificados como predictores independientes para el delirium.³²

El estudio de Overdeest y colaboradores tuvo como objetivo evaluar la relación de los parámetros de la GDP derivados del CO₂ (VCO₂, QR, DO₂/VCO₂), con la hiperlactatemia en los pacientes sometidos a revascularización miocárdica con CEC normotérmica. Los valores críticos para previsión del aumento del lactato, reportados en otros estudios, no fueron confirmados en este estudio. Una VCO₂ ≥ 70 ml/min/m² y un QR ≥ 0,8 se han correlacionado con el aumento de la producción de lactato. Tales divergencias con los datos disponibles en la literatura pueden ser explicados por el hecho de que la producción de CO₂ durante la CEC depende de la temperatura del paciente y, por tanto, un valor de corte diferente debe ser utilizado durante la CEC normotérmica.¹⁸ Es importante resaltar que en el estudio en cuestión, el aumento de las concentraciones de lactato permaneció sin significancia clínica, con apenas dos pacientes que presentaron hiperlactatemia posoperatoria en cirugía cardiovascular con CEC. Todo esto dificulta la comparación de tales resultados con los estudios anteriores.

CONCLUSIÓN

Todavía, no hay un consenso sobre los parámetros a evaluar y los valores críticos a considerar durante la CEC. El análisis

cuantitativo de los artículos incluidos en esta revisión demuestra que la GDP puede ser considerada una estrategia promisoriosa para minimizar las disfunciones orgánicas, principalmente la IRA, mientras que los trabajos que evaluaron otros resultados clínicos son preliminares y no concluyentes. Es importante que la técnica sea mejor estandarizada, lo que permitirá una mayor reproductibilidad de los resultados en los estudios futuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E TM. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
2. Siegenthaler N, Giraud R, Piriou V, Romand JA, Bendjelid K. Altérations de la microcirculation dans les états de choc: Physiopathologie, surveillance et traitement. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(2):135-44.
3. Siegenthaler N, Bendjelid K. Cardiovascular physiology applied to critical care and anesthesia. In: Cannesson M, Pearse R, editors. *Perioperative Hemodynamic Monitoring and Goal Directed Therapy: From Theory to Practice.* Cambridge University Press; 2014. p. 95-106.
4. Ferguson BD, Manecke GRJ. Goal-directed therapy in cardiac surgery: are we there yet? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec;27(6):1075-8.
5. Dijoy L, Dean JS, Bistrick C, Sistino JJ. The History of Goal-Directed Therapy and Relevance to Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2015 Jun;47(2):90-4.
6. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Park CHL, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med.* 2016 Apr;44(4):724-33.
7. Kapoor PM, Magoon R, Rawat R, Mehta Y. Perioperative utility of goal-directed therapy in high-risk cardiac patients undergoing coronary artery bypass grafting: "A clinical outcome and biomarker-based study". *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):638-82.
8. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, et al. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2013 Oct;119(4):824-36.
9. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth.* 2008;11(1):27-34.
10. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Apr;110(4):510-7.
11. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Nov;15(5):878-87.

12. Li P, Qu L-P, Qi D, Shen B, Wang Y-M, Xu J-R, et al. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Ann Med*. 2017 Jun;49(4):343–51.
13. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2213–20.
14. de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: Time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care* [Internet]. 2011;15(4):R192. Available from: <http://ccforum.com/content/15/4/R192>
15. Magruder JT, Hibino N, Collica S, Zhang H, Harness HL, Heitmiller ES, et al. Association of nadir oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with serum glial fibrillary acid protein levels in paediatric heart surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):531–7.
16. Mukaida H, Matsushita S, Kuwaki K, Inotani T, Minami Y, Saigusa A, et al. Time-dose response of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019;158(2):492–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.148>
17. Puis L, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Feb;30(2):161–202.
18. Baker RA, Bronson SL, Dickinson TA, Fitzgerald DC, Likosky DS, Mellas NB, et al. Report from AmSECT's International Consortium for Evidence-Based Perfusion: American Society of Extracorporeal Technology Standards and Guidelines for Perfusion Practice: 2013. *J Extra Corpor Technol*. 2013 Sep;45(3):156–66.
19. Caneo LF, Matte G, Groom R, Neirotti RA, Pêgo-Fernandes PM, Mejia JAC, et al. The Brazilian Society for Cardiovascular Surgery (SBCCV) and Brazilian Society for Extracorporeal Circulation (SBCEC) Standards and Guidelines for Perfusion Practice. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2019;34(2):239–60.
20. Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1394–417.
21. Srey R, Rance G, Shapeton AD, Leissner KB, Zenati MA. A Quick Reference Tool for Goal-Directed Perfusion in Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2019;51(3):172–4.
22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan;4(1):1
23. Newland RF, Baker RA, Woodman RJ, Barnes MB, Willcox TW. Predictive Capacity of Oxygen Delivery During Cardiopulmonary Bypass on Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019;108(6):1807–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.115>
24. Overdeest E, van den Heuvel E, van Hoven M. A retrospective analysis of CO₂ derived goal-directed perfusion variables under normothermic conditions: do we need to re-evaluate threshold values? *Perfusion*. 2021;36(8):853–60.
25. Katona MA, Walker JL, Das NA, Miller SR, Sako EY. Using a quality improvement initiative to reduce acute kidney injury during on-pump coronary artery bypass grafting. *Perfusion* [Internet]. 2021;36(1):70–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0267659120918786>
26. Magruder JT, Dungan SP, Grimm JC, Harness HL, Wierschke C, Castillejo S, et al. Nadir oxygen delivery on bypass and hypotension increase acute kidney injury risk after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015;100(5):1697–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.05.059>
27. Magruder JT, Crawford TC, Harness HL, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Wierschke C, et al. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jan;153(1):118–125.e1.
28. Magruder JT, Fraser CD, Grimm JC, Crawford TC, Beaty CA, Suarez-Pierre A, et al. Correlating Oxygen Delivery During Cardiopulmonary Bypass With the Neurologic Injury Biomarker Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1). *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2018;32(6):2485–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.021>
29. Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, Ballotta A, Pistuddi V, Menicanti L, et al. Acute Kidney Injury and Hemodilution During Cardiopulmonary Bypass: A Changing Scenario. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015;100(1):95–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.034>
30. Newland RF, Baker RA. Low oxygen delivery as a predictor of acute kidney injury during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(4):224–30.
31. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen R V., Cornelius Jakobsen P, Knudsen NN, Ranucci M, et al. Duration of critically low oxygen delivery is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(10):1290–7.
32. Leenders J, Overdeest E, van Straten B, Golab H. The influence of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass on the incidence of delirium in CABG patients; a retrospective study. *Perfusion*. 2018;33(8):656–62.
33. Mukaida H, Matsushita S, Yamamoto T, Minami Y, Sato G, Asai T, et al. Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.03.032>
34. De Somer F. End-organ protection in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Mar;79(3):285–93.
35. Arrica M, Bissonnette B. Therapeutic hypothermia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Mar;11(1):6–15.
36. Ashmore J, Pickett J, Alder J, Marks R, Thorniley M. Whole body oxygen delivery and consumption during cardiopulmonary bypass surgery. *Adv Exp Med Biol*. 2012;737:229–34.
37. Ranucci M, Carboni G, Cotza M, de Somer F. Carbon dioxide production during cardiopulmonary bypass: pathophysiology, measure and clinical relevance. *Perfusion*. 2017 Jan;32(1):4–12.
38. Ranucci M, Johnson I, Willcox T, Baker RA, Boer C, Baumann A, et al. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;156(5):1918–1927.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.045>
39. Elmistekawy E, McDonald B, Hudson C, Ruel M, Mesana T, Chan V, et al. Clinical impact of mild acute kidney injury after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014 Sep;98(3):815–22.
40. Liotta M, Olsson D, Sartipy U, Holzmann MJ. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014 Jan;113(1):70–5.

41. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep;76(3):784–91; discussion 792.

42. Lannemyr L, Bragadottir G, Hjärpe A, Redfors B, Ricksten S-E. Impact of Cardiopulmonary Bypass Flow on Renal Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2019 Feb;107(2):505–11.