



Facultad de Medicina



***Lesión Renal Aguda en los pacientes sometidos a  
cirugía cardíaca.***

***Estudio prospectivo observacional***

Tesis que presenta Bernardo Moguel González  
Residente del Instituto Nacional de Cardiología  
“Ignacio Chávez”

Para Obtener el título de:  
Médico Especialista en Nefrología

Dirigida por:  
Dr. Gerardo Gamba Ayala

México D.F., Agosto 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

**DR. FERNANDO CUADAJAJARA BUKI**  
JEFE DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



---

**DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



---

**DR. GERARDO GAMBAYALA**  
JEFE DE LA UNIDAD DE FISIOLOGIA MOLECULAR  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS,  
INAM  
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION Y CIENCIAS  
MEDICAS "SALVADOR ZUBIRAN"

## INDICE

Introducción.	4
Capitulo 1: Epidemiología Lesión Renal Aguda	
1. Estudios Tempranos	5
2. Estudios de cohorte	6
3. Estudios de la literatura de Lesión Renal Aguda asociada a cirugía cardíaca	9
4. Definiciones de Lesión Renal Aguda	10
Capitulo II	
1. Justificación	19
2. Objetivos	20
3. Material y Método	20
a. Tipo de estudio	20
b. Universo y muestra del estudio	21
c. Criterios de inclusión y exlcusión	21
d. Procedimientos a seguir	22
e. Recolección de muestras urinarias	23
f. Variables	23
g. Análisis estadístico	24
Capitulo III	
I. Resultados	25
II. Discusión	37
III. Conclusiones	41
Bibliografía	42

## **INTRODUCCION.**

La falla renal aguda o Lesión Renal Aguda (LRA) como ahora se le denomina, se define como pérdida o disminución aguda del funcionamiento renal, con la consecuente retención de urea y otros productos tóxicos nitrogenados.

La LRA es una complicación común en pacientes hospitalizados y en años recientes se ha visto asociación clara entre este y la morbimortalidad en pacientes hospitalizados. Los estudios observacionales de las décadas de los años 80 y 90, dieron pie a conocer las características generales de la LRA, como la incidencia, pronóstico y condiciones médicas o factores quirúrgicos predisponentes; sin embargo, en ese momento la definición que se utilizaba de LRA era diferente a la actual. Recientes cohortes de estudios observacionales multicéntricos y bases de datos muestran la importancia de la LRA y su asociación con desenlaces adversos.

Hasta hace poco tiempo, a pesar de los avances en el conocimiento de la patogenia de la LRA, varios aspectos son controvertidos, confusos y sin consenso. Existen en la literatura más de 30 definiciones que han sido utilizadas como diagnóstico de insuficiencia renal aguda o lesión renal aguda [3-4]

Diversos estudios clínicos muestran que existen claramente diferentes tipos de LRA (isquemia/reperfusión, medio de contraste, sepsis, estados prerrenales, etc), que pueden manifestarse desde pequeñas elevaciones de creatinina sérica (CrS) hasta la Insuficiencia renal aguda franca, lo que

puede o no ir acompañado de oliguria. Los resultados clínicos nos dejan ver que también hay una amplia variedad de respuestas a este tipo de lesión que puede ir desde una total recuperación de la función renal o quedar con un funcionamiento ya en rango de enfermedad renal crónica e inclusive llegar hasta la muerte.

La lesión renal aguda es una complicación común en pacientes gravemente enfermos. Aproximadamente 30% de los pacientes con función renal previa normal que ingresan a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) desarrollan algún grado de lesión renal, lo que contribuye a un incremento exponencial de costos institucionales [1] y se asocia a una tasa alta de mortalidad, considerado actualmente como un predictor independiente de riesgo de muerte [2-10]

## **EPIDEMIOLOGIA DE LESION RENAL AGUDA**

### **ESTUDIOS TEMPRANOS DE LRA**

El primer esfuerzo de tener una cohorte prospectiva de LRA fue realizada en conjunto por varios centros hospitalarios, que proporcionaron datos como frecuencia, causas y pronóstico de recuperación renal. En 1983, Hou y cols [2], determinaron que el 4.9% de los pacientes hospitalizados desarrollaban LRA, definida en ese momento como el incremento de CrS de 0.5, 1.0 o 1.5 mg/dl respecto al valor de CrS a su ingreso. Las principales causas de LRA intrahospitalaria fueron por disminución de la presión de perfusión (42%), asociadas a cirugía mayor (18%), nefropatía por medio de contraste (12%) y

administración de medicamentos nefrotóxicos principalmente antibióticos aminoglucósidos (7%). La mortalidad total fue calculada en 25%, con incremento en la misma mientras mayor fuera la elevación de la CrS. En otro estudio [3] se reportó una incidencia de LRA de 7.2%, mucho más alto que el índice de LRA reportado en el estudio previo, sin embargo la mortalidad intrahospitalaria fue ligeramente menor (19.4%). Los factores más frecuentemente asociados a LRA fueron reducción de perfusión renal (39%; definida como Insuficiencia cardiaca descompensada, paro cardiaco, disminución de volumen extracelular), administración de nefrotóxicos (15%), nefropatía por medio de contraste (11%) y el resto asociado a complicaciones de cirugía mayores (9%).

### **ESTUDIOS DE COHORTE MULTICENTRICOS DE LRA**

Los estudios previos, al ser realizados en centros aislados presentaban limitaciones principalmente de tamaño de muestra y poder extrapolar la validez de los mismos, lo que motivó a realizar estudios multicéntricos epidemiológicos de LRA .

De los primeros estudios multicéntricos realizados fueron por Liano, cols [4] y Brivet, cols [5], y otros dos más de mayor impacto:

PICARD (The Program to Improve Care in Acute Renal Disease) [6], estudio prospectivo observacional de pacientes reclutados en 5 centros médicos en los Estados Unidos, con un periodo de duración de 2 años de 1999 a 2001. Se incluyeron pacientes hospitalizados en UCI y que fueron

valorados por el servicio de Nefrología de cada uno de los centros respectivos. La LRA fue definida como el incremento de la CrS  $\geq$  0.5mg/dl, si la Cr basal era  $\leq$  1.5 mg/dl, o si se presentaba un incremento de  $\geq$ 1.0mg/dl, si la Cr basal se encontraba entre 1.6 y 4.9 mg/dl. Se incluyeron 618 pacientes, pero con gran heterogenicidad de las características basales de los pacientes que desarrollaron LRA, lo que limitó la interpretabilidad del estudio. La mortalidad hospitalaria asociada con LRA causada por Necrosis Tubular Aguda (NTA) y nefrotóxicas osciló entre un mínimo de 2% a un máximo e 62%.

Las causas de LRA fueron similiares entre las instituciones participantes: administración de fármacos nefrotóxicos (26%), cardiopatías (20% incluyendo infarto agudo del miocardio, choque cardiogénico o insuficiencia cardiaca descompensada), hipotensión arterial sistémica (20%), sepsis (19%), factores prerrenales no tratados (16%) y enfermedad hepática (11%)

BEST Kidney ( Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney).[7] Estudio prospectivo en cual participaron 54 hospitales con sus UCI, con un seguimiento de 15 meses. Los pacientes incluidos fueron catalogados con LRA grave cuando fue necesario utilizar terapia de reemplazo renal o LRA moderada, definida como oliguria  $<$ 200 ml en 12 hrs o BUN  $>$ 84 mg/dl, se logró un numero de 29,269 pacientes en los que se observó LRA con los criterios ya mencionados en 5.7%. El 30% contaba con diagnostico previo de Insuficiencia Renal Crónica (IRC), sin requerimiento de diálisis. Dentro de las causas de LRA encontraron



choque séptico en el 48%, cirugía mayor en 34%, choque cardiogénico 27%, hipoperfusión secundario a hipovolemia en un 26% y administración de nefrotóxicos (19%).

El índice de mortalidad intrahospitalaria en este estudio fue del 60.2%, con una amplia variabilidad con otros estudios realizados en diferentes centros. Las características heterogéneas dificulta tener una definición estándar y los datos que se aportan no son comparables.

En la tabla 1 se mencionan algunos aspectos generales de los estudios más comentados en la literatura sobre LRA en pacientes sometidos a Cirugía cardiaca, se observa el impacto en la mortalidad asociado al desarrollo de LRA, las definiciones utilizadas para LRA no son homogéneas, tomar conclusiones de diferentes criterios son poco aplicables y reproducibles.

**Tabla1. Estudios sobresalientes en la literatura sobre LRA en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.**

Autor	Mecanismo de lesión renal	Definición LRA	Incidencia	Mortalidad intrahospitalaria
Mehta	Cirugía cardíaca (n=449,524)	Necesidad de diálisis	LRA no reportado HD 1.4%	LRA 2.3% HD 43.6%
Brown	Cirugía Revascularización coronaria (RVC) (n=139)	^Cr I: <25%, II: 25-49%, III: 50-99%, IV: >100%	II: 16% III: 7% IV: 5%	II: 1.8% , III: 12.2%, IV: 30.8%
Loef	RVC o Cirugía valvular (n=843)	^Cr ≥25%	LRA 17.2% HD 0.7%	NO LRA 1.1% LRA 14.56% HD 83.3%
Thakar	Cirugía cardiaca con bomba (n=18838)	Necesidad de HD	LRA no reportado HD 1.7%	No reportada
Chertow	RVC o cirugía valvular (n=43642)	Necesidad de HD	LRA no reportada HD 1.1%	NO LRA 4.3% LRA no reportada HD 63.8%
Ryckwaert	RVC o cirugía valvular (n=591)	^Cr ≥ 20% 3er día postqx	LRA 15.6% HD 1.4%	NO LRA 1.0% LRA 12% HD 37.5%
Mangano	RVC o cirugía valvular	^Cr ≥ 0.7 mg/dl o >2.0 mg/dl	LRA 7.7% HD 1.4%	NO LRA 0.9% LRA 19% HD 63.8

## DEFINICION DE LESION RENAL AGUDA

La falla renal aguda o LRA, ha sido definida tradicionalmente como una pérdida o disminución aguda del funcionamiento renal, con la

consecuente retención de urea y otros productos nitrogenados, acompañando de alteración en la regulación del volumen extracelular y electrolitos. Aunque la forma más utilizada para detectar la LRA es con la determinación de CrS sabemos ahora que no es la forma ideal. Se ha observado que hay múltiples factores que pueden alterar los valores de CrS, y así mismo determinación de Filtrado Glomerular (FG), ya sea medido o calculado lo que dificulta la interpretación en pacientes críticos. Por lo tanto, la CrS no siempre es un reflejo preciso de la función renal en el paciente con LRA. Por eso, en la actualidad se encuentran en fase de estudio diversos biomarcadores para determinar cual es capaz de discriminar de forma más precisa el funcionamiento renal en el contexto clínico.

Ante la búsqueda de un consenso respecto al grado de disfunción que defina LRA, hoy en día existen diversas definiciones, por lo que la incidencia y mortalidad de LRA reportada es muy variable (incidencia del 1 al 31% y mortalidad del 19 al 83% [8 – 9]) lo que da como resultado comparaciones con poca validez entre un estudio y otro.

El mayor problema para los trabajos de investigación o epidemiológicos en esta línea es la falta de criterios o definiciones uniformes [10], no es práctico aplicar criterios que son muy complejos en cuanto a el grado de elevación de CrS y las relaciones con las mediciones basales.

La ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), fue creada por un grupo de especialistas relacionados con la medicina crítica, para desarrollar de la medicina basada en evidencia, manejos que pudieran convertirse en

guías de prevención y tratamiento de LRA [11], y con la necesidad urgente de criterios diagnósticos homogéneos para LRA. El grupo ADQI propuso una definición basada en grados de acuerdo a la gravedad de la LRA, denominada criterios RIFLE [12], por sus siglas (Risk, Injury, Failure, Lost of function y End stage), 3 años más tarde se propuso una modificación a los criterios de RIFLE por la Acute Kidney Injury Network (AKIN). Esta última es la clasificación más utilizada en el momento.

## CRITERIOS RIFLE

En la tabla 2 se describen de acuerdo a la severidad del daño renal los criterios de RIFLE, que clasifican en tres grados a la LRA (riesgo R, lesión I y falla F) y 2 categorías para la LRA que persiste (pérdida L, y enfermedad estadio terminal E)

**Tabla 2. Criterios de RIFLE para LRA**

Categoría	Criterios de FG	Criterios de volumen urinario	
<b>Riesgo</b>	$\wedge$ Cr x 1.5 o FG disminuido > 25%	<0.5 ml/kg/hr x 6hrs	Alta Sensibilidad
<b>Injuria (Lesión)</b>	$\wedge$ Cr x 2 o FG disminuido > 50%	<0.5ml/kg/hr x 12hrs	Alta especificidad
<b>Falla</b>	$\wedge$ Cr x 3 o FG disminuido > 75%	<0.3ml/kg/hr x 24hrs o Anuria por 12hrs	
<b>Pérdida funcionamiento</b>	IRA persistente = completa pérdida de la función renal por > 4 semanas		
<b>Estadio terminal</b>	Insuficiencia Renal Estadio Terminal >3 meses		

Los criterios de RIFLE se correlacionan con pronóstico. En una revisión de 13 estudios se observa un incremento en el riesgo relativo de muerte en los pacientes que fueron clasificados con los criterios de RIFLE [16], los pacientes clasificados en categorías R, I, o F incrementaron su riesgo de mortalidad de 2.4 ( IC 1.94 – 2.97), 4.15 (IC 3.14 – 5.48) y 6.37 (IC 5.14 – 7.9) respectivamente.

Las categorías de “riesgo”, “lesión” y “falla”, son definidos por los cambios séricos de Cr o por el gasto urinario, pero se ha observado que los criterios por CrS son un predictor de la mortalidad en UCI, mientras que los criterios de volumen urinario no tienen impacto en la mortalidad [17].

Al evaluar la CrS como parte del FG tiene limitaciones ya que en un escenario de LRA, no es correcto la determinación de FG al estar disminuido de forma importante, no se refleja en la CrS. Incrementos diarios de 1 a 1.5mg/dl de CrS pueden ser reflejo tasa de FG de 0 ml/min, y al calcular este obtener un valor mayor.

### **CRITERIOS AKIN (Acute Kidney Injury Network).**

Ante las limitaciones y sesgos comentados el grupo de la AKIN, proponen modificaciones a los criterios diagnósticos de LRA utilizando como base los criterios de RIFLE, comentados en la tabla 3 [13-15]. Esta clasificación introduce el término de Lesión Renal Aguda para representar el espectro de la Falla Renal Aguda.

**Tabla 3. Criterios de clasificación de LRA de acuerdo a la AKIN**

Estadio	Creatinina Sérica (CrS)	Volumen urinario
<b>1</b>	Aumento en creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o aumento $\geq$ al 150% a 200% (1.5 a 2 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 6 hrs.
<b>2</b>	Aumento en creatinina sérica $\geq$ al 200% a 300% (2 a 3 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 12 hrs.
<b>3</b>	Aumento en creatinina sérica $> 300\%$ ( $>3$ veces) de la basal (o $\text{CrS} \geq 4.0\text{mg/dL}$ ) con un incremento agudo de por lo menos $0.5\text{mg/dL}$ . Tratamiento reemplazo renal	$< 0.3\text{mL/Kg/hr}$ por 24 hrs o anuria por 12 hrs.

### **INCIDENCIA Y PRONOSTICO DE FALLA RENAL AGUDA EN CIRUGIA CARDIACA**

Dependiendo los criterios utilizados la LRA se presenta en un 1 a 30% de los pacientes postoperados de cirugía cardíaca y es multifactorial [22]. El requerir terapia de sustitución de la función renal (TSFR) en pacientes con LRA postcirugía cardíaca tiene una incidencia del 1 a 4% en ocasiones se incrementa hasta el 10% en los pacientes con algún grado de IRC sin requerimiento dialítico previo a la cirugía [24]. La mayor parte de los pacientes que utilizan TSFR requieren de algún tipo de sustitución renal crónica incrementando la morbilidad y costos [25]. En los casos de recuperación de la función renal hay una disminución del 20% aproximadamente en el FG respecto a su FG basal previo a la cirugía cardíaca [23]

La LRA es una complicación que incrementa los días de estancia en UCI y mayor mortalidad asociada que va del 1 al 20% con deterioro leve a moderado de la función renal y 50% cuando hay necesidad de diálisis llegando a ser hasta del 80% en otros reportes. [18 – 21].

### **CRITERIOS RIFLE Y AKIN POSTERIOR A CIRUGIA CARDIACA.**

Al aplicar los criterios de RIFLE y AKIN en las primeras 24hrs post cirugía se observó que los criterios de RIFLE identifican y clasifican el 31.6% de los pacientes post operados de cirugía cardiaca con LRA, al utilizar los criterios de AKIN no hubo cambio en la sensibilidad respecto a los criterios previos, estos resultados no justifican modificaciones a los criterios de RIFLE [27].

En un estudio observacional [28] que clasificó la LRA de acuerdo a los criterios de RIFLE el 19.3% presentaron deterioro de la función renal durante su estancia en UCI posterior a la cirugía cardiaca. El índice de mortalidad a los 90 días incrementó a 16.7%, y 32.5% en el grupo de Riesgo y Falla respectivamente, estos resultados muestran que el sistema de clasificación de LRA tiene una fuerte asociación con mortalidad en los pacientes post operados de cirugía cardiaca.

En un estudio [29] de 1,151 pacientes sometidos a cirugía de revascularización con circulación extracorpórea, en el que evalúan las fluctuaciones de la CrS en el postoperatorio y dividieron a los pacientes en 2 grupos con LRA y sin LRA según la clasificación de AKIN, el 48.5% cumple con criterios de LRA según AKIN y la mortalidad fue de 12.6% y

55% para los que requirieron TSFR y para el grupo sin LRA la mortalidad fue del 1.4%.

### **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LESION RENAL AGUDA EN CIRUGIA CARDIACA.**

El tipo de cirugía cardiaca que presenta mayor riesgo de complicaciones renales es la cirugía de cambio valvular. [18, 32-37] Los factores de riesgo más conocidos son: género femenino, FEVI preoperatoria baja, ICC, diabetes, enfermedad vascular periférica, uso preoperatorio de balón de contrapulsación, EPOC, cirugía urgente y un nivel elevado de CrS previo a la cirugía, con un poder predictivo para requerimiento dialítico del 10 a 20% en los pacientes con valores basales de CrS de 2.0 – 4.0 mg/dl. En pacientes con CrS  $\geq$  4.0mg/dl el riesgo de requerir diálisis es 25 a 80% mayor.

### **FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIOS**

El uso de IECA's, ARA's y AINE's que alteran el flujo sanguíneo renal, pueden generar mayor daño renal en los pacientes que cursan con un estado prerrenal (choque cardiogénico, uso de aminas, etc.)

Estados de hipotensión arterial preoperatorio pueden llevar a lesión endotelial, como respuesta hay liberación de sustancias vasodilatadoras como son oxido nítrico [38] y otras vasoconstrictoras ej: catecolaminas, endotelinas, angiotensina II que promueven el daño tubular produciendo isquemia y secundariamente lesión estructural [39 – 41].



El fenómeno de reserva renal no refleja la magnitud de la lesión renal, sin embargo en los pacientes con pobre reserva renal tienen mayor riesgo de desarrollar LRA más grave ya que presentan una menor concentración de PaO<sub>2</sub> en la médula renal y son más susceptibles a las lesiones isquémicas o nefrotóxicas [42].

Un estado de inflamación incrementado produce mayores niveles mediadores circulantes, los niveles de endotoxinas son mayores y esto tiene una relación inversamente proporcional con el grado de disfunción miocárdica postoperatorio [44-45], como resultado de esto la hipoperfusión intestinal que se genera produce translocación bacteriana y mayor producción de endotoxinas [46].

Los pacientes con ICC descompensada tienen mayores niveles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) sérico, produciendo estimulación de la cascada de mediadores inflamatorios [48].

### **FACTORES DE RIESGO TRANSOPERATORIOS**

Los principales factores relacionados con LRA durante este periodo son: tiempo de pinzamiento aórtico, tiempo de bomba de circulación extracorpórea, flujo del bypass hipotérmico y eutermico, cirugía de revascularización con bomba y cambio valvular principalmente aórtico [49].

Estudios retrospectivos no han logrado establecer el riesgo de LRA asociado al uso de bomba en la cirugía de Revascularización [52-53].

Durante la utilización de bomba de circulación extracorpórea, se genera hemólisis, Hb libre, hierro y fenómenos de dilución, estos factores agregan otro mecanismo de lesión diferente que contribuye a la lesión tubular [57].

La Hemodilución es un fenómeno asociado a LRA cuando se tiene con Hto < 25% o Hb < 8mg/dl, esto es secundario a menor difusión de O<sub>2</sub> [62- 63].

### **FACTORES DE RIESGO POSTOPERATORIOS**

Los factores que tradicionalmente se observan en pacientes en UCI, también son relevantes en cuanto al pronóstico de la función renal como son: uso de vasoactivos, estabilidad hemodinámica, uso de nefrotóxicos y sepsis. Siendo crítico en el paciente postcirugía cardíaca el uso de inotrópicos e inclusive uso de balón de contrapulsación que incrementan de forma importante la posibilidad de desarrollar LRA.

Tabla 4. Factores de Riesgo asociados a LRA en cirugía cardíaca.

<b>Preoperatorios</b>	<b>Transoperatorios</b>	<b>Postoperatorios</b>
Género femenino	Tiempo Circulación extracorpórea	FEVI baja
EPOC	Tiempo de Pinzamiento Aórtico	Uso de vasoactivos
Diabetes (DM)	Flujo No pulsátil	Inestabilidad hemodinámica
Uso de insulina para control de DM	Hemólisis	Nefrotóxicos
Insuficiencia Renal previa	Hemodilución	Sepsis
Insuficiencia Cardíaca Congestiva		
FEVI $\leq$ 35%		
Cirugía Urgente		
Choque Cardiogénico (balón contrapulsación)		
Enfermedad coronaria		

## **JUSTIFICACION**

Cambios mínimos en los valores de CrS posterior a una cirugía cardiaca se asocian a un incremento significativo en la mortalidad de estos pacientes, siendo aún peor pronóstico para aquellos que requieren TSFR.

Poder identificar a los pacientes de alto riesgo para desarrollo de LRA antes de la cirugía es lo ideal para establecer las maniobras necesarias para minimizar el grado de lesión.

En nuestro medio no contamos con un estudio prospectivo en el que se identifique la incidencia y las variables asociadas a LRA y a partir del cual se cuente con muestras de orina para estudios posteriores.

Siendo el Instituto Nacional de Cardiología un centro de referencia en cuanto a la cirugía cardiaca, es el lugar apropiado para realizar primeramente una cohorte prospectiva y contar con material analizable posteriormente.

### **Objetivos**

1. Establecer la incidencia de LRA en pacientes pos-cirugía cardiaca en nuestro Instituto.
2. Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de LRA en pacientes pos-cirugía cardiaca en nuestro Instituto.

3. Obtener muestras de orina en secuencia y almacenarla para la posterior determinación de biomarcadores urinarios de LRA por isquemia en la población mexicana.

## **Métodos**

Estudio prospectivo, longitudinal y observacional para determinar la incidencia y factores de riesgo de daño renal agudo en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en nuestro instituto. Utilizando la clasificación de AKIN para Lesión Renal Aguda.

### *Criterios de inclusión*

Adultos que sean sometidos a cirugía cardíaca de manera electiva de lunes a jueves en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

### *Criterios de exclusión*

Pacientes con IRC avanzada en diálisis previo al procedimiento quirúrgico.

Pacientes con criterios de LRA dentro de las 24hrs previas al procedimiento quirúrgico.

Pacientes que hayan sido sometidos a aplicación de medio de contraste yodado en las 72hrs previas a dosis mayor de 5 ml/kg por cada mg/dl de CrS.

Los casos de re intervención quirúrgica intra-hospitalaria fueron incluidos solamente para el primer evento quirúrgico.

#### *Criterios de eliminación*

Pacientes en quienes no se obtuvo (por cuestiones técnicas o logísticas) las muestras urinarias iniciales

Pacientes que dentro de los siete días posteriores al evento quirúrgico requirieron una nueva cirugía o uso de contraste intravenoso.

Pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24hrs pos-cirugía cardíaca.

#### *Pacientes*

Durante el periodo comprendido del 10 de octubre del 2010 al 31 de Junio del 2011 se incluyeron los adultos que fueron sometidos a cirugía cardíaca electiva de Lunes a Jueves en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, excluyendo los pacientes intervenidos en días viernes por logística de recurso humano en la recolección de muestras urinarias. Tratándose de un estudio observacional, no fue necesaria la firma de consentimiento informado.

#### **Mediciones generales**

Una vez identificados a los pacientes se llevó a cabo la recolección de datos basales a través de un formato previamente diseñado, a fin de obtener datos antropométricos, signos vitales, historia de

comorbilidades, fármacos previos y exámenes de laboratorio generales; y se registró el reporte del último ecocardiograma. El período transquirúrgico se llevó a cabo bajo el criterio del equipo quirúrgico y de anestesiología. En el pos-quirúrgico inmediato se registran los datos del procedimiento realizado, tiempos, hallazgos y complicaciones para incluirse en la base de datos. En todo paciente incluido en el protocolo se evitó dentro de lo posible el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), e inhibidores de receptor de angiotensina (ARAs) desde 24hrs antes del procedimiento quirúrgico. Dentro de los siguientes 7 días pos-operatorios se restringió dentro de lo posible igualmente el uso de IECAs y ARAs, además de aminoglucósidos, con uso racional en base a criterios específicos para el empleo de diurético.

Se registraron volúmenes urinarios en forma horaria durante la estancia en UCI, verificando el valor de ml/kg/hr cada turno (3 veces al día). Se recolectó y almacenó orina de los pacientes de la siguiente forma: a las 3 hrs postquirúrgicas aproximadamente, siguiente muestra 10 a 12 hrs posquirúrgicas, tercera muestras de la curva de recolección a las 16 a 18 hrs. postcirugía (siendo los tiempos de recolección urinaria a las 16:00, 22:00, 08:00 y nuevamente 16:00hrs, para lograr un curva fija de recolección) y posteriormente cada 24 horas durante los días que el paciente permaneció en UCI. Se tomaron los valores de CrS y BUN cada 24 hrs y se fueron registrando los días que el paciente estuvo en UCI.

## Definición de variables

Desenlace renal: desarrollo de LRA de acuerdo a criterios de AKIN

Estadio	Creatinina Sérica (CrS)	Volumen urinario
<b>1</b>	Aumento en creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o aumento $\geq$ al 150% a 200% (1.5 a 2 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 6 hrs.
<b>2</b>	Aumento en creatinina sérica $\geq$ al 200% a 300% (2 a 3 veces) de la basal.	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 12 hrs.
<b>3</b>	Aumento en creatinina sérica $> 300\%$ ( $>3$ veces) de la basal (o CrS $\geq 4.0\text{mg/dL}$ ) con un incremento agudo de por lo menos $0.5\text{mg/dL}$ . Tratamiento reemplazo renal	$< 0.3\text{mL/Kg/hr}$ por 24 hrs o anuria por 12 hrs.

## Tipos de cirugía cardíaca

Cambio valvular

Cirugía de revascularización coronaria

Cirugía combinada: cirugía de cambio valvular más revascularización coronaria

Otras cirugías: cierre de comunicaciones auriculares o ventriculares, resección de tumores, etc.

Período de seguimiento: los primeros 7 días posteriores a la cirugía cardíaca.



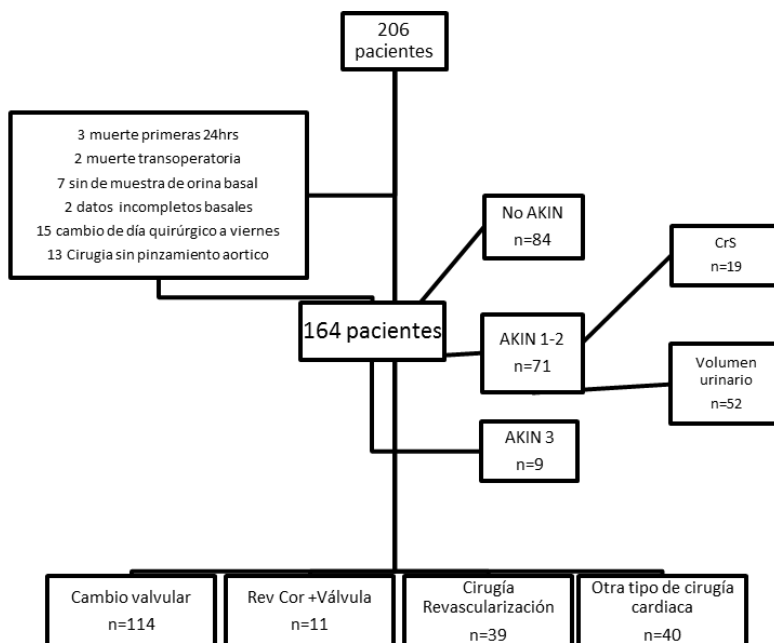
## **Análisis Estadístico**

Los resultados se muestran como medias  $\pm$  DE.

Las comparaciones de 2 medias de variables dicotómicas se llevaron a cabo con prueba de Chi cuadrada. La comparación de más de dos medias descriptivas se efectuó con ANOVA de una vía. La búsqueda de asociación entre variables se realizó con coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como valor de significancia una  $p < 0.05$ . Se empleó paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

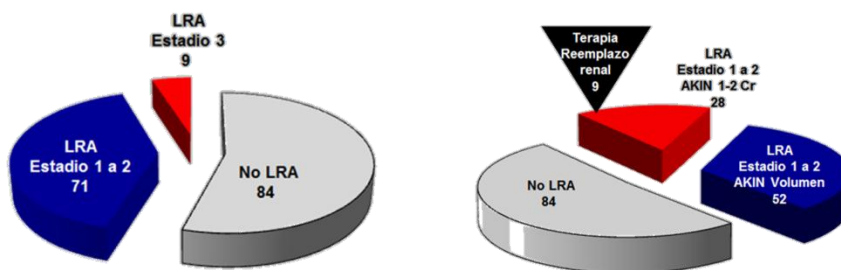
## RESULTADOS

**Fig 1.** Pacientes incluidos y excluidos del estudio.



Se incluyeron 206 pacientes, se excluyeron 42 pacientes Fig 1, 164 pacientes en total que fueron sometidos a cirugía cardiaca, pudiendo ser cirugía valvular, cirugía de revascularización coronaria o combinada, u otra cirugía como sería el caso de resección de tumores cierre de comunicaciones etc. Estos pacientes fueron clasificados de acuerdo al grado de daño renal por la clasificación de AKIN en cualquiera de los 3 grados.

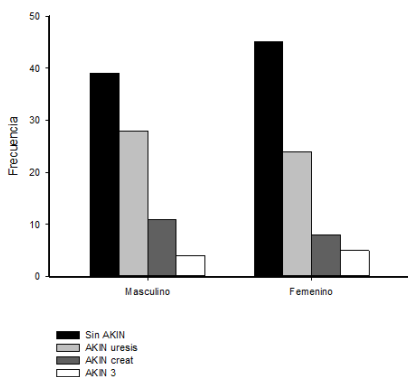
Fig.2 Distribución de los pacientes de acuerdo a la clasificación de AKIN.



Dentro de la clasificación por grado de lesión renal no obtuvimos ninguno grado 3, los pacientes catalogados grado 3 cumplieron este criterio por TSFR en algún momento de su período de seguimiento.

Fig. 3 Pacientes por género que desarrollaron LRA por clasificación de AKIN

Frecuencia de pacientes que desarrollaron AKIN de acuerdo a género



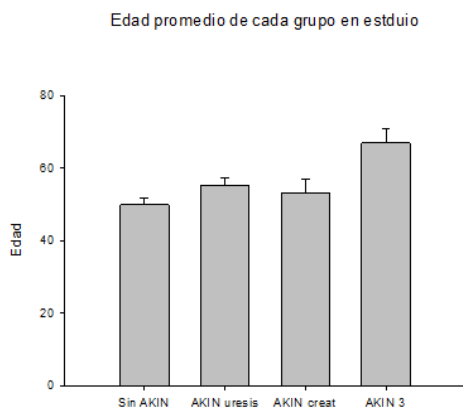
No encontramos ninguna diferencia al dividir por género, la distribución fue del 50% de los pacientes en el género masculino y restante

femenino, y el comportamiento en cuanto a la LRA fue similar por lo que no se observó ninguna diferencia.

Tabla 5. Características Generales de los pacientes incluidos

Características	Total Px (n = 164)	No AKI (n = 84)	AKIN 1-2 Volumen (n = 52)	AKIN 1-2 CrS (n = 19)	AKIN 3 (n = 9)	
Edad*	52.9 ± 16.6	50 ± 16.8	55.25 ± 15.5	53.1 ± 17.5	66.9 ± 11.7	p=0.018
Género, masc/fem n (%)	82 (50) / 82 (50)	39 (46.4) / 45(53.6)	28 (53.8) / 24 (46.2)	11 (57.9) / 8 (42.1)	4 (45.4) / 5 (55.6)	p=0.72
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	25.9 ± 4.3	25.3 ± 4.14	26.6 ± 4.13	26.6 ± 5.94	25.7 ± 4.04	p=0.34
Antecedentes n(%)						
Diabetes mellitus	31 (18.7)	15 (17.6)	7 (13.5)	6 (31.6)	3 (33.3)	p=0.23
HAS	65 (39.3)	29 (34.1)	20 (38.5)	10 (52.6)	6 (66.7)	p=0.16
EVC	5 (3.64)	2 (2.3)	1 (1.9)	2 (10.5)	0	p=0.23
IAM	36 (22)	18 (21.1)	11 (21.1)	2 (10.5)	3 (33.3)	p=0.66
EVP	14 (8.5)	10 (11.9)	2 (3.8)	2 (10.5)	0	p=0.30
Neoplasia	5 (3.0)	2 (2.3)	3 (5.8)	0	0	p=0.51
Inmunosupresión	2 (1.21)	1 (1.1)	1 (1.9)	0	0	p=0.90
NYHA n (%)						p=0.01
I-II	134 (81.7)	75 (88.2)	42 (80.7)	11 (57.8)	6 (66.6)	
III-IV	27 (16.4)	7 (8.2)	9 (17.3)	8 (42.1)	3 (33.3)	
FEVI basal*	56.9 ± 12.53	57.4 ± 12.5	58.4 ± 11.9	52.7 ± 14.2	50.57 ± 11.4	p=0.207

Fig. 4 Media para la edad con DE por grupo de LRA



En la Fig 4 se observa que el grupo con mayor edad es AKIN3, con una diferencia significativa al compararlo con el resto, pero entre los demás grupos el comportamiento por edad fue similar sin diferencia.

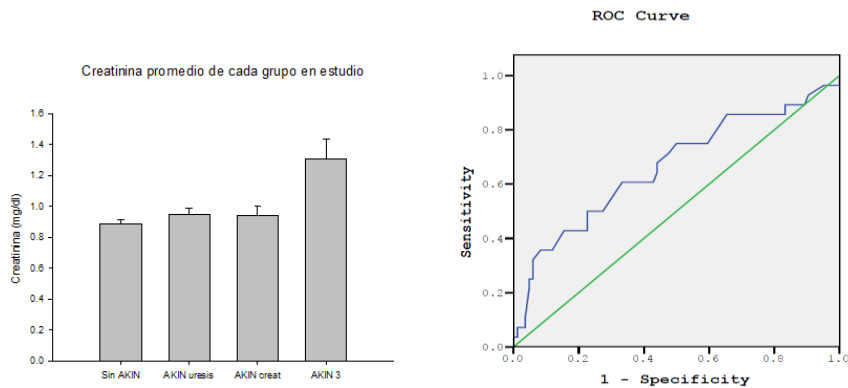
Tabla 6. Valores de CrS y Glucosa basales

Características	Total Px (n = 164)	No AKI (n = 84)	AKIN 1-2 Volumen (n = 52)	AKIN 1-2 CrS (n = 19)	AKIN 3 (n = 9)	
Creatinina basal (mg/dL)*	0.94 ± 0.27	0.89 ± 0.22	0.95 ± 0.26	0.94 ± 0.26	1.31 ± 0.41	p<0.001
Glucosa pre-qx (mg/dL)*	102.7 ± 30.5	103.3 ± 27.6	99.8 ± 25.75	94.1 ± 25.8	135.03 ± 67.2	p=0.11

Los factores con significancia estadística entre los grupos son la edad, siendo mayor el grupo de AKIN 3, al igual que el valor de CrS basal, refleja una función renal previa a la cirugía menor en el grupo AKIN 3, respecto a los otros grupos. Hay evidencia de mayor nivel de glucosa sérica previa a la cirugía por parte del grupo AKIN 3, sin lograr

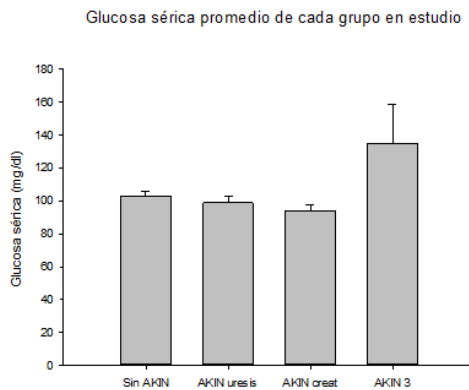
significancia estadística entre los grupos así mismo una menor FEVI respecto a los otros grupos pero de igual forma no se observa estadísticamente diferente, con una tendencia a menor funcionamiento del ventrículo izquierdo.

Fig. 5 Media de CrS en cada grupo de LRA por AKIN y Curva ROC para CrS



El valor de CrS pre quirúrgico fue estadísticamente significativo entre grupos, al comparar el grupo que presentó LRA AKIN III o TSFR. Al analizar los datos por cada grupo y al utilizar la suma de todos los grupos se realizó un curva ROC para CrS y determinar el valor al que se asocia el desenlace en nuestra población, no fue posible disecar un valor que contara con un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad a la vez, ya que al buscar un mayor poder en cualquiera de estos, se perdía el otro valor, por lo que con la muestra que tenemos no fue posible obtener un valor predictivo de la CrS que se asociara a LRA.

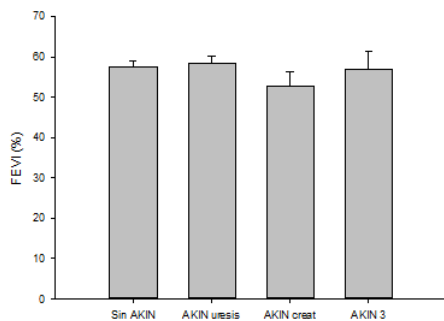
Fig 6. Glucosa prequirúrgica pr grupo de AKIN.



En cuanto la porcentaje por grupo hay un numero mayor de pacientes diabéticos en el grupo AKIN 3, así como también hubo una tendencia en la glucosa basal mayor para el grupo AKIN 3, reflejando un control menos efectivo que el resto de los grupos, mientras que para la Hipertensión Arterial Sistémica no se observaron diferencias.

Fig. 7 Media de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo obtenida de Ecocardiograma previo a la cirugía.

Fracción de expulsión del ventriculo izquierdo promedio de cada grupo en estudio

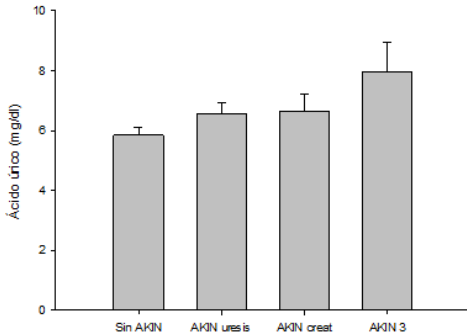


En cuanto a la insuficiencia cardiaca y el grado según la NYHA, el mayor número de pacientes y mayor grado de insuficiencia cardiaca se observa en el grupo AKIN3 estadísticamente no significativo Tabla 6.

Fig. 8 Niveles promedio de ácido úrico por cada grupo de LRA.

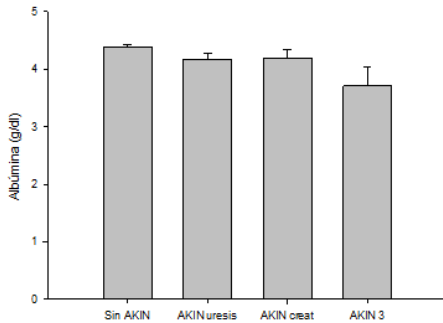


Ácido úrico promedio prequirúrgico de cada grupo en estudio



No se observó diferencia significativa  $p=0.101$  entre los grupos al comparar los niveles pre quirúrgicos de Ácido Úrico, pero si hay una clara elevación a diferencia de los otros grupos en lo pacientes que requirieron TSFR, reflejando previo a la cirugía un mayor deterioro endotelial.

Albúmina promedio prequirúrgica de cada grupo en estudio



Al comparar por grupos los niveles de albúmina sérica se observa diferencia significativa  $p=0.010$  entre los grupos al comparar AKIN 3 con el resto de los otros subgrupos, dejando esto al igual que el ácido úrico y

el estado endotelial previo así como inflamación que predominó en este grupo.

Tabla 7. Medicamentos recibidos previo a la cirugía

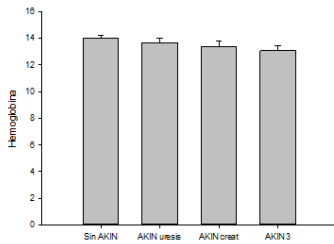
Medicamentos preoperatorios n(%)	Total Px (n = 164)	No AKI (n = 84)	AKIN 1-2 Volumen (n = 52)	AKIN 1-2 CrS (n = 19)	AKIN 3 (n = 9)	
Diurético	81 (49)	37 (43.5)	28 (53.8)	11 (58)	5 (55.6)	p=0.45
AINES	13 (7.8)	8 (9.4)	3 (5.8)	1 (5.3)	1 (11.1)	p=0.51
IECA/ARAs	99 (60)	53 (62.3)	28 (53.8)	13 (68.4)	5 (55.6)	p=0.88
Espironolactona	35 (21)	17 (20)	9 (17)	7 (36.8)	2 (22.2)	p=0.73
Estatinas	52 (31.5)	26 (30.5)	19 (36.5)	3 (115.8)	4 (44.4)	p=0.63

Tabla 8. Variables Transoperatorias

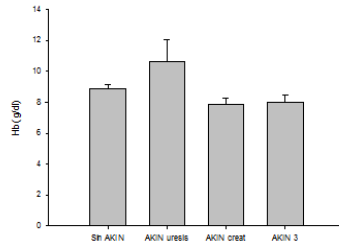
Variables	Total Px (n = 164)	No AKI (n = 84)	AKIN 1-2 Volumen (n = 52)	AKIN 1 -2 Creatinina (n = 19)	AKIN 3 (n = 9)	
Tiempo CEC (min)*	109.7 ± 46.3	108 ± 41.8	107.7 ± 45.6	125.8 ± 60.2	104.7 ± 62.8	p=0.482
Tiempo Pinzamiento*	77.3 ± 36.6	78.6 ± 34.2	77.07 ± 39.9	75.33 ± 37.7	69.7 ± 42.6	p=0.919
Sangrado* (mL)	929.9 ± 622	937.5 ± 653	898 ± 591	961 ± 528	972 ± 765	p=0.97
Hgb mínima*	9.23 ± 5.51	8.89 ± 2.04	10.6 ± 1.42	7.84 ± 1.89	8.02 ± 1.24	p=0.214
Post-Quirúrgico						
Días UTI §	4.6 (1-41)	3.4 (1-22)	3.2 (2-8)	8.89 (1-41)	15.7 (4-33)	p<0.001
Mortalidad intra-hospitalaria	10 (6.0)	0	0	6 (31.5)	4 (44.4)	p<0.001

Los días de estancia en UCI, se comparó el promedio y se reporta el rango de días de acuerdo a cada grupo con una diferencia significativa, siendo mayor tiempo de estancia el grupo de AIKIN 3.

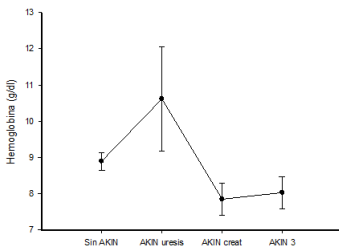
Hemoglobina promedio prequirúrgica promedio de cada grupo en estudio



Hemoglobina mínima transquirúrgica de cada grupo

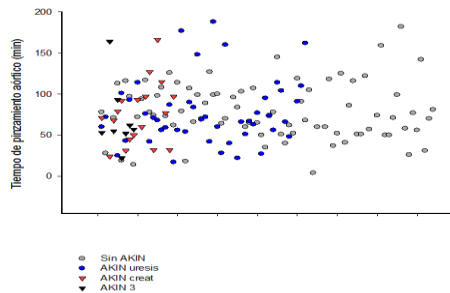
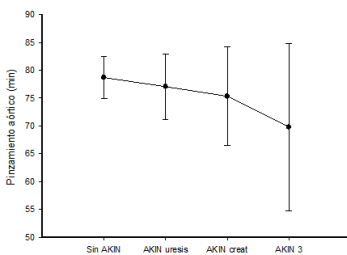


Correlación entre Hemoglobina mínima y AKIN

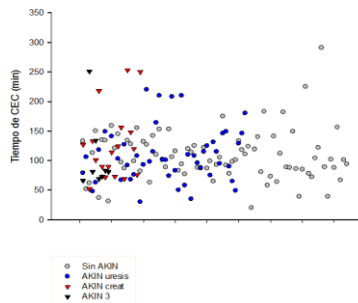
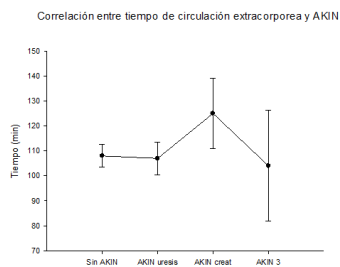


En cuanto a los niveles de Hb mínima como marcador de hemodilución el grupo AKIN por Cr y AKIN 3 ambos estuvieron en la cifra asociada a riesgo de desenlace de complicaciones renales Hb < 8 mg/dl. No logra presentar diferencia significativa, los grupos de menor Hb mínima se asociaron a LRA, más sin embargo no fue un factor asociado a TSFR.

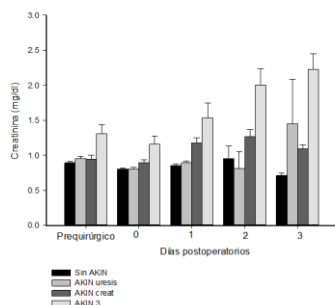
Correlación entre el tiempo de pinzamiento aórtico y AKIN



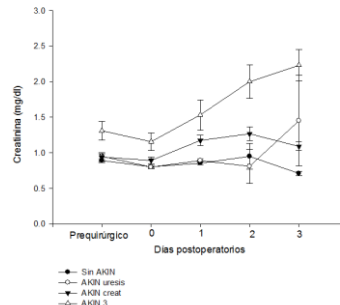
El pinzamiento aórtico presenta menor tiempo de isquemia reperfusion el grupo de AKIN 3 o TSFR, siendo mayor para el grupo SIN AKIN, respecto a los demás grupos sin presentar significancia estadística. Teniendo como diferencia mayor tiempo de bomba de circulación extracorpórea AKIN Cr a diferencia de los otros incluido el grupo sin AKIN, logrando diferencia significativa para con estos grupos pero no siendo así al comparar con el grupo de AKIN 3 donde no hay diferencia entre ambos grupos.



Creatinina promedio de los grupos en estudio a diferentes días del postoperatorio



Creatinina promedio a los primeros 3 días postoperatorios



En la evolución de la CrS y su comportamiento los días subsecuentes a la cirugía fue como se logró clasificar a los diferentes grupos. El valor de la CrS basal en el grupo AKIN 3 fue mayor que el resto con diferencia significativa. El incremento de CrS se observó en las primeras 48hrs, posteriormente hay una tendencia de mantenimiento o hasta disminución de la misma, sin embargo para el grupo de AKIN 3 el comportamiento desde el inicio se incrementa y continua los días subsecuentes con mayor incremento, y después de las primeras 72 hrs ya no es valorable debido a que el grupo AKIN 3 algunos pacientes iniciaron TSFR en ese momento.

## DISCUSION

La incidencia de LRA reportada en la literatura en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca oscila entre 1% y 30% [22]. Nuestros datos muestran una incidencia de LRA del 40%, pero al analizar los subgrupos de los pacientes con LRA se observa que el 26% fueron diagnosticados en base a los criterios por elevación de CrS y el 73% fue por volumen urinario; respecto al total de pacientes el subgrupo de LRA por CrS representa el 11.58% manteniéndose dentro del rango reportado en la literatura y pacientes que requirieron TSFR fue el 6% cifra similar a lo reportado en cuanto a requerimiento de diálisis. Sirvinskas y cols concluyen que el 6% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca desarrollan LRA en el segundo día postquirúrgico, si bien no hubo diferencia de acuerdo al tipo de cirugía valvular, pero si había un incremento de 30% en los pacientes de triple cambio valvular respecto a los que se realizó cambio único. En nuestra serie de los pacientes que se inicio TRSR, se identificó que el 70% fueron sometidos a cambio valvular y el 30% a cirugía de revascularización.

No observamos diferencia al comparar por género en el número total de cirugías así como tampoco en los pacientes que desarrollaron algún tipo de LRA a diferencia de otros reportes [61] en los que sin hacer distinción del tipo de cirugía cardíaca el 65.4% de los casos con LRA corresponde al género femenino.

Al evaluar la mortalidad Mitter y cols [60] clasificaron 9461 pacientes según género y criterios de RIFLE que fueron sometidos a cirugía

cardiaca, concluyen que la mortalidad en los pacientes que presentaron LRA fue mayor en las mujeres que en los hombres, Nosotros encontramos que la mortalidad se presentó exclusivamente en los pacientes con LRA, observando un índice de mortalidad 6.09%, analizando este subgrupo la distribución por género fue exactamente igual del 50% para ambos géneros, de los cuales el 80% de los pacientes que murieron fueron sometidos a cirugías de cambio valvular, siendo el 40% cambio de válvula aortica, 10% cirugía combinada de cambio valvular con cirugía de revascularización y el 10% restante a cirugía de revascularización. Asraf y cols [61] en pacientes con IRC el índice de mortalidad fue de 27.8% en el grupo de cirugía valvular mientras que revascularización sólo fue responsable del 10% de mortalidad

Metha y cols. [60] evaluaron la asociación de LRA con el uso de balón de contrapulsación aórtica, encontrando una incidencia del 11.8% de LRA en este grupo de pacientes. En otra serie [63] el 23% de los pacientes con LRA utilizaron balón de contrapulsación aortica a diferencia del 7% que no desarrolló LRA. En nuestra serie solamente el 2.4% utilizó balón de contrapulsación y de este solamente el 0.6% se asocio a LRA, nuestro numero de pacientes en este subgrupo es bajo debido a que utilizamos pacientes sometidos a cirugía programada, y la mayoría de éstos se encontraban en condiciones estables.

Cuando la intervención quirúrgica realizada incluía cirugía de revascularización la FEVI promedio fue 52.11%, si no se realizó cirugía de revascularización la FEVI fue de 58.39%. Conton y cols [77] refieren a



FEVI baja ( $<47.5\% \pm 14.6$ ) con una asociación independiente a LRA, en otra serie [59] donde 1784 pacientes con FEVI  $< 35\%$  el 23% desarrolló LRA con TSFR. Nosotros encontramos que el grupo con menor FEVI fue el grupo de AKIN III con  $50.57\% \pm 11.4$ , y el grupo con LRA por determinación de CrS sin TSFR  $52.7\% \pm 11.4$  ambos grupos al compararlos con el grupo sin LRA FEVI  $57.4\% \pm 12.5$  alcanzaron una  $p=0.207$ , a pesar de no ser significativa se observa una tendencia a ser menor en ambos grupos de LRA.

Encontramos que el 5.4% de los pacientes requirió TSFR, cifra aproximada a lo publicado por múltiples series en cuanto a LRA postcirugía cardíaca. De este grupo se el 66% fueron sometido a cambio valvular siendo el cambio valvular aórtico el de mayor incidencia, 11% con cirugía de cambio valvular + cirugía de revascularización y 22% para cirugía de revascularización exclusivamente. Conlon y cols. [61] incluyeron en su estudio 2672 pacientes donde se observó que pacientes que desarrollaron LRA con necesidad de diálisis fueron 0.7%.

El valor de CrS basal o preoperatorio ha sido un factor de riesgo independiente de LRA en el periodo posoperatorio, nosotros encontramos una diferencia significativa ( $p<0.001$ ) entre los 3 grupos al analizar esta variable siendo el grupo de LRA por AKIN III y con requerimiento de TSFR el que tuvo mayor nivel  $1.31 \pm 0.41$  mg/dl, en los otros grupos no se observó diferencia significativa, para lo que se realizó un análisis de todos los valores para poder determinar algún valor de riesgo como cohorte para CrS en nuestra población, no fue posible ya

que existe una amplia variabilidad y al intentar obtener un valor de cohorte se pierde especificidad o sensibilidad según sea caso, por lo que la curva ROC para CrS no fue predictora en nuestra estudio.

Las variables transoperatorias ya comentadas previamente, no son relevantes en cuanto al desenlace de LRA en nuestro estudio, el grupo con LRA AKIN 3 y TSFR tuvo un tiempo de pinzamiento aórtico de  $69.7 \pm 42.6$  min con un tiempo de circulación extracorpóreo de  $104.7 \pm 62.8$  min y una Hemoglobina mínima de  $8.02 \pm 1.24$  mg/dl como factor de hemodilución, y para el grupo con LRA por CrS fueron  $67.9 \pm 42.6$  min,  $75.33 \pm 37.7$  min y  $7.84 \pm 1.89$  respectivamente y el grupo sin LRA presento un tiempo de pinzamiento aórtico de  $78.6 \pm 34.2$  min con un tiempo de circulación extracorpóreo de  $108 \pm 41.8$  min y una Hemoglobina mínima de  $8.89 \pm 2.04$  mg/dl, sin tener diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos de circulación y pinzamiento pero si observando un menor grado de hemodilución en el grupo sin LRA.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio la incidencia de LRA por elevación de CrS fue de 10.6% y la necesidad de TSFR fue de 5.4%.

Los pacientes que son clasificados con diagnóstico de LRA por volumen urinario no representan mayor riesgo de estancia en UCI o de mortalidad, siendo lo contrario para los pacientes que se diagnostica LRA por elevación de CrS y aún pero pronóstico de morbimortalidad para los que requieren TSFR.

Contrario a lo esperado, en nuestro estudio las variables transoperatorias no se asociaron al desarrollo de LRA, siendo otras condiciones prequirúrgicas las que sí se asociaron con este desenlace: edad, CrS basal mayor, niveles de albúmina y ácido úrico, así como también la Fracción de expulsión del ventrículo Izquierdo

Utilizar la clasificación de AKIN fue útil y práctico, dando como resultado final una incidencia dentro de los rangos reportados en la literatura.

La falta de diferencia significativa entre las variables es posible por falta de poder, ya que la muestra es pequeña y no porque la diferencia no exista.



## REFERENCIAS

1. Mehta, RL, Chertow, GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change?; *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2178.
2. Hou, SH, Bushinsky, DA, Wish, JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983; 74:243.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(5):930-936.
4. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(3): 811-818.
5. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996;24(2): 192-198.
6. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-1621.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-818.
8. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:509-514.
9. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L: Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:872-879.

10. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001, 27:1685-1688.
11. Ronco, C, Kellum, JA, Mehta, R. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555.
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8 (4): R204-R212.
13. Mehta, RL, Kellum, JA, Shah, SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
14. Levin, Am Warnock, DG, Mehta, RL, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:1.
15. Molitoris, BA, Levin, A, Warnock, DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1992.
16. Ricci, Z, Cruz, D, Ronco, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538.
17. Curz, DN, Bolgan, I, Perazella, MA, et al. North East Italian Prospective Hospital renal outcome survey on acute kidney injury (NEIPHROS-AKI): Targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:418.
18. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwai A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (3): 194-203.

19. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (5): 565-71.
20. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2005;20 (6): 317-22.
21. Landoni G, Zangrillo A, Franco A, Aletti G, Roberti A, Calabro MG, et al. Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23 (1): 17-22.
22. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14;2199-2210.
23. de Moraes Lobo EM, Burdmann EA, Abdulkader RC. Renal function changes after elective cardiac surgery with Cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2000; 22(4) 487-97.
24. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343-348, 1998
25. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, Byrne JG: Outcome in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 93:353-356, 2004
26. Lok CE, Austin PC, Wanh H, Tu JV: Impact of renal insufficiency on short and long term outcomes after cardiac surgery. *Am Heart J* 148: 430-438, 2004
27. Dean M. Bagshaw , Carol George and Rinaldo Bellomo; ANZICS Database Management Committee; a comparison of the RIFLE

and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients; *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23:1569-1574

28. Anne Kuitunen, MD, PhD, Antti Vento, MD, PhD, Raili Suojaranta-Ylinen, MD, PhD and Ville Pettila, MD, PhD Acute Renal Failure after Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE classification; *Ann Thorac Surg* 2006;81: 542-546

29. Mauricio de Nassau Machado, Rafael Carlos Miranda, Isabela ThomazTakakura, Eduardo Palmegiani, Carlos Alberto dos Santos, Marcos Aurèlio Olivera, Osana M. Mouco, Mauro E. Hernández, María Angélica Lemos, Lília N. Maia; Lesión renal aguda post-revascularización del miocardio con circulación extracorpórea; *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3) : 242-247

30. Yehia M, Collins JF, Beca J, Acute renal failure in patients with pre-existing renal dysfunction following coronary artery bypass grafting. *Ren Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (6) : 541-543

31. Lombardi R, Ferrero A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail* 2008; 30(2); 155-60

32. Gailunas P Jr, Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP: Acute renal failure following cardiac operations. *J thorac Cardiovasc Surg* 79: 241-243, 1980

33. Anderson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O: Acute renal failure after coronary surgery: A study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41: 237-241, 1993

34. Mangos GJ, Brown MA, Chan YA, Horton D, Trew P, Whiteword JA: Acute renal failure following cardiac surgery: Incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 25: 284-289, 1995



35. Schmitt Reihl J, Boseilla A, Kreis A, Putz-Stork A, Lo HB, Lambertz H, Messmer BJ, Seibetrth HG: Acute renal failure following cardiac surgery: pre and perioperative clinical features, *Contrib Nephrol* 93: 98-104, 1991
36. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95: 878-884, 1997
37. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP: A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 16: 162- 168, 2005.
38. Okusa MD: The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure *Nephron* 90: 133-138, 2002.
39. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, Budzikowski AS, Li H: A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 168:33-40, 2000.
40. Caramelo C, Espinoza G, Manzarbeitia F, Cernadas MR, Perez Tejerizo G, Tan D, Mosquera JR, Diguini E, Monton m, Millas I, Hernando L, Casado S, Lopez- Farre A: Role of endothelium- related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/ reperfusion in normal rabbits. *Circ Res* 79: 1031- 1038, 1996.
41. Kohan DE: Endotelins in the kidney: Physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 22: 493-510, 1993.
42. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla- Its implications for disease. *N Engl J Med* 332: 647-655, 1995.
43. Chou SY, Porush JG, Faubert PF: Renal medullary circulation: Hormonal control. *Kidney Int* 37: 1-13, 1990.

44. Lequier LL, Niikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP: Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 117: 1706-1712, 2000.
45. Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson O: Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* 777-780, 1990.
46. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliot TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 275: 1007-1012, 1996.
47. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323: 236-241, 1990.
48. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 27: 1201-1206, 1996.
49. Schawnn NM, Horrow JC, Strond MD, Guerraty A, Wechsler AS: Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 99: 959-964, 2004.
50. Beauford RB, Suanders CR, Neimeier LA, Lunceford TA, Karanam R, Prendergast T, Shah S, Burns P, Sardari, Goldstein DJ, Is off-pump revascularization better for patients with non dialysis-dependent renal insufficiency? *Heart Surg Forum* 7: E: 141-146, 2004, 44.
51. Gambosos MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newmna MF, Stafford-Smoth M: Off-pumps versus on-pump coronary artery bypass surgery and post-operative renal dysfunction. *Anesth Analg* 91:1080-1084, 2000.

52. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND: acute renal failure in coronary artery bypass surgery: Independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac surg* 77: 968-972, 2004.
- 53 Wright G: Hemolysis during cardiopulmonary bypass: Update. *Perfusion* 16: 345 – 351, 2001.
- 54 Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurnman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABP without extracorporeal circulation. *Chest* 113: 1290 – 1295, 1998.
55. Dybdahl B, Wahba A, Haavertad R, Kirkeby-Garstad I, Kierulf P, Espevik T, Sundan A: On-pumps versus offpumps coronary artery bypass grafting: more heat-shock protein 70 is released after on-pump surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 985-992, 2004.
56. Wright G: Hemolysis during cardiopulmonary bypass: Update. *Perfusion* 16: 345-351, 2001.
57. Balinga R, Ueda N, Waler PD, Shah SV: Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J kidney Dis* 29: 465-477, 1997.
58. U Anandh, J Rajkumar, D Shetty; Acute renal failure following cardiac surgery: factors predicting mortality and short term renal prognosis; *Indian J Nephrol* 2005;15:Supplement 2: S7-S9
60. Ashraf SS, Shaukar N, Kamaly ID, Durrani A, Doran B, Graotte GJ, Keenan DJ: Determinates of early and late mortality in patients with end-stage renal disease and undergoing cardiac surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29: 187-193.
62. Peter J. Conlon, Mark Stafford-Smith, William D, White, Mark F. Newman, Sally King, Michelle P. Winn and Kevin Landolfo; Acute renal failure following cardiac surgery; *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14: 1158-1162.

59. Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd O-J, Thompson RE, Cameron D, Hogue CW; Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for woman and men; J Thorac Cardiovascular Surg, 2010 Apr 8.

63. Charuhas V. Thakar, Susana Arrigain, Sarah Worley, Jean -pierre Yared, and Emil P. Paganini; A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery; J Am Soc Nephrol 16: 162- 168, 2005.

61. Rajendra H. Mehta, MD, MD, Joshua D. Grab, MS; Sean M. O'Brien, PhD; Charles R. Bridges, MD; James S. Gammie, MD; Constance K. Haan, MD; T Bruce Ferguson, MD; Eric D. Peterson, MD, MPH; Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients, Undergoing Cardiac Surgery; Circulation 2006; 114: 2208-2216.