



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”

**S.O.S renal en Cirugía Cardíaca: Cambios mínimos en marcadores de
función y/o daño renal en el periodo postoperatorio temprano predicen
lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca electiva.**

TESIS DE TITULACIÓN

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. SALVADOR ROBERTO LOPEZ GIACOMAN.
MÉDICO RESIDENTE
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2014





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. FERNANDO GUADALAJARA BOO
JEFE DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
TUTORA DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRIGUEZ CASTELLANOS
CO-TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”

INDICE

I. RESUMEN	4
II.- TITULO	5
III. ANTECEDENTES	5
IV. JUSTIFICACIÓN	17
V. PREGUNTA DE INVESTIGACION:	18
VI. OBJETIVOS	18
VII. METODO	19
a.- Diseño del estudio.....	19
b.- Descripción de la población de estudio	19
c.- Mediciones generales.....	20
d.- Definición de variables.....	21
e.- Análisis estadístico	22
VIII. RESULTADOS.....	23
IX. DISCUSIÓN	29
X. CONCLUSIONES	35
XI. LIMITANTES	35
XII. REFERENCIAS	36

I. RESUMEN

Antecedentes: La lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca (LRA-CS) es una complicación postoperatoria común, asociada a una mayor morbilidad y mortalidad. Existen diferentes modelos de predicción que identifican pacientes de alto riesgo para presentar LRA-CS, sin embargo el desempeño de estos en nuestra población es subóptimo. Por estos motivos, en el presente trabajo nuestros objetivos fueron 1) conocer en nuestra institución la incidencia de cambios mínimos en biomarcadores de función y/o daño renal (S.O.S) y su relación con el desarrollo de LRA-CS y 2) conocer los factores perioperatorios asociados a la aparición de cambios mínimos en biomarcadores de función y/o daño renal.

Pacientes y métodos. Análisis retrospectivo de 347 pacientes >18 años sometidos a cirugía cardiotorácica electiva, con circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico. Las variables perioperatorias se obtuvieron de los registros. Se obtuvieron también en periodo postquirúrgico temprano creatinina sérica, volumen urinario, y microalbuminuria. Durante el postquirúrgico los pacientes fueron seguidos las primeras 96 h o antes, si dejaban la Unidad de Cuidados Intensivos. Para determinar la incidencia de LRA se utilizó la clasificación de AKIN que observa 3 grados basados en cambios de la creatinina sérica y/o volumen urinario.

Resultados. Se analizaron 347 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Durante las primeras 96 hr postquirúrgicas 143 pacientes (41%) presentaron LRA definida por los criterios de AKIN, y 51 (16%) pacientes presentaron LRA severa. El 59% de los pacientes cumplieron con 1 o más criterios en el posquirúrgico temprano de cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S). El desarrollo de LRA y LRA severa fue mayor en los pacientes que presentaron 1 o más criterios del SOS, siendo estadísticamente significativo. De igual forma pacientes que presentaron el S.O.S renal tuvieron mayor estancia en UTI siendo de 4 (RIQ 25-75% de 3-7) días con significancia estadística. La mortalidad hospitalaria fue de 5% sin diferencia en los diferentes sub grupos. No existieron diferencias en las características prequirúrgicas entre los grupos. En las variables transquirúrgicas los pacientes que presentaron el S.O.S renal tuvieron un mayor tiempo de CEC (132 min) pinzamiento (84min) sangrado quirúrgico (800ml) menor balance hídrico (718ml) todos ellos estadísticamente significativos. En el análisis multivariado después de ajustar a variables clínicas determinadas por el análisis univariado y juicio clínico, al analizar cada uno de los componentes del S.O.S renal de manera independiente solo el criterio de uresis se encuentra asociado de manera significativa a la aparición de LRA y LRA severa con un OR 2.81 (1.04-6.49 IC 95%) y OR 2.41 (1.17-4.98 IC 95%). En cuanto a el S.O.S renal este predice significativamente OR: 2.59 (1.1-5.9 IC 95%) mayor riesgo de LRA, así como mayor riesgo de LRA severa OR:2.9 (1.3-6.5 IC95%).

Conclusiones. Nuestros datos indican que los cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano son útiles como herramienta para predecir la aparición de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva. Es probable que su combinación con variables perioperatorias permitan identificar de mejor manera a pacientes sometidos a cirugía cardíaca que presentaran LRA.

II.- TITULO

S.O.S renal en Cirugía Cardíaca: Cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal en el periodo postoperatorio temprano predicen lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca electiva.

III. ANTECEDENTES

La Lesión Renal Aguda (LRA) es una condición que afecta la estructura y función del riñón. Es definida como una disminución aguda de la función renal, que conduce a la retención de urea y otros productos nitrogenados, así como a alteraciones en la homeostasis de los electrolitos y del volumen extracelular (1). Operacionalmente la LRA es definida y clasificada en 3 estadios de severidad, en base al incremento de la creatinina sérica (CrS) y/o disminución del volumen urinario (VU), dentro de periodos de tiempo definidos. A la fecha tres son las clasificaciones más utilizadas, mismas que están basadas en dichos parámetros, a saber, RIFLE (de las siglas en inglés: Risk, Injury, Failure, Lost of kidney function, and End-stage kidney disease) (2), AKIN (de las siglas en inglés Acute Kidney Injury Network) (3), y la más reciente, los criterios unificados por KDIGO (de las siglas en inglés Kidney Disease Improving Global Outcome) (1) derivada de una combinación de las dos previamente mencionadas y cuyo objetivo es estandarizar la definición de LRA, sin embargo hasta ahora, dicha clasificación no ha sido validada en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (4). En la tabla 1 se muestra la definición y los estadios de severidad de la LRA de acuerdo con los criterios de AKIN.

Tabla 1. Definición de criterios de Lesión Renal Aguda (AKIN).(3)

Estadio	Creatinina sérica (CrS)	Volumen Urinario (VU)
Definición: Reducción aguda (en las primeras 48hrs) de la función renal, definida como un aumento absoluto de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) o un aumento de $\geq 50\%$		

(1.5-veces de la basal) y/o una reducción del volumen urinario (excluyendo obstrucción)		
Estado 1	Aumento en creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o aumento \geq al 150% a 200% (1.5 a 2 veces de la basal)	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 6 hrs
Estado 2	Aumento en creatinina sérica \geq al 200% a 300% (2 a 3 veces de la basal)	$< 0.5\text{mL/Kg/hr}$ por más de 12 hrs.
Estado 3	Aumento en creatinina sérica $> 300\%$ (>3 veces de la basal) o CrS $\geq 4.0\text{mg/dL}$ con un incremento agudo de por lo menos 0.5mg/dL . O inicio de Tratamiento reemplazo renal	$< 0.3\text{mL/Kg/hr}$ por 24 hrs o anuria por 12 hrs

La lesión renal aguda asociada a la cirugía cardíaca (LRA-CS) es considerada una complicación postoperatoria común y seria. En la actualidad la cirugía cardíaca es la segunda causa de LRA en pacientes en terapia intensiva, solo detrás de sepsis (5). La presencia de LRA-CS se asocia de manera independiente a desenlaces adversos (6).

De acuerdo a la revisión en la literatura, la incidencia de LRA-CS varía entre el 1% al 30% dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico y las cohortes estudiadas,(7) Conlon y cols., quienes definieron LRA-CS como la elevación $> 1\text{mg/dl}$ de CrS respecto a la basal, encontraron una incidencia de 7.9% de LRA-CS en una cohorte de 2843 pacientes.(8) Por otro lado Bastin y cols., reportaron en un análisis retrospectivo de 1881 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, una incidencia de LRA-CS de 25.9% utilizando los criterios de AKIN y del 24.9% utilizando los criterios de RIFLE (4). Por otro lado la incidencia de LRA-CS que requieren de diálisis (LRS-CSD) esta reportada en un rango de 0.5 hasta 5% dependiendo, de igual manera de los criterios de inicio de la misma (9). En nuestro Instituto la incidencia de

LRA-CS utilizando los criterios de AKIN, ha sido reportada del 17 al 28%, con un 5 -6% de pacientes con LRA-CSD. (10, 11) La tabla 2 muestra la incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiaca en diferentes cohortes.

Tabla 2. Incidencia de LRA, requerimiento de diálisis y mortalidad posterior a la cirugía cardiaca en diferentes cohortes.

Autor	N° de pacientes	Lesión renal aguda		Lesion renal aguda con requerimiento de Dialisis	
		<i>Incidencia (%)</i>	<i>Mortalidad (%)</i>	<i>Incidencia (%)</i>	<i>Mortalidad (%)</i>
Chertow y cols. (12)	42, 773	30	NR	1.1	63.7
Thakar y cols (13)	31,677	15.7	5.9	1.8	54
Bove y cols (14)	5,068	5.3	2.4	1.9	63.8
Mangano y cols (15)	2,417	7.7	19	1.4	40
Flores-Gama y cols (11)	1096	28.8	15.8	5.1	53.6
Ryckwaert y cols (16)	591	15.6	12	1.4	37.5
Abel y cols. (17)	500	21.6	13.8	3	100
Bhat y cols (18)	490	28.1	10.9	2.2	45
Moguel y cols (10)	164	17	31.5	6	44

NR: no reportada

Es conocido que de LRA aumenta la mortalidad hospitalaria. En pacientes en hospitalizados en terapia intensiva se ha reportado una mortalidad de un 10% en pacientes que presentan LRA no complicada (falla monorganica), mayor a 50% en pacientes con LRA y falla orgánica múltiple, y hasta de 80% en aquellos pacientes que presentan LRA con requerimiento de diálisis.(19, 20) Si bien la mortalidad asociada a cirugía cardiaca oscila entre un 2 a 8% (14), en pacientes que desarrollan LRA-CS la evidencia demuestra un aumento en la mortalidad, que puede llegar a ser de hasta en un 40% y se encuentra en relación directa con la severidad

de la LRA-CS. Lassnigg y cols. en una cohorte de 4118 pacientes reporto que aquellos pacientes que tuvieron un aumento de 0.1-0.5 mg/dl y > 0.5mg/dl de la CrS, presentaron una mortalidad a 30 días 2.7 y 18.6 veces mayor respectivamente, comparados con los pacientes que no tuvieron cambios en la CrS. (21) Al igual Thakar y cols. en un estudio de 31, 677 pacientes sometidos a cirugía cardiaca encontraron que aquellos pacientes que presentaban una disminución < al 30% en la tasa filtrado glomerular (TFG) tenían una mortalidad de 0.4% mientras que los que presentaban una disminución > al 30% tenían una mortalidad de 5.9%. (9). En este último grupo de pacientes Chertow y cols., encontraron una mortalidad 7.9 veces mayor en pacientes con LRA-CS que requieren diálisis comparados con los pacientes que no requieren diálisis(12). Moguel y cols., reportaron en nuestro Instituto una mortalidad hospitalaria de 31.5% y 44% en pacientes con LRA-CS AKIN 1-2 y LRA-CS AKIN 3, respectivamente (10).

De igual forma la literatura evidencia la relación entre la LRA-CS y un aumento en la mortalidad a largo plazo, y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Lok y cols., derivado de un estudio observacional estimaron un riesgo relativo de muerte a 1 año de 4.6 en pacientes que desarrollaron LRA-CS al compararlos con quienes no la presentaron (22). En otro estudio retrospectivo de 2973 pacientes observaron una mayor mortalidad al año posterior a la cirugía cardiaca, siendo de 11% en pacientes que presentaron LRA-CS, y de 5% en pacientes que no la presentaron. Dicha diferencia estadísticamente significativa, dicha diferencia se mantuvo a los 10 años de la cirugía, siendo de 56 y 37 % en los pacientes que desarrollaron LRA-CS y los que no respectivamente. Los autores reportan además la relación que guarda la mortalidad a largo plazo con la severidad del LRA-CS de acuerdo a los criterios de RIFLE,

encontrando una supervivencia a los 10 años de 51%, 42%, 26%, para los criterios de riesgo, lesión y falla (23).

La relación entre lesión renal aguda y el desarrollo de enfermedad renal crónica, parece ser independiente de la causa de la lesión renal aguda. Por ejemplo Chawla y cols., reportaron de un estudio de 11,589 pacientes hospitalizados por infarto agudo al miocardio o neumonía y diagnóstico de LRA al ingreso, encontraron una razón de momios para el desarrollo de enfermedad renal crónica estadio 4-5 a 5 años de seguimiento, de 4.4 en pacientes con LRA por criterios de RIFLE y 53.8 pacientes con LRA que requirieron diálisis. En este estudio la edad avanzada, niveles bajos de albumina, diabetes mellitus, y la severidad de la LRA evaluada por clasificación de RIFLE, fueron predictores de progresión a ERCT, inclusive reportan que la necesidad de diálisis se asoció a progresión a ERC de hasta 500 veces comparados con los que no requirieron diálisis durante la hospitalización (24). En el meta análisis realizado por Coca y cols., en el que se incluyeron más de 3000 pacientes de 13 cohortes diferentes, con el objetivo de estimar el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad renal crónica terminal (ERCT), mortalidad, y desenlaces no renales, en pacientes con LRA comparados con pacientes sin LRA. Los autores reportan una tasa de ERC de 25.8 por 100 personas año (3.4-72.2) y de ERCT de 8.6 por 100 personas año (0.63-28.1), con un riesgo relativo para ERC en pacientes que presentaron LRA de 8.8 (3.1-25.5 IC 95%) y de ERCT de 3.1 (1.9-5.0 IC 95%), además de que el riesgo para ambos desenlaces aumenta en relación a la severidad de la LRA. El riesgo relativo de ERC para LRA leve (R de RIFLE/ 1 AKIN) fue de 2.0 (1.4-2.8 IC 95%), de 3.3 (1.7-6.2 IC 95%) para LRA moderada (I de RIFLE/ 2 AKIN) y de 28.2 (21.1-37.5 CI 95%) para LRA severa (F de RIFLE/3 AKIN). El riesgo relativo de ERCT para LRA leve de 2.3 (1.7-3.3

CI 95%), de 5.0 (2.6-9.8 CI 95%) para LRA moderada, y de 8.0 (1.3-48.6 CI 95%) para LRA severa. (25)

La LRA-CS es el resultado de una interacción compleja entre los factores hemodinámicos, inflamatorios y nefrotóxicos propios de este tipo paciente quirúrgico, que culminan en necrosis tubular (9). De estos en el periodo preoperatorio existen eventos hemodinámicos, nefrotóxicos e inflamatorios que pueden provocar daño renal como los son un infarto al miocardio reciente, enfermedad valvular severa, choque cardiogénico, uso de aminas vasoactivas, apoyo inotrópico y uso de balón de contrapulsación que reducen el flujo sanguíneo renal y predisponen al riñón a un daño asociado al evento quirúrgico. Aunado a ellos el uso de medicamentos que alteran la autoregulación renal como los IECAs y ARA-2 en todos los periodos quirúrgicos alteran la hemodinámica glomerular estos eventos en conjunto favorecen a la lesión tubular y a la isquemia renal (26). En cuanto a los factores transoperatorios más importantes involucrados en la fisiopatología de LRA-CS es el uso de la bomba de circulación en extracorpórea (CEC). La CEC altera el tono vascular y expone al riñón a una menor tensión de oxígeno, reduciendo la perfusión renal efectiva hasta en un 30%, contribuyendo así a la lesión isquemia-reperfusión (18). Además la CEC provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a el evento de isquemia-reperfusión, endotoxemia, y liberación de citocinas inflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8 y TNF-alfa). El uso postoperatorio de agentes vasoactivos, la inestabilidad hemodinámica, el uso de medicamentos nefrotóxicos, depleción de volumen y sepsis perpetúan el daño renal producido por los eventos previamente señalados (27, 28).

La importancia de reconocer que la LRA-CS y la severidad de la misma se correlacionan con la morbi-mortalidad, implica que la prevención y/o atenuación de la extensión del daño renal pudiera resultar en una disminución marcada en esta morbi-mortalidad y costos asociados a la LRA-CS (29). Desafortunadamente a la fecha no existen medicamentos efectivos para la prevención y el tratamiento de la LRA-CS. Se han hecho múltiples ensayos clínicos con diferentes medicamentos obteniendo datos inconsistentes, por lo que actualmente el manejo del paciente con LRA-CS se centra en medidas preventivas al identificar al paciente de alto riesgo y brindarle una adecuada hidratación, mantener la presión arterial, evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos, administrar diuréticos en caso de sobrecarga hídrica y el manejo dialítico oportuno (27, 30).

Una de las posibles explicaciones de el fracaso de estas medidas se atribuye a el proceso fisiopatológico complejo que interviene para el desarrollo de LRA-CS, que involucra múltiples vías que no pueden corregirse mediante una sola intervención. Otra explicación es el desfase entre la instauración del daño y la alteración de de los biomarcadores clásicos (CrS y VU) de LRA perdiendo la ventana en la que las medidas terapéuticas pudieran ser efectivas (31).

Múltiples estudios clínicos y epidemiológicos han centrado la atención en identificar factores de riesgo clínicos y de laboratorio para el desarrollo de LRA-CS, así como el desarrollo de biomarcadores que mejoren la precisión en el diagnóstico temprano y permitan intervenciones terapéuticas efectivas (29). Derivados de esto, múltiples factores de riesgo para el desarrollo de LRA-CS han sido descritos e incluyen, aun que no limitados a ellos. Factores propios del paciente como edad, sexo femenino, enfermedad renal crónica (TFG <60ml/min o CrS mayor a

2.1mg/dl), diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad arterial periférica, función cardíaca preoperatoria (fracción de eyección < 35%, clase funcional III y IV de la NYHA, choque cardiogénico, uso de balón de contrapulsación). Factores relacionados con el procedimiento como el tipo de cirugía (siendo la de mayor riesgo la cirugía combinada de recambio valvular y revascularización, seguida de recambio valvular y la de menor riesgo la cirugía de revascularización sola) cirugía de emergencia o re intervención, el uso de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, trasfusión de paquetes globulares, y finalmente factores post quirúrgicos como la depleción de volumen, uso de nefrotóxicos, uso de aminas vasoactivas y sepsis (12, 13, 32-34).

En la cohorte de Moguel y cols., realizada en nuestro Instituto se observó que los pacientes con diagnóstico de LRA-CS tuvieron mayor edad promedio, mayor creatinina y glucosa basal, una menor FEVI y una mayor frecuencia de pacientes clasificados en estadio III y IV de insuficiencia cardíaca por NYHA en las categorías de mayor severidad de LRA. Las variables transoperatorias (tiempo de pinzamiento y de circulación extracorpórea) no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. De los factores preoperatorios el uso de insulina se asoció de manera significativa con la categoría de LRA probablemente como reflejo de la gravedad de la diabetes, la cual se asoció con una mayor complicación en el postoperatorio (10).

A la fecha se han desarrollado varios modelos de predicción para LRA-CSD, la mayoría se basan en factores de riesgo prequirúrgicos, otros añaden factores trans y postquirúrgicos, sin embargo hasta ahora no existe consenso que recomiende el uso de un modelo en específico(35, 36). Los dos de los más utilizados son, el modelo desarrollado por Thakar y cols. (Cleveland

Clinic model), y el modelo de Metha. EL primero se realizó en una cohorte de 33,217 pacientes, evalúa 13 variables prequirúrgicas asignando un puntaje del 0 al 17, así los pacientes con un score de 0-2 tienen un riesgo de 0.4% de desarrollar LRA-CSD, mientras que los pacientes con puntaje de 9-13 presentan un riesgo de 21.5% de desarrollar LRA-CSD reportando AUC de 0.81 (13). Hasta ahora este es el modelo más ampliamente evaluado, mostrando adecuado desempeño en varias cohortes de validación alrededor del mundo con AUC entre 0.8-0.86 (35). Sin embargo en otras cohortes su rendimiento es sub-óptimo, en una cohorte alemana AUC fue de 0.66, atribuido al tamaño de muestras e incidencia de LRA-CSD (37). El segundo es el de Mehta y cols., en donde se creó un modelo de predicción de LRA-CSD basado en 10 variables prequirúrgicas en una población multicéntrica de 449,524 pacientes sometidos a cirugía cardíaca asignado un puntaje de 0 a 68, reportando un AUC de 0.84, posteriormente validado en una cohorte independiente 86,009 pacientes reportando un AUC de 0.83, manteniendo un desempeño adecuado en las diferentes cohortes de validación externa con AUC en rangos de 0.75-0.81(38). Hasta ahora todos los modelos de predicción creados si bien han mostrado un buen desempeño en el proceso de validación interna, y algunas cohortes externas, al implementarlos en cohortes distintas a la que fueron desarrollados en presentan un desempeño sub-óptimo atribuido a las diferencias en el tipo de pacientes, en las variables utilizadas y en la definición de los desenlaces en las cohortes implementadas(35).

Flores-Gama y cols., realizaron un estudio prospectivo en 752 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestro instituto con el objetivo de validar tres puntajes clínicos para predecir el inicio de la terapia de soporte renal y el desarrollo de LRA-CS severa, reportando un área bajo la curva (AUC) para los puntajes de Mehta, Thakar y Wijeyesundera de 0.85 (0.78-0.92), 0.75

(0.66-0.83) y 0.77 (0.70- 0.83) respectivamente. Mientras que para la LRA-CS severa (AKIN 2-3 RIFLE F-I), el AUC fue 0.68 (0.61-0.75), 0.64 (0.59-0.69) y 0.66 (0.61-0.71) respectivamente. El desempeño sub óptimo de estos puntajes para la predicción de LRA-CS se atribuyeron, entre otros factores, a los criterios de conexión a terapia de sustitución renal de manera temprana y a el mayor numero de cirugías valvulares (64.6 % de las cirugías en esta cohorte) comparadas con las reportadas en las cohortes de los estudios (25% de las cirugías) (39).

Aunque los niveles de creatinina serica (CrS) tienen muchas deficiencias conocidas como biomarcador de función y/o daño renal, continua considerándose como estándar en el diagnostico de LRA dada su accesibilidad y disponibilidad. La evidencia reciente sugiere que las variaciones en el periodo perioperatorio son más informativos que tomas aisladas de la misma. Lassnigg y cols., reportó de una cohorte de 4118 pacientes sometidos a cirugía cardiaca que en un 60% de los pacientes tenían una disminución de los niveles CrS en las primeras 48hr posteriores al procedimiento reportando una mortalidad hospitalaria de 6% en los pacientes que presentaban una elevación de 0-0.5mg/dl de CrS respecto a la basal en las primeras 48hr post quirúrgico, en contraste con una mortalidad de 2.6% en los pacientes que presentaban una disminución de 0-0.3mg/dl en dicho periodo de tiempo (21). De igual manera otro estudio reciente de pacientes adultos sometidos a cirugía cardiaca se demuestra que los pacientes que presentan un incremento >10% de los niveles de CrS basal dentro de las primeras 6hrs posquirurgicas tiene un riesgo de 6.38 (2.73-17.2 IC 95%) para el desarrollo de LRA-CS en las primeras 96hs, cuando los comparan con aquellos pacientes que presentan un incremento < 10%. Esto sugiere que dado el bajo costo de la medición de CrS, la medición postquirúrgica inmediata debe ser incorporada en la predicción de LRA-CS (40).

El razonamiento se ha atribuido a la falta de una terapéutica eficaz para la LRA, a la incapacidad para un diagnóstico temprano de LRA basándose en cambios de CrS, ya que esta es considerada como una medida de filtración más que de daño renal (el cual suele ser extenso e instaurarse días antes de que se manifieste la elevación de la CrS), además de que cambios en CrS pueden originarse por otra razón que no involucre daño renal (41). Derivado de ello en la última década se han publicado múltiples estudios con el fin de caracterizar y validar la utilidad de varias proteínas urinarias y séricas como nuevos biomarcadores de daño estructurales con el objetivo de mejorar la precisión de diagnóstico temprano de LRA, y facilite intervenciones terapéuticas efectivas (42).

Algunos de los que han generado más interés son la interleucina 18 (IL-18) y gelatinasa de neutrofilo asociada a lipocain (NGAL) urinaria y plasmática, estos fueron evaluados en el estudio TRIBE-AKI (por sus siglas en inglés The Translational Research Investigating Biomarkers Endpoints in AKI) que incluyó 1219 pacientes adultos de alto riesgo para LRA sometidos a cirugía cardíaca, con el objetivo de evaluar si las mediciones perioperatorias podían predecir el desarrollo de LRA-CS y otros desenlaces. Reportan que los niveles urinarios de IL-18 y plasmáticos de NGAL se asocian con el desarrollo de LRA-CS. Niveles posquirúrgicos $>60\text{pg/ml}$ de IL-18 y $> 293\text{ng/ml}$ de NGAL plasmático, elevan 6.8 y 5 veces el riesgo de LRA-CS respectivamente, En este estudio utilizó el modelo de predicción de Mehta con un AUC de 0.69, que mejora de manera significativa a un AUC de 0.76 y 0.75 tras agregar al modelo IL-18 o NGAL plasmático respectivamente, sin embargo en este estudio ninguno de los quintiles del NGAL urinario predicen el desarrollo de LRA-CS (41). Además de este estudio, existen varios estudios de poblaciones pequeñas en los que se han evaluado estos biomarcadores

previamente mencionados y otros como, la molécula de lesión renal -1 (KIM-1) glutatión-s-trasferasa (GST) Cys C (cistatina C) 11-ceto-tromboxano- B2 (11k-TMXB2) y combinaciones de los mismos, de acuerdo a una revisión sistemática publicada en 2013, a esa fecha existían más de 20 estudios con poblaciones que oscilan entre 30 a 1219 pacientes sometidos a distintos tipo de cirugía cardíaca. El rendimiento general de estos nuevos biomarcadores reporta un AUC en rangos de 0.27-0.98 con un valor predictivo positivo de 4-100% y negativo de 61-100% (43). En uno de estos estudios el KIM-1 urinario presenta una mayor AUC en comparación con otros biomarcadores (NGAL, IL-18, cystatin C). El AUC para los niveles KIM-1 urinario 2hr posterior a cirugía para predecir LRA-CS fue de 0.74 (0.64-0.91 IC 95%) (44).

Debemos tener en cuenta que el uso rutinario de estos nuevos biomarcadores requiere de mayores recursos financieros, por lo que la mayoría de ellos en la actualidad solo son utilizados con fines de investigación. Por otro lado la proteinuria es conocida como un factor de riesgo para LRA. Huang y cols., demostraron que la proteinuria preoperatoria es un factor de riesgo independiente para LRA-CS en pacientes sometidos a cirugía de revascularización (45.) Recientemente Molnar y cols., reportaron un estudio de 1198 pacientes de alto riesgo para LRA sometidos a cirugía cardíaca que los niveles de albuminuria (reportada como concentración total o mediante tira reactiva) en las primeras 6 hrs posquirúrgicas aumentan el riesgo de LRA-CS. Además que esta tiene un mejor desempeño (AUC 0.81) para predecir el riesgo de LRA-CS, comparado con IL-18 y NGAL urinario y plasmático más factores de riesgo clínico, que presentaron un AUC de 0.76, 0.73, y 0.75 respectivamente (46).

IV. JUSTIFICACIÓN

La LRA-CS es una de las principales complicaciones de la cirugía cardíaca. En nuestro Instituto la incidencia de lesión renal aguda y de requerimiento de diálisis en pacientes adultos en el postoperatorio de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea es del 17-28% y 5-6% respectivamente, datos acordes a lo informado en la literatura.

Se sabe que el requerimiento de terapia de soporte renal, no solo aumenta de manera significativa el uso de recursos económicos/humanos y los días de estancia hospitalaria, sino que eleva la mortalidad hasta en un 50-80%. Igualmente existe suficiente evidencia que asocian grados menores LRA-CS de manera independiente a una mayor morbilidad y mortalidad hospitalaria, así como a mayor mortalidad y riesgo de enfermedad renal crónica a largo plazo, incluso elevaciones menores de la creatinina sérica en el periodo postquirúrgico se asocian con un aumento en la mortalidad a largo plazo.

Hasta ahora no existe terapéutica específica para modificar el curso de LRA cuando esta se establece, limitando el tratamiento a medidas de soporte. Debido a ello una de las prioridades en la investigación actual de LRA está dirigida a encontrar biomarcadores más sensibles y específicos de LRA, siendo el modelo de LRA-CS un modelo ideal para la búsqueda de estos nuevos biomarcadores, ya que la incidencia de LRA-CS está bien documentada, el tiempo del insulto renal es conocido, además de que los biomarcadores se pudieran evaluar de manera repetida después del evento. Parece razonable en base a la evidencia disponible que con la inclusión de factores de riesgo perioperatorios de LRA-CS y la combinación de datos postquirúrgicos tempranos de fácil accesos (CrS, VU, mAlb) podríamos identificar a pacientes sometidos a cirugía cardíaca de desarrollaran LRA. Esto permitirá identificar a pacientes con

riesgo de LRA (lo que pudiera favorecer el establecer potenciales estrategias de prevención) o el diagnóstico temprano de LRA permitiendo un manejo temprano cuando la enfermedad es más susceptible a tratamiento. Asimismo permitiría el uso óptimo de recursos en este grupo de pacientes, así como el uso adecuado de los nuevos biomarcadores con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico de estos en el contexto de LRA.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Pueden los cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano predecir la aparición de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva?

Hipótesis alterna: la aparición de cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva, no predicen la aparición de lesión renal aguda.

VI. OBJETIVOS

Primarios

- Evaluar si cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano identifican a pacientes que desarrollaron lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva.

Secundarios

- Determinar la incidencia de cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva.

- Comparar si existen diferencias en variables preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias en el grupo de pacientes que presentan cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S) durante el periodo postoperatorio temprano en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva.
- Identificar la relación entre la presencia de cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S) y el requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo de estancia en la terapia intensiva, tiempo de estancia en el hospital y mortalidad hospitalaria.

VII. METODO

a.- Diseño del estudio

Se realizó un análisis retrospectivo 347 pacientes mayores de 18 años, sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea de manera electiva del periodo del 9 de Julio de 2012 al 18 de Octubre de 2013, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. El objetivo primario del seguimiento de esta cohorte fue detectar LRA de acuerdo a los criterios de AKIN. Identificamos además el número de pacientes que tuvieron requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo de estancia en la terapia intensiva, tiempo de estancia en el hospital y mortalidad hospitalaria. El manejo quirúrgico, anestésico, y post quirúrgico se llevó bajo los estándares habituales de la Institución sin la intervención de los investigadores.

b.- Descripción de la población de estudio

Población objetivo: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea

Población elegible: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva durante el periodo de comprendido del 9 de Julio de 2012 al 18 de Octubre de 2013.

Crterios de inclusión. los pacientes adultos mayores de 18 años con previo consentimiento informado sometidos a cirugía cardiaca electiva conectados a bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Crterios de exclusión. Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis previa al procedimiento quirúrgico; pacientes con criterios de LRA dentro de las 24 horas previas al procedimiento quirúrgico; pacientes que hayan sido expuestos a aplicación de medio de contraste iodado en las 72 horas previas a la cirugía. Los casos de re intervención quirúrgica intra-hospitalaria fueron incluidos solamente para el primer evento quirúrgico. Fueron excluido también pacientes con creatinina sérica preoperatoria mayor a 1.7 mg/dl y potasio sérico preoperatorio mayor a 5.0 mEq/L.

Crterios de eliminación. Pacientes que dentro de los siete días posteriores al evento quirúrgico requirieron una nueva cirugía o uso de contraste intravenoso así como aquellos que fallecieron dentro de las primeras 24hrs pos-cirugía cardiaca.

c.- Mediciones generales.

Una vez identificados a los pacientes se llevó a cabo la recolección de datos basales a través de un formato previamente diseñado, a fin de obtener datos antropométricos, signos vitales, historia de comorbilidades, fármacos previos y exámenes de laboratorio generales así como el reporte del último ecocardiograma. El período transquirúrgico se llevó a cabo bajo el criterio del equipo quirúrgico y de anestesiología. En el pos-quirúrgico temprano se registran los datos de la cirugía realizada, tiempos de pinzamiento aórtico, de circulación extracorporea, presión arterial sistólica y diastólica minima durante el procedimiento, hemoglobina mínima durante el procedimiento asi como hallazgos y complicaciones. Durante el periodo posquirúrgico se registraron

volúmenes urinarios en forma horaria durante la estancia en UCI, verificando el valor de ml/kg/hr cada turno (3 veces al día). Se recolectó y almacenó orina de los pacientes de la siguiente forma: de 4 a 6 hrs postquirúrgicas aproximadamente, siguiente muestra 10 a 12 hrs posquirúrgicas, tercera muestra de la curva de recolección de las 16 a 18 hrs post-cirugía (siendo los tiempos de recolección urinaria a las 16:00, 22:00, 08:00 y nuevamente 16:00hrs, para lograr un curva fija de recolección) y posteriormente cada 24 horas durante los días que el paciente permaneció en UCI. Se tomaron los valores de CrS y BUN en las primeras 6 hrs a su ingreso a la terapia postquirúrgica, y posterior cada 24 hrs, se registro también el número de días que el paciente permaneció en UCI. La medición de microalbuminuria se realizó mediante tira reactiva (Micral-Test de Accu-Chek) y fue realizada por un solo investigador, los valores se graduaron en 0 < 30mg/l, 1: 30-50mg/l, 2: 50-100mg/dl, 3: >100mg/l.

d.- Definición de variables.

(1)Variable independiente: Cambios mínimos de la función y/o daño renal, se refiere a el incremento entre 0.1-0.2mg/ dl de la CrS al ingreso a la terapia posquirugica, respecto a la CrS pre quirúrgica (S por su sigla en ingles Serum creatinine), y/o a la presencia de un volumen urinario mayor a 0.5ml/kg/hr y 1.2ml/kg/hr (O, por su sigla en ingles urinary Output) de 7-9 hrs posquirúrgico, y/o la aparición o aumento de microalbuminuria (mAlb) en la muestra urinaria dentro de las primeras 4-6hr postquirúrgicas respecto a la muestra urinaria basal (S, por su sigla en ingles Structural damage), Se consideró S.O.S cualquier combinación de estas .

(2)Variable dependiente: desarrollo de lesión renal aguda de acuerdo a los criterios de AKIN en las primeras 96hr posteriores a la cirugía cardiaca, Se consideró LRA severa a los pacientes que cumplieron criterios de AKIN 2 y 3.

Tipos de cirugía cardíaca. Cambio valvular; cirugía de revascularización coronaria; cirugía combinada (cirugía de cambio valvular más revascularización coronaria); otras cirugías (cierre de comunicaciones auriculares o ventriculares, resección de tumores).

Período de seguimiento: primeras 96 hrs posteriores a la cirugía cardíaca.

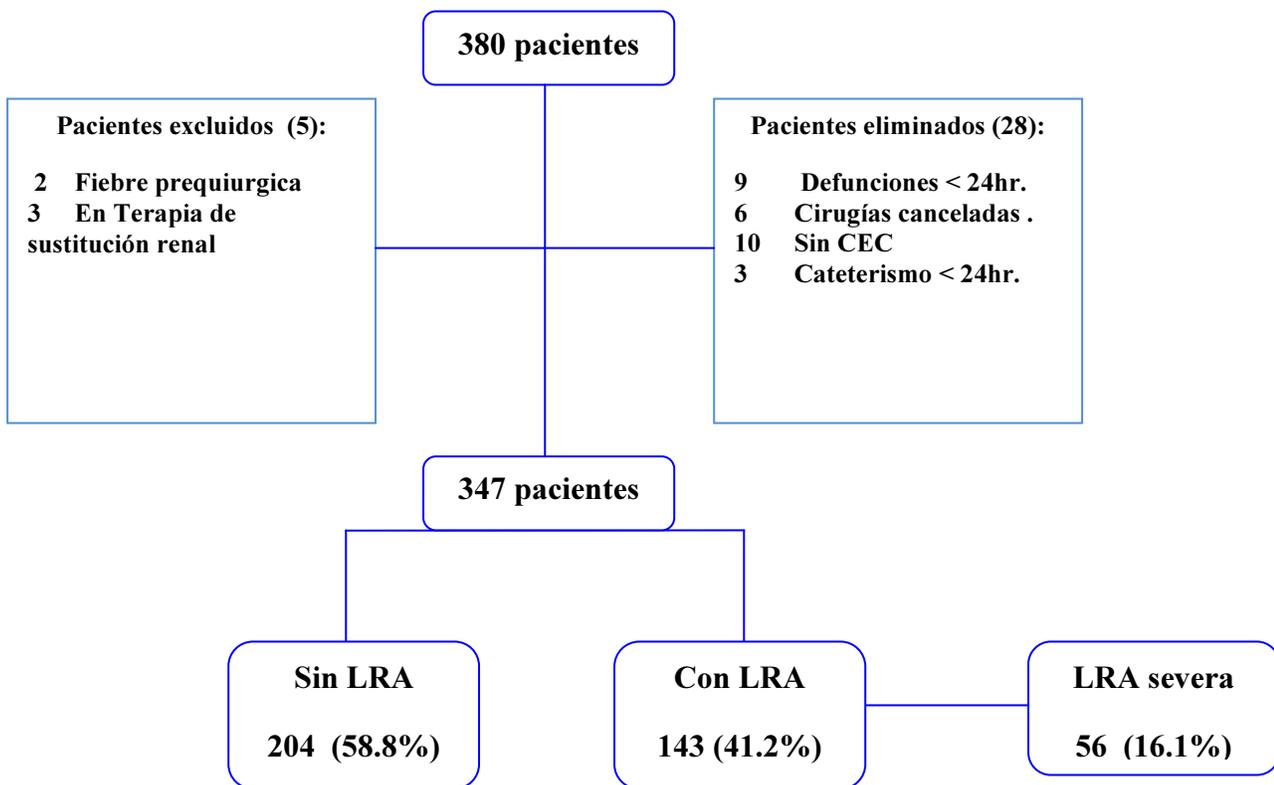
e.- Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE o como mediana con rango intercuartil (RIQ 25-75 %) según su distribución. Las variables cualitativas se expresaron como número de casos y proporciones. La comparación de medias se realizó con la prueba T de student o con ANOVA de 1 vía para el caso de más de dos medias o bien, con sus alternativas no paramétricas de acuerdo con la distribución de cada variable. El comparativo de las variables cualitativas se llevó a cabo por prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Como prueba de comparación múltiple de medias (post-hoc) se utilizó el test de Bonferroni o T de Dunnett. Para evaluar la asociación del S.O.S renal con LRA se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria ajustado a variables clínicas y de laboratorio que se introdujeron con el método de Wald. Agregando el S.O.S renal se agregó al modelo clínico, se reportó la razón de momios (OR) de dichos modelos para el desenlace de LRA posterior a ello se repitió el proceso para el desenlace de LRA severa. Se realizaron las medidas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, likelihood ratio positivo y negativo, el OR para el S.O.S renal como predictor de LRA y LRA severa mediante tablas de 2 por 2. Se consideró un valor de significancia a una $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

VIII. RESULTADOS

De los 380 pacientes incluidos en nuestras cohortes de 2012 y 2013, 33 pacientes fueron excluidos por diversas causas (figura 1). Fueron incluidos para el análisis 347 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, estos fueron clasificados de acuerdo al daño renal por la clasificación de AKIN en aquellos sin LRA 204 pacientes (59%), con LRA 143 pacientes (41%), y con LRA severa (AKIN 2 o 3) 56 pacientes (16%).

Figura 1. Pacientes incluidos y excluidos en el estudio, y su distribución.



Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la presencia o no de cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano en tres grupos (grafica 1) observado que un 59% cumplieron con 1 o más criterios en el posquirúrgico temprano. Las características basales prequirúrgicas se muestran en la Tabla 1, no

existió diferencia significativa de estas variables en los diferentes subgrupos. La edad promedio fue de 53.5 ± 14.8 años, con predominio de hombres 58%, un 21% eran diabéticos y un 36% hipertenso. En los pacientes que presentaron S.O.S el 59% eran mujeres, un 11% eran diabéticos y un 14% hipertensos. La creatinina basal promedio fue de 0.95 ± 0.3 mg/dl y un filtrado glomerular estimado por CKD-EPI 2009 de 84.4 ± 21.4 ml/min/1.73m². La mayoría de los pacientes tenían una clase funcional de la NYHA I-II, existió una FEVI mayor estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron el S.O.S siendo de 56.3 ± 11.3 vs 55.9 ± 12 en los pacientes que no presentaron el S.O.S renal. El puntaje de Thakar tuvo una mediana de 3 con RIQ 25-75% 2-4 en los diferentes subgrupos sin existir diferencia entre ellos.

Grafica 1. Distribución proporcional de la población de acuerdo a S.O.S renal

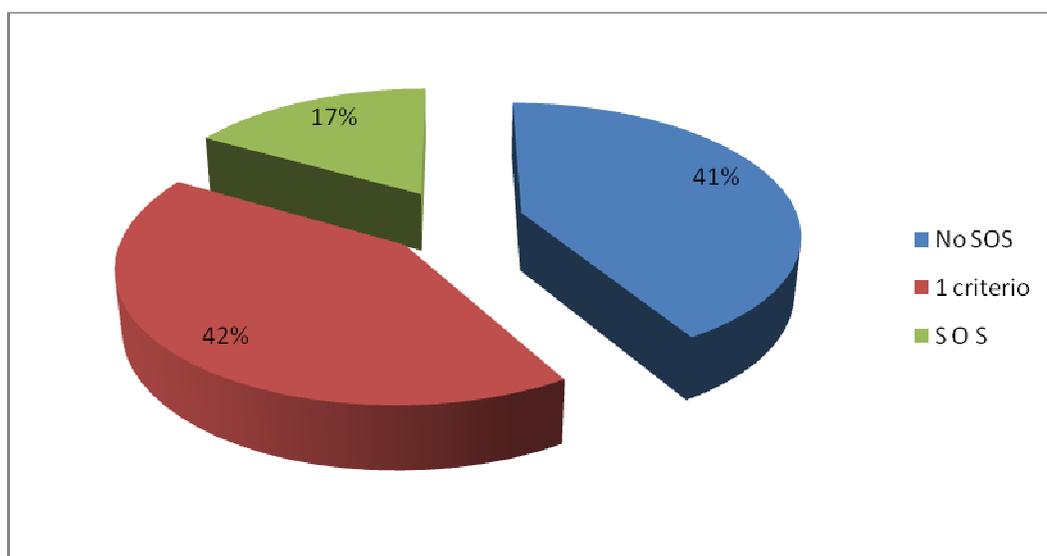


Tabla 1. Características basales prequirurgicas distribuidos de acuerdo al S.O.S.

	Total	No S.O.S	1 criterio	S.O.S	P
Edad (años)	53.5 ±14.8	52.6 ±16.1	53.6 ± 13.6	55.7± 13.8	NS
Masculino n (%)	200 (58)	91 (46)	82 (41)	27 (13)	0.09*
Diabetes Mellitus n(%)	73 (21)	30 (41.1)	35 (47.9)	8 (11)	NS

IMC (kg/m ²)	26.0 ±4	25.7 ± 4	26.1 ±3.8	26.4 ±4.5	NS
Hipertensión n (%)	125 (36)	51 (40.8)	56 (44.8)	18 (14.4)	NS
TAM (mmHg)	81.9 ±12.3	80.3 ±12.1	82.5 ± 12.5	84.1 ±11.7	NS
NYHA n(%)					
Clase I-II	301 (89.8)	126 (41.9)	123 (40.9)	52 (17.2)	NS
Clase III-IV	34 (10.2)	14 (41.2)	16 (47)	4 (11.8)	NS
FEVI basal (%)	56.3 ±10.7	55.9 ± 12	56.6 ±9.3	56.3 ±11.3	0.087*
Creatinina basal (mg/dl)	0.95 ±0.3	0.96 ±0.3	0.95 ± 0.29	0.94 ± 0.27	NS
CKD-EPI ml/min/1.73m ²	84.4±21.4	85.5 ±20.3	84.6 ±22	81.3 ±22.7	NS
Ácido Úrico (mg/dl)	6.3 ±1.8	6.2 ±1.9	6.3 ± 1.7	6.2 ± 1.6	NS
Hemoglobina (g/dl)	13.8 ± 2.0	14.1 ±1.8	13.8 ±1.9	13.1 ±2.3	NS
Score Thakar	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	NS

*significancia entre NO SOS y 1 criterio. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration , FEVI: fracción de expulsión ventricular izquierdo IMC: índice de masa corporal, NYHA: New york health association, TAM: tensión arterial media.

Como se muestra en la Tabla 2, en nuestro centro la cirugía más frecuente fue el recambio valvular en un 70%. De estas la principal intervención es la de válvula aortica con un 63%, aunque, el recambio tricúspide fue el que más estuvo relacionado con la presencia de cambios mínimos de la función/daño renal, un 55% presento 1 criterio positivo y un 28% presento el S.O.S ambos eventos estadísticamente significativo. Similar comportamiento presentaron la cirugía de revascularización y la cirugía multiválvula, no así la cirugía combinada y otro tipo de cirugía.

Tabla 2. Intervenciones quirúrgicas realizadas

		Total	No S.O.S	1 Criterio	S.O.S	P
Tipo de Cirugía						
Valvular	n(%)	243 (70)	90 (37)	102 (42)	52 (21.3)	0.001 [#]
<i>Mitral</i>	<i>n(%)</i>	54 (22)	17 (32)	25 (46)	12 (22)	0.047 [#]
<i>Aortica</i>	<i>n(%)</i>	153 (63)	66 (43)	57 (37)	30 (20)	
<i>Tricúspide</i>	<i>n(%)</i>	36 (15)	6 (17)	20 (55)	10 (28)	
2 o mas válvulas	n(%)	42 (17)	7 (17)	24 (58)	20 (25)	0.002 [#]
Combinada	n(%)	24 (10)	10 (41)	10 (42)	4 (17)	NS
Revascularización	n(%)	88 (25)	42 (48)	40 (46)	6 (7)	0.015 [#]
Otra cirugía *	n(%)	86 (25)	37 (43)	39 (45)	10 (12)	NS

significancia entre no SOS y SOS. *Otras cirugías: ventana pericardica, cierre de comunicacion interauricular o interventricular

Referente a las variables transquirúrgicas mostradas en la Tabla 3, los pacientes que presentaron el S.O.S renal tuvieron un mayor tiempo de CEC (132 min) pinzamiento (84min) sangrado quirúrgico (800ml) menor balance hídrico (718ml) todos ellos estadísticamente significativos.

Tabla 3. Variables Transquirúrgicas y su relación con S.O.S.

	Total	No S.O.S	1 criterio	S.O.S	P [#]
T. CEC (min, RIQ)	177 (90-151)	101 (81-133)	124 (97-160)	132 (93-182)	0.016
T. Pinzamiento (min, RIQ)	80 (58-109)	75 (52-95)	84 (64-112)	84 (61-117)	0.035
Sangrado (ml, RIQ)	740 (486-1020)	680 (450-912)	750 (509-1065)	800 (512-1190)	0.038
Balance líquidos (ml, RIQ)	786 (370-1659)	788 (370-1756)	814 (431-1524)	718 (138-1745)	0.01
Delta Hb (mg/dl)	6.3 ±3.2	6.7 ± 3.2	6.3 ±3.1	5.6 ± 3.5	NS
Delta TAM (mmHg)	27.2 ± 20.9	24.7 ± 19.4	27.4 ± 19.9	33 ± 25.9	NS

significancia entre NO SOS y SOS. RIQ: rango intercuartil 25-75, T. CEC: tiempo de circulación extracorpórea, Hb: hemoglobina TAM: tensión arterial media

Durante las primeras 96 hr postquirúrgicas 143 pacientes (41%) presentaron LRA definida por los criterios de AKIN, y 51(16%) pacientes presentaron LRA severa (definida como AKIN 2 o 3). El desarrollo de LRA y LRA severa fue mayor en los pacientes que presentaron 1 o más criterios de cambios mínimos de la función y/o daño renal en el posquirúrgico temprano, siendo estadísticamente significativo. De igual forma pacientes que presentaron el S.O.S renal tuvieron mayor estancia en UTI siendo de 4 (RIQ 25-75% de 3-7) días con significancia estadística. La mortalidad hospitalaria fue de 5% sin diferencia en los diferentes sub grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los desenlaces de acuerdo a S.O.S

	Total	NO S.O.S	1 criterio	S.O.S	P [#]
No LRA n (%)	204 (59)	94 (46)	86 (42)	24 (12)	
LRA n (%)	143 (41)	50 (35)	59 (41)	34 (24)	0.008
LRA severa n(%)	56 (16.1)	19 (34)	20 (36)	17 (30)	0.011

Estancia en UTI (días)	4 (3-5)	3 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-7)	<0.001
Mortalidad n(%)	17 (5)	7 (41)	6 (35)	4 (24)	NS

significancia entre No SOS y 1 criterio. LRA lesión renal aguda, LRA severa (AKIN 2 y 3), UTI: unidad de terapia intensiva .

La medición del desempeño del S.O.S renal y su componentes como prueba para predecir la presencia de LRA en las primeras 96hr. posquirúrgicas se reporta en la Tabla 5. Observando que el S.O.S presenta baja sensibilidad para LRA y LRA severa siendo de 24% y 30% respectivamente, pero buena especificidad de 88 y 87% respectivamente. Si bien su valor predictivo positivo (VVP+) es mejor para LRA (59%) que para LRA severa (29%) ambos son bajos. Mientras que el S.O.S renal cuenta con un buen valor predictivo negativo (VPN) de 87% para el desarrollo de LRA severa.

Tabla 5. Evaluación de prueba diagnóstica del S.O.S renal para LRA y LRA severa.

LRA	Se (IC 95%)	Es (IC 95%)	LR + (IC 95%)	LR- (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	OR (IC 95%) (no ajustado)
Criterio Creatinina	0.17 (0.11-0.23)	0.85 (0.8-0.9)	1.1 (0.68-1.8)	0.98 (0.89-10.8)	0.44 (0.31-0.57)	0.59 (0.54-0.65)	1.1 (0.62-2.01) <i>p 0.69</i>
Criterio Uresis	0.39 (0.31-0.47)	0.83 (0.78-0.88)	2.28 (1.59-3.29)	0.73 (0.63-0.85)	0.62 (0.52 - 0.72)	0.66 (0.6-0.72)	3.1 (1.89-5) <i>p 0.001</i>
Criterio albuminuria	0.36 (0.28-0.44)	0.66 (0.59-0.72)	1.05 (0.79-1.41)	0.97 (0.83-1.14)	0.42 (0.33-0.51)	0.6 (0.53-0.66)	1.06 (0.9-1.6) <i>p 0.7</i>
S.O.S	0.24 (0.17-0.31)	0.88 (0.84-0.93)	2.02 (1.25-3.26)	0.86 (0.78-0.96)	0.59 (0.46-0.71)	0.62 (0.57-0.68)	2.33 (1.31-4.1) <i>p 0.003</i>
LRA severa							
Criterio Creatinina	0.16 (0.06-0.26)	0.84 (0.8-0.88)	1.02 (0.53-0.96)	1 (0.88-1.13)	0.16 (0.07-0.26)	0.84 (0.8-0.88)	1.01 (0.46-2.2) <i>p 0.9</i>
Criterio Uresis	0.41 (0.28-0.54)	0.77 (0.72-0.81)	1.76 (1.21-2.56)	0.77 (0.61-0.97)	0.25 (0.16-0.34)	0.87 (0.83-0.91)	2.28 (1.25-4.15) <i>p 0.006</i>
Criterio albuminuria	0.45 (0.32-0.58)	0.67 (0.62-0.72)	1.35 (0.97-1.89)	0.83 (0.64-1.06)	0.21 (0.13-0.28)	0.86 (0.82-0.91)	1.63 (0.91-2.92) <i>p 0.09</i>
S.O.S	0.3 (0.18-0.42)	0.87 (0.83-0.9)	2.17 (1.32-3.56)	0.81 (0.68-0.97)	0.29 (0.18-0.41)	0.87 (0.83-0.9)	2.65 (1.37-5.1) <i>p 0.003</i>

En el análisis multivariado después de ajustar a variables clínicas determinadas por el análisis univariado y juicio clínico, el S.O.S renal predice significativamente (OR: 2.59 IC 95% 1.1-5.9) mayor riesgo de LRA, siendo aun mayor la asociación (OR: 4.23 IC 95% 1.3-13.5) para

pacientes con CKD-EPI $< 80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, de igual forma el S.O.S renal se asocia de manera significativa con mayor riesgo de LRA severa OR:2.9 (1.3-6.5 IC95%) aunque dicha asociación se pierde en pacientes con CKD-EPI basal $< 80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. por otro lado el CKD-EPI presenta un débil pero significativa asociación con una disminución de riesgo para desarrollar LRA y LRA severa independiente del modelo OR 0.96 (0.95-0.98 IC95%). Se observa además al analizar cada uno de los componentes del S.O.S renal de manera independiente solo el criterio de uresis se encuentra asociado de manera significativa a la aparición de LRA y LRA severa con un OR 2.81 (1.04-6.49 IC 95%) y OR 2.41 (1.17-4.98 IC 95%).

Tabla 6. Análisis multivariado para el desarrollo de LRA y LRA severa en las 96 hr. posquirúrgica.

LRA	No ajustado			Modelo 1	
	Odd Ratio (IC 95%)		<i>P</i>	Odd Ratio (IC95%)	<i>P</i>
	No S.O.S			1.11 (0.53-2.3)	NS
	Criterio Creatinina	1.1 (0.62-2.01)	NS	1.20 (0.45-7.63)	NS
	Criterio Uresis	3.1 (1.89-5)	0.001	2.81 (1.04-6.49)	0.001
	Criterio albuminuria	1.06 (0.9-1.6)	NS	0.73 (0.8-4.13)	NS
	S.O.S	2.33 (1.31-4.1)	0.003	2.59 (1.1-5.9)	0.024
LRA severa					
	No S.O.S			1.21 (0.58-2.4)	NS
	Criterio Creatinina	1.01 (0.46-2.2)	NS	2.10 (0.8-5.3)	NS
	Criterio Uresis	2.28 (1.25-4.15)	0.006	2.41 (1.17-4.98)	0.017
	Criterio albuminuria	1.63 (0.91-2.92)	NS	1.39 (0.7-2.76)	NS
	S.O.S	2.65 (1.37-5.1)	0.003	2.92 (1.3-6.5)	0.008

Modelo 1: ajustado para Edad, HAS, IMC, Ac. urico, FeVI, Thakar, CKD-EPI, T. CEC, T. pinz, Sangrado.

IX. DISCUSIÓN

Se realizó un análisis retrospectivo de nuestra corte de 347 pacientes para determinar si la presencia de cambios mínimos de marcadores de función y/o daño renal predice el desarrollo de LRA en las primeras 96hr posteriores a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

En el presente estudio el 41% presento LRA-CS en las primeras 96 hrs de la cirugía, porcentaje mayor a la incidencia reportada en otros estudios, lo cual puede estar en relación a la inclusión del ambos criterios de creatinina y uresis para establecer el diagnostico de LRA, así como a una mayor proporción de cirugías valvulares que difiere de otras cortes donde predomina la cirugía de revascularización (9, 12, 14). De los pacientes que presentaron LRA-CS el 24 % presentó S.O.S renal mientras que un 41 % presentó un solo criterio de manera aislada. De igual forma en nuestra corte un 16.1% presento LRA-CS severa siendo mayor que la reportada en las series publicadas, pudiendo explicarse por los criterios de conexión temprana a terapia de remplazo renal en nuestra institución (11). En este grupo de pacientes un 30% y un 36% presento S.O.S renal y un criterio de manera aislada respectivamente.

Nuestros datos indican que los cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S) durante el periodo postoperatorio temprano son útiles como herramienta para predecir la aparición de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva. Este es el primer estudio que reporta la combinación de cambios mínimos en biomarcadores de función y/o daño renal para la predicción de LRA-CS, ya que estudios previos habían abordado la utilidad de dichos biomarcadores de manera aislada.

Ho y cols, en 345 pacientes sometidos a cirugía cardiaca examinaron si un aumento >10% de la creatinina sérica en el periodo postquirúrgico inmediato se asociaba a LRA-CS demostrando que

los pacientes que presentan un incremento $>10\%$ de los niveles de CrS basal dentro de las primeras 6hrs posquirugicas tiene un riesgo de 6.38 (2.73-17.2 IC 95%) para el desarrollo de LRA-CS en las primeras 96hs, cuando los comparan con aquellos pacientes que presentan un incremento $< 10\%$. Esto sugiere que dado el bajo costo de la medición de CrS, la medición postquirugica inmediata debe ser incorporada en la predicción de LRA-CS.(40)

En dicha cohorte solo un 7.5% de los pacientes presento elevación de creatinina (40), en cambio el 25% de los pacientes de nuestra cohorte tuvieron un incremento de más de 0.1mg/dl en el periodo posquirúrgico temprano, que si bien nosotros no reportamos el cambio de la creatinina en términos porcentuales, un cambio absoluto de 0.1mg/dl sobre la CrS basal media que fue de 0.95mg/dl corresponde a un incremento del 10.5%, dicho mostró un sensibilidad de 17% y especificidad de 84% para el desarrollo de LRA-CS, confiere un discreto riesgo de 1.1 (0.6-2.01 IC 95%) no significativo, teniendo un rendimiento más bajo para predecir LRA severa.

Un 75% de nuestra cohorte no presento incremento de la creatinina en el posquirúrgico temprano, incluso un 64% de ellos presento una disminución de más de 0.1mg/dl de creatinina comparada con la basal, hallazgos similares a los reportados en otras cohortes antes citadas. Por ejemplo Ho y cols., reportaron que el 52% de los pacientes presento una disminución de más del 10% de la creatinina sérica inmediatamente posterior a la cirugía, y Lassnigg y cols., en una cohorte de 3123 pacientes un 57% presentaron una disminución de 0.1mg/dl o mayor en las primeras 48hr posquirúrgicas. En ambas cohortes dicha disminución de la creatinina sérica estuvo relacionada de manera significativa con una disminución del desarrollo de LRA-CS y de la mortalidad hospitalaria (21, 40, 47). Esto sugiere que la disminución de la creatinina sérica refleja hemodilución, por lo que la ausencia de dicha disminucion pudiera reflejar una

disminución del aclaramiento renal y/o aumento en la producción de creatinina, sin embargo resulta difícil determinar si este aumento es consecuencia de disminución en la perfusión renal (21).

Respecto al criterio del volumen urinario, además de ser una medida fácil de obtener y sin costo, la evidencia apoya a que la inclusión del volumen urinario en los criterios diagnósticos de LRA aumenta la sensibilidad para la identificación de pacientes con LRA (2, 48, 49). Debido a esto el VU actualmente forma parte de la definición de AKIN para LRA, en esta se consideran oliguria a la presencia de un volumen urinario de 0.5ml/kg/hr durante al menos 6 hrs (2). Aunque en fechas recientes dentro del nuevo concepto de angina renal se han sugerido duraciones menores en pacientes de riesgo pueden fungir como una alarma clínica para el desarrollo de LRA, sugiriendo un valor de 0.5ml/kg/hr durante 3hrs en pacientes de alto riesgo (incluidos en ellos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca) como un marcador sensible de disfunción renal. Sin embargo los estudios hasta la fecha publicados, sin embargo son de pacientes hospitalizados en terapia intensiva, y no están enfocados a pacientes sometidos a cirugía cardíaca (30, 50). Ya que se sabe que el estado de hidratación, el estado hemodinámico, y el uso de diurético tienen influencia en el volumen urinario(51, 52). Consideramos que el uso de este corte de 0.5ml/kg/hr conducirá a la detección de alteración en la función renal en una etapa avanzada de la misma en las que las intervenciones terapéuticas tal vez tuviesen menor impacto. Mellroy en su estudio para establecer el impacto del uso de la definición de oliguria en la incidencia de LRA en pacientes llevados a cirugía cardíaca, evaluó 311 pacientes encontrando que el uso de dicho criterio aumenta la incidencia de LRA a 56%, comparada con una incidencia de 17% utilizando solo el criterio de creatinina, pero sin tener asociación con el tiempo de estancia, necesidad de terapia de sustitución renal ni mortalidad. En dicho estudio el volumen urinario promedio fue

de 1.6ml/kg durante la primera hora, disminuyendo a 1ml/kg/hr de manera estable durante alrededor de 10hr , lo cual se atribuyen al estado de sobre hidratación, a el uso rutinario de diuréticos como manitol y/o diurético de asa durante el procedimiento, así como la sobre activación neurohumoral asociado al uso de CEC, caracterizado por niveles alterados de péptido natriurético aurículas, urodilatin, antidiuretica y aldosterona (48, 53). Considerando el balance positivo al egresar de quirófano en nuestros pacientes sometidos a cirugía cardiaca, mostramos que este es de 786 (RIQ 25-75% de 370-1659) ml y la alta frecuencia reportada del uso de diurético osmótico y/o de asa en el periodo trasoperatorio en nuestro instituto, es de esperarse volúmenes urinarios elevados al menos durante las primeras horas posterior a la cirugía. Por estas razones sugerimos un cohorte de volumen urinario de 0.5-1.5ml/kg/hr. como marcador temprano de alteración de la función renal en el periodo posquirúrgico temprano. En nuestra corte 228 pacientes (65%) presentaron un VU mayor a 1.5ml/kg/hr. mientras que el 91pacientes (26%) cumplió con el criterio definido de VU para S.O.S renal, teniendo una sensibilidad y especificidad para LRA de 39% y 83% respectivamente, mientras que para LRA severa de 41% y 77% respectivamente, con un OR significativo de 3.1 (1.89-5) y de 2.28 (1.25-4.15) para LRA y LRA severa respectivamente.

El otro componente del S.O.S renal fue la albuminuria que se presento en 121 pacientes de nuestra cohorte. La albuminuria es reconocida desde hace tiempo como un marcador de daño renal crónico y actualmente se acepta como un factor de riesgo para el desarrollo de LRA (54). En el contexto de cirugía cardiaca el mecanismo propuesto de esta relación, es en el sentido de que la presencia de albuminuria pudiera identificar a pacientes con enfermedad renal no diagnostica o con baja reserva renal, haciéndolos más susceptibles a presentar LRA. Huang y

cols., mostraron que la presencia de proteinuria prequirurgica (definida por tira reactiva) es un factor de riesgo independiente para LRA en pacientes sometidos a cirugía de revascularización (45). Mientras que la aparición posquirúrgica pudiera representar una manifestación de daño al parénquima renal previo a la elevación de creatinina o disminución de volúmenes urinarios. En estudios animales existe aparición de albuminuria en las primeras 4hrs de un daño al parénquima renal, pero no después de cambios hemodinámicos (55). Recientemente Molnar y cols., en un estudio de 1198 pacientes de alto riesgo para LRA sometidos a cirugía cardiaca realizaron un análisis secundario con el fin de determinar si la albuminuria en las primeras 6hr posteriores a cirugía cardiaca se relacionaban con el riesgo de LRA. En dicho estudio los niveles de albuminuria (reportada como concentración total, y mediante tira reactiva) en las primeras 6 hrs posquirúrgicas aumentan el riesgo de LRA-CS. Al añadir albuminuria a su modelo clínico mejoró el desempeño de este para predecir el riesgo de LRA-CS (AUC 0.81), siendo mejor que los otros biomarcadores como IL-18 y NGAL urinario y plasmático más su modelo clínico, que presentaron un AUC de 0.76, 0.73, y 0.75 respectivamente (46). En nuestro estudio el 35% presentó el criterio de microalbuminuria, el cual al ser analizado de manera independiente mostró una sensibilidad de 45% y especificidad de 67% para el desarrollo de LRA severa. En el análisis multivariado confiere un discreto riesgo de 1.39 (0.7-2.76 IC 95%) para LRA severa, sin ser significativo, teniendo un rendimiento más bajo para predecir LRA no severa.

Nuestros datos indican que los cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (S.O.S), durante el periodo postoperatorio temprano son útiles como herramienta para predecir la aparición de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva. En el análisis multivariado al analizar cada uno de los componentes del S.O.S renal de manera independiente

solo el criterio de VU se encuentra asociado de manera significativa a la aparición de LRA y LRA severa con un riesgo de 2.81 (1.04-6.49 IC 95%) y 2.41 (1.17-4.98 IC 95%) respectivamente, el cual aumenta al cumplir los criterios de S.O.S renal, con un riesgo de 2.59 (1.1-5.9) para LRA, y un riesgo de 2.92 (1.35-6.5) para LRA severa. En el subgrupo de pacientes con CKD-EPI menor a $80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ la presencia de S.O.S renal confiere un riesgo de 4.23 (1.3-13.5) para LRA, que se pierde para LRA severa. Esto puede estar asociado a que pacientes con función renal deteriorada requieren de eventos agresores de menor magnitud para presentar estos cambios mínimos en los biomarcadores, y probablemente los pacientes con función renal conservada requirieren agresiones más severas para la aparición de cambios en los biomarcadores por tanto un mayor riesgo de desarrollo de LRA. En el análisis como prueba diagnóstica el S.O.S renal presenta una sensibilidad de 20% y una especificidad de 88% para predecir el desarrollo de LRA. Así como una sensibilidad y especificidad de 30% y 87% respectivamente para predecir LRA severa, para dicho desenlace además presenta un valor predictivo negativo de 87%, lo que puede significar que la ausencia del mismo en el posquirúrgico temprano harían menos probable la aparición de LRA-CS, aunque sin descartarlo del todo ya que un 13% de los pacientes que no cumplieron con los criterios del S.O.S renal desarrollaron LRA-CS en las siguientes 96hr.

X. CONCLUSIONES

Nosotros encontramos que el uso del S.O.S renal en el periodo posquirúrgico temprano pudiera mejorar la predicción de LRA. Es de relevancia mencionar que los componentes del S.O.S renal son de bajo costo, de fácil medición y disponibles. Nosotros sugerimos que la medición de creatinina sérica, de microalbuminuria (mediante tira reactiva) y el volumen urinario en el periodo posquirúrgico debería incluirse a modelos de predicción de LRA en el contexto de cirugía cardiaca.

Es probable que incluyendo factores de riesgo prequirúrgicos (como el CKD-EPI), tranquirúrgicos (como T. CEC) y datos posquirúrgicos tempranos (S.O.S renal) podamos identificar de mejor manera a pacientes sometidos a cirugía cardiaca que presentaran LRA. Esto permitirá llevar a cabo maniobras preventivas y/o terapéuticas más efectivas, así como la optimización del uso recursos humanos y económicos.

XI. LIMITANTES

Dentro de las limitantes del estudio se encuentra el haberse realizado en un solo centro, por lo que los datos no pueden extrapolarse a otras poblaciones, además la naturaleza retrospectiva del estudio impide el control de muchas de las variables de estudio. La definición de la variable de volumen urinario se realizo de manera empírica bajo el razonamiento y experiencia clínica de los investigadores. Además nuestros resultados no fueron validos en una cohorte independiente. Finalmente se analizaron solo pacientes sometidos a cirugía cardiaca de manera electiva, por lo que nuestros datos no son generalizables a pacientes sometidos a cirugía cardiaca de urgencias.

XII. REFERENCIAS

1. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):179-84.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. 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. *Critical care*. 2004;8(4):R204-12.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
4. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *Journal of critical care*. 2013;28(4):389-96.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(7):813-8.
6. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(1):19-32.
7. Sampaio MC, Maximo CA, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, Bianco AC, et al. Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101(1):18-25.
8. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14(5):1158-62.
9. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney international*. 2005;67(3):1112-9.
10. Moguel-Gonzalez B, Wasung-de-Lay M, Tella-Vega P, Riquelme-Mc-Loughlin C, Villa AR, Madero M, et al. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2013;65(6):467-75.
11. Flores-Gama C, Merino M, Baranda F, Cruz DN, Ronco C, Vazquez-Rangel A. The impact of integrating nephrologists into the postoperative cardiac intensive care unit: a cohort study. *Cardiorenal medicine*. 2013;3(1):79-88.
12. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95(4):878-84.
13. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(1):162-8.
14. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004;18(4):442-5.
15. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource

utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine*. 1998;128(3):194-203.

16. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Critical care medicine*. 2002;30(7):1495-8.

17. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1976;71(3):323-33.

18. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS. Renal failure after open heart surgery. *Annals of internal medicine*. 1976;84(6):677-82.

19. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international Supplement*. 1998;66:S16-24.

20. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9 Suppl 4:179-82.

21. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(6):1597-605.

22. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *American heart journal*. 2004;148(3):430-8.

23. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119(18):2444-53.

24. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney international*. 2011;79(12):1361-9.

25. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(5):712-20.

26. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of nephrology*. 2013;26(1):32-40.

27. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014;18(5):637-45.

28. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2011;114(4):964-70.

29. Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury--what can we anticipate? *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4(3):154-65.

30. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):943-9.

31. Goldstein SL. Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC medicine*. 2011;9:135.

32. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(2):584-91.

33. Gude D, Jha R. Acute kidney injury following cardiac surgery. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2012;15(4):279-86.
34. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(1):67-75.
35. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(1):337-47.
36. Kiers HD, van den Boogaard M, Schoenmakers MC, van der Hoeven JG, van Swieten HA, Heemskerk S, et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(2):345-51.
37. Heise D, Sundermann D, Braeuer A, Quintel M. Validation of a clinical score to determine the risk of acute renal failure after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(3):710-6.
38. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(21):2208-16; quiz
39. Flores-Gama C. Evaluacion del desempeño de puntajes de riesgo para terapia de soporte renal en pacientes sometidos a cirugia cardiaca. Tesis para Titulo de Maestria en Ciencias 2014:1-44.
40. Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson PW, Rush DN, Sood MM, et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(2):196-201.
41. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(9):1748-57.
42. Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(6):1034-42.
43. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(2):254-73.
44. Liangos O, Addabbo F, Tighiouart H, Goligorsky M, Jaber BL. Exploration of disease mechanism in acute kidney injury using a multiplex bead array assay: a nested case-control pilot study. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2010;15(5):436-45.
45. Huang TM, Wu VC, Young GH, Lin YF, Shiao CC, Wu PC, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(1):156-63.
46. Molnar AO, Parikh CR, Sint K, Coca SG, Koyner J, Patel UD, et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(11):1749-60.
47. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney international*. 2009;76(8):885-92.
48. McIlroy DR, Argenziano M, Farkas D, Umann T, Sladen RN. Incorporating oliguria into the diagnostic criteria for acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: impact on incidence and outcomes. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(6):1145-52.
49. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(2):542-6.

50. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ, Chawla LS, et al. Derivation of Urine Output Thresholds That Identify a Very High Risk of AKI in Patients with Septic Shock. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(7):1168-74.
51. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(2):509-15.
52. Wilson WC, Aronson S. Oliguria. A sign of renal success or impending renal failure? *Anesthesiology clinics of North America*. 2001;19(4):841-83.
53. Sehested J, Wacker B, Forssmann WG, Schmitzer E. Natriuresis after cardiopulmonary bypass: relationship to urodilatin, atrial natriuretic factor, antidiuretic hormone, and aldosterone. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;114(4):666-71.
54. Hsu RK, Hsu CY. Proteinuria and reduced glomerular filtration rate as risk factors for acute kidney injury. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(3):211-7.
55. Ware LB, Johnson AC, Zager RA. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2011;300(3):F628-38.