



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TITULO. EVALUACIÓN DEL ESTADO POSTOPERATORIO PARA  
PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA SEVERA ASOCIADA A  
CIRUGÍA CARDIACA**

# **TESIS**

**QUE PRESENTA  
DRA. MARIBEL MERINO LÓPEZ  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**TUTOR: DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL.**



**MÉXICO D. F. AGOSTO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. José Fernando Guadalajara Boo**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

---

**Dra. Magdalena Madero Rovalo**  
**Jefe del Departamento de Nefrología**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

---

**Dr. Armando Vázquez Rangel**  
**Médico Adscrito al Departamento de Nefrología**  
**Tutor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
DEFINICIÓN DE LRA-AAC	6
FISIOPATOLOGÍA DE LRA-ACC	7
FACTORES DE RIESGO PARA LRA-ACC	8
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVO	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	41

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Definición de lesión renal aguda.

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico caracterizado por disminución abrupta del filtrado glomerular (FG) que se manifiesta con incremento de toxinas urémicas, reducción de volumen urinario (VU) y alteraciones ácido-base<sup>1</sup>.

La LRA ha sido descrita al menos con 25 nombres diferentes<sup>1</sup> y en el caso de LRA asociada a cirugía cardíaca (LRA-ACC), Hoste y cols en una revisión sistemática encontraron más de 35 definiciones, haciendo difícil el reporte de la entidad en el pasado y así poder establecer comparaciones entre distintos centros hospitalarios<sup>2, 3</sup>.

En busca de una definición estandarizada de LRA, en el año 2004 el grupo del Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) elaboró un consenso de definición y estratificación de severidad bajo el acrónimo RIFLE<sup>1</sup>, que en el 2007 fue sometido a modificaciones por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN)<sup>4</sup>, haciendo énfasis en ascensos de creatinina menores en las primeras 48 horas (Tabla1).

A pesar de contar con criterios como RIFLE y AKIN para mejorar el diagnóstico de LRA y que existen estudios que soportan la correlación entre la gravedad y el desenlace clínico utilizando ambas escalas<sup>5</sup>, aun existen limitaciones en su diagnóstico por el hecho de que la creatinina sérica (CrS), utilizada en ambos, es un marcador tardío, elevándose de 24-72hrs posterior al daño y que además puede ser modificada por otros factores como la edad, sexo, masa muscular, así como la sobrecarga de volumen, infraestimando la severidad de LRA y retardando su identificación<sup>6, 7</sup>.

Un escenario muy común en el paciente crítico es no conocer un valor estable de CrS dentro de los 3 meses previos al evento de daño, además de

que las variaciones entre una determinación y otra son mayores, es por ello que la ADQI recomienda el uso del valor de Cr basal definida como la la CrS mínima durante la hospitalización, el valor de Cr al ingreso, o aquella para un filtrado glomerular de 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, cada una con resultados diferentes para incidencia, severidad y pronóstico de LRA. Para evitar dichas diferencias, se sugiere emplear la primera opción<sup>6</sup>.

Tabla 1. Criterios de RIFLE y AKIN para diagnóstico de lesión renal aguda.

RIFLE	Criterio de ↑Cr	Criterio de VU	AKIN	Criterio de ↑Cr	Criterio de VU
Riesgo (R)	↑Cr ≥ 1.5x del basal ó êFG ≥ 25%	<0.5ml/kg/hr por ≥6hr	Estadio 1	↑Cr ≥0.3mg/dL ó é1.5x del basal	<0.5ml/kg/hr por ≥6hr
Daño (I)	↑Cr ≥2x del basal ó êFG ≥50%	<0.5ml/kg/hr por ≥12hr	Estadio 2	↑Cr ≥2x del basal	<0.5ml/kg/hr por 12hr
Falla (F)	↑Cr ≥3x del basal ó êFG ≥75%	<0.3ml/kg/hr por ≥12hr ó anuria por más de 12hr	Estadio 3	Cr ≥3x del basal ó Cr ≥4mg/dL con é≥0.5 mg/dL	<0.3ml/kg/hr por ≥24h ó anuria por más de 12hr
Pérdida (L)	Pérdida completa de la función renal >4 semanas				
ERC (E)	Pérdida completa de la función renal >3 meses				

## LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA.

### Epidemiología e importancia de LRA-ACC

La incidencia reportada de LRA-ACC va del 1 al 30%, y LRA severa se desarrolla de un 1 a 5%<sup>8,9</sup>, con gran impacto en la sobrevida, en el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (ERC) y en la generación de costos elevados para servicios de salud.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que la LRA-ACC independientemente de otras variables es un predictor de mortalidad<sup>11</sup>, incrementándola hasta en un 60% comparada contra el 2 al 8% en pacientes con cirugía cardiaca sin LRA<sup>12,13</sup>.

Los pacientes que desarrollan LRA-ACC aún sin requerimiento de terapia de soporte renal (TSR) tienen un incremento del riesgo de muerte de hasta cuatro veces a comparación de aquellos que no tienen alteración de la función renal<sup>13</sup>. Incrementos sutiles de CrS después del evento quirúrgico se han asociado con incremento de la mortalidad a 30 días<sup>14</sup>. Chertow y cols, en el análisis de 19,982 pacientes encontraron que incrementos en CrS mayores a 0.5 mg/dL conferían 6.5 veces mayor riesgo de mortalidad (95% IC 5.0 a 8.5), incremento en 3.5 días de estancia hospitalaria y mayor costo, excediendo los 7,500 USD<sup>10</sup>.

El impacto de LRA-ACC en los desenlaces no parece limitarse a corto plazo<sup>15</sup>; Hobson y cols encontraron una mayor mortalidad a 10 años para cada grupo de severidad de LRA (49, 58 y 74% para RIFLE R, I y F, respectivamente) en comparación con sujetos control (37%), a pesar de haber tenido reporte de recuperación renal completa<sup>16</sup>. La influencia de la LRA sobre otros desenlaces relevantes fue analizada por Chertow y cols<sup>10</sup>, encontrando que la progresión a largo plazo a ERC estadio 5 en aquellos sobrevivientes a LRA-ACC, contribuye a un problema de salud pública reconocido. En una cohorte de 556,090 pacientes, aquellos con función

renal basal  $>45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y que requirieron TSR intrahospitalaria pero libres de diálisis a los 30 días de egreso hospitalario, presentaron 28 veces más riesgo de desarrollar ERC estadio 4 o 5 a largo plazo.

### Fisiopatología de la LRA-ACC

El daño por isquemia-reperfusión y la inflamación son de las principales causas asociadas LRA-ACC, teniendo como elementos comunes disfunción tubular y vascular que desencadenan en necrosis y apoptosis<sup>17-19</sup>. En las fases iniciales del insulto renal ante un evento de hipoperfusión, el riñón inicia con mecanismos compensadores en la microvasculatura, con activación del sistema adrenérgico, renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina, con el objetivo de preservar el flujo plasmático renal, el FG y la presión en el túbulo proximal y capilares peritubulares a través de incrementar la reabsorción de agua y urea como parte del mecanismo de concentración urinaria<sup>20</sup>.

En modelos experimentales de LRA-ACC, se ha demostrado como la presión parcial de oxígeno a nivel de la médula renal cae a niveles indetectables<sup>19,21</sup>. El bajo gasto cardiaco, las catecolaminas exógenas y el embolismo renal pueden contribuir al daño renal por isquemia-reperfusión, y de perpetuarse ocasionan depleción de ATP celular, generación de radicales libres, acumulación de calcio intracelular y activación de leucocitos, lo que lleva a peroxidación lipídica de las membranas celulares, ocasionando necrosis y apoptosis. En el epitelio tubular, la pérdida del borde en cepillo y el desprendimiento de células tubulares ocasionan obstrucción tubular, seguido de activación del endotelio vascular y de la cascada de la coagulación, liberación de citocinas inflamatorias, agentes oxidantes, potenciando el proceso inflamatorio y la obstrucción microvascular<sup>3, 18, 19</sup>. Una vez que el daño se establece inicia la fase de recuperación, con proliferación y re-diferenciación celular, y en el caso de persistir la liberación de mediadores de daño, estos podrían fomentar proliferación inapropiada y

fibrosis<sup>17</sup>.

## Factores de riesgo asociados a LRA-ACC

### Factores de riesgo pre-operatorios.

Diversos factores intervienen en la variación de los datos reportados en la literatura con respecto a LRA-ACC, que van desde la definición de LRA utilizada, características demográficas de la población así como sus comorbilidades y sin duda la complejidad del evento quirúrgico, encontrando la menor incidencia de LRA (2-5%) en cirugía de revascularización y la mayor incidencia (30%) en procedimientos valvulares o combinaciones<sup>22</sup>.

El reconocimiento de dichos factores tiene relevancia, ya que en estudios previos se han utilizado para estratificar el riesgo del paciente<sup>23</sup>, implementar medidas terapéuticas y desarrollo de estrategias de nefroprotección<sup>24</sup>.

Hasta el momento no existe un consenso o guía clínica de predicción para LRA-ACC. Se han desarrollado modelos que han tomado en cuenta algunas características preoperatorias como el propuesto por Thakar y cols<sup>25</sup> teniendo como desenlace primario el de LRA con requerimiento de TSR. En esa cohorte de 33,217 pacientes que requirieron cirugía cardíaca de revascularización (CRVC) y/o cambio valvular (CV)), 15,838 se utilizaron para desarrollo del modelo y el resto para validarlo. Se hizo la selección de las siguientes variables: sexo, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), uso preoperatorio de balón intra-aórtico de contrapulsación (BIAC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes con requerimiento de insulina, procedimiento de urgencia, tipo de cirugía, (CV, CRVC, Revascularización + cambio valvular y otras cirugías), CrS preoperatoria otorgándoles un puntaje a cada una y la escala iba de 0 a 17 puntos (Tabla 2). Se hicieron cuatro categorías de riesgo (0-2, 3-5, 6-8, 9-13).

Tabla 2. Escala de Cleveland Clinic, Thakar<sup>25</sup>.

Factor de riesgo.	Puntaje.
Sexo femenino	1
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
FEVI <35%	1
Uso preoperatorio de BIAC	2
EPOC	1
DM tratamiento con insulina.	1
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía urgente	2
Cambio valvular (CV) únicamente	1
CRVC + CV	2
Otras cirugías cardíacas	2
Creatinina preoperatoria 1.2 a <2.1 mg/dL	2
Creatinina preoperatoria >2.1 mg/dL	5

Puntaje mínimo 0, máximo 17.

La frecuencia para LRA con TSR en la población estudiada fue de 1.7% y el porcentaje de riesgo para cada una de las categorías fue del 0.4, 1.8, 9.5 y 22.1%. El área bajo la curva para el modelo y su validación era muy similar, 0.81 (95% CI 0.78 a 0.83) y 0.82 (95% CI 0.80 a 0.85; P = 0.39) respectivamente. Sin duda este estudio fue importante por la diversidad de su población, su debilidad no ser prospectivo. Al ser validado en otras cohortes: española<sup>26</sup>, italiana<sup>27</sup>, canadiense<sup>28</sup> y en la Clínica Mayo (Rochester, MN) se encontró con un área bajo la curva de 0.8-0.86.

En el año 2006, Mehta y cols<sup>29</sup>, desarrollaron una escala para predecir el requerimiento TSR en el postoperatorio utilizando la base de datos multicéntrica de STS (Society of Thoracic Surgeons). Incluyeron pacientes operados de cirugía de revascularización, valvular o combinada. La incidencia de LRA con TSR fue de 1.4% en la muestra de 449,524 pacientes y de 1.6% en la muestra de 86,009 pacientes para su validación. En el análisis multivariado identificaron la CrS preoperatoria, edad, raza, tipo de cirugía, diabetes, estado de choque, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad pulmonar, infarto agudo del miocardio reciente y cirugía cardíaca previa como factores de riesgo asociado a TSR

en el postoperatorio. A pesar de que este estudio fue multicéntrico, esta basado en un modelo retrospectivo y que solamente podía ser aplicado en el caso de las cirugías señaladas.

Otra escala que es importante mencionar es la de Simplified Renal Risk (SRR), realizada en una cohorte de Toronto, donde Wijesundera y cols <sup>28</sup>, con el mismo objetivo de predecir requerimiento de TSR. Los autores reportaron 1.8% de TSR en la población utilizada para el análisis y de 2.2% para la población donde se validó con un área bajo la curva fue de 0.78 para ambas. En el análisis multivariado encontraron como predictores de TSR al filtrado glomerular, diabetes, FEVI, cirugía cardíaca previa, procedimiento quirúrgico urgente y uso de BIAC preoperatorio; desarrollando una escala que iba de 0 a 8 puntos. Aquellos pacientes con bajo puntaje ( $\leq 1$ ), correspondiendo al 53% de la población, tuvieron un requerimiento de TSR fue del 0.4%, en comparación con 10% en aquellos con puntaje  $\geq 4$ .

Englberger y cols <sup>30</sup>, validaron tres escalas en un solo centro, en una cohorte de 12,096 pacientes que requirieron cirugía cardíaca. Además de evaluar el desempeño de las escalas para LRA con TSR también lo hicieron para predecir LRA severa, que definieron como CrS  $> 2\text{mg/dL}$  o el incremento de 2x su valor basal, o requerimiento de TSR. El uso de TSR fue en 2.1% y LRA severa se presentó en 3.9%. El área bajo la curva para TSR y LRA severa fue de: 0.86 (95% IC, 0.84-0.88) y 0.81 (95% IC, 0.79-0.83) utilizando el puntaje de la Cleveland Clinic; 0.81 (95% IC, 0.78-0.86) y 0.76 (95% IC, 0.73-0.80) con la escala desarrollada por Mehta, y 0.79 (95% IC, 0.77-0.82) y 0.75 (95% IC, 0.72-0.77) utilizando el SRR, respectivamente. La escala que mejor desempeño mostró para TSR y LRA severa fue la Cleveland Clinic ( $p < 0.001$ ).

Factores de riesgo intra-operatorios.

Así como se han desarrollado escalas para requerimiento de TSR con el uso de variables preoperatorias, algunos autores han considerado que el periodo trans-operatorio es el mejor momento para la aplicación de escalas de riesgo, tomando en cuenta la influencia de variables intra-operatorias en el curso clínico de estos pacientes, surgiendo así el Acute Kidney Injury Score (AKICS)<sup>24</sup>, desarrollado de forma prospectiva en 603 pacientes con cirugía de revascularización y/o valvular, del periodo de 2003 a 2005, en un hospital universitario en Sao Paulo, Brasil. La definición utilizada para LRA fue oliguria y/o TSR y CrS mayor de 2 mg/dL en los 7 días después de la cirugía cardíaca en aquellos que tenían una basal menor de 1.5mg/dL o incremento del 50% para aquellos que tenían una basal menor de 1.5 mg/dL o incremento del 50% para aquellos con CrS entre 1.5 y 3 mg/dL. Las variables utilizadas para el desarrollo de la escala de predicción de LRA fueron: edad  $\geq 65$  años, CrS  $> 1.2$  mg/dL, glucosa  $> 140$  mg/dL, insuficiencia cardíaca clase funcional de la NYHA  $> 2$  y FEVI  $< 0.5$  como variables preoperatorias; y variables intra-operatorias como cirugía combinada, tiempo de cirugía  $> 2$ h, hemorragia, bajo gasto cardíaco, PVC  $< 14$ cmH<sub>2</sub>O, uso de BIAC (balón intra-aórtico de contrapulsación) y bicarbonato arterial  $< 17$  mEq/L. El puntaje de la escala iba de 0 a 20 puntos, estableciendo cinco grupos de riesgo (0-4, 4.1-8, 8.1-12, 12.1-16 y 16.1-20), el riesgo para LRA fue de 1.5, 4.3, 9.1, 21.8 y 62.5%, respectivamente. En la muestra de pacientes en la que se origino el estudio, se encontró un valor de AUC de 0.843 para LRA, y su incidencia fue del 14%.

Entre otros factores intra-operatorios relacionados, Nigwekar y cols<sup>31</sup> a través de un meta-análisis, encontraron que en aquellos pacientes sin uso de bomba, se presentó un menor riesgo de LRA (OR 0.5 [0.43-0.76]) y de requerimiento de TSR (OR 0.55 [0.43-0.71]), aunque con gran heterogeneidad entre los estudios para el primer desenlace ( $p=0.0001$ , 12 - 67%).

El efecto de hemodilución durante la circulación extracorpórea ha sido analizado por algunos autores, y mientras que repetidamente se ha observado que un menor hematocrito intraoperatorio incrementa el riesgo de LRA por mayor daño isquémico, el punto de corte no ha sido consistente<sup>32</sup>.

Karkouti y cols, encontraron asociación de la severidad de la anemia intraoperatoria, número de transfusiones y su asociación con LRA-ACC. En una cohorte de 12,338 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el descenso de hemoglobina a menos de 12.5 g/dL se asoció con LRA en un 4.1% a comparación del 1.6% reportado en pacientes sin anemia. En el caso de aquellos pacientes que requirieron de transfusión de más de tres paquetes, el riesgo de LRA incremento hasta 6.6%<sup>33, 34</sup>.

Los cambios en la presión arterial media (MAP) pueden llevar a eventos de hipotensión particularmente cuando el contenido de oxígeno arterial esta muy disminuido, como en el caso de cifras de Hb <8g/dL, lo que incrementa la LRA-ACC hasta 3.3% [OR 3.36 (95% IC 1.34–8.41); p = 0.010], como lo demostraron Haase y cols<sup>35</sup>

En un meta-análisis realizado por Brieza y cols<sup>36</sup> en pacientes sometidos a cirugía cardíaca se encontró que las estrategias dirigidas a metas específicas iniciadas en el periodo perioperatorio como el mantener un índice cardíaco entre 2.8<sup>37</sup> y 4.2 L/min/m<sup>2</sup>, presión en cuña de 8 a 14 mmHg, resistencias vasculares sistémicas  $\leq 1100$  dinas/seg/cm<sup>3</sup>, saturación venosa de oxígeno  $\geq 65\%$ , hemoglobina  $\geq 10$  g/dL ó lactato <2.0 mmol/L<sup>38</sup>, se asociaron a un menor riesgo de LRA<sup>36</sup>.

Otros factores intraoperatorios como el uso de inotrópicos (OR 1.550 [1.078-2.229]), posiblemente como marcador de gravedad, y la administración de furosemide durante la circulación extracorpórea (OR 1.798 [1.315-2.458]) se han asociado al desarrollo de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>39</sup>.

Factores de riesgo post-operatorios.

La evaluación después del evento quirúrgico cobra importancia como una estrategia mas para identificar a los pacientes en riesgo de LRA y prevenir sus complicaciones. Los puntajes de severidad desarrollados en pacientes en UCI han expandido su uso desde ingresos no quirúrgicos hasta su potencial uso en nuestro contexto post-cirugía cardiaca.

En el año 2000, de 1411 pacientes admitidos a la UCI, se encontró que los pacientes con LRA desarrollaban falla orgánica múltiple (FOM) más temprano que aquellos que no desarrollaban LRA (24 vs 48 h después de la admisión UCI,  $p < 0.05$ ). La mortalidad fue tres veces mayor en aquellos con LRA y FOM (42.8% vs 14.0%,  $p < 0.01$ )<sup>40, 41</sup>.

El inicio de TSR en pacientes con LRA se ha asociado a múltiples complicaciones, resulta claro que esto depende directamente del estado de gravedad del paciente. En un estudio de 1,303 pacientes, 650 requirieron de TSR, la mortalidad en este grupo fue del 58%, y se relacionaba con peor puntaje en escala de APACHE II al momento de TSR a comparación de aquellos pacientes con LRA que no requirieron de TSR<sup>42</sup>. Inclusive existen factores que pueden otorgar mayor riesgo de mortalidad antes del inicio de TSR. Pacientes tratados con dosis de Norepinefrina  $\geq 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , APACHE II  $> 20$  puntos y plaquetas  $< 150$  mil, fueron asociados con mayor mortalidad antes de iniciarse la TSR, HR: 1.771 (95% CI: 1.247-2.516,  $P = 0.001$ ), 1.035 (95% CI: 1.012-1.058,  $P = 0.003$ ), y 0.997 (95% CI: 0.996-0.999,  $P = 0.003$ ), respectivamente<sup>43</sup>.

Una de las complicaciones importantes en pacientes con LRA es la asociación con sepsis, Choi y cols<sup>44</sup> en 1652 pacientes admitidos en UCI, 8% requirieron de TSR, siendo sepsis el factor mas asociado en un 43%. Al estudiar la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con LRA sin ERC preexistente y ERC agudizada, el primer grupo de pacientes tuvo

mayor requerimiento de ventilación mecánica, (89% vs. 57%,  $p = 0.0003$ ), además de que el hecho de requerir apoyo ventilatorio se encontró asociado a mayor mortalidad intrahospitalaria<sup>45</sup>

Con esta perspectiva de los factores de riesgo para LRA-ACC, la evaluación de las escalas de severidad podría ayudar a mejorar la predicción del riesgo de LRA y o sus complicaciones. En el año 2000, Fiaccadori y cols<sup>46</sup>, compararon tres escalas [(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Mortality Probability Model II at 24 hrs (MPM24 II)] para conocer el desenlace en 425 pacientes con diagnóstico de LRA. La mediana de edad fue de 71 años, el puntaje de APACHE II fue de 23 con rango intercuartil de 18-28, se requirió de TSR en 64% (272) de los pacientes. La predicción de mortalidad fue de 36.2% con APACHE II ( $p= 0.571$  vs mortalidad observada), 39.3% con SAPS II y 45.1% con MPM24 II ( $p < 0.0001$ ), con áreas bajo la curva de 0.75, 0.77 y 0.85 respectivamente. A pesar de que la escala MPM24 II fue la que mejor desempeño tuvo, no fue suficiente para dar seguridad en la predicción ya que se sobreestima el desenlace, recomendando precaución en su uso en pacientes con LRA.

En el año 2009, las escalas de severidad como APACHE II, SOFA, LODS, SAPS II fueron validados por Costa e Silva y cols<sup>47</sup> en pacientes con LRA en UCI, con el objetivo de conocer si la evaluación secuencial ayudaba en el diagnóstico temprano de LRA, la escala con mejor desempeño fue SAPS II con un área bajo la curva de 0.80.

De los factores modificables hasta ahora señalados, tanto preoperatorios como postoperatorios, poco se ha estudiado para poder integrarlos en conjunto y poder desarrollar un puntaje tomando en cuenta que el estado clínico post-operatorio independientemente del riesgo pre-existente puede mejorar o actualizar la perspectiva del nuevo riesgo del paciente.

## JUSTIFICACIÓN.

En la práctica diaria del nefrólogo en la UCI con pacientes postoperados de cirugía cardíaca, el riesgo de desarrollo de LRA-ACC es inminente. A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la LRA, así como el desarrollo de estrategias e identificación de factores de riesgo en este grupo de pacientes, poco se ha reflejado en la mejoría de desenlaces.

La integración de factores de riesgo en escalas ha ayudado a hacer fácil la valoración de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, aunque cada escala pre-operatoria propuesta debe ser validada en cada población en quien se pretende su uso. Las escalas de predicción con las que contamos en su mayoría no toman en cuenta las variables postoperatorias para el desenlace de LRA-ACC, y fueron diseñadas para predecir el requerimiento de TSR; ante una falta de consenso para el momento de inicio, convierte este desenlace en una variable subjetiva.

Consideramos que la integración de la evaluación pre-operatoria y postoperatoria será de gran ayuda para identificar a aquellos pacientes con mayor posibilidad de daño renal severo y así poder considerarse en el futuro como candidatos a intervenciones tempranas, lo que puede desencadenar en prevención de otras complicaciones y costos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿El estado postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es útil para predecir lesión renal aguda severa?

## HIPOTESIS ALTERNA.

La evaluación del estado postoperatorio es útil para la predicción de lesión renal aguda severa asociada a cirugía cardíaca.

## OBJETIVO

- Evaluar en forma prospectiva los factores que son auxiliares en la evaluación del estado postoperatorio incluyendo puntajes de severidad para predicción de LRA-ACC severa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Estudio de cohorte prospectivo (observacional, longitudinal, analítico, prolectivo).

Población de estudio.

Población mexicana de pacientes mayores de 18 años de edad que durante el periodo del 1 de marzo de 2011 a 29 de Junio de 2012 fueron sometidos a cirugía cardíaca en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la Ciudad de México. Nuestro hospital es una institución pública especializada de tercer nivel, no afiliada a seguridad social, y que recibe pacientes referidos de cualquier parte del país, primordialmente zona central.

## Criterios de selección

### Criterio de inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que durante el periodo comprendido del 1 de marzo de 2011 a 29 de Junio de 2012 fueran sometidos a cirugía cardiaca o vascular intra-torácica mayor en nuestro Instituto.

### Criterios de exclusión

Procedimientos percutáneos sin cirugía torácica abierta, (incluyendo ventana pericárdica, marcapasos y desfibriladores)

Pacientes que previo a su ingreso a cirugía cardiaca presentaban LRA o que requirieron de TSR.

Pacientes con ERC estadio 5.

### Criterios de eliminación

Muerte intraoperatoria o dentro de las primeras 24hrs de la cirugía cardiaca.

### Tipo de muestreo:

Se incluyo a la población del periodo ya señalado bajo los criterios de selección, en forma no probabilística consecutiva.

### Descripción general del estudio

De manera prospectiva y durante el período que va a partir del 1 de Marzo de 2011 a 29 de Junio de 2012, se tomará registro de los pacientes, bajo los criterios de selección previamente señalados, que ingresen a cirugía cardiaca o vascular intratorácica mayor. Los pacientes son identificados en

base a la programación quirúrgica desplegada un día antes del procedimiento. Se registran variables en su mayoría de la fuente primaria el mismo día de su generación.

#### Pre-operatorias:

VARIABLES antropométricas, demográficas, comorbilidades, clase funcional de la NYHA, cirugías cardíacas previas, datos de laboratorio y ecocardiograma transtorácico, medicamentos. Las comorbilidades fueron registradas según los antecedentes interrogados en su momento y no diagnosticados de novo en dicha hospitalización.

Se realiza el cálculo de filtrado glomerular por fórmula de CKD-EPI<sup>48</sup> y se calculan los puntajes de riesgo basados en EuroScore<sup>49</sup> y Thakar<sup>25</sup>.

#### Transoperatorias:

Se obtuvieron a través de notas postoperatorias y anestésicas: tipo de cirugía, electiva o urgente, uso de circulación extracorpórea, los tiempos de circulación y pinzamiento aórtico, sangrado, hemoglobina mínima, balance intraquirúrgico, tensión arterial sistólica y diastólica mínima y máxima.

#### Postoperatorias:

A su llegada a la unidad de cuidados intensivos postquirúrgicos (UCI-PQC) se hace registro de estudios de laboratorio (química sanguínea, gasometría arterial), medicamentos utilizados, entre ellos antibióticos, aminas, diuréticos, uso BIAC y apoyo mecánico ventilatorio (AMV), de forma diaria hasta los siete días de cumplido el evento quirúrgico. De la misma forma, se tomo dato del volumen urinario por turno.

Al amanecer del día 1 post quirúrgico se captura específicamente variables para estado clínico como parámetros gasométricos (pH, pCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>), y hemodinámicos (FC, FR, TAS, TAD, PVC, GC, dosis de

norepinefrina y/o dopamina, presencia de vasopresina, dobutamina/milrinona y levosimendan).

Se registran complicaciones como sangrado post-quirúrgico, y los segundos procedimientos quirúrgicos que fueron derivados de ello en las primeras 24 h se capturan como reintervención por sangrado. Los eventos infecciosos se consignan en forma diaria de acuerdo al criterio del servicio de infecciones nosocomiales, utilizando criterios clínicos y/o presencia de cultivos positivos. Más allá de los 7 días post-operatorios, se consigna día de egreso de UCI y hospitalario para calculo de estancias y defunción.

Métodos de laboratorio.

La medición de química sanguínea se realizó bajo el método de química seca, en la máquina COBAS 6000® Roche®

La medición de creatinina se realiza bajo la técnica Jaffé de analitos incorporados en una multicapa de poliéster en el analizador Vitros 5600®

La gasometría arterial se analizó con el método de potenciometría en el gasómetro ABL800 flex®.

El manejo trans y postquirúrgico estuvo a cargo de los médicos tratantes intensivistas, de acuerdo a los protocolos de manejo ya establecidos de manera rutinaria. Adicionalmente se cuenta con la presencia diaria de Nefrología para la evaluación en la UCI como parte del programa académico de nuestra institución para seguimiento de pacientes en riesgo. La decisión sobre inicio de TSR es en base a la presencia de LRA severa y entre ellos dependiendo del estado clínico subjetivo individualizado. En el caso de los pacientes con requerimiento de TSR, se realizaba la prescripción y los ajustes necesarios por parte del servicio de Nefrología, y prescripción de ultrafiltración en acuerdo con el equipo de intensivistas.

Desenlace.

Lesión renal aguda severa asociada a cirugía cardíaca.

Para identificar a los pacientes que desarrollaron LRA se registraron en la base de datos Excel todos los valores de CrS a partir de las preoperatorias, estableciendo como su basal la mínima intrahospitalaria en caso de no contar con información previa a su hospitalización. Igualmente se captura la uresis de cada turno en el periodo post-quirúrgico hasta por 7 días. Se introdujeron las fórmulas correspondientes de los criterios RIFLE/AKIN para la identificación de los casos con LRA en forma automática para así detectar el día exacto en que cumplen criterios tanto por volumen urinario como por CrS, teniendo la capacidad de auto-adaptar el punto de referencia requerido para su cálculo en base a la información que se va generando prospectivamente. El grupo de pacientes sin lesión renal aguda severa se incluyeron pacientes sin LRA y con LRA-ACC AKIN1/ RIFEL-R, en el grupo de Lesión renal aguda severa asociada a cirugía cardíaca, corresponde a pacientes con LRA-ACC: AKIN 2, 3/RIFLE I, F, o el inicio de TSR.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

No existe cálculo de tamaño de muestra, sin antecedentes para el estudio actual, y tratándose del análisis del total de la población elegible. Las variables cuantitativas son expresadas en media  $\pm$  desviación estándar o en mediana con percentil 25-75% según su distribución. Se emplean las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas son expresadas en proporciones. El comparativo de las variables cualitativas en ambos periodos se lleva a cabo por prueba de  $\chi^2$  de Pearson o exacta de Fisher según el número esperado. El comparativo para variables cuantitativas por grupos de desenlace se realiza por prueba t student verificando homogeneidad de varianzas por prueba de Levene, y en caso requerido empleando ajuste de Welch. En caso de distribución no

paramétrica se emplea prueba U de Mann-Whitney. Las diferencias son consideradas significativas con  $p < 0.05$ , y con tendencia a ser significativas si  $p < 0.1$ . Se introducen en el análisis multivariado de regresión logística con método stepwise forward aquellas variables significativas en el bivariado para el desenlace, o aquellas con particular relevancia y con tendencia a ser significativas. La introducción de las variables sigue los principios de parsimonia y temporalidad fisiopatológica. Se analizan por bloques de variables previniendo la reiteración de conceptos y eligiendo aquella con mayor impacto en el desenlace. Se verificó la correlación entre variables independientes. Una vez obtenido el modelo de regresión se establece un puntaje basado en los valores B para cada parámetro evaluado, obteniendo un puntaje final para cada paciente. Dicho puntaje fue probado con curva ROC para el desenlace y confrontado por el mismo método para puntajes pre-existentes. El mismo procedimiento se lleva a cabo para variables pre-operatorios y post-operatorias por separado. Finalmente se establece la incidencia del desenlace bajo las combinaciones de la evaluación secuencial de dichos puntajes. El paquete estadístico empleado fue SPSS v13.

## RESULTADOS.

Un total de 371 pacientes se incluyeron en nuestro estudio, donde 132 pacientes (35.6%) desarrollaron algún grado de LRA-ACC definida tanto por volumen urinario (VU) como por CrS. El número de pacientes por cada categoría fue: RIFLE-R/AKI-1 74 (19.9%), RIFLE-I/AKI-2 30 (8.1%) y RIFLE-F/AKI-3 28 (7.5%), por lo que un total de 58 pacientes (15.6%) fueron clasificados con LRA-ACC severa. La mediana de tiempo en que se cumplió criterios de LRA severa por volumen urinario fue de 1 (1-2) días y por CrS de 2 (2-3.75) días. Treinta y dos pacientes (8.6%) requirieron de TSR, con una mediana de tiempo de inicio de 3 (2-4) días. Se registro un 5.9% (n= 22) de mortalidad global en UCI e intrahospitalaria de 11.9% (n= 44). En la Figura 1 se muestra el riesgo relativo para muerte intra-UCI a partir de cada posible opción de definición de LRA, destacando un mayor impacto para la opción de LRA severa tomando en cuenta ambos, volumen urinario y CrS.

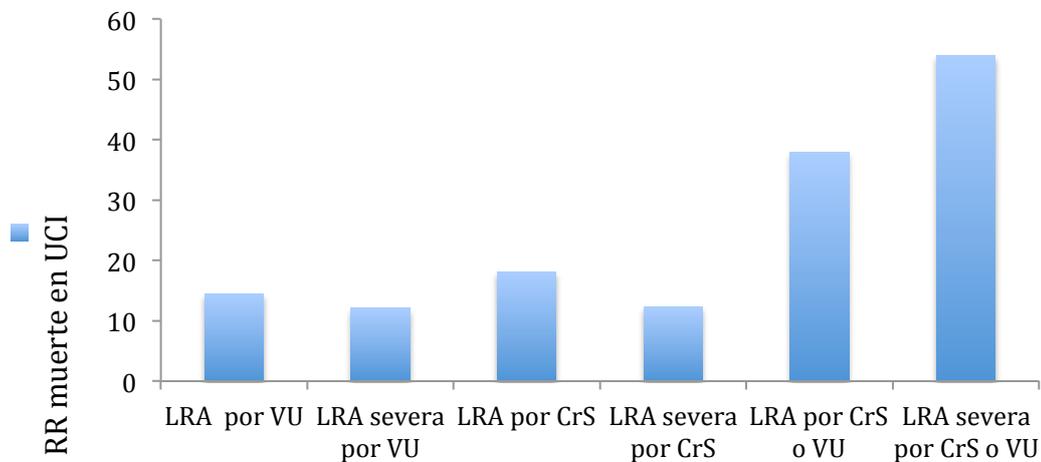


Figura 1. Riesgo relativo para muerte intra UCI a partir de cada posible opción de definición de LRA.

### Análisis bivariado para el desenlace LRA severa.

Entre las variables a destacar se encuentra que: 214 pacientes (57.5%) fueron hombres; de las co-morbilidades encontradas la más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica con 157 (42.3%), seguida de diabetes mellitus con y sin insulina como tratamiento, 64 (17.3%) y 12 (3.2%)

respectivamente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y evento vascular cerebral en mismo número cada una, 20 (5.4%); enfermedad vascular periférica 19 (5.1%), neoplasia 10 (2.7%) e inmunosupresión en 5 (1.3%). El infarto agudo del miocardio con temporalidad <4 semanas se reportó en 30 (8%) y >4 semanas en 50 (13.5%) pacientes.

De los medicamentos a los que fueron expuestos en <72 h previas al evento quirúrgico, por frecuencia fueron los siguientes: IECAS en 166 (44.7%), estatinas en 99 (26.7%), espironolactona 62 (16.7%), AINEs 27 (7.3%) y aminoglucósidos en 9 (2.4%) pacientes. La administración de medio de contraste sólo se identificó en 2 (0.6%) pacientes en dicho rango de tiempo.

La cirugía cardíaca más frecuente fue el cambio valvular con 61.5% (n= 228), seguida de CRVC con 22.9% (n= 85), cirugía combinada en 4.9% (n= 18) y otras (principalmente congénitos) en 10.8% (n= 40). La mediana del tiempo de circulación extracorpórea fue de 107 min (79-141), el sangrado transoperatorio de 710 ml (450-1090) y balance intra-operatorio de 360 ml (250-1000). En cifras de tensión arterial, las medianas fueron las siguientes: sistólica máxima 129 (120-140), y mínima 86 (80-90); diastólica máxima 68 (60-70) y mínima 46 (40-50), media máxima 88 (80-93) y mínima 59 (53-63) mmHg. Los cambios intra-operatorios fueron para Hb de 5.3 g/dL (4.5-6.2), para tensión arterial sistólica de 43 (30-50), diastólica 20 (20-30) y tensión arterial media el cambio fue de 29 (23-34) mmHg. De los factores previamente mencionados ninguno fue estadísticamente significativo en la comparación entre pacientes con o sin desarrollo de LRA severa.

En el periodo preoperatorio se encontró que en el grupo con LRA severa los puntajes de Thakar y Euroscore fueron mayores, al igual que la edad y el porcentaje de pacientes con clase funcional NYHA 3-4, cirugía previa y cirugía de urgencia; mientras que estos mismos pacientes que desarrollaron LRA severa presentaron niveles menores de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto), y menor función renal basal (Tabla 3).

Tabla 3. Características peri-operatorias significativas por grupo de desenlace.

	Total (n= 371)	Sin LRA severa (n= 313)	Con LRA severa (n= 58)	Valor de p
<b>Prequirúrgicas</b>				
Edad (años)	56 (45-66)	55 (43.5-66)	58.5 (51-70.25)	0.039
Peso (kg)	69.1 (59.2-78)	69 (59-77.2)	72 (63-79.25)	0.072
Hb prequirúrgica (g/dL)	13.8 (12.3-15)	13.9 (12.6-15.05)	12.35 (11.12-14.37)	<0.001
Hb <12.5 g/dL	103 (27.8%)	73 (23.3%)	30 (51.7%)	<0.001
Hematocrito prequirúrgico (%)	40.5 (36.3-44)	41 (37-44.2)	37.25 (32.8-42.75)	<0.001
CrS prequirúrgica (mg/dL)	0.9 (0.593-0.8)	0.9 (0.8-1.03)	1 (0.79-1.2)	0.032
NUS prequirúrgico (mg/dL)	17.06 (13.4-22.6)	16.6 (13.23-21.85)	22 (15.27-33)	<0.001
Tp prequirúrgico (seg)	12.1 (11.5-13.7)	12 (11.4-13.35)	13.4 (11.75-15)	0.001
Albúmina prequirúrgica (g/dL)	4.17 (3.8-4.46)	4.2 (3.86-4.5)	3.9 (3.12-4.26)	0.001
FEVI (%)	55 (50-63)	55 (50-64.5)	55 (45.75-60)	0.024
ICC descompensada	20 (5.4%)	7 (2.2%)	13 (22.4%)	<0.001
Cirugía cardíaca previa	46 (12.4%)	27 (8.6%)	19 (32.8%)	<0.001
Clase funcional NYHA 3-4	55 (14.8%)	36 (11.5%)	19 (32.8%)	<0.001
Estado grave	18 (4.9%)	11 (3.5%)	7 (12.1%)	0.013
Cirugía urgente	28 (7.5%)	18 (5.8%)	10 (17.2%)	0.005
Euroscore	4 (3-6)	4 (3-6)	7 (3-9)	<0.001
Thakar	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5.25)	<0.001
CKD-EPI (ml/min)	83.8 (69.6-97.8)	85.4 (71.6-98.45)	73.95 (57.35-94.4)	0.003
CKD-EPI ajustado a 1.73m2	81.2 (66.5-98.1)	83.1 (68.65-98.95)	70.5 (56.32-87.98)	<0.001
CKD-EPI por categoría				<0.001
CKD-EPI ajustado >75	222 (59.8%)	199 (63.6%)	23 (39.7%)	
CKD-EPI ajustado >60-75	94 (25.3%)	77 (24.6%)	17 (29.3%)	
CKD-EPI ajustado >45-60	42 (11.3%)	31 (9.9%)	11 (19.0%)	
CKD-EPI ajustado >15-45	13 (3.5%)	6 (1.9%)	7 (12.1%)	
ERC	55(14.8%)	37 (11.8%)	18 (31%)	<0.001
Diurético pre 24h	121 (32.6%)	91 (29.1%)	30 (51.7%)	0.001
<b>Transquirúrgicos</b>				
TAS UCI (mmHg)	115 (106-123)	115 (107-123)	109 (97-122.25)	0.007
TAD UCI (mmHg)	60 (54-68)	61 (55-68)	57.5 (50-62)	0.001
TAM UCI (mmHg)	79 (73-85)	80 (74-86)	74 (68.75-82.25)	<0.001
Valvular tricuspídea	50 (13.5%)	35 (11.2%)	15 (25.9%)	0.003
Hb mínima (g/dL)	8.25 (7-9.3)	8.4 (7.1-9.4)	7.8 (6.75-8.65)	0.039
Diurético	31 (8.4%)	16 (5.1%)	15 (25.9%)	<0.001
<b>Postquirúrgicos</b>				
AMV iUCI	146 (39.4%)	107 (34.2%)	39 (67.2%)	<0.001
IABP iUCI	20 (5.4%)	10 (3.2%)	10 (17.2%)	<0.001
Reintervención por sangrado	17 (4.6%)	5 (1.6%)	12 (20.7%)	<0.001
PVC iUCI (mmH2O)	12 (10-15)	12 (10-15)	14.5 (11-17)	0.001

pH iUCI	7.4 (7.36-7.43)	7.4 (7.36-7.43)	7.37 (7.35-7.42)	0.025
paO2/fiO2 iUCI	184 (146-232)	185 (149-232.5)	168.5 (125.75-220)	0.333
paO2/fiO2 <100	16 (4.3%)	8 (2.6%)	8 (13.8%)	0.001
saO2/fiO2 iUCI	198 (165-243)	198 (167-243)	187.5 (160.5-238.5)	0.482
CrS iUCI (mg/dL)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.7-1)	1.2 (0.9-1.5)	<0.001
NUS iUCI (mg/dL)	18 (14-24)	17 (14-22)	23.5 (18-35.5)	<0.001
Tp iUCI (seg)	14.4 (13.6-16)	14.4 (13.4-15.8)	15.6 (14.2-17.6)	<0.001
NE iUCI (ucg/kg/min)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.025 (0-0.177)	<0.001
NE iUCI	91 (24.5%)	58 (18.5%)	33 (56.9%)	<0.001
Dobutamina iUCI	203 (54.7%)	162 (51.8%)	41 (70.7%)	0.008
Vasopresina iUCI (U/min)	41 (11.1%)	19 (6.1%)	22 (37.9%)	<0.001
Levosimendan iUCI (ug/Kg/min)	66 (17.8%)	41 (13.1%)	25 (43.1%)	<0.001
NE >0.1 o NE+Vasopresina	42 (11.3%)	19 (6.1%)	23 (39.7%)	<0.001
Diurético iUCI	159 (42.9%)	124 (39.6%)	35 (60.3%)	0.003
Diurético peri-operatorio	225 (60.6%)	174 (55.6%)	51 (87.9%)	<0.001
Glasgow iUCI	10 (3-14)	10 (3-14)	3 (3-12.25)	0.001
SOFA cv 3-4	88 (23.7%)	55 (17.6%)	33 (56.9%)	<0.001
SOFA (pts)	7 (5-9)	7 (5-9)	10 (6.75-11)	<0.001
APACHE (pts)	10 (6-16)	9 (6-15)	17.5 (11.75-221.25)	<0.001

Hb: hemoglobina; CrS: creatinina sérica; NUS: nitrógeno ureico sanguíneo; Tp: tiempo de protrombina; ERC: enfermedad renal crónica; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; iUCI: intra unidad de cuidados intensivos; PVC: presión venosa central; AMV: asistencia mecánica ventilatoria; NE: norepinefrina; BIAC: balón intra-aórtico de contrapulsación,

En las variables transquirúrgicas, encontramos que en el grupo con LRA severa el cambio valvular tricúspideo fue más frecuente, y en el registro de tensión arterial diastólica y media las cifras fueron menores en comparación con el grupo sin LRA severa (Tabla 3).

En lo que se refiere a las variables postquirúrgicas, en el grupo con LRA severa, el estado de severidad fue mayor de acuerdo a las siguientes escalas: APACHE, SOFA, y SOFA cv 3-4. En este mismo grupo de pacientes, variables como uso de BIAC, reintervención por sangrado, y uso y dosis de norepinefrina además de inotrópicos como dobutamina o levosimendan fue mayor comparado contra el grupo sin LRA severa. Finalmente, analizando el empleo de diuréticos, este fue más frecuente en el grupo que desarrollo LRA severa independientemente del momento de su uso, es decir tanto pre, transo post-operatorio (Tabla 3).

Análisis multivariado: Evaluación pre-operatoria.

En la tabla 4 se muestran las variables que se tomaron en cuenta para el desarrollo de la escala de valoración preoperatoria, destacando dos variables comunes a otros puntajes como cirugía cardíaca previa y función renal basal, y tres adicionales como anemia, uso de diuréticos 24 hrs previas a la cirugía y descompensación de ICC.

Tabla 4. Factores de riesgo prequirúrgicos para predecir LRA-ACC.

Variable	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	IC 95% EXP (B)	
							bajo	alto
Cirugía cardíaca previa	1.431	0.362	15.593	1	0.000	4.185	2.056	8.515
Hb prequirúrgica <12.5 g/dL	0.959	0.338	8.061	1	0.005	2.610	1.346	5.061
CKD EPI			15.749	3	0.001			
CKD-EPI 60-75 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	0.810	0.386	4.391	1	0.036	2.247	1.054	4.792
CKD-EPI 45-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.136	0.456	6.217	1	0.013	3.115	1.275	7.610
CKD-EPI <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.961	0.606	10.462	1	0.001	7.106	2.156	23.319
ICC descompensada	1.623	0.404	16.126	1	0.000	5.066	2.295	11.183
Diurético 24h preop	0.704	0.333	4.451	1	0.035	2.021	1.051	3.885

En base a este modelo de regresión se obtuvo un puntaje aplicable a todos los pacientes basado en el valor B, y una vez calculado en la cohorte se comparó su desempeño para LRA severa en la curva ROC contra el puntaje Thakar, encontrando una diferencia significativa entre ambos (p=0.002) (Figura 2).

Al introducir al modelo de regresión logística el puntaje de Thakar adicional a las 4 variables identificadas pre-operatorias, la significancia de éstas últimas

se mantuvo, mientras que el puntaje Thakar mostró un OR de 1.122 (0.907-1.388) ( $p=0.289$ ).

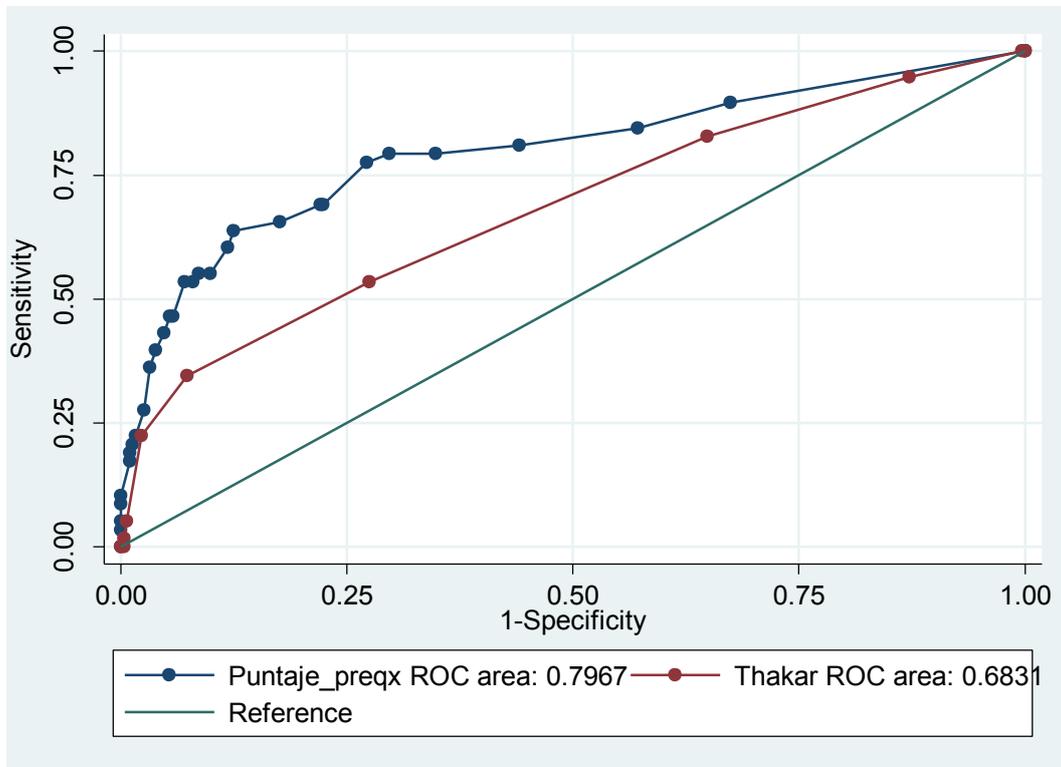


Figura 2. Comparación de áreas bajo la curva para el desarrollo de LRA severa entre el puntaje Thakar y el nuevo puntaje obtenido.

De acuerdo al análisis gráfico del área bajo la curva de nuestra escala se fijaron dos puntos de corte, el primero en 1.4 correspondiente a una sensibilidad de 0.79, especificidad de 0.70, y clasificación correcta en 71.7%; y un segundo punto en 2.5 con valores de 0.53, 0.92 y 86.8% respectivamente. Dichos valores permitieron identificar 3 categorías de pacientes con probabilidad escalonada para LRA severa de 5.2%, 17.4% y 58.5% (Figura 3).

#### Análisis multivariado: Evaluación post-operatoria

En la tabla 5 se muestran las variables que fueron significativas en la evaluación post-operatoria, destacando parámetros hemodinámicos como requerimiento de dosis altas de aminos y apoyo con levosimendan o BIAC,

de sobrecarga como empleo de diurético transoperatorio y presión venosa central elevada, y la complicación de reintervención por sangrado. Este modelo presenta una R2 de 0.687, y Chi2 de Hosmer-Lemeshow de 3.764 (p=0.288).

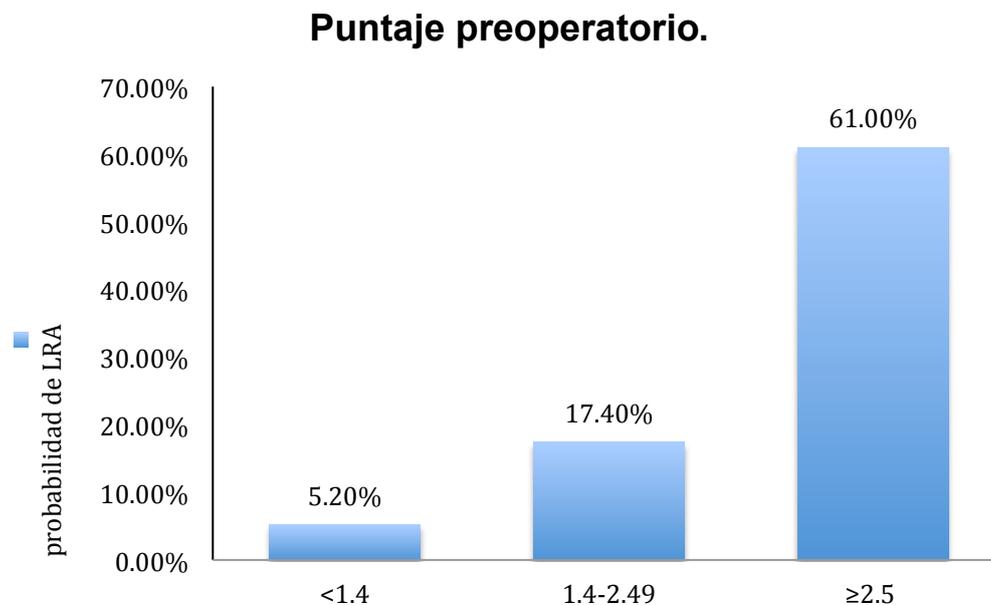


Figura 3. Puntaje preoperatorio y probabilidad para desarrollo de LRA severa.

Tabla 5. Factores de riesgo postquirúrgico para predicción de LRA-ACC.

Variable	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	IC 95% EXP (B)	
							Bajo	alto
Reintervención/ Sangrado	1.333	0.486	7.533	1	0.006	3.793	1.464	9.825
Diurético transquirúrgico	1.272	0.409	9.694	1	0.002	3.568	1.602	7.947
Aminas vasopresoras NE >0.1mcg/kg/min	1.674	0.473	12.504	1	0.000	5.335	2.109	13.494
NE + vasopresina. PVC ≥16cmH2O	0.991	0.0344	8.287	1	0.004	2.694	1.372	5.291
Apoyo bajo gasto: levosimendan y/o BIAC	0.791	0.399	3.937	1	0.47	2.206	1.010	4.821

Empleando los valores B para cada parámetro se obtiene el puntaje para cada paciente, el cual puede ser evaluado con área bajo la curva para desarrollo de LRA severa y comparado contra otras escalas de severidad (APACHE II, SOFA y SOFA cv), en donde a pesar de un valor mayor para nuestro puntaje post-operatorio con 0.7675, no se demostró diferencia con respecto a los demás (P=0.428) (Figura 4).

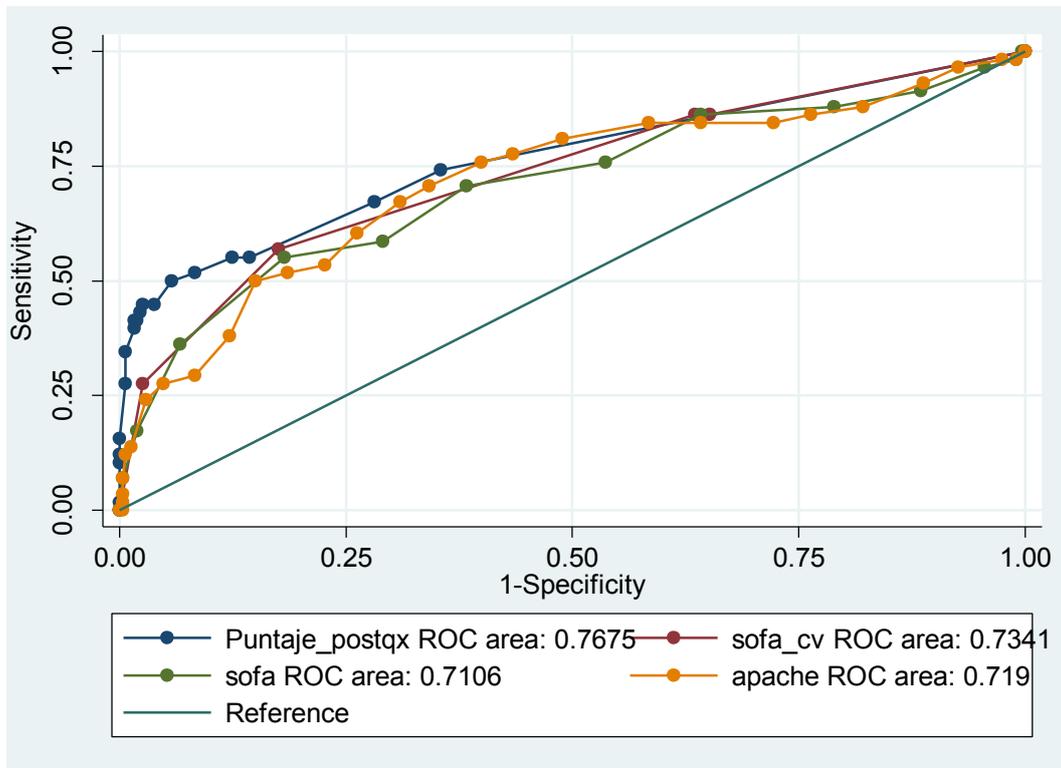


Figura 4. Áreas bajo la curva de escalas de severidad vs nuestro puntaje postquirúrgico.

Al introducir al modelo de regresión el puntaje pre-operatorio adicionado a las 5 variables post-operatorias, todas mantuvieron su significancia con excepción del apoyo por bajo gasto (uso de levosimendan o BIAC) (p=0.101), lo que además produjo una mejoría en el modelo a R2 de 0.736. Dicho efecto sobre mejoría en el modelo de predicción no ocurre al combinar el puntaje pre-operatorio con los puntajes SOFA, SOFA cv o APACHE.

## Integración de evaluación pre y post-operatoria

La suma de ambos modelos permitió la categorización de poblaciones en una secuencia temporal lógica con respecto a sus riesgos de LRA severa (figura 5).

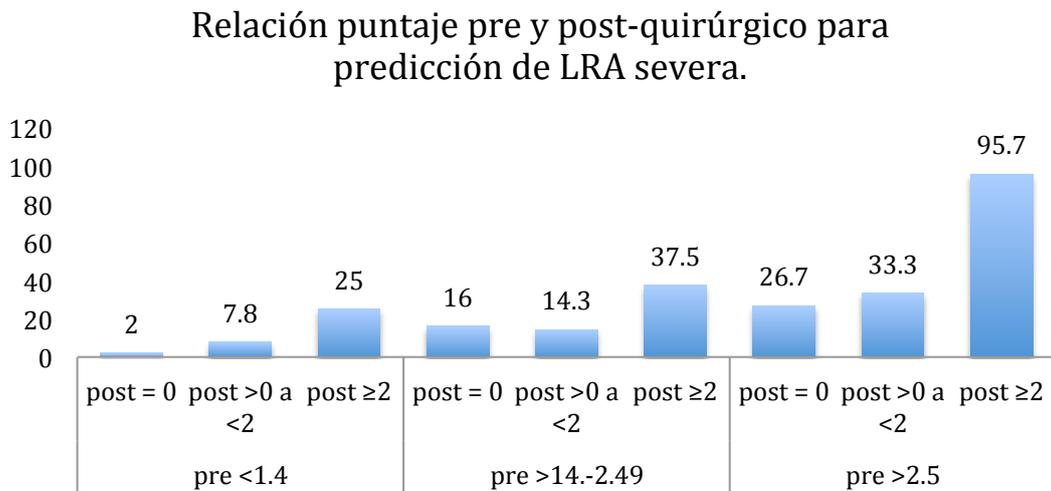


Figura 5. Relación de puntaje pre y postquirúrgico para predicción de LRA severa.

Mientras que desde la etapa pre-operatoria aquellos pacientes con puntaje alto ya clasificaban de alto riesgo, aquellos con riesgo bajo o intermedio se vieron beneficiados de la evaluación post-operatoria, haciendo notar que un puntaje post-operatorio alto traduce un riesgo elevado independientemente de su riesgo pre-operatorio. Es así como 4 grupos son identificados desde las 24 hrs peri-operatorias (tabla 6):

Tabla 6. Clasificación de grupo de pacientes con integración del puntaje preoperatorio y postoperatorio.

Categoría	Riesgos Pre + Post	N (%)	%LRA (n)
Muy alto	Pre: Alto + Post: Alto	23 (6.2%)	95.7% (22)
Alto	Pre: Alto + Post: Bajo/Intermedio ó Pre: Bajo/Intermedio + Post: Alto	54 (14.6%)	29.6% (16)
Intermedio	Pre: Intermedio + Post: Bajo/Intermedio	78 (21%)	15.4% (12)
Bajo	Pre: Bajo + Post: Bajo/Intermedio	216 (58.2%)	3.7% (8)

## DISCUSIÓN.

En este estudio realizamos una evaluación de los factores de riesgo en el postoperatorio sumados al pre-operatorio para poder predecir LRA-ACC severa. También analizamos el desempeño de dos escalas de severidad: APACHE II, que integra componentes agudos y crónicos de disfunción orgánica y SOFA utilizada para evaluar la presencia y gravedad de falla orgánica múltiple.

La selección de “LRA severa” como variable dependiente tiene como principal argumento el de identificar a población con mayor riesgo para LRA. Como ya se mencionó previamente, la mayoría de los modelos existentes tiene el objetivo de predecir el requerimiento de TSR, las poblaciones e indicaciones varían entre los centros de donde surgen las escalas, no teniendo un consenso y haciendo difícil su reproducibilidad. En este sentido y bajo el consenso de RIFLE/AKIN, en nuestro estudio se facilita el uso del concepto de LRA y se mejora el reporte acerca del tema.

En nuestro análisis, fijamos a la LRA de forma global y a su vez en un estadio específico como meta de predicción. En la Figura 1 se hace evidente el riesgo que representa tener criterio de LRA contra LRA severa, aspecto que ejemplifica la necesidad de distinguir entre eventos de LRA estadio r/1 que progresa de aquellos que no, pues los efectos sobre mortalidad, estancia intra-hospitalaria y requerimiento de diálisis a largo plazo difieren significativamente. Recientemente, en las guías de KDIGO 2012, se sugiere considerar el inicio de TSR a partir de estadio 2-3 dependiendo de su contexto clínico<sup>50, 51</sup>.

En los estudios ya publicados acerca de modelos de predicción, con diseños retrospectivos y que toman como criterio para definir LRA la elevación de CrS, en nuestro estudio con diseño prospectivo, además de utilizar el valor de CrS, también incluimos el volumen urinario, y en la figura 1 se demuestra que la combinación de ambos criterios tiene mayor impacto en desenlaces duros como lo es la mortalidad.

En nuestra cohorte la incidencia de LRA-ACC fue de 35.6% (n= 132), la distribución de las categorías de LRA-ACC utilizando los criterios de RIFLE/AKIN fueron muy similares a lo reportado en la literatura<sup>24, 52, 53</sup>. Es importante señalar que la incidencia de LRA severa fue mayor a lo esperado al igual que la mortalidad, consideramos que la adición de más casos de LRA severa en nuestro estudio puede no ser un efecto de población con riesgo diferente sino mayor detección de casos.

Evaluación de variables preoperatorias.

Para la evaluación pre, trans y post-operatorias incluimos variables que ya han sido descritas en estudios anteriores como factores de riesgo para predecir TSR después de cirugía cardíaca. En diversos estudios han mostrado un mayor riesgo de LRA asociado tanto a valores intra-operatorios

como post-operatorios bajos de Hb. Karkouti y cols<sup>34</sup> mencionan que la hemodilución con hematocrito menor de 20% duplican el riesgo para LRA-ACC, y en un estudio observacional más reciente, las bajas concentraciones de hemoglobina (<12.5 g/dL) actuaron en forma sinérgica con TAM baja (<50 mmHg) incrementando el riesgo para LRA<sup>35</sup> en nuestro estudio, la pre-existencia de anemia definida como Hb < 12.5 g/dL fue un facto de riesgo que prevaleció en el análisis multivariado.

En estudios de pacientes con cirugía cardíaca previa, se ha mostrado que dichos pacientes tienden a ser de mayor edad que otras cohortes y que por lo tanto su estancia hospitalaria es mayor así como la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, condicionando mayor riesgo de complicaciones. Otra característica también observada, es acerca de la cirugía cardíaca previa y la ICC descompensada, ambos factores significativos en el periodo pre-operatorio y con mecanismo de congestión del territorio venoso, incrementando la presión de salida y disminuyendo la presión de perfusión renal y por ende el flujo. Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes corresponde a cirugía valvular; una cirugía previa fomenta la nueva apertura de la aurícula, mayor exposición de tejido y canulación de ambas venas cavas, reduciendo el flujo venoso de retorno, acumulo de presión y liquido en territorio esplácnico. Esta misma técnica se emplea en la valvuloplastia tricúspidea, procedimiento que en el análisis bivariado mostró una mayor incidencia de LRA, y que orientan a que este mecanismo pueda ser el común denominador en la fisiopatología.

En general, los procedimientos cardíacos valvulares, combinados y cirugías de urgencia se han asociado a una alta incidencia de LRA-AAC<sup>29, 54</sup>. En nuestro caso el factor de descompensación del paciente tuvo un mayor peso que la urgencia del procedimiento, mostrando una correlación entre dichas variables. Grayson y cols<sup>54</sup> encontraron que la LRA-ACC para revascularización, valvular y combinada fue de 1.9%, 4.4% y 7.5%, respectivamente (p< 0.001). Ellos encontraron que la cirugía valvular con o sin revascularización fue un factor independiente para el desarrollo de LRA-

ACC (OR 2.68, IC 95%, 1.89 a 3.79;  $p < 0.001$ ). En nuestro caso es de hacer notar que a pesar de una proporción semejante de procedimientos valvulares en comparación con otras cohortes como las de Thakar<sup>25</sup> y Mehta<sup>29</sup>, nuestras estadísticas hospitalarias indican una gran prevalencia de valvulopatía reumática como etiología a diferencia de las causas degenerativas, lo que refleja inmediatamente una diferencia hacia pacientes de menor edad sometidos a dichos procedimientos valvulares. Este factor podría contribuir al no incremento de riesgo por cirugía valvular simple en nuestro centro hospitalario.

El impacto de la función renal basal sobre las complicaciones postquirúrgicas es ampliamente reconocido. En el estudio de Palomba y cols<sup>24</sup>, el encontrar alteración de la función renal previa a la cirugía cardíaca fue considerado uno de los principales factores de riesgo para LRA-ACC; ellos reportaron una incidencia de LRA con requerimiento de TSR del 20% cuando la CrS preoperatoria iba de 2 a 4 mg/dL y del 30% cuando los valores eran mayores de 4 mg/dl.

Algunos estudios han mostrado que el curso clínico de los pacientes con ERC y LRA es diferente de los que únicamente cursan con LRA. El grupo PICARD mostró que los pacientes con LRA y ERC tienen una probabilidad más alta de continuar al egreso hospitalario en diálisis (45% vs 32%,  $p=0.06$ ), a pesar de tener tasas de mortalidad más bajas (31% vs. 40%,  $p=0.04$ ), lo que involucra la co-existencia de teorías sobre baja reserva renal funcional para el primer desenlace y pre-acondicionamiento para el segundo<sup>55</sup>. Cabe destacar que el efecto protector de la ERC parecía verse perdido cuando se veía sobrepasado por la severidad de las enfermedades agudas. En nuestro estudio dado los limitantes reconocidos de la evaluación de CrS por factores antropométricos entre otros, se optó por el empleo de la fórmula CKD-EPI y ajustada a superficie corporal con la finalidad de estandarizar el reporte de la función renal, encontrando tal y como esperado un incremento de riesgo progresivo ante descenso de filtrado glomerular

basal. Los grupos de CKD-EPI >90 y >75-90 fueron combinados al no detectarse diferencia entre ellos, mientras que la frecuencia de pacientes con CKD-EPI >15-30 era tan solo de 3 pacientes por lo que se decide combinar con la categoría de >30-45.

La clase funcional en el estado pre-operatorio contribuye a la LRA-ACC en diversos estudios. De nuestros pacientes, el 32% se presentó con clase funcional NYHA 3-4 en el grupo con LRA severa, por lo que al ser analizado tiene gran impacto en la incidencia de LRA-ACC; no obstante cuando las variables “clase funcional” e “ICC descompensada” fueron introducidas se evidenció que la segunda era el factor más relevante ya que ningún paciente con descompensación a su llegada fue reportado por el servicio de Cardiología como una clase funcional <3 en su estado basal, por lo que la variable “ICC descompensada” proporcionaba al mismo tiempo información sobre clase funcional y descompensación.

Todas estas diferencias en conjunto podría explicar el desempeño sub-óptimo del puntaje Thakar con respecto a las 4 variables pre-operatorias propuestas. Una vez integrado el nuevo puntaje, este fue capaz de distinguir claramente 3 poblaciones por riesgos progresivos de 5.2, 17.4 y 61.0%. Hasta este momento cabría la opción de proponer medidas de manejo diferentes para cada una de estas categorías, inclusive descartando el seguimiento nefrológico estrecho en el grupo de riesgo bajo, no obstante considerando que los valores predictivos se encuentran intrínsecamente alterados por la prevalencia del evento, y más aún como se comentará más adelante reconociendo la importancia de los eventos subsecuentes trans y post-operatorios, resulta evidente el interés por integrar una valoración post-operatoria.

## Evaluación post-operatoria

Entre los factores post-operatorios, mucho se ha discutido acerca del efecto benéfico de uso de vasopresores y LRA. En un estudio utilizando los criterios de RIFLE para diagnóstico de LRA y choque séptico, compararon el uso de dos aminas: vasopresina vs norepinefrina (NE), identificando LRA en 464 pacientes y RIFLE-R en 106. En los clasificados con RIFLE-R al comparar el uso de vasopresina y NE, la primera se asoció a disminuir la progresión a RIFLE-F o L, (20.8 vs. 39.6%, respectivamente,  $p = 0.03$ ). En el caso de mortalidad, vasopresina vs NE, fue de 30.8 vs 54.7% respectivamente<sup>56</sup>. El uso de vasopresores en nuestro estudio estuvo asociado a riesgo de desarrollo de LRA-ACC severa y fue mayor conforme aumentaba el número de aminas y dosis, lo que se encuentra directamente asociado a un mayor estado de gravedad del paciente y compromiso hemodinámico. A diferencia del puntaje SOFA cardiovascular, los pacientes que se encontraban libres de norepinefrina (SOFAcv <3) presentaban en nuestro estudio una TAM de 84 (RIC 82-88), además la presencia de dopamina y/o dobutamina (esta última empleada en poco más de la mitad del total de los pacientes) no fue asociada a desarrollo o no de LRA severa, por lo que el poder discriminante del resto de las categorías del puntaje SOFA cv se vio perdido, reduciéndose a la dosis de norepinefrina. Por otro lado los requerimientos de vasopresina en combinación contribuyeron a un incremento de riesgo equivalente a la norepinefrina sola en dosis >0.1, por lo que fue integrada en dicho nuevo puntaje, permaneciendo la lógica de un estado hemodinámico más adverso que otorga un riesgo de LRA mayor.

Para maniobras de apoyo sobre bajo gasto, el uso de levosimendan inicialmente para pacientes ICC se ha ampliado a pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Lahtinen y cols<sup>57</sup>, aleatorizaron a 200 pacientes que fueron llevados a CRVC y/o CV, para recibir placebo o levosimendan. En el grupo que recibió levosimendan solo 15% presentaron datos de ICC y uso de BIAC en 1%, en comparación con 59% y 9% en el grupo placebo,

respectivamente. El efecto adverso, no solo reportado en este estudio, es la hipotensión en 83 pacientes en el grupo de levosimendan y se asocio a mayor requerimiento de vasopresores<sup>58, 59</sup>.

Eriksson y cols<sup>60</sup>, encontraron que en pacientes trivasculares manejados con levosimendan en 22 (73%) pacientes el primer intento de desconexión debomba de perfusión fue exitoso y ninguno requirió de BIAC, contra 10 (33%) pacientes en grupo placebo ( $p = 0.002$ ). En cuanto a la función renal, Yilmaz y cols<sup>61</sup>, compararon el efecto de levosimendan o dobutamina en pacientes con ICC descompensada (NYHA 3-4), obteniendo una mejoría significativa del filtrado glomerular en el grupo con levosimendan después de 24h comparado contra no efecto en el grupo con dobutamina (+15.3% vs. -1.33% respectivamente), y aún mayor a las 72h (+45.45% vs. +0.09%).

En el caso del uso de BIAC, estudios previos han sugerido que condiciones asociadas a su uso, además de estados de bajos gasto, uso perioperatorio de inotrópicos, sepsis, edad mayor de 75 años y sexo femenino, son factores de riesgo independiente para LRA<sup>23</sup>. En nuestra población el uso de BIAC y la administración de levosimendan, mostraron significancia estadística al ser englobados como marcadores de bajo gasto, e independientemente del uso de aminas vasoactivas como norepinefrina y vasopresina; esta significancia no se observó cuando dichas intervenciones eran introducidas en forma separada, probablemente por la baja frecuencia de uso de BIAC (5.4%).

Los eventos de reintervención por sangrado representan en la práctica diaria uno de los marcadores quizá más tangibles para pronosticar en forma empírica complicaciones intrahospitalarias adicionales. Los mecanismos involucrados incluyen caída en los niveles de Hb y TAM con subsecuente hipoxia acentuada a nivel de médula renal, daño poli-transfusional ligado a mediadores inflamatorios e incremento de riesgo de sobrecarga de pigmentos con posterior precipitación tubular en caso de asociarse a

hemólisis sub-clínica, y por supuesto un incremento significativo en variables reconocidas como tiempos de circulación extracorpórea y pinzamiento en caso de sangrado quirúrgico que amerite reparación del procedimiento inmediato previo. El resultado final es un daño combinado de mayor isquemia-reperfusión y estrés oxidativo, sobre un estado inflamatorio acentuado.

La relación entre presión venosa central y disfunción renal ha sido ya previamente reportada. En pacientes críticos, la sobrecarga hídrica es ya ampliamente reconocida como causa directa de complicaciones multi-orgánicas que llevan a muerte, y entre ellas se encuentra el edema intersticial renal que produce una reducción de flujo. En el contexto de falla ventricular, tal y como se mencionó para el caso de cirugía tricuspídea e ICC descompensada pre-operatoria, el incremento en la presión del lado venoso en conjunto con caída de TAM producen una reducción en la presión de perfusión renal y caída de flujo, correlacionando entonces la PVC con la disfunción renal en estos pacientes.

El empleo de diurético, sobre todo a dosis altas, ha sido reconocido en meta-análisis asociando su uso con fines de prevención a una tendencia hacia mayor incidencia de requerimiento de TSR y muerte<sup>62</sup>. A diferencia del uso post-operatorio donde su uso está dirigido al manejo de la sobrecarga hídrica, el empleo tanto pre-operatorio como trans-operatorio suele tener fines profilácticos tratando de lograr balances negativos o mayores volúmenes urinarios en etapas donde el paciente al contrario requiere de adecuada precarga para reducir el riesgo de LRA por mecanismos de hipoperfusión<sup>63</sup>. La oliguria transitoria por periodos menores a 6 hrs es frecuentemente observada en los periodos trans y post-operatorios inmediatos, entendiéndose que puede tratarse de un mecanismo de respuesta normal con la meta de reabsorción tubular de sodio y agua. En este contexto, el empleo de diurético además del potencial de reducir más el volumen arterial efectivo, incrementa las concentraciones de sodio y cloro

intraluminal promoviendo la precipitación de posibles detritus celulares que se encuentren como resultado del daño isquémico al epitelio tubular.

Destacando que el comparativo en el desempeño de las áreas bajo la curva para APACHE II vs. nuestro nuevo puntaje post-operatorio no mostró diferencias, es también de reconocer la practicidad de un modelo con un número significativamente menor de variables a considerar y quizá un poco más apegado al contexto de la cirugía cardíaca al ser derivado de esta población en particular. Por otro lado, a diferencia de nuestro puntaje, la combinación de los índices de severidad con los riesgos pre-operatorios mostró en menor desempeño combinado en los modelos que la combinación de nuestros dos modelos.

Los actuales resultados y la integración de evaluación pre y postoperatoria, simbolizan el nacimiento de un algoritmo más objetivo que permite toma de decisiones principalmente al plantear optimización de recursos materiales y humanos al decidir no dar seguimiento estrecho (riesgo bajo), monitorizar estrechamente la evolución y controlar con mayor énfasis factores de riesgo (riesgo intermedio), iniciar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para prevención de progresión (riesgo alto), o iniciar directamente TSR (riesgo muy alto).

Es de reconocer como parte de los limitantes del presente estudio, que otros factores podrían ser integrados en la evaluación post-operatoria que tienen relevancia ya probada por diversos estudios, como son el análisis de sedimento urinario, los balances hídricos, y la potencial implementación de nuevos biomarcadores de daño tubular. Nuestro estudio representa una cohorte relativamente pequeña obtenida de un solo centro hospitalario, en donde el incremento de tamaño de muestra podría modificar el desempeño de las variables y los puntajes, en este sentido es imperativo llevar a cabo la validación de los modelos propuestos en una segunda cohorte para darle sustento a su aplicabilidad práctica.

## Conclusiones.

En una cohorte prospectiva de 371 pacientes sometidos a cirugía cardíaca se obtuvo la integración de dos puntajes de riesgo evaluando los periodos pre-operatorio con 4 variables y post-operatorio con 5 variables, fue capaz de categorizar a la población en riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto para desarrollo de LRA severa definida tanto por CrS como por volumen urinario. Dichos puntajes resultaron con un mejor desempeño que los publicados previamente a nivel internacional. Estos resultados representan un gran paso en la generación de algoritmos de manejo renal para pacientes en cirugía cardíaca.

## REFERENCIAS.

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. Aug 2004;8(4):R204-212.
2. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. Feb 2008;31(2):158-165.
3. Shaw A, Swaminathan M, Stafford-Smith M. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: putting together the pieces of the puzzle. *Nephron Physiol*. 2008;109(4):p55-60.
4. 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(2):R31.
5. Chang CH, Lin CY, Tian YC, et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. Mar 2010;33(3):247-252.
6. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. Mar 2010;77(6):536-542.
7. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*. 2010;14(3):R82.
8. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. Jan 2012;93(1):337-347.
9. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2005;16(1):195-200.
10. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. Nov 2005;16(11):3365-3370.
11. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. Sep 2002;62(3):986-996.
12. Landoni G, Zangrillo A, Franco A, et al. Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. Jan 2006;23(1):17-22.
13. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am Heart J*. Sep 2004;148(3):430-438.
14. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. Jun 2004;15(6):1597-1605.

15. Bihorac A, Schold JD, Hobson CE. Acute kidney injury and long-term outcomes: more to learn. *Kidney Int.* Apr 2010;77(8):745; author reply 745.
16. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* May 12 2009;119(18):2444-2453.
17. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* Dec 2008;12(4):320-330.
18. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* Feb 2008;31(2):166-178.
19. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jan 2006;1(1):19-32.
20. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Dec 2010;24(6):990-1001.
21. Stafford-Smith M, Patel UD, Phillips-Bute BG, Shaw AD, Swaminathan M. Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Adv Chronic Kidney Dis.* Jul 2008;15(3):257-277.
22. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Oct 2011;92(4):1539-1547.
23. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* Feb 18 1997;95(4):878-884.
24. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int.* Sep 2007;72(5):624-631.
25. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* Jan 2005;16(1):162-168.
26. Candela-Toha A, Elias-Martin E, Abraira V, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol.* Sep 2008;3(5):1260-1265.
27. Di Bella I, Da Col U, Ciampichini R, et al. [Validation of a new scoring system to predict the risk of postoperative acute renal failure in cardiac surgery]. *G Ital Cardiol (Rome).* May 2007;8(5):306-310.
28. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA.* Apr 25 2007;297(16):1801-1809.
29. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* Nov 21 2006;114(21):2208-2216; quiz 2208.
30. Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* Oct 2010;56(4):623-631.

31. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis.* Sep 2009;54(3):413-423.
32. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* Aug 2005;33(8):1749-1756.
33. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation.* Feb 3 2009;119(4):495-502.
34. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology.* Sep 2011;115(3):523-530.
35. Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* Jan 2012;27(1):153-160.
36. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* Jun 2009;37(6):2079-2090.
37. Ziegler DW, Wright JG, Choban PS, Flancbaum L. A prospective randomized trial of preoperative "optimization" of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery. *Surgery.* Sep 1997;122(3):584-592.
38. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* May 2000;90(5):1052-1059.
39. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* Feb 2012;93(2):584-591.
40. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9 Suppl 4:179-182.
41. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* Jul 2000;26(7):915-921.
42. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, et al. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010;14(6):R221.
43. Chou CY, Yeh HC, Chen W, et al. Norepinephrine and hospital mortality in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Artif Organs.* Feb 2011;35(2):E11-17.
44. Choi GY, Joynt GM, Gomersall CD, So HY. Utilisation and outcome of renal replacement therapy in an Asian tertiary intensive care unit. *Hong Kong Med J.* Dec 2011;17(6):446-452.

45. Walcher A, Faubel S, Keniston A, Dennen P. In critically ill patients requiring CRRT, AKI is associated with increased respiratory failure and death versus ESRD. *Ren Fail.* 2011;33(10):935-942.
46. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int.* Jul 2000;58(1):283-292.
47. Costa e Silva VT, de Castro I, Liano F, Muriel A, Rodriguez-Palomares JR, Yu L. Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. *Kidney Int.* May 2009;75(9):982-986.
48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* May 5 2009;150(9):604-612.
49. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* Jul 1999;16(1):9-13.
50. Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, et al. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Criteria Could Be a Useful Outcome Predictor of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Oncology.* 2012;82(6):354-359.
51. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* May 2012;81(9):819-825.
52. Che M, Li Y, Liang X, et al. Prevalence of acute kidney injury following cardiac surgery and related risk factors in Chinese patients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c305-311.
53. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* Mar 2011;39(3):323-328.
54. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg.* Jun 2003;75(6):1829-1835.
55. Chertow GM, Pascual MT, Soroko S, et al. Reasons for non-enrollment in a cohort study of ARF: the Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) experience and implications for a clinical trials network. *Am J Kidney Dis.* Sep 2003;42(3):507-512.
56. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* Jan 2010;36(1):83-91.
57. Lahtinen P, Pitkanen O, Polonen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* Oct 2011;39(10):2263-2270.
58. Hernandez A, Miranda A, Parada A. [Levosimendan reduces mortality in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* Jan 2012;59(1):6-11.

59. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anesthesiol.* Apr 2010;76(4):276-286.
60. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* Feb 2009;87(2):448-454.
61. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* Dec 2007;21(6):431-435.
62. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ.* Aug 26 2006;333(7565):420.
63. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* Mar 2010;65(3):283-293.