



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"RESERVA FUNCIONAL RENAL PREOPERATORIA  
COMO PREDICTOR DE LESIÓN RENAL AGUDA  
POSTERIOR A CIRUGÍA CARDIACA"**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**FÉLIX ALBERTO MATÍAS MORALES**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL**  
Departamento de Nefrología

Ciudad de México, 10 de octubre 2019



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.

## ÍNDICE

Dedicatorias .....	3
Agradecimientos .....	4
Lista de abreviaturas y símbolos .....	5
Resumen .....	6-7
Antecedentes .....	7-9
Justificación .....	10
Planteamiento del problema .....	11
Objetivos .....	11-13
Métodos .....	13-15
Análisis estadístico .....	17
Ética .....	18
Resultados .....	18-25
Discusión .....	26
Limitaciones y perspectivas .....	27
Conclusiones .....	28
Anexo .....	29
Bibliografía .....	30-33

## DEDICATORIAS

Gracias a mis padres, hermana y a mi prometida por todo su apoyo en este camino, sin ellos no existiría motivo para alcanzar lo logrado

A los pacientes que tuvimos la oportunidad de tratar quienes nos enseñaron en todo momento y nos hicieron crecer como médicos y como personas

A mis maestros y tutores quienes guiaron la adquisición de conocimientos y nos inspiraron a ser excelentes nefrólogos

A mis compañeros nefrólogos residentes que hombro a hombro realizamos las actividades asistenciales y todos fueron un ejemplo a seguir por su dedicación a los pacientes y sus deseos de aprender y ser mejores

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo de mi familia, a mi prometida a mis maestros a mis compañeros y amigos que me impulsaron a lograr mis metas.

Agradecimiento al Dr. Armando Vázquez Rangel por su ejemplo y dedicación en la enseñanza y elaboración del proyecto plasmado en esta obra.

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ERC: Enfermedad renal crónica

LRA: Lesión renal aguda

TRR: Terapia de reemplazo renal

RFR: Reserva funcional renal

PEF: Prueba de estrés con furosemide

FG: Filtrado glomerular

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo

HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

AINE's: Antiinflamatorio no esteroideo

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

ARA: Antagonista del receptor de angiotensina

ECMO: Membrana de oxigenación con circulación extracorpórea

## RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente posterior a cirugía cardíaca y hacen falta métodos para determinar el riesgo de que se presente en pacientes con función renal normal, así como en aquellos con Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio 1 a 4.

La Reserva Funcional Renal (RFR) puede ser usada para medir la capacidad de los riñones a incrementar la filtración glomerular (FG) y por lo tanto servir como marcador para predecir susceptibilidad de lesión renal.

Se efectuará un estudio de carácter prospectivo, observacional, de cohorte, longitudinal.

Se evaluarán a pacientes con  $FG \geq 15$  ml/min que serán sometidos a cirugía cardíaca.

El peso seco se estimará usando bioimpedanciometría al ingreso (día -2) así como evaluación nutricional, fuerza muscular (dinamometría) y se determinará el índice de sarcopenia (creatinina sérica/cistatina sérica x100).

Se realizará recolección de orina para creatinina, volumen, nitrógeno de urea, sodio y albuminuria, así como mediciones séricas de creatinina y cistatina C el día -1.

Tras 8 horas de ayuno oral y con aporte no restringido de líquidos para asegurar adecuada hidratación (10 ml/kg de peso), se calculará el aclaramiento de creatinina endógena basal, así como la medición de la FG con inulina basal. Durante las 6 hrs de estudio para la medición de FG se recolectará y reemplazará el volumen urinario en mismas cantidades.

La RFR será estimulada usando el método de aminoácidos intravenosos (aminosol al 10 % solución inyectable de 500 ml) calculada a 3.4 ml/kg/hora) más administración de dopamina en infusión calculada a 2 microgr/kg/min, los días -1, +1, +3 y +7 con respecto al día de cirugía cardíaca (día 0). Para la administración tanto de aminoácidos intravenosos como de dopamina se utilizará un catéter venoso central el cual se instalará el día -2 (la instalación del catéter venoso central es un procedimiento rutinario para llevar a cabo la cirugía cardíaca). La diferencia entre la FG basal y la FG de estrés será definida como RFR. La RFR normal fue definida como  $\geq 30$  ml/min.

Se realizará Prueba de Estrés de Furosemida (PEF), que evalúa la cuantificación de uresis dos horas después de la administración de furosemida intravenosa calculada a 1mg/kg de peso, posterior a la medición de la RFR el día +1, donde uresis menor a 100 ml/hr es predictor de progresión a LRA KDIGO 3 (AUC 0.87).

Se realizará ultrasonido Doppler renal para medir índices de resistencia y pulsatilidad antes y después de la administración del estímulo de RFR.

Se tomará muestra aislada de orina a la hora 2, 6 y 24 hrs posterior a la cirugía cardíaca, las cuales serán refrigeradas para la medición de biomarcadores urinarios (NGAL, TIMP-2, IGFBP-7).

El objetivo primario será evaluar mediante curvas ROC (curva operativa del receptor) la RFR para predecir LRA posoperatoria.

Los objetivos secundarios serán compararlo con modelos de predicción existentes (Cleveland Clinic y Mehta Score), e evaluar la adición de la RFR en un modelo de predicción mediante estadístico C. Se compararán los métodos de inulina vs depuración de creatinina vs cistatina vs Doppler para estimar su correlación estadística.

Se realizará una nueva medición de RFR a los 3 y 12 meses posterior a la intervención quirúrgica por estímulo por ingesta de carga proteica oral calculada a 1.2 g/kg y se valorar el grado de recuperación o progresión de función renal.

## ANTECEDENTES

La lesión renal aguda (LRA) es la complicación clínica más importante en pacientes adultos que se someten a cirugía cardíaca, con una incidencia en un meta-análisis reciente de 22.1% (13.5-32.9%). (1) Por otro lado, dentro de los síndromes cardiorrenales, la LRA asociada a cirugía cardíaca tiene la mortalidad más alta (OR 7.5 [5.58-10-11]) por encima de LRA en falla cardíaca descompensada o LRA en síndrome coronario. (1)

El diagnóstico de LRA se realizará usando los criterios de KDIGO (Estadio 1: incremento de creatinina  $\geq$  0.3 mg/dl dentro de 48 horas o aumento 1.5 a 1.9 veces la creatinina basal dentro de la primera semana; estadio 2: incremento 2.0 a 2.9 veces; estadio 3: incremento 3 veces la creatinina basal o incremento  $\geq$  4 mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal (2). De igual forma, la reducción de volumen urinario a menos de 0.5 ml/kg/hr en 6-12 hrs, y su progresión a más de 12 hrs, o menos de 0.3 ml/kg/hr en 24 hrs corresponde respectivamente a estadios 1, 2 y 3 de LRA (2).

Ya que la creatinina es un marcador tardío de lesión se ha usado en algunos estudios la cistatina C sérica para predecir lesión renal aguda (3). Así mismo se han propuesto diferentes biomarcadores urinarios NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2) e IGFBP7 (insuline-like growth factor-binding protein 7), para el diagnóstico temprano de LRA o predecir su progresión a LRA KDIGO 2 y 3 (4,5). No obstante, el empleo rutinario de nuevos biomarcadores, con implicaciones en costos de operación y la falta de estudios para establecer su punto de corte en diferentes poblaciones, no ha sido recomendado aún en la práctica cotidiana.

Se han validado escalas pronósticas para la predicción de LRA y requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal (TRR) en los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca. (6) La escala de Cleveland Clinic ha sido la más validada externamente, mostrando una alta discriminación en las diferentes poblaciones, y provee la predicción de TRR con razonable exactitud, curva ROC de 0.81. No obstante no existe una escala de predicción de la LRA sin requerimiento dialfítico con validación externa aceptada en forma consistente hasta el momento. (6)

El filtrado glomerular (FG) basal es consistentemente el factor de riesgo presente en toda publicación para LRA, no obstante recientemente se ha retomado la importancia de la reserva funcional renal (RFR) como



evaluación de la capacidad renal por incrementar su filtrado glomerular (FG) en respuesta a estímulos fisiológicos o patológicos, descrita desde 1983 por Bosch y cols (7). En la descripción original, los sujetos sanos podían incrementar su FG hasta  $171 \pm 7.7$  ml/min, lo que correspondía a una reserva mayor de 30 ml/min o mayor al 30% por encima de su basal (7). Es así que el FG basal se describe mejor como FG sin estrés o en reposo, mientras que el FG en estrés es la medida posterior a un estímulo. La diferencia entre ambas mediciones, antes y después del estímulo corresponde a la RFR (7).

Las pruebas de estimulación renal documentan la respuesta dinámica del FG después de uno o la combinación de estímulos, como son la infusión de dopamina y/o aminoácidos o una carga proteica oral (8,9). Una respuesta ausente o disminuida del FG después de un estímulo indica nefronas perdidas o enfermas.

En cuanto a la selección de estímulo para evaluar RFR la administración de dopamina combinada con infusión de aminoácidos provoca un efecto aditivo, mediado por dilatación de arteriola aferente resultando en una fracción de filtración constante (10).

Otros estudios que combinan la administración de aminoácidos más dopamina para la evaluación de RFR (Fuiano 2001, Esposito 2007, Memoli 1991, Pitchard 1997, Fouda 2011, Rook 2006, Cairns 1988, Shokeir 1994, Hansen 1996 y Fulladosa 2003) coinciden en el efecto aditivo para el estímulo renal y mejora valoración de RFR, con efectos tanto en FG como en flujo plasmático renal (9,11).

La respuesta en el FG con infusión de aminoácidos y dopamina se obtiene tempranamente, después de 1 o 2 horas de iniciada su administración (12).

Para maximizar una TFG sin estrés los pacientes frecuentemente son instruidos para la adherencia a una dieta proteica o vegetariana en la preparación para ser sometidos a una prueba de RFR. Si los pacientes no son instruidos la prueba debe ser interpretada a la luz de la ingesta proteica usual de cada paciente. Esto puede ser derivado del nivel de nitrógeno de urea en el tiempo de la colección de orina (9).

La medición de FG con marcadores exógenos (como la inulina o I-iothalamato) se considera que tiene mejor validación y es la prueba de referencia para la medición de FG. No obstante, la depuración de creatinina es la medición más empleada por su accesibilidad a lo largo del mundo.

Se ha empleado el ultrasonido Doppler renal para la medición de RFR en sujetos sanos con buena rentabilidad y exactitud, midiendo los cambios en el índice de resistencia (IR) e Índice Pulsatilidad (IP). En el estudio de Pekkafali en 2015, evaluó 40 sujetos sanos en quienes se realizaron mediciones en IR e IP es estado basal y posterior a una carga oral de proteínas, encontrando que los índices disminuyen significativamente a partir de los 30 min y su mayor disminución a los 75 min (disminución en IR de 22.2 % e IP de 25.4 %) (13).

Samoni y Ronco en 2016, evaluaron el Índice de Variación de Resistencia Renal Intraparenquimatosa (IRRIV) para medir RFR. En su estudio efectuaron presión abdominal mecánica, con compresión indirecta de vasos intrarrenales, disminuyendo el flujo sanguíneo y activando mecanismos de autorregulación que pueden ser medidos por una caída en los IR, encontrando un coeficiente de Pearson entre RFR medida por carga de proteínas e IRRIV de 0.74 ( $P < 0.001$ ). Postulándose el desarrollo de una “prueba de estrés rápida” para evaluar RFR y con esto establecer la susceptibilidad de desarrollar LRA ante diferentes exposiciones (14).

La RFR también se ha empleado como herramienta para valorar y descartar donadores renales. En el estudio de Van Londen se valoraron 937 donador renales vivos entre 1984 y 2017, mediante un análisis de regresión lineal de RFR con dopamina y FG posdonación. El promedio de FG predonación fue de 114 ml/min y la TFG con estrés dopamina fue de 124 ml/min, resultando en RFR de 9 ml/min. A tres meses posdonación la TFG fue de 72 ml/min en promedio y TFG dopamina de 75 ml/mn, indicando una RFR posdonación de 3 ml/mn ( $P < 0.001$ ). La medición de la RFR fue interpretada como un buen predictor de FG postdonación, aunque no así para FG a largo plazo (5 años postdonación) (15).

En nuestro Instituto, la prueba de RFR con estrés proteico se ha llevado a cabo por más de 20 años para la evaluación de potenciales donadores renales, principalmente aquellos marginales.

La reserva funcional renal puede servir como un marcador funcional que evalúe la susceptibilidad a lesión. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca en un estudio previo se enrolaron 110 pacientes con tasa de FG normal sometidos a cirugía cardíaca electiva. Se abordó el valor predictivo de la RFR así como el uso de biomarcadores urinarios para predecir LRA dentro de los 7 días posteriores a la operación, así como un modelo de predicción de riesgo. Dentro de sus resultados se mostró que 15 pacientes (13.6 %) desarrollaron LRA. La RFR preoperatoria fue menor en pacientes quienes desarrollaron LRA ( $p < 0.0001$ ) y con una predicción de LRA con un área bajo la curva de 0.83. La RFR  $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  mostro sensibilidad del 67 % y especificidad del 94 % para predecir LRA así como 11.8 veces mayor riesgo de experimentar LRA en comparación con los pacientes con RFR  $> 15 \text{ ml/mn/1.73 m}^2$  (16).

Derivado del estudio anterior, los investigadores realizaron el seguimiento por 3 meses después del alta de 86 pacientes. Encontrando que 3 pacientes desarrollaron ERC de novo. El resto de los pacientes continuaron con una TFG normal ( $93.3 \pm 15.1 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Cuando estratificaron por LRA posoperatoria y biomarcadores de detención del ciclo celular, los pacientes que desarrollaron LRA mostraron una disminución significativa en RFR (de 14.4, rango IQ 9.5 a 24.3, a 9.1 con RIQ 7.1 a 12.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $P < 0.001$ ) y pacientes sin LRA pero con aumento de biomarcadores también experimentaron disminución de RFR (de 26.7 [RIQ 22.9-31.5] a 19.7 [RIQ 15.8 -22.8] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $P < 0.001$ ), a pesar de re normalización de creatinina sérica (17).

El interés de la RFR durante el estado postoperatorio inmediato radica en la identificación de una pérdida de la capacidad de respuesta a la demanda en presencia de una evolución potencialmente desfavorable. No existe información hasta el momento sobre el comportamiento de la RFR en los siguientes días al insulto renal. La medición a través de 4 métodos diferentes en condiciones postoperatorias (inulina, depuración corta de creatinina, Doppler y cistatina C) facilitarían concluir si es un método o la RFR general capaz de identificar cambios en dicha etapa. Dicha identificación en los siguientes 3 días del evento quirúrgico podría guiar en el futuro a directrices de manejo en términos de ajuste de dosis de fármacos, ajuste de soluciones intravenosas, e inclusive determinar tiempo de inicio óptimo de terapia de reemplazo renal. En este sentido, otra prueba funcional en este caso tubular, como lo es la prueba de estrés con furosemida ha sido propuesta para evaluar la probabilidad de progresión a LRA estadios severos 2-3 tras cirugía cardíaca (18). La combinación de ambas pruebas de evaluación funcional dinámica no ha sido evaluada en forma sistematizada, con el potencial de combinar dos fuertes predictores del desenlace renal a corto y mediano plazo (19).

## JUSTIFICACIÓN

Dado que los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca tienen un riesgo considerable de desarrollar LRA, es necesaria una evaluación funcional dinámica de la capacidad de respuesta renal en miras a individualizar la probabilidad de eventos renales y con esto tener herramientas para una intervención terapéutica oportuna.

En pacientes con FG en reposo idénticos que serán sometidos a cirugía cardíaca electiva, la RFR reducida puede identificar a aquellos con mayor susceptibilidad de LRA postoperatoria pero también identificar aquellos con un mayor riesgo de desarrollar ERC a mediano plazo. Con ello, una RFR inicial disminuida expone a los pacientes a un mayor riesgo de desarrollar LRA y ERC de novo.

Muchos de los factores de riesgo habitualmente considerados como edad, diabetes, obesidad, hipertensión y la misma ERC podrían tener su común denominador en la RFR como mecanismo de propensión, por lo que la RFR podría ser superior en la predicción de eventos renales agudos y progresión a crónicos.

En la actualidad es una necesidad la precisa estimación de riesgo de LRA en esta población de pacientes, por lo que contar con la validación de un subrogado en la medición de RFR, **como es el Doppler renal**, permitirá realizar de forma práctica y rutinaria la RFR previa a la cirugía cardíaca.

La evaluación de la evolución postoperatoria temprana, junto con la comparación de técnicas de medición de RFR pretende fomentar una identificación temprana de casos tras cirugía cardíaca con una herramienta reproducible por múltiples centros a nivel internacional.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La medición de reserva funcional renal puede predecir el riesgo de presentar lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca en nuestra población?

## **HIPOTESIS**

La reserva funcional renal (RFR) prequirúrgica puede predecir que pacientes tienen más riesgo de presentar lesión renal aguda (LRA) posterior a la cirugía cardíaca por encima de la estimación de riesgo habitual (Score de Cleveland y Mehta).

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar si una reserva funcional renal reducida ( $\leq 30$  ml/ mn/  $1,73$  m<sup>2</sup>) aumenta la relación de probabilidad de Lesión Renal Aguda (LRA) en pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca.

### Objetivos específicos

1. Comparar si la RFR preoperatoria es mejor predictor de LRA que modelos de riesgo previamente establecidos en la literatura (Cleveland Clinic y Mehta Score)
2. Evaluar el cambio en el desempeño de modelos previos (Cleveland Clinic y Mehta Score) antes y después de agregar la RFR y la PEF.
3. Evaluar la capacidad de predicción de LRA en los subgrupos con filtrado glomerular mayor o igual de 60 ml/mn y el subgrupo con FG entre **15** a 59 ml/mn.
4. Describir la evolución de la RFR en el postoperatorio de cirugía cardíaca

## MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio prospectivo de cohorte, observacional, en pacientes adultos que serán sometidos a cirugía cardíaca
- Divididos en grupos de acuerdo con su FG estimada sin requerimiento previo de terapia de reemplazo renal (15 a 59 ml/min e  $\geq$  60 ml/min), intervalo de tiempo comprendido entre abril 2019 a septiembre 2019.
- Los pacientes serán contactados 2 semanas previas a la cirugía vía telefónica para indicar inicio de dieta con restricción de proteínas mediante un plan de alimentación previamente diseñado, calculado a 30, 45, 60 y 75 gramos de proteína al día de acuerdo al peso del paciente (0.5 a 0.8 gramos por kg de peso día).
- El paciente ingresará a área de hospitalización 48 horas previas a la cirugía cardíaca donde se firmará el consentimiento informado.
- 48 horas (día -2) previas a la cirugía se realizará bioimpedanciometría para estimar su peso seco, así como se realizará evaluación nutricional, recordatorio de dieta y se evaluará datos de fragilidad mediante dinamometría (fuerza de contracción muscular).
- A su ingreso y previo a la cirugía se continuará con dieta restringida en proteínas.
- Al ingreso del paciente a piso de hospitalización se iniciará recolección de orina para medición de volumen, creatinina, nitrógeno de urea, albuminuria y sodio urinarios.
- 48 horas previas (**día -2**) a la **cirugía cardíaca se instalará catéter venoso central** (ya que la instalación de dicho acceso es una práctica rutinaria para la realización de cirugía cardíaca).
- Se indicará en ese momento suspensión de cualquier anti-inflamatorio no esteroideo e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina II.
- Se indicará ayuno oral de alimentos sólidos y semisólidos, continuando con líquidos libres.
- El día -1 se indicará consumo de 10 ml/kg de agua previo al inicio de medición de FG.
- Se corroborará vaciamiento vesical por ultrasonido y se iniciará la administración en infusión del marcador exógeno inulina. Se procederá a recolección de orina y toma de muestra de niveles de cistatina C, creatinina e inulina, los dos últimos cada 30 min por 3 mediciones (2 hrs).
- **Se realizará ultrasonido Doppler renal para determinación de índice de resistividad y pulsatilidad en arterias interlobulares en tres mediciones por observador, por dos observadores.**
- El volumen urinario será repuesto en proporción 1:1
- En la segunda etapa, el estímulo de la reserva funcional renal se realizará mediante la **administración de aminoácidos intravenosos (aminosol al 10%) a dosis de 3.5 ml/min en infusión durante 2 horas, más**

**dopamina dosis “renal” (2 microgramo/kg/min), ambos mediante el acceso venoso central previamente instalado.**

- Tras una hora de infusiones, se reiniciarán las determinaciones de cistatina C, creatinina e inulina con recolección de orina ambos en periodos de 30 min por 4 tomas.
- **Tras una hora de inicio de infusiones se repetirá mediciones con ultrasonido Doppler como indicado previamente.**
- El día 0 se llevará a cabo el procedimiento quirúrgico cardiaco sin intervención por parte del equipo investigador, bajo protocolos habituales de la Institución.
- El día 0 postoperatorio se recabarán muestras únicas urinarias (2 ml) a las 2 y 6 hrs postoperatorias para su almacenamiento a -70°C y posterior procesamiento con nuevos biomarcadores (NGAL y TIMP2/IGFBP7).
- El manejo postoperatorio inmediato se llevará a cabo sin intervención por parte del equipo investigador, bajo protocolos habituales de la Institución.
- El día +1 se repetirá el procedimiento de medición de RFR, incluyendo cistatina C, depuración corta de creatinina, aclaramiento de inulina y **medición de IR con ultrasonido Doppler pre y post estímulo con infusión corta de aminoácidos y dopamina.**
- Al terminar la evaluación de RFR el día +1, se procederá a reto de furosemide a dosis de 1 mg/kg en bolo dosis única, con medición de volumen urinario acumulado tras 2 horas de su administración, y reposición de uresis dependiendo criterio clínico.
- El día +2 se continuará vigilancia estándar de paciente postoperado sin mediciones adicionales
- **El día +3 se repite evaluación de RFR**
- Se continuará seguimiento hasta **el día +7 donde se repite procedimiento de medición de RFR**, y se evalúan criterios finales para el desenlace primario, consistente en desarrollo de lesión renal aguda por elevación de creatinina u oliguria.
- El paciente continuará en seguimiento hasta egreso hospitalario, según los criterios de egreso del equipo médico a cargo, sin intervención del equipo investigador.
- El paciente será programado par cita de seguimiento ambulatorio a los 90 días posteriores al día del evento quirúrgico y a los **365 días**, donde se realizará nueva evaluación de RFR, aunque en esta ocasión bajo estímulo de carga oral de proteínas, consistente en 1.2 g/kg de proteína derivada de albúmina de huevo (pure proEGG), bajo mismo protocolo de preparación previa y mediciones de cistatina C, creatinina, inulina y Doppler renal.
- A continuación, se describen las acciones consecutivas de acuerdo con los días asignados (**abreviado como D**):

- D -2, admisión hospitalaria, realización de bioimpedanciometría y dinamometría. Instalación de acceso venoso central.
- D -1, medición de reserva funcional renal
- D 0, cirugía cardíaca
- D 1, medición de reserva funcional renal, prueba de estrés con furosemida (PEF), así como toma de muestra aislada de orina para su almacenamiento y posterior medición de biomarcadores ((NGAL, TIMP-2, IGFBP-7).
- D 2, medición de creatinina sérica
- D 3, medición de reserva funcional renal
- D 7, medición de reserva funcional renal



## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Población objetivo

- Pacientes del instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que serán sometidas cirugía cardiaca de manera electiva con FG estimado **>15 ml/min**

### Población elegible

- Pacientes del instituto Nacional de Cardiología que cumplan con los criterios de inclusión

### Criterios de inclusión

- $\geq 18$  años
- Propuestos para realización de Cirugía Cardiaca de forma electiva
- **FG  $\geq 15$  ml/min**
- Aceptan firmar el consentimiento informado

### Criterios de exclusión

- Lesión Renal Aguda preexistente
- TAVI (implante valvular aórtico transcater) (transcater)
- Embarazo
- Riñón solitario
- Arritmia cardiaca
- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Síndrome coronario agudo menor o igual a 1 semana
- Cirrosis
- Nutrición parenteral
- Sepsis
- Enfermedad Intestinal Inflamatoria Crónica
- Donador o receptor de Trasplante
- Pacientes que estén participando en otro protocolo
- Cáncer activo

### **Criterios generales**

- 1) Retiro del consentimiento
- 2) El investigador puede detener la participación de un paciente:
  - una violación grave del protocolo,
  - desarrollo de incidentes / casi incidentes / otras complicaciones clínicas graves relacionadas con el protocolo de estudio

### **Criterios relacionados con el estudio**

- 1) Consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE"s) 24 horas previas a la administración de aminoácidos intravenosos
- 2) Sujetos que recibieron agentes de contraste intravenoso dentro de las 72 horas previas a la medición de RFR.

### **TAMAÑO MUESTRAL**

Estudio piloto que consideró incluir inicialmente a 10 pacientes a los cuales se realizó una medición de reserva renal prequirúrgica y 2 mediciones de reserva renal posquirúrgica (día +1 y +3). En aquellos pacientes que permanecieron o reingresaron a terapia posquirúrgico durante el día 7 se realizó una cuarta medición de reserva renal (día +7 posquirúrgico). Por lo tanto cada paciente se convirtió en su propio control para analizar la reserva renal en el perioperatorio (32 mediciones en total).

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Shapiro-Wilk y Levene: distribución gaussiana y homogeneidad
- T de Student o ANOVA, U de Mann-Whitney, análisis unidireccional Kruskal-Wallis, Pearson, chi-cuadrada de McNemar: diferencia entre grupos con y sin LRA.
- Variabilidad intra e interobservador para medición de índice de resistividad por Doppler renal
- Se creará una curva ROC para la RFR preoperatoria como predictor de lesión renal aguda
- Método de Liu: Punto de corte óptimo, sensibilidad y especificidad y RR de LRA.
- Las covariables estadísticamente significativas se seleccionarán para su ajuste a un modelo multivariado
- Se realizará un modelo de regresión logística paso a paso incluyendo puntajes de predicción conocidos en la literatura (Cleveland Clinic y Mehta Score)
- Se evaluará a través de estadístico C el cambio en el desempeño de modelos previos, antes y después de agregar la reserva funcional renal y la prueba de estrés de furosemide
- Estadística de Hosmer-Lemeshow y el criterio de información de Akaike: ajuste en los modelos de regresión.
- Los valores de  $p < 0.05$  se consideran estadísticamente significativos.

## ÉTICA

De acuerdo a las disposiciones establecidas por la ley general de salud y la norma oficial mexicana 012-SSA3-2012, el presente protocolo fue sometido a la evaluación por el comité de Ética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

El protocolo se realizó bajo el número de protocolo con registro institucional **PT-INC 19-104**.

Se solicitaron los consentimientos correspondientes para la instalación de catéter venoso central, así como del consentimiento para el protocolo mediante la explicación extensa a cada paciente y familiares los cuales firmaron los documentos correspondientes para poder ser incluidos en el protocolo.

## RESULTADOS

### Datos somato métricos de los pacientes evaluados

PACIENTE	GENERO	PESO KG	TALLA M	SC	IMC	EDAD, AÑOS
1	F	72,6	1,58	1,74	28,9	62
2	M	63,1	1,57	1,63	25,6	47
3	F	49	1,51	1,42	21,49	67
4	M	60	1,66	1,66	21,77	28
5	F	60	1,55	1,58	24,97	31
6	M	64	1,62	1,72	22,68	64
7	F	46	1,45	1,35	21,88	52
8	M	65	1,55	1,72	20,9	60
9	M	67,5	1,57	1,68	27,43	66
10	F	56	1,55	1,54	23,33	60

### Datos ecocardiográficos

Paciente	FEVI, %	PSAP	TAPSE mm	FACVD, %	A2VAo, cm
1	65,00	65	14	25	2,01
2	55	29	25	55	0,7
3	59,5	40	19	42	2,06
4	60	26	18	35	0,7
5	58	65	17	38	0,8
6	53	23	14	25	2,4
7	60	40	24	38	1,8
8	57	50	17	44	0,48
9	48	37	16	20	0,9
10	70	31	28	50	0,46

## Escalas de predicción de riesgo

Paciente	Cleveland_Clinic	Mehta	EuroScore
1	1,8	1,1	9,43
2	0,4	0,2	0,92
3	1,8	0,6	2,94
4	0,4	0,3	2,6
5	1,8	0,3	2,5
6	1,8	0,9	7,7
7	1,8	0,2	5,41
8	0,4	0,2	0,77
9	1,7	0,3	8,5
10	0,92	0,2	1

## Características intraoperatorias

Paciente	Tiempo Cirugía, min	Tiempo Bomba, min	Tiempo Anestesia, min	Pinzamiento Aórtico, min	Sangrado, ml	Uresis, ml	Balance,ml
1	330	415	98	76	140	660	250
2	620	645	299	204	690	2420	250
3	340	490	214	138	570	580	-457
4	420	540	197	169	120	1840	-170
5	315	375	112	90	170	1540	170
6	520	540	242	191	420	520	250
7	280	360	176	137	675	1900	200
8	212	300	108	68	370	650	205
9	350	420	240	186	1400	1420	300
10	400	275	112	92	1450	1250	300

Paciente	Nadir Hb	Lactato pico
1	9,2	4,1
2	8,8	5,7
3	9,3	2,2
4	9,1	5,7
5	9,2	3,3
6	6,7	5,6
7	9,5	3,6
8	10,1	2,9
9	8,7	5,1
10	10,6	2,1

### Comportamiento de Creatinina previo a la cirugía cardiaca

Paciente	Cr_3 meses	Cr_ingreso	Cr_max_PreQx	Cr_preQx
1	0,64	0,85	1,07	0,89
2	0,87	1,02	1,02	0,8
3	0,83	0,81	0,81	0,68
4	0,98	0,95	0,95	0,95
5	0,68	0,7	0,7	0,7
6	0,99	0,96	1,3	1,3
7	0,7	0,7	0,7	0,65
8	0,97	0,81	0,97	0,81
9	0,94	0,93	0,93	0,93
10	0,62	0,62	0,62	0,62

### Recolección de orina de 24 horas previo a la cirugía cardíaca

Paciente	Vo, ml	Proteinauria	albuminuria	Creatinuria	UN	Na+_U	K+_U	Cl-_U
1	600	56,94	7,62	601,5	3240,6	32,91	19,14	36,02
2	1300	58,24	0	14	6787	53,63	40,59	43,78
3	1000	425,3	43,5	857,9	8967	40,11	28,94	27,67
4	4900	0	0	2156	22,329	231,23	55,66	198,89
5	1500	25	14,25	943,65	10,263	119,02	46,96	137,91
6	1800	57,78	21,78	907,92	7,587	91,45	37,81	100,42
7	1000	0	0	181,2	2,684		8,28	
8	1900	99,75	0	1259,13	11090,3	106,03	81,33	105,39
9	1750	104,82	17,32	1036,7	10743	146,9	48,16	143,11
10	500	113,6	8,3	166,8	3272	11,65	7,93	7,79

### Comportamiento de Proteína C Reactiva (mg/dl) en el día cero y D+1 así como evolución de creatinina (mg/dl) en 7 días

Paciente	PCR_D0	PCR_D1	Cr_0_posQx	Cr_D+1	Cr_D+2	Cr_D+3	Cr_D+4	Cr_D+5	Cr_D+6	Cr_D+7
1	3,49	26,31	0,92	1,24	1,19	1,09	0,8	0,82	0,83	0,73
2	7,32	47,5	0,87	0,99	1,05	0,76	0,68	0,57	0,55	0,6
3	8,79	43,75	0,79	0,85	0,79	0,59	0,51	0,44	0,45	0,49
4	1,7	37,97	0,99	1,25	0,76	0,71	0,71	0,67	0,67	0,6
5	4,89	31,36	0,72	0,62	0,54	0,5	0,5	0,49	0,52	0,53
6	3,98	25,37	1,23	2,12	2,31	2,43	2,22	2,1	1,24	0,91
7	0,95	41	0,56	0,63	0,4	0,39	0,4	0,39	0,39	0,42
8	2,11	14,52	0,75	0,89	0,74	0,63	0,6	0,6	0,65	0,65
9	3,05	26,77	1,07	1,3	1,81	2,36	2,22	1,72	1,6	1,59
10	1,1	29,16	0,57	0,48	0,62	0,5	0,45	0,5	0,5	0,45



**Reserva funcional renal aclaramiento de creatinina (ml/min) como promedio de 3 mediciones, ajustado a superficie corporal (SC) ,**

**D-1 (Previo a estrés con dopamina y aminoácidos al 10 % y posterior al estímulo)**

<b>Paciente</b>	<b>promPre</b>	<b>PromSCpre</b>	<b>promPos</b>	<b>PromSCpos</b>
<b>1</b>	3,66	3,64	5,30	5,27
<b>2</b>	57,23	60,75	87,96	93,35
<b>3</b>	68,06	82,91	125,32	152,67
<b>4</b>	124,45	129,70	179,99	187,58
<b>5</b>	154,85	169,55	132,73	145,33
<b>6</b>	65,11	65,49	128,33	129,08
<b>7</b>	78,36	100,42	124,43	159,46
<b>8</b>	102,35	102,95	139,65	140,46
<b>9</b>	82,21	84,66	209,50	215,74
<b>10</b>	97,84	109,91	111,46	125,21

**Reserva funcional renal aclaramiento de creatinina (ml/min) como promedio de 3 mediciones, ajustado a superficie corporal (SC) ,**

**D+1 (Previo a estrés con dopamina y aminoácidos al 10 % y posterior al estímulo)**

<b>Paciente</b>	<b>promPre</b>	<b>PromSCpre</b>	<b>promPos</b>	<b>PromSCpos</b>
<b>1</b>	49,71	49,42	47,30	47,02
<b>2</b>	84,52	89,71	69,67	73,94
<b>3</b>	64,29	78,32	75,36	91,81
<b>4</b>	114,16	118,97	169,82	176,99
<b>5</b>	129,19	141,45	134,03	146,76
<b>6</b>	23,34	23,48	32,69	32,88
<b>7</b>	94,31	120,86	100,39	128,64
<b>8</b>	121,22	121,93	81,13	81,60
<b>9</b>	68,41	70,45	108,08	111,30
<b>10</b>	39,23	44,07	36,94	41,50

**Reserva funcional renal aclaramiento de creatinina (ml/min) como promedio de 3 mediciones,  
ajustado a superficie corporal (SC) ,**

**D+ 3 (Previo a estrés con dopamina y aminoácidos al 10 % y posterior al estímulo)**

<b>Paciente</b>	<b>promPre</b>	<b>PromSCpre</b>	<b>promPos</b>	<b>PromSCpos</b>
<b>1</b>	23,21	23,07	33,70	33,50
<b>2</b>	155,52	165,07	117,06	124,25
<b>3</b>	78,55	95,69	82,90	101,00
<b>4</b>	187,38	195,28	229,82	239,52
<b>5</b>	103,65	113,49	147,12	161,09
<b>6</b>	16,77	16,87	13,30	13,37
<b>7</b>	108,04	138,45	94,90	121,62
<b>8</b>	176,08	177,10	168,28	169,26
<b>9</b>	160,50	165,28	224,29	230,97
<b>10</b>	31,18	35,03	202,08	227,01

## **DISCUSIÓN**

Se realizaron 32 mediciones de reserva funcional renal, en un total de 10 pacientes. En 8 pacientes se realizaron 3 mediciones de reserva funcional renal por pacientes (día -1, día +1 y día +3) y en dos pacientes se realizaron 4 mediciones (día -1, +1,+3 y +7) ya que permanecieron en la terapia posquirúrgico, uno de ellos con balón de contra pulsación y otra con ECMO.

De los pacientes analizados 3 pacientes presentaron LRA definida por KDIGO, 1 de ellos falleció por presencia de infarto agudo al miocardio y ninguno requirió terapia de reemplazo renal.

Es el primer estudio que describe el comportamiento de la reserva renal en el perioperatorio dando un gran aporte en el conocimiento de la adaptación de la función renal ante un evento de estrés mayor como es la cirugía cardíaca, en términos de cambio de filtrado glomerular pero también en términos de cambios en la circulación intraparenquimatosa renal medida por Doppler.

Se valoraron diferentes métodos de filtrado glomerular como son aclaramiento de creatinina endógena, así como filtrado glomerular estimado con formulas CKD-EPI creatinina y CKD-EPI cistatina y un subrogado que fue el empleo de Doppler renal.

## **LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS**

La medición de reserva funcional renal se realizó en 10 pacientes, en donde cada paciente fue su propio control ya que se realizaron diferentes mediciones de reserva durante el perioperatorio lo que nos permitió identificar a los pacientes de riesgo de desarrollar LRA previo a cirugía cardíaca pero también a aquellos que perdieron la reserva renal 24 horas posteriores a la cirugía y a aquellos que recuperaron la reserva funcional renal a las 72 horas. Siendo así que se demostró por primera vez los cambios de la reserva funcional renal durante el perioperatorio. Sin embargo, se realizó en pocos pacientes, pero al realizar múltiples mediciones de reserva renal se logró realizar el análisis nutrido de datos así mismo el empleo de Doppler renal cuenta con las mismas limitaciones por la naturaleza del estudio de ser operador dependiente y que podría no ser extrapolable los datos en los cambios de índice de resistencia.

En cuanto a la seguridad de dopamina a 2 microgramos/kg/min en uso combinado con aminoácidos al 10 % para estimular la reserva funcional renal evidenciamos que es un método seguro para la mayoría de los pacientes ya que en dos de ellos presentaron efectos adversos menores (nausea) sin embargo 1 paciente presento taquicardia supraventricular en la medición del día +1 y otros más presento hipertensión y disnea. Por lo anterior se deberá individualizar a los pacientes en que en los futuros estudios se emplea este método sugiriendo realizar la infusión de dopamina solo en pacientes de bajo riesgo cardiovascular y sin antecedentes de arritmias u optar por solo el empleo de aminoácidos al 10 % para el estímulo de reserva renal. Nosotros realizamos las mediciones bajo un ambiente controlado con monitoreo cardiaco y con la preparación del equipo medico involucrado para responder ante algún evento adverso.

## **CONCLUSIONES**

La reserva renal perioperatoria debe ser una herramienta que el equipo médico encargado de la atención del paciente que será sometido a cirugía cardíaca implementemos para la mejor valoración de la función renal y detectar a aquellos pacientes de alto riesgo de una mala adaptación o baja reserva renal que van a ser susceptibles de desarrollar lesión renal aguda y otras complicaciones asociadas.

La reserva renal preoperatoria puede añadirse a la evaluación junto con escalas de riesgo habituales empleadas en pacientes de cirugía cardíaca. La cistatina C por otra parte puede ser un subrogado al aclaramiento con creatinina para la evaluación de la reserva renal y el empleo del Doppler renal es una medida rápida para orientar que la ausencia en la variabilidad de los índices de resistencia indica ausencia de reserva funcional renal.

En conclusión la evaluación de la reserva funcional renal es una necesidad en nuestra práctica diaria y que nos ayudara a identifica a los pacientes susceptibles de lesión renal aguda y complicaciones posquirúrgicas así como la evaluación en el posquirúrgico nos indica que en periodo de 24 horas se presenta una pérdida de la reserva funcional renal que en las 72 horas de evaluación se recupera por lo que es en esta etapa en donde podemos incidir en las medidas de protección y prevención de LRA clínica. La creatinina es un marcador tardío para la identificación de LRA y la RFR puede captar a estos pacientes de forma temprana.

# ANEXOS

Plantilla de Recolección de Datos

## RESERVA FUNCIONAL RENAL, MEDIDA CON ACLARAMIENTO DE CREATININA E INULINA

NOMBRE \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Kg, Talla \_\_\_\_\_ m, IMC \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> SC \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

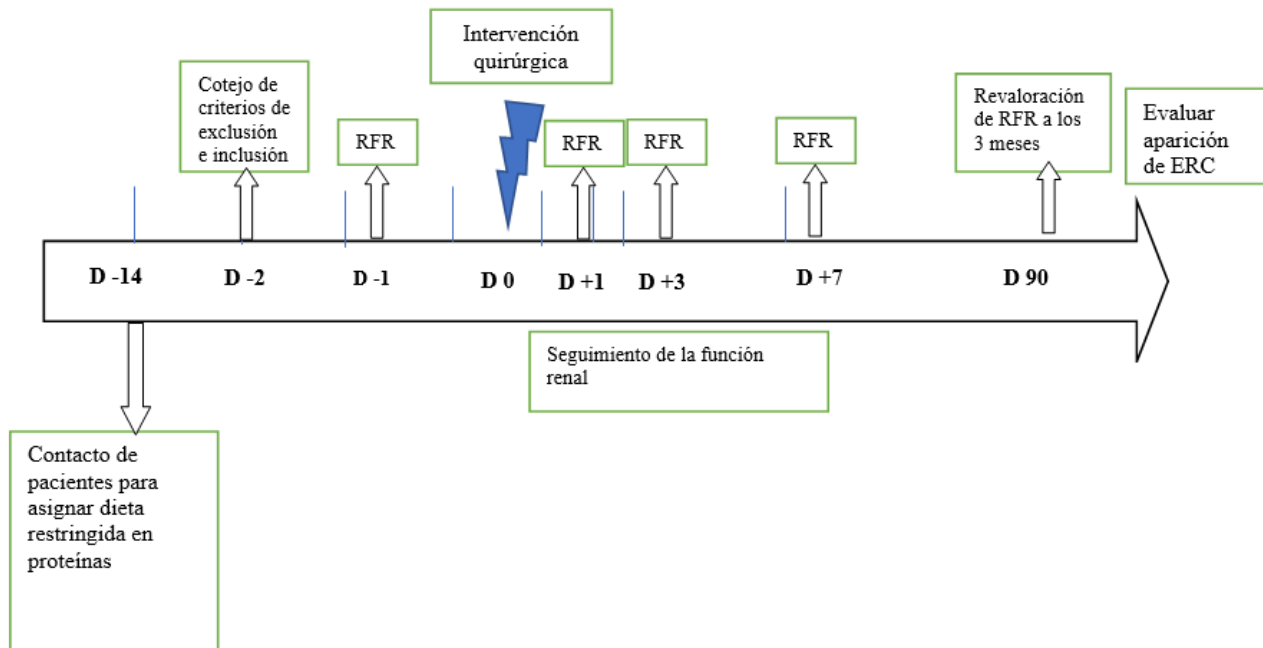
	Volumen Urinario (ml)	Creatinina Urinaria (mg/dl)	Inulina Urinaria	Tiempo de colección urinaria (min)	Creatinina sérica (mg/dl)	Cistatina Sérica (mg/l)	Filtrado Glomerular medido(ml/min)	FG ajustado (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
FG basal 1								
FG basal 2								
FG basal 3								
<b>Prueba de estimulación renal con Aminoácidos intravenosos + dopamina</b>								
FG 4 estrés								
FG 5 Estrés								
FG 6 Estrés								

Fecha \_\_\_\_\_

Análisis hecho por \_\_\_\_\_

Reserva Funcional Renal: \_\_\_\_\_ ml/min/m<sup>2</sup>

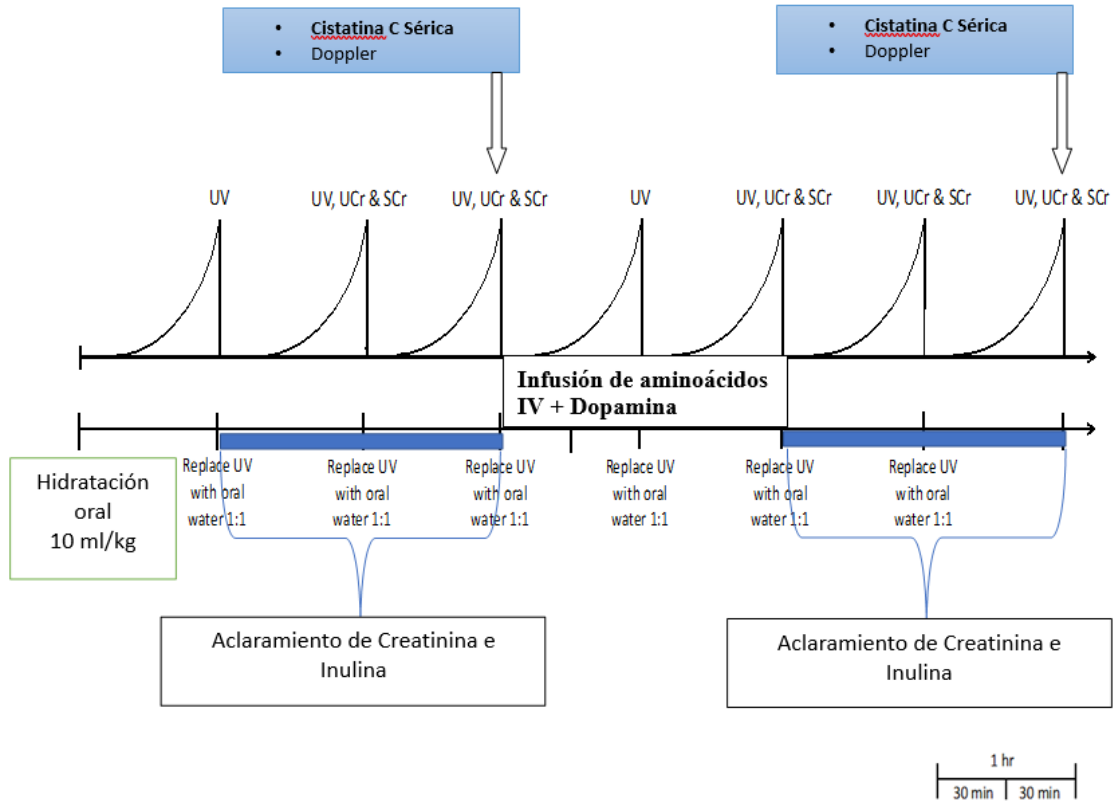
## Desarrollo de la investigación:



## Realización de acciones por asignación de días (D):

- D -2, admisión hospitalaria, realización de bioimpedanciometría y dinamometría. Instalación de acceso venoso central.
- D -1, medición de reserva funcional renal
- D 0, cirugía cardíaca
- D 1, medición de reserva funcional renal, prueba de estrés con furosemida (PEF), así como toma de muestra aislada de orina para su almacenamiento y posterior medición de biomarcadores ((NGAL, TIMP-2, IGFBP-7).
- D 2, medición de creatinina sérica
- D 3, medición de reserva funcional renal
- D 7, medición de reserva funcional renal
- D 90, medición de reserva funcional renal

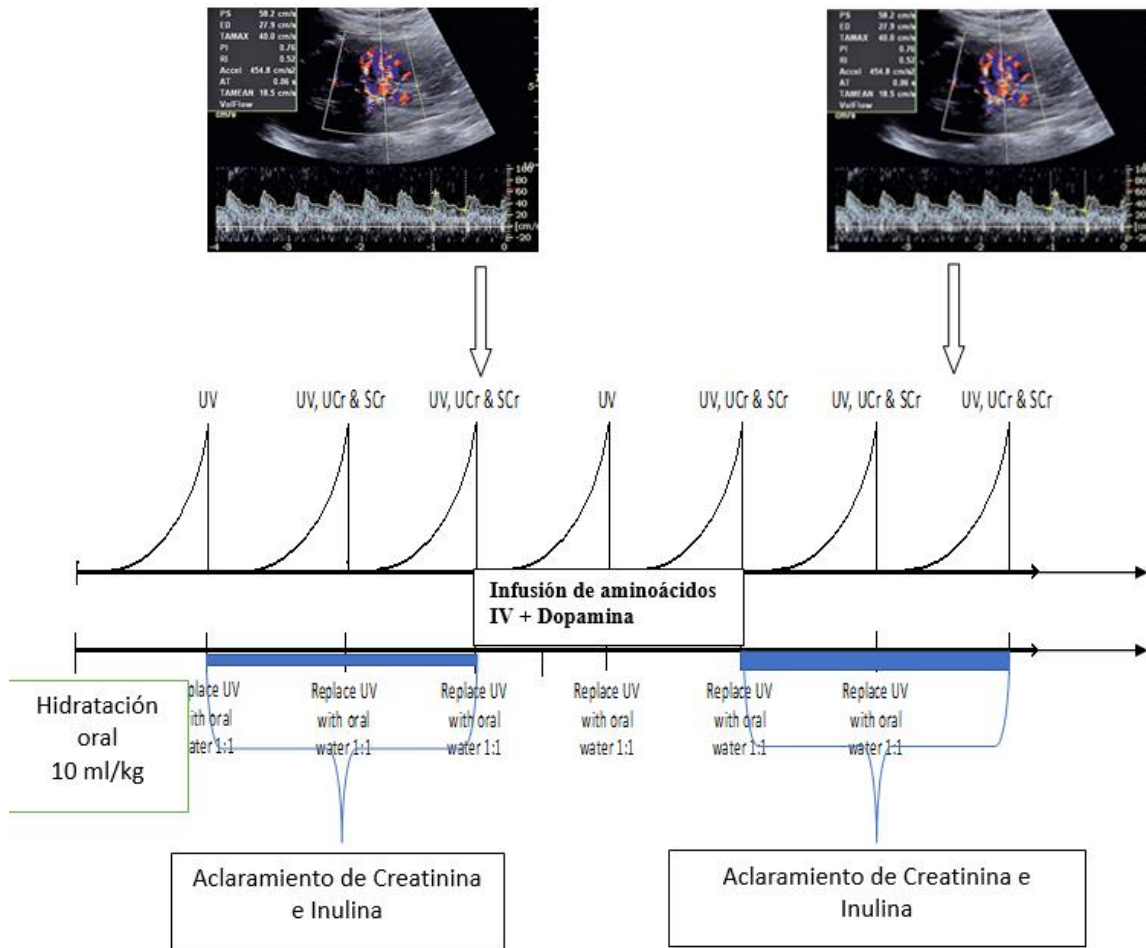
**Medición de Reserva Funcional Renal un día previo a la cirugía (D -1) y 24 horas posteriores a la cirugía (D 1):**



**Medición de Reserva Funcional Renal mediante USG Doppler renal un día previo a la cirugía (D -1) y 24 horas posteriores a la cirugía (D 1):**

**Índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IC)**

**Índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IC): 60 posterior a la administración de AA IV + Dopamina.**





## BIBLIOGRAFIA

1. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum J, et al. Acute kidney injury in cardiorenal síndrome type 1 patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2016; 6:116-128
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;1-138.
3. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Sep
4. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17:R25.
5. Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, Hur M, Tran N, Howell EC, Cantaluppi V, Cruz DN, Damman K, Bagshaw SM, Di Somma S, Lewington A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood Purif.* 2014; 37(4):271-85.
6. Huen S, Parikh C. Predicting acute kidney injury following cardiac surgery: A systematic review. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(1):337-347
7. Bosch J, Saccaggi A, Lauer A, et al. Renal functional reserve in humans. *Am J Med* 1983; 75:943-950.
8. Mansy H, Patel D, Tapson JS et al. Four methods to recruit renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:228–232.
9. De Moor B, Vanwalleghem JF, Swennen Q, Stas KJ, Meijers BKI. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J.* 2018 Oct;11(5):623-654.
10. ter Wee PM, Rosman JB, van der Geest S et al. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. *Kidney Int* 1986; 29: 870–874.
11. Gabbai FB. The role of renal response to amino acid infusion and oral protein load in normal kidneys and kidney with acute and chronic disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 23–29.
12. Giordano M, Castellino P, McConnell EL et al. Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans: a dose-response study. *Am J Physiol* 1994; 267: F703–F708.
13. Pekkafalı MZ, Kara K. Doppler ultrasound measurements of renal functional reserve in healthy subjects. *Med Ultrason.* 2015 Dec; 17(4):464-8.
14. Samoni S, Nalesso F, Meola M, Villa G, De Cal M, De Rosa S, Petrucci I, Brendolan A, Rosner MH, Ronco C. Intra-Parenchymal Renal Resistive Index Variation (IRRIV) Describes Renal Functional Reserve (RFR): Pilot Study in Healthy Volunteers. *Front Physiol.* 2016 Jul 6; 7:286.
15. Van Londen M, Kasper N, Hessels NR, Messchendorp AL, Bakker SJL, Sanders JS, Berger SP, de Borst MH, Navis G. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 Dec 1;315(6):F1550-F1554.

16. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzi GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan.
17. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Hinna Danesi T, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzi GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):308-317.
18. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical Care* 2013; 17: R207
19. Ronco C, Chawla LS. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. *Nephron* 2016;134:191-4.