



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
“DR. IGNACIO CHAVEZ”**

**TESIS DE POSGRADO:  
LESION RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGIA CARDIACA:  
IDENTIFICACION DE DIFERENTES GRADOS DE DETERIORO  
DE LA FUNCION RENAL EN EL POSOPERATORIO CON  
ANALISIS DE ARBOL DE CLASIFICACION**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA  
PRESENTA  
DR. MARCELINO JARQUIN VASQUEZ**

**TUTOR DE TESIS  
DR. FRANCISCO EUGENIO RODRIGUEZ  
CASTELLANOS**



CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



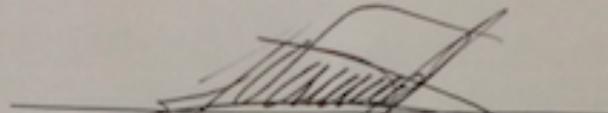
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

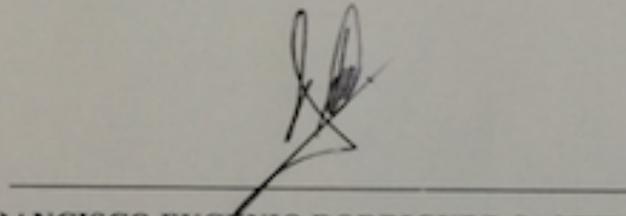
AUTORIZACIÓN DE TESIS



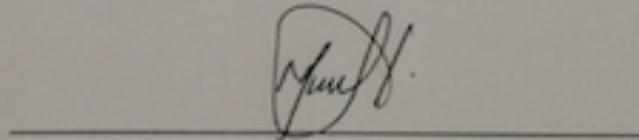
DR. JUAN VERDEJO PARÍS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA



DR. FRANCISCO EUGENIO RODRIGUEZ CASTELLANOS  
TUTOR DE TESIS



DR. MARCELINO JARQUIN VASQUEZ  
TESISTA

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros.

A mi familia.

A los pacientes.

## CONTENIDO

MARCO TEORICO.....	Página 5
JUSTIFICACION.....	Página 20
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	Página 21
HIPOTESIS.....	Página 22
OBJETIVOS.....	Página 23
MATERIAL Y METODOS.....	Página 24
DEFINICION DE VARIABLES.....	Página 26
ANALISIS ESTADISTICO.....	Página 27
RESULTADOS.....	Página 28
DISCUSION.....	Página 38
CONCLUSIONES.....	Página 41
LIMITANTES DEL ESTUDIO.....	Página 42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	Página 43

## MARCO TEORICO

### INTRODUCCION

La cirugía cardiaca, incluyendo revascularización coronaria y cirugía para enfermedad valvular, representa uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes, con cerca de 2 millones de operaciones realizadas por año a nivel mundial. La lesión renal aguda (LRA) es una complicación común de cirugía cardiorádica y tiene implicaciones en sobrevivencia a corto y largo plazo, es la segunda causa más común de LRA en unidad de cuidados intensivos. En series modernas, la incidencia de LRA con necesidad de diálisis es aproximadamente 2%. La LRA asociada a cirugía cardiaca se caracteriza por un abrupto deterioro en la función renal después de una cirugía cardíaca, como lo demuestra una reducción en la tasa de filtración glomerular. La LRA asociada a cirugía cardiaca se caracteriza por un abrupto deterioro en la función renal después de una cirugía cardíaca, como lo demuestra una reducción en la tasa de filtración glomerular. Es importante destacar que este deterioro no se puede detectar en las primeras 24-48 h utilizando la monitorización convencional de niveles de creatinina sérica debido a los efectos dilucionales del cebado de la bomba de bypass cardiopulmonar. Actualmente, no hay tratamientos activos para LRA, y por lo tanto, la atención de los clínicos está dirigida hacia prevención y manejo de factores de riesgo. El conocimiento profundo de los factores de riesgo y patogénesis para LRA permite a los clínicos alguna guía para la prevención y manejo de LRA (1).

### DEFINICION DE LRA A CIRUGIA CARDIACA

Las primeras definiciones de LRA se basaron en grandes incrementos de 1,5 a 2 veces en Creatinina sérica. Se han desarrollado umbrales de creatinina más bajos para definir más rigurosamente la LRA, lo que nos permite desarrollar mejores estrategias para reconocer y tratar la lesión aguda. Las definiciones tradicionales de LRA han sido menos sensibles a la magnitud de la lesión renal que puede ser detectada por pequeñas elevaciones en creatinina sérica, como las utilizadas por la AKIN (Aguda Kidney Injury Network) y RIFLE (riesgo, lesión, fracaso, pérdida, ESRD ). Estos dos criterios de consenso han sido comparados y los criterios AKIN y RIFLE son predictores precisos y tempranos de la mortalidad.

Posteriormente, el grupo de trabajo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) desarrolló guías de práctica clínica para LRA basadas en las clasificaciones AKIN y RIFLE. Actualmente, los niveles de creatinina son el marcador más útil para la detección de la LRA. Las definiciones más recientes con niveles más bajos de creatinina sérica que definen LRA han proporcionado más información relacionada con el inicio, la gravedad y la duración de LRA (2).

## EPIDEMIOLOGIA

Antes del desarrollo de los criterios de RIFLE y AKI Network para LRA, no había estandarización de la definición de lesión renal. Esto hacía difícil las comparaciones entre centros así como la realización de ensayos clínicos. En base a estas definiciones estandarizadas de LRA la ocurrencia de cualquier disminución de función renal es aproximadamente 17-49% (Risk de RIFLE o estadio I de AKIN). Los criterios más recientes de Kidney Disease Improving Global Outcomes para LRA reconcilia las diferencias entre RIFLE y AKIN y parece ser válida para cirugía cardíaca (3). En series modernas de pacientes la necesidad de terapia de reemplazo renal oscila entre 2-6%.

Diagnóstico con Biomarcadores. Los niveles séricos de creatinina se elevan 24 a 72 horas después de la lesión renal, por lo cual se limita la aplicación de maniobras terapéuticas en estadios tempranos cuando pueden ser de más beneficio. En respuesta algunos biomarcadores plasmáticos y urinarios se han desarrollado para diagnosticar LRA y también para estratificar mejor a los pacientes. Estas incluyen neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), IL-18, cistatina C, Kidney injury molecule-1, y otras. En el estudio Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI, la cistatina C preoperatoria predijo mejor que la creatinina sérica el riesgo de LRA posterior a cirugía, y albuminuria preoperatoria así como péptido natriurético cerebral fueron también predictivos de LRA postoperatoria (4). Por otro lado, IL-18 urinaria y NGAL plasmático postoperatorio se elevaron dentro de 6 horas después de admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI), y estas elevaciones estuvieron fuertemente asociadas con LRA (AKIN II o III) (5). Además, la elevación de estos biomarcadores fue predictiva de LRA progresiva y mortalidad en el futuro (incluso hasta 3

años después de la cirugía). El uso de biomarcadores para estratificar el riesgo y diagnóstico temprano de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca requiere integración adicional dentro de los algoritmos de cuidado para evaluar mejor su uso en mejorar desenlaces clínicos.

En adultos sometidos a cirugía cardíaca, el desarrollo de LRA se asocia con estancia en UCI y hospitalaria prolongada y un aumento de riesgo de muerte. LRA en el periodo perioperatorio se asocia con mayor riesgo de desarrollar ERC subsecuente. Para aquellos que desarrollaron necesidad de hemodiálisis, 64% requerirá diálisis permanentemente y hasta el 90% va a morir dentro de un año (6). Las razones para este aumento en la mortalidad no están completamente aclaradas, pero al parecer un aumento en la incidencia de infección es un contribuyente mayor. Cabe destacar que los valores predictivos de los criterios RIFLE y AKIN para la mortalidad después de cirugía cardíaca son similares.

#### PATOGENESIS DE LA LRA ASOCIADA A CIRUGIA CARDIACA

La patogénesis de LRA es compleja, su comprensión se complica por las dificultades asociadas para la adquisición de datos renales en tiempo real en humanos. Las biopsias renales son invasivas, y no hay medios convenientes y confiables de medir el flujo sanguíneo en tiempo real. Los estudios histopatológicos son, por lo tanto, limitados a modelos animales o análisis postmortem en humanos.

Los factores que se han relacionado con el desarrollo de LRA incluyen exposición a toxinas exógenas (fármacos) y endógenas (pigmentos de hem), lesión por isquemia-reperfusión, embolización, alteraciones hemodinámicas, activación neurohormonal, factores metabólicos, inflamación, y estrés oxidativo. Estos factores interactúan unos con otros en diferentes momentos a lo largo del continuum de cirugía cardíaca y recuperación, haciendo que las contribuciones individuales sea difíciles de elucidar.

Nefrotoxinas. Los pacientes que se someten a una cirugía cardíaca están expuestos a múltiples fármacos potencialmente nefrotóxicos. Incluyendo antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (aunque hay algunos datos retrospectivos que sugieren un efecto protector), antagonistas de receptores de

angiotensina, y medios de contraste intravenoso. Los AINEs afectan la autorregulación de flujo sanguíneo renal, y el uso de medios de contraste intravenoso antes de la cirugía cardíaca han mostrado aumento del riesgo de LRA perioperatoria. Curiosamente, el uso preoperatorio de dosis bajas de aspirina (<325mg diario) parece estar asociado con una reducción en la incidencia de eventos cardíacos mayores adversos y disfunción renal (7), esta paradoja puede explicarse por el efecto benéfico de inhibición plaquetaria prolongada que superando el daño de la autorregulación afectada. El efecto de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina sobre la función renal en pacientes que se someten a cirugía cardíaca no está completamente comprendido y es controversial, con estudios que muestran beneficio y daño (8).

Hipoxia regional. Muchos pacientes que se someten a cirugía cardíaca experimentan uno o más episodios de hipotensión preoperatoria. Esto puede conducir a lesión endotelial, la respuesta a lo cual es liberación local de endotelina, angiotensina II, y catecolaminas, todo lo cual lleva a vasoconstricción y puede exacerbar isquemia. Los modelos animales sugieren que la isquemia renal produce activación de NF- $\kappa$ B (un factor de transcripción para TNF), sugiriendo que un componente inflamatorio de la respuesta a hipoxia.

Los émbolos ateroscleróticos exacerban el suministro inadecuado de oxígeno y son particularmente problemáticos durante la canulación aórtica y la manipulación de la abrazadera aórtica. Puede haber una relación entre la carga embólica detectada por Doppler transcraneal y la disfunción renal postoperatoria (9). La enfermedad ateroembólica puede ser particularmente problemática en pacientes de edad avanzada.

Además, en el período intraoperatorio inmediato, una combinación de alteraciones simultáneas en la vasoreactividad renal y la presión de perfusión puede producir hipoxia regional. La banda interna de la médula renal, que tiene altas exigencias metabólicas y una PaO<sub>2</sub> normal de 10-20 mmHg, es particularmente susceptible. Se cree que este proceso perjudicial conduce a un estado inflamatorio en el cual las células inflamatorias se adhieren al endotelio capilar peritubular, causando congestión medular y una reducción adicional en el suministro de oxígeno.

Trauma mecánico de sangre. Debido a los traumatismos mecánicos causados por el bombeo de sangre, la turbulencia del oxigenador, la succión cardiotorácica y uso de ahorrador de células; el bypass cardiopulmonar se asocia con hemólisis y generación de hemoglobina libre y hierro, todos los cuales contribuyen a la producción de estrés oxidativo y lesión renal (10). Específicamente, la hemoglobina sometida a peróxido de hidrógeno o superóxido puede liberar hierro libre en la circulación, que luego participa en reacciones bioquímicas, dando como resultado formación de hidroxilo y daño tisular.

Inflamación. El bypass cardiopulmonar da como resultado la producción de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se cree que es desencadenado por el contacto entre la sangre y las superficies artificiales del circuito de circulación extracorpórea (CEC) (11). La activación de neutrófilos, plaquetas, endotelio vascular y factor XII conduce a la producción de radicales libres, citocinas, quimiocinas, proteasas, y aumento de adhesión plaquetaria, así como la activación del sistema de coagulación intrínseca, el sistema de calicreína y fibrinólisis. La lesión renal y la subsiguiente reducción de la filtración glomerular parecen reducir la capacidad del cuerpo para eliminar los marcadores inflamatorios (por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ). No se conoce la contribución exacta de esta sobre-regulación inflamatoria a la lesión renal en humanos sometidos a bypass cardiopulmonar; sin embargo, sobre la base de datos de animales, que muestran claramente un componente inflamatorio de la lesión renal, se supone que es sustancial (12).

#### VARIABLES PERIOPERATORIAS RELACIONADAS CON LA LRA

Factores de riesgo preoperatorios. Los factores de riesgo demográficos preoperatorios que se han asociado con el desarrollo de LRA después de una cirugía cardíaca incluyen enfermedad renal preexistente, disminución de la función ventricular izquierda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, edad avanzada y género femenino. Además, la cirugía cardíaca previa y la cirugía de emergencia se han asociado con un mayor riesgo de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Algunos de estos factores de riesgo se han combinado para desarrollar sistemas de puntuación capaces de predecir la probabilidad de LRA después de

la cirugía cardíaca (13). El uso de estos sistemas se basa en la capacidad de modificar el riesgo de LRA con cirugía cardíaca.

Administración de contraste intravenoso. Los pacientes que se presentan para cirugía cardíaca a menudo han recibido contraste intravenoso antes de su operación. El uso de contraste intravenoso antes de la cirugía cardíaca parece aumentar la incidencia de LRA y ha llevado a algunos a recomendar retrasar la cirugía durante un período de tiempo después de la administración del contraste (14).

Estado hemodinámico. Aunque el uso inotrópico y la inestabilidad hemodinámica postoperatoria son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la LRA después de la cirugía cardíaca, no existen ensayos controlados prospectivos, aleatorizados que sugieran una presión arterial media óptima o el uso de agentes farmacológicos vasoactivos específicos en esta población de pacientes.

Selección de vasopresores. Los agentes vasopresores tienen efectos variables sobre el flujo sanguíneo renal, la TFG y los resultados renales. Estudios en animales sugieren que los  $\alpha_1$ -agonistas (por ejemplo, metoxamina y fenilefrina) reducen la producción de orina y el flujo sanguíneo renal. Los estudios en animales también sugieren que, en el rango de 5-20 mcg/kg por minuto, la dopamina aumenta el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. Existen tres subtipos de receptores de vasopresina: V1a, V1b y V2. La activación de los receptores V1a (V1) conduce a la contracción del músculo liso vascular en la vasculatura arterial y venosa. La activación de los receptores V2, presentes sólo en los riñones, lleva a la incorporación de aquaporinas en los túbulos distales y en los conductos colectores, aumentando así la retención de agua libre por los riñones. Se ha demostrado que las dosis bajas de vasopresina producen una diuresis en los seres humanos, probablemente debido a la vasoconstricción arteriolar eferente. A dosis más altas, la vasopresina puede producir vasoconstricción aferente renal y eventualmente disminución de la producción de orina, probablemente debido a una combinación de reducciones mediadas por V1 en el flujo sanguíneo renal y retención de agua libre mediada por V2.

Debido a estas diferencias mecanicistas, algunos investigadores han postulado que el uso preferencial de un agonista de vasopresina (o un agonista b mixto) sobre un agonista a puro podría mejorar la función renal. En pacientes con shock séptico, la sustitución de noradrenalina por fenilefrina conduce a una disminución de la depuración de creatinina ya un aumento del lactato arterial. Un pequeño ensayo que comparó la fenilefrina con la norepinefrina como terapia de vasopresor de primera línea reveló una tendencia hacia una mayor producción de orina en el grupo de norepinefrina (15). El estudio Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in patients with Septic Shock trial, el cual aleatorizó pacientes con sepsis ya en dosis altas de norepinefrina (0.5 mcg/kg por minuto) a norepinefrina o vasopresina adicionales, encontró una ligera tendencia hacia la disminución de disfunción renal en el grupo vasopresina (16). Dado estos hallazgos, es razonable usar norepinefrina o vasopresina para soporte hemodinámico en la cirugía cardíaca del paciente.

Selección de líquidos intravenosos. La elección de líquidos intravenosos puede afectar los resultados renales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Tradicionalmente, los cirujanos cardíacos y los anestesiólogos han sido atraídos a coloides debido a su capacidad percibida de permanecer intravascular ante la inflamación sistémica y la disfunción endotelial. Desafortunadamente, gran parte de los datos sobre los coloides en la cirugía cardíaca se ha retraído. Por lo tanto, el médico que cuida a los pacientes que se someten a cirugía cardíaca se basará parcialmente en los datos de otras poblaciones de pacientes al tomar decisiones de manejo de líquidos.

El ensayo Saline versus Albumin Fluid Evaluation, que comparó la albúmina con solución salina normal en pacientes que estaban gravemente enfermos, no encontró diferencias en la mortalidad, no se informaron los resultados renales (17). El ensayo Crystalloid Hydroxy-Ethyl Starch Trial aleatorizó a pacientes que estaban gravemente enfermos a solución salina normal y HES y encontró una mayor incidencia de lesión renal, así como un aumento en la necesidad de diálisis en el grupo HES, aunque no hubo diferencias en la mortalidad (18). El ensayo Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial comparó el acetato de Ringer con HES en pacientes con sepsis grave y encontró un mayor riesgo de diálisis en el grupo HES (19). El estudio Therapy in the Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill aleatorizó pacientes que estaban gravemente enfermos a cristaloides

(solución salina normal, solución salina hipertónica o Ringer lactato) o coloides (gelatina, dextranos, HES o albúmina) y no encontró Diferencia en la mortalidad a 28 días o la necesidad de diálisis (20).

Sobre la base de múltiples estudios grandes controlados aleatorizados que muestran peores resultados renales en los pacientes que estaban gravemente enfermos y recibieron HES y la falta de cualquier beneficio para el uso de cualquier coloide, se podría aconsejar evitar el uso de HES, y recomendar uso de soluciones cristaloides en pacientes que se someterán a cirugía cardíaca, con el conocimiento de que esta población no ha sido adecuadamente estudiada.

Circulación extracorpórea. Existe una asociación entre el uso de bypass cardiopulmonar y el desarrollo de LRA, incrementando aun mas la incidencia de LRA con procedimientos quirúrgicos combinados (reemplazo valvular y bypass coronario) y tiempo prolongado de circulación extracorpórea. No se conoce la presión de perfusión ni tasas de flujo optimas en humanos sometidos a bypass cardiopulmonar, y la mayor presión de perfusión elevada así como el flujo pulsátil no han logrado mejorar la función renal postoperatoria. En los animales, el flujo sanguíneo renal parece disminuir durante el bypass cardiopulmonar, aunque hay un período estable de autorregulación. El flujo sanguíneo renal máximo en el bypass cardiopulmonar es aproximadamente 55% del flujo prebypass (21). La existencia de ERC así como la hipertensión crónica pueden afectar a la presión arterial media ideal, ya que la lesión renal parece estar acompañada de una pérdida de autorregulación. Se ha sugerido que la cirugía de bypass coronario fuera de bomba (OPCAB) reduce la incidencia de la LRA perioperatoria; sin embargo, este hallazgo no es universal. En el estudio The Coronary Artery Bypass Grafting Surgery Off- or On-pump Revascularisation Study aleatorizó a 4752 pacientes a bypass coronario con y sin bypass cardiopulmonar, no mostró diferencias en sobrevivida o cualquier otro resultado clínico significativo, incluyendo insuficiencia renal nueva con necesidad de diálisis (22). Es difícil explicar el fracaso de la cirugía cardíaca sin bypass cardiopulmonar para reducir las tasas de LRA, sobre todo teniendo en cuenta el claro efecto del bypass cardiopulmonar sobre la inducción de marcadores inflamatorios. Una hipótesis es que el aumento de la inestabilidad hemodinámica que se produce anula los beneficios de evitar el bypass cardiopulmonar.

Transfusión perioperatoria de concentrados eritrocitarios. Se ha reportado relación entre hematocrito bajo y falla de gasto cardíaco bajo, durante cirugía cardíaca, pero no se ha podido evitar con la trasfusión de concentrados eritrocitarios. Por el contrario la trasfusión de concentrados eritrocitarios se asocia con mayor mortalidad y LRA. El hierro catalítico (es decir, el hierro circulante no unido a ninguna proteína) puede producir radicales hidroxilo, causar daño oxidativo a los tejidos y se ha propuesto como nefrotoxina (23).

Un análisis de 322 pacientes que fueron testigos de Jehová y rechazaron transfusiones de sangre durante la cirugía cardíaca (en comparación con 48.986 pacientes que recibieron transfusiones) fue notable por una mejoría en la supervivencia a 1 año, reducción en complicaciones y duración de la estancia hospitalaria, y ninguna diferencia en falla renal o la necesidad de diálisis en el grupo de Testigos de Jehová (24).

Dada la relación entre el uso de concentrados eritrocitarios y el desarrollo de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, así como los estudios que no muestran beneficios asociados con la transfusión de concentrados eritrocitarios, se debería de ser cauteloso con el uso de trasfusiones.

#### MODELOS DE PREDICCIÓN DE LRA EN CIRUGIA CARDIACA

La identificación de los pacientes que tienen un alto riesgo antes de la cirugía de desarrollar LRA puede permitir la aplicación eficiente de medidas profilácticas y terapéuticas. Se han desarrollado tres modelos de riesgo predictivo, que son las escala de Cleveland Clinic, de Mehta y el Índice Renal Simplificado (IRS), para predecir la necesidad de terapia de reemplazo renal después de cirugía cardíaca.

En 2005, Thakar et al. (13) publicó el Cleveland Clinic Score con un alto nivel de precisión en el cálculo de la incidencia de LRA con necesidad de terapia de reemplazo renal. En 2006, Mehta et al. (25) propuso una herramienta de cabecera (Mehta score) para predecir el riesgo basado en 8 variables preoperatorias en 86,009 pacientes. En 2007, Wijey-sundera et al. (26) estableció un modelo IRS (IRS score, Toronto). Se han realizado estudios de validación externa, con hallazgos de que el sistema de calificación de Cleveland ofreció el mejor valor discriminativo para la terapia de reemplazo renal postoperatoria. Sin embargo, antes de usar

un modelo para estimar las probabilidades de riesgo en un centro específico, puede ser necesario recalibrarlo.

Otros modelos han sido desarrollados para predecir la LRA que no requiere diálisis. Sin embargo, las diferentes definiciones de la LRA pueden afectar la generalización de estos modelos de riesgo. Los biomarcadores de la orina IL-18 y plasma NGAL mejoraron fuertemente la predicción de riesgo de 25 y 18%, respectivamente, cuando se agregó a los modelos clínicos utilizando variables pre e intraoperatorio (27).

## PREVENCION DE LRA

### Estrategias No Farmacológicas

Terapia dirigida por metas. Los protocolos de terapia dirigida por metas buscan cambiar la atención de los médicos lejos de objetivos hemodinámicos tradicionales (presión arterial media y la presión venosa central) hacia los puntos finales más modernos: el gasto cardiaco, el volumen sistólico y la capacidad de respuesta al fluido o un índice de la oferta de oxígeno para igualar la demanda (SvO<sub>2</sub>).

Un estudio de terapia dirigida por metas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mostró una reducción en la duración de la estancia hospitalaria y complicaciones en el grupo con manejo de líquidos que fue guiado por variación del volumen sistólico (28). Aunque este estudio no tuvo el poder para detectar cambios en la incidencia de LRA, hubo una tendencia a reducir la LRA en el grupo de protocolo.

Precondicionamiento isquémico remoto (PCIR). Se refiere la técnica de aplicar isquemia no letal leve seguida de reperfusión con el objetivo de proteger otros órganos de un episodio subsiguiente de isquemia-reperfusión. Aunque no se conoce el mecanismo de protección de los órganos distantes, se postula que están involucrados mecanismos humorales, neurogénicos y de modulación de mediadores inflamatorios. Un metaanálisis de los ensayos clínicos de PCIR en pacientes sometidos a intervenciones cardíacas y vasculares (11 ensayos y 1216 pacientes) mostró que el PCIR disminuyó el riesgo de LRA con significación marginal (OR, 0,70; p=0.06) (29).

Células madre. En modelos animales, las células madre mesenquimatosas alogénicas se han mostrado promisorias en la mejora de la LRA por isquemia-reperfusión, cisplatino y glicerol (30). Los modos primarios de acción para las células madre son parácrinos y endocrinos, ya que después de la diferenciación en células diana la implantación es rara o ausente, y no se observa fusión con las células renales. Se llevo a cabo un ensayo clínico de fase 1, en el que se administraron células madre alogénicas a participantes de alto riesgo para LRA después de someterse a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar (CABG y/o cirugía de válvula). Las observaciones iniciales muestran que la terapia con células madre alogénicas fue segura y que estaba asociada con protección de la función renal y la reducción de la duración de la estancia hospitalaria y la necesidad de readmisión.

#### Estrategias Farmacológicas

En este momento, no existen estrategias farmacológicas efectivas conocidas para la prevención o el tratamiento de la LRA en el contexto de la cirugía cardíaca. Por lo tanto, el enfoque de los clínicos es sobre la prevención. En la Tabla 1 se mencionan algunas estrategias que han mostrado beneficio en ensayos clínicos aleatorizados.

Tabla 1. Recomendaciones basadas en evidencia para reducir el riesgo de LRA (1)
Preoperatorio
Retrasar la cirugía 24-48 h después de administración de contraste
Suspender inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
Optimizar control de glucosa en pacientes con diabetes (objetivo A1c<7%)
Intraoperatorio
Minimizar tiempos de circulación extracorpórea y pinzamiento
Trasfusiones de concentrado eritrocitario basado en datos fisiológicos
Intraoperatorio y postoperatorio
Preferir vasopresina sobre alfa agonistas para combatir vasodilatación
Evitar control estricto de glucosa
Posoperatorio
Control de glucosa moderado
Manejo hemodinámico dirigido por terapia dirigida por metas

Trasfundir concentrados eritrocitarios para mantener Hb >7-8 g/dL
---

Administrar diuréticos solo por indicaciones medicas especificas
--

Evitar las nefrotoxinas. La estrategia más simple para la prevención de la LRA es evitar las nefrotoxinas. Varias clases de nefrotoxinas se usan comúnmente en el manejo preoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, entre los que se incluyen antibióticos, AINEs, y agentes de contraste intravenosos. Por último, debe evitarse los coloides de almidón en el contexto de cirugía cardíaca, ya que existen coloides alternativos para los que no existe un potencial de aumento del riesgo de LRA. El uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina en el período preoperatorio y su papel en la LRA postoperatoria son controvertidos, con resultados contradictorios en sus efectos sobre la función renal postoperatoria.

Agentes antiinflamatorios. La N-acetilcisteína, que tiene efectos antiinflamatorios y ha demostrado bloquear el estrés oxidante, se ha utilizado para modificar la respuesta inflamatoria al bypass cardiopulmonar en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, así como para combatir la nefropatía inducida por contraste. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó a 1407 pacientes de 15 ensayos aleatorizados controlados no mostró diferencias en lesión renal definido como un aumento de la creatinina del 25% por encima de la basal (31). La dexametasona es un agente antiinflamatorio conocido, y su efecto sobre los marcadores de lesión renal después de la cirugía cardíaca ha sido probado en al menos dos ensayos, ambos negativos.

Estatinas. Algunos datos retrospectivos han sugerido que el uso perioperatorio de estatinas reduce el riesgo de LRA después de cirugía cardíaca; sin embargo, un análisis más riguroso de propensión (32) falló en revelar un beneficio para esta clase de fármacos.

Otras estrategias. Otros fármacos que se han utilizado en un esfuerzo para mejorar la LRA asociada con la circulación extracorpórea incluyen la teofilina, la pentoxifilina y el diltiazem. Todos los cuales no mostraron ningún beneficio. El bicarbonato de sodio ha sido recomendado como potencial agente protector renal; sin embargo, un estudio controlado

aleatorizado de 350 pacientes sometidos a cirugía cardíaca encontró un aumento en la lesión renal (en base tanto a los cambios de creatinina y NGAL) y mortalidad (33).

## ANALISIS CON ARBOL DE CLASIFICACION

Un árbol de decisión es una forma gráfica y analítica de representar todos los eventos (sucesos) que pueden surgir a partir de una decisión asumida en cierto momento. Estos árboles permiten examinar los resultados y determinar visualmente cómo fluye el modelo. Los resultados visuales ayudan a buscar subgrupos específicos y relaciones que tal vez no encontraríamos con estadísticos más tradicionales (34).

Los árboles de decisión son una técnica de minería de datos; prepara, sondea y explora los datos para sacar la información oculta en ellos. Se aborda la solución a problemas de predicción, clasificación y segmentación. Los árboles de decisión crean un modelo de clasificación basado en diagramas de flujo. Clasifican casos en grupos o pronostican valores de una variable dependiente (criterio) basada en valores de variables independientes (predictoras).

Existen cuatro métodos de división para los árboles cuyas características resumimos a continuación:

- CHAID (Chi-square automatic interaction detector): Consiste en un rápido algoritmo de árbol estadístico y multidireccional que explora datos de forma rápida y eficaz, y crea segmentos y perfiles con respecto al resultado deseado. Permite la detección automática de interacciones mediante Chi-cuadrado. En cada paso, CHAID elige la variable independiente (predictora) que presenta la interacción más fuerte con la variable dependiente. Las categorías de cada predictor se funden si no son significativamente distintas respecto a la variable dependiente.
- CHAID exhaustivo: Supone una modificación de CHAID que examina todas las divisiones posibles para cada predictor y trata todas las variables por igual, independientemente del tipo y el número de categorías.

- Árboles de clasificación y regresión (CRT-Classification and regression trees): Consiste en un algoritmo de árbol binario completo que hace particiones de los datos y genera subconjuntos precisos y homogéneos. CRT divide los datos en segmentos para que sean lo más homogéneos posible respecto a la variable dependiente.
- QUEST (Quick, unbiased, efficient, statistical tree): Consiste en un algoritmo estadístico que selecciona variables sin sesgo y crea árboles binarios precisos de forma rápida y eficaz. Con cuatro algoritmos tenemos la posibilidad de probar métodos diferentes de crecimiento de los árboles y encontrar el que mejor se adapte a nuestros datos. Es un método rápido y que evita el sesgo que presentan otros métodos al favorecer los predictores con muchas categorías. Sólo puede especificarse QUEST si la variable dependiente es nominal.

#### APLICACION DE ANALISIS CON ARBOL DE CLASIFICACION EN LRA

Hay escasos artículos que han utilizado la técnica de árbol de decisión para analizar variables en relación al desarrollo de LRA, solo uno de ellos realizado en población sometida a cirugía cardíaca, a continuación hacemos mención breve de cada uno de ellos.

En un estudio de pacientes con quemaduras, multicentrico, con el objetivo de desarrollar una herramienta de predicción para identificar pacientes en riesgo de LRA tardía, se estudio una cohorte de 220 pacientes. La definición de LRA fue con criterios de RIFLE. Se utilizó la técnica de árbol de clasificación CRT para crear un árbol de decisión con los datos de las primeras 48 horas desde la admisión para predecir que subgrupo de pacientes desarrollaría LRA. Del total de pacientes, 49 (22.2 %) desarrollaron LRA temprana, 39 (17.7 %) desarrollo LRA tardía, y 16 (7.2 %) desarrollaron LRA progresiva. El árbol de decisión generado presentó una exactitud del 80% para el desarrollo de LRA tardía (35).

Otro estudio que ha utilizado la técnica de árbol de clasificación, fue llevado a cabo en niños con choque séptico con el objetivo de diseñar un modelo de múltiples biomarcadores para estimar el riesgo de lesión renal aguda. Fue multicentrico, y la población del estudio fueron 241 pacientes con choque séptico, les tomaron muestras en las primeras 24 horas después de

admisión, para medir biomarcadores séricos de LRA. Con la técnica de CRT de árbol de clasificación se estimó la probabilidad de LRA 3 días después del inicio del choque séptico, definida como un incremento de 2 veces en la creatinina sérica. Se obtuvieron 7 nodos terminales, de acuerdo a los diversos biomarcadores medidos. El área bajo la curva para el árbol fue 0.95 (intervalo de confianza 95%, 0.91-0.99), con una sensibilidad y especificidad de 93 y 88% respectivamente. El modelo tuvo un muy buen desempeño al probarlo en una cohorte adicional (36).

Se realizó otro estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con 93 pacientes de alto riesgo para LRA, para evaluar la habilidad de algunos biomarcadores urinarios solos o en combinación para predecir LRA definida como Risk en los criterios de RIFLE. Los biomarcadores se midieron antes de la cirugía, en el posoperatorio inmediato y a las 24 horas después de la cirugía. El análisis de biomarcadores individuales fracasó para clasificar a los pacientes en dos grupos de alto y bajo riesgo. En un modelo alternativo usando análisis de CRT fue posible detectar pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo, concluyendo que el análisis con regresión de árbol de decisiones tiene el potencial de producir modelos con mayor utilidad clínica que variables aisladas (37).

## **JUSTIFICACION**

La LRA asociada a cirugía cardíaca es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica y mortalidad. El enfoque actual está dirigido totalmente hacia la prevención y detección temprana de este problema. La información en nuestra población con respecto a este tema es escasa. Por lo cual consideramos importante contar con mayor información acerca de las variables determinantes de LRA posterior a cirugía cardíaca en nuestra población, para poder diseñar estrategias específicas de prevención, así mismo para generar información útil para otros proyectos de investigación relacionados con el tema. La intención de este trabajo es aprovechar el análisis con árbol de clasificación para identificar las variables asociadas con diferentes grados de deterioro de la función renal en el posoperatorio de cirugía cardíaca.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las variables clínicas perioperatorias que identifican pacientes con diferentes grados de deterioro de la función renal en el posoperatorio de cirugía cardíaca mediante un análisis con árbol de clasificación?

## **HIPOTESIS**

Hipótesis nula:

Mediante el uso de un análisis con árbol de clasificación no podremos identificar las variables asociadas con diferentes grados de deterioro de la función renal en el periodo posoperatorio de cirugía cardiaca.

Hipótesis alterna:

Mediante el uso de un análisis con árbol de clasificación podremos identificar las variables asociadas con diferentes grados de deterioro de la función renal en el periodo posoperatorio de cirugía cardiaca.

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

Identificar las variables asociadas con diferentes grados de deterioro de la función renal en el periodo posoperatorio de cirugía cardíaca, con base en un análisis de árbol de clasificación.

### Objetivos secundarios:

1. Identificar diferencias en las diferentes variables analizadas entre grupos de pacientes definidos de acuerdo con su pertenencia a los nodos terminales mostrados en un árbol de clasificación.
2. Clasificar a la población estudiada mediante un árbol de clasificación empleando un método de regresión (CRT), para identificar a las variables asociadas a un mayor deterioro de la función renal posoperatoria, expresada como tasa de filtrado glomerular posoperatoria.
3. Clasificar a la población estudiada mediante un árbol de clasificación empleando el método de detección de interacción automática a través de Chi cuadrada, considerando como desenlace el desarrollo o no de LRA, de acuerdo con la definición detallada en el estudio.

## MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: cohorte retrospectiva.

Descripción de la población: paciente sometidos a cirugía cardíaca de tipo revascularización coronaria, recambio valvular, combinada y otros tipos (reparación de comunicación interventricular o interauricular, resección de tumores), que contaran con mediciones periódicas de creatinina sérica en el periodo perioperatorio así como registros en el expediente clínico de variables demográficas, clínicas y bioquímicas.

Población objetivo: pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta electiva y urgente.

Población elegible: todos los pacientes mayores de 17 años, sometidos a cirugía cardíaca abierta en el Departamento de Cirugía Cardiotorácica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en el período comprendido entre enero de 2007 a enero 2008.

Técnica de muestreo: No aleatorizado por conveniencia, basada en criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca de los tipos: RVC, valvular, combinada y otras.
- Cirugía cardíaca urgente o electiva.
- Pacientes mayores de 17 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes fallecidos en el transquirúrgico.
- Pacientes en terapia de reemplazo renal (incluyendo trasplante renal) previo a la cirugía.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no cuenten con datos clínicos y paraclínicos completos.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Desarrollo de LRA de acuerdo a la definición del estudio.
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) posoperatoria.

VARIABLES INDEPENDIENTES: variables clínicas, bioquímicas relacionadas al procedimiento, divididas en 3 categorías: preoperatorias, transoperatorias, posoperatorias; conocidas como potencialmente asociadas a LRA.

- Variables preoperatorias: género, edad, peso, talla, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, creatinina sérica basal, TFGe basal, creatinina sérica preoperatoria, proteinuria basal, ácido úrico sérico basal, ácido úrico sérico preoperatorio, albumina sérica, nitrógeno ureico sérico preoperatorio, cirugía cardíaca previa, cirugía urgente, cirugía programada, tipo de cirugía cardíaca, tipo de cirugía valvular, cateterismo cardíaco previo, intervalo de tiempo entre cateterismo cardíaco y cirugía, volumen de medio de contraste, y nefropatía por medio de contraste.
- Variables transoperatorias: balón de contrapulsación aórtica y tiempo de balón de contrapulsación aórtica, circulación extracorpórea, tiempo de circulación extracorpórea y tiempo de pinzamiento aórtico.
- Variables posoperatorias: creatinina sérica determinada en los días 3, 7, y 15 del posoperatorio; terapia de reemplazo renal, muerte, muerte en la primera semana, muerte en el primer mes.

## DEFINICION DE VARIABLES

Lesión renal aguda (LRA): disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) del 30% o mayor con respecto a la TFGe basal.

Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe): determinada por el aclaramiento de creatinina, calculada por la ecuación de Cockcroft-Gault.

Tipos de cirugía cardíaca:

- Cirugía exclusivamente valvular (aislada o combinada [mitral, aortica, tricuspídea, mitral-aortica, mitral-tricuspídea y mitral-tricuspídea-aortica]).
- Cirugía de revascularización coronaria (RVC).
- Cirugía combinada: cirugía valvular mas RVC.
- Otras cirugías no contempladas en los parámetros previos: resección de mixomas auriculares, cierre de comunicaciones auriculares o ventriculares, etc.

Periodos de seguimiento: se revisó la incidencia de LRA y la TFGe posoperatoria en los días 3, 7 y 15 después de la cirugía cardíaca.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados se muestran como medias  $\pm$  DE o proporciones según corresponda. Se llevo a cabo un análisis mediante árbol de clasificación con técnica CHAID y CRT, y los grupos obtenidos de este análisis a su vez se analizaron con ANOVA de un factor, empleando como prueba post hoc el Test de Bonferroni y T3 de Dunnet; y chi cuadrada de Pearson, para buscar diferencias significativas entre proporciones. Se consideró como valor de significancia una  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

## RESULTADOS

Se incluyeron a 442 pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta, con un total de 195 mujeres (44%), edad promedio  $52 \pm 15$  años (Tabla 2). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (HAS) con una prevalencia de 48%. El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fue de 20%, sin embargo hubo mayor proporción de pacientes con DM2 en pacientes sometidos a cirugía de RVC (37.4%,  $p < 0.000$ ). La prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva preoperatoria fue baja (13%). El tipo de cirugía más frecuente fue valvular (56.5%), seguida de de RVC (29.8%), otras cirugías (9%) y por último cirugía combinada (4.5%). Dentro de la cirugía valvular los subtipos fueron: mitral (27.4%), aórtica (42.2%), tricúspide (5.2%), mitral-aórtica (12.2%), mitral-tricúspide (9.3%) y mitral-tricúspide-aórtica (3.7%).

En cuanto a la función renal el valor promedio de creatinina sérica (CrS) basal fue  $1.04 \pm 0.42$  mg/dl, y la TFGe basal fue  $85.1 \pm 27.0$  ml/min en el total de la muestra. Con respecto al periodo transoperatorio el promedio de tiempo de circulación extracorpórea fue  $98.6 \pm 52.4$  min y el tiempo de pinzamiento aórtico (PAo) fue de  $66.2 \pm 33.3$  min (Tabla 3).

Tabla 2. Características clínicas de la población total.

Variables	
Demográficas	
Edad (años)	$52 \pm 15$ (18-79)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$26.5 \pm 4.1$ (17-40)
Comorbilidades n (%)	
Diabetes Mellitus	88 (20)
Hipertensión Arterial Sistémica	210 (48)
EPOC	88 (20)
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	55 (13)
FEVI (%)	56 (20-84)
Tipo de cirugía n (%)	
Valvular	250 (56.5)
RVC	132 (29.8)

Combinada	20 (4.5)
Otras	40 (9.0)

Los resultados se expresan como medias  $\pm$  DE y rango o proporciones según corresponda.

IMC Índice de Masa Corporal, FEVI Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo, EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, RVC Revascularización Coronaria.

Del total de pacientes, solo 49 (11%) requirieron uso de BCAo. La TFGe posoperatoria resultó significativamente menor en pacientes que utilizaron balón de contrapulsación aórtica comparados con pacientes que no lo emplearon, en los días 3, 7 y 15 del posoperatorio, (65.1 vs 81.1 ml/min, 62.7 vs 82.6 ml/min y 68.1 vs 84.4 ml/min respectivamente). Al comparar los valores de TFGe basal de acuerdo con el tipo de cirugía cardíaca, se encontró que el grupo de cirugía cardíaca “Otras” presentó una TFGe significativamente mayor en comparación con los grupos de cirugía valvular, RVC y combinada ( $99.0 \pm 23.7$  vs  $86.4 \pm 28.3$ ,  $80.2 \pm 24.2$ ,  $72.5 \pm 22.6$  ml/min, respectivamente). El grupo de cirugía combinada presentó menor TFGe basal y mayor caída de esta en los diferentes periodos de seguimiento, siendo dicho valor significativamente diferente en comparación con los otros grupos quirúrgicos.

La incidencia de LRA en la población total estudiada fue de 179 casos (40.5 %). De acuerdo a los periodos del posoperatorio la incidencia de LRA en los días 3, 7 y 15; fue de 59 casos (13.3 %), 62 casos (14 %) y 58 casos (13.1 %) respectivamente.

Tabla 3. Variables perioperatorias de la población total.

Variables preoperatorias	
CrS basal (mg/dL)	$1.04 \pm 0.42$ (0.3-6.9)
TFGe basal (ml/min)	$85.1 \pm 27.0$ (15.8-186)
Acido úrico basal (mg/dL)	$6.18 \pm 2.0$ (2-16.7)
Albumina (g/dL)	$3.86 \pm 0.57$ (2.5-5.8)
BUN (mg/dL)	$17.8 \pm 9.2$ (5.0-100)
PAS (mmHg)	$119 \pm 18.5$ (70-200)
PAD (mmHg)	$71.9 \pm 12.1$ (20-130)
Proteinuria de 24 h (mg)	$25.5 \pm 142.1$ (0-1960)

Medio de contraste (mL)	95.6 ± 57.5 (20-610)
Variables transoperatorias	
Tiempo de Circulación extracorpórea (min)	98.6 ± 52.4 (9-464)
Tiempo de Pinzamiento aórtico (min)	66.2 ± 33.3 (4-242)
Tiempo de BCAo (min)	35.09 ± 39.1 (20-235)
Variables posoperatorias	
Gasto Cardíaco (L/min)	5.0 ± 1.64 (1-10.2)
Vasopresores posoperatorios (n)	1.89 ± 1.09 (0-5)

Los resultados se expresan como medias ± DE y rango o proporciones según corresponda.

BUN Nitrógeno Ureico en Sangre, TFGe Tasa de Filtrado Glomerular estimada, PAS Presión Arterial Sistólica, PAD Presión Arterial Diastólica, CrS Creatinina sérica, BCAo Balón de contrapulsación aortica.

Respecto a la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) un 4.3% (19 casos) lo requirieron. El grupo con mayor porcentaje de diálisis fue el de cirugía combinada; correspondiente al 5.0% del total de pacientes dentro de ese grupo. La mortalidad general fue de 29 pacientes (6.5%) y tomando en cuenta el tipo de cirugía cardíaca, el grupo de cirugía combinada fue el de mayor mortalidad (15%).

### Análisis por Árbol de Clasificación

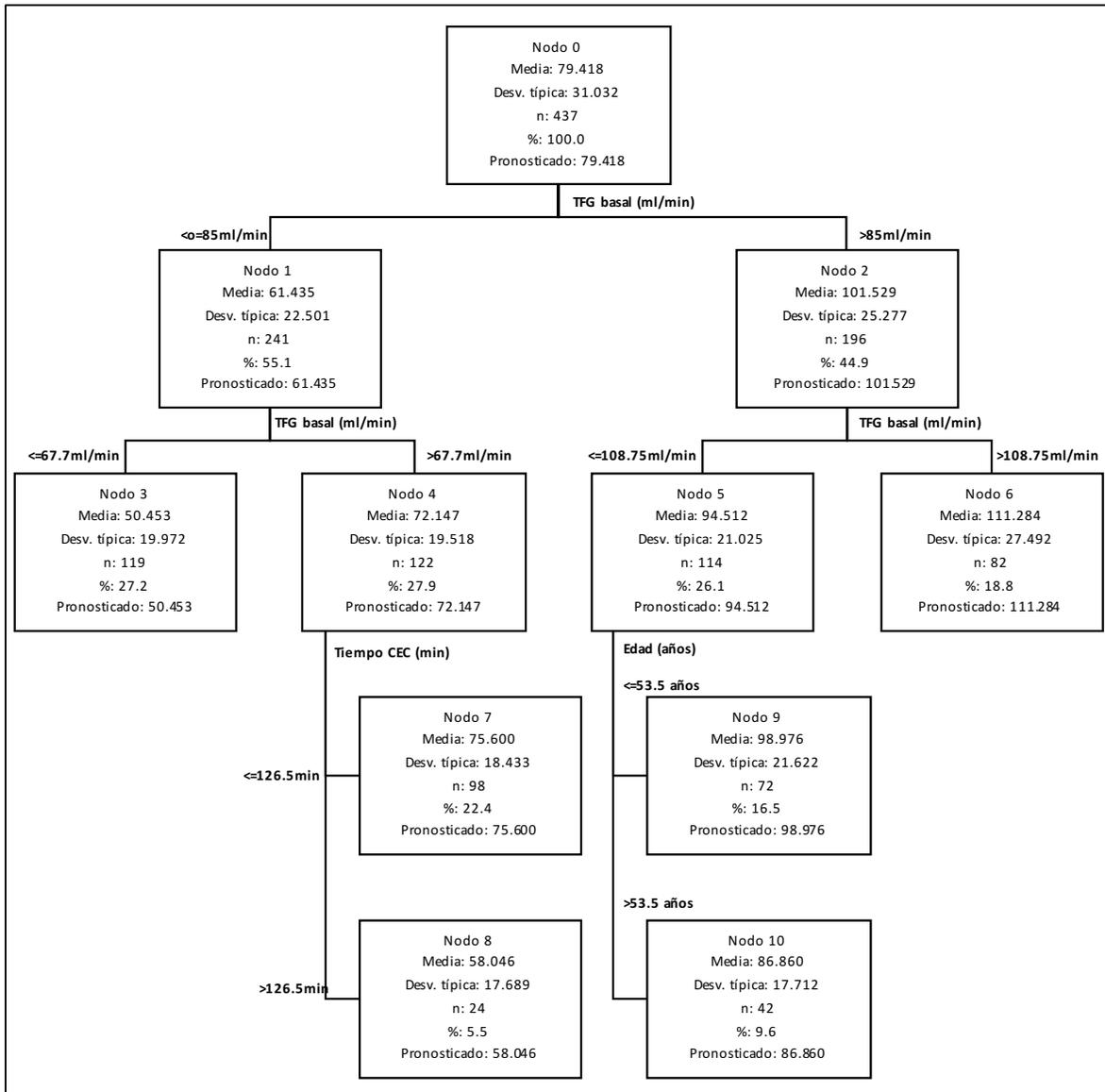
Se analizaron los datos en el día 3 posoperatorio con la técnica de Árbol de Clasificación con método de crecimiento CRT, con TFGe al tercer día posoperatorio como variable dependiente. Obtuvimos seis nodos terminales que identificaron seis grupos de pacientes diferentes (Figura 1), con base en TFGe basal, tiempo de CEC y edad.

El nodo que identificó a los pacientes con mejor TFGe posoperatoria fue el número 6, el cual se caracterizó por una TFGe promedio al tercer día posoperatorio de  $111.2 \pm 27.4$  ml/min y se definió por una TFGe basal  $>108$  ml/min. El segundo mejor nodo en términos de conservación de la función renal posoperatoria fue el número 9, en el cual la TFGe promedio al tercer día fue de  $98.9 \pm 21.6$  ml/min; las variables que definieron este grupo fueron una TFGe basal con un rango de 85-108.7 ml/min y una edad  $\leq$  a 53.5 años.

El grupo de pacientes que mostró el mayor grado de deterioro de la función renal posoperatoria fue el del nodo 3, que correspondió a los pacientes con una TFGe basal  $\leq$  67.7 ml/min y quienes presentaron una TFGe promedio al tercer día de  $50.4 \pm 19.9$  ml/min. El otro grupo identificado con mayor compromiso de la función renal posoperatoria fue el del nodo 8, el cual se caracterizó por una TFGe basal con un rango de 67.7-85 ml/min y un tiempo de CEC  $>126.5$  min; la TFGe promedio al tercer día en este grupo fue de  $58 \pm 17.6$  ml/min en este grupo.

Al analizar las variables de función renal a los días 7 y 15 del periodo posoperatorio, mediante un árbol de clasificación, nos aportó una información similar a la obtenida con las variables al día 3.

Figura 1. Árbol de clasificación con TFGe al tercer día posquirúrgico como variable dependiente.



Técnica de crecimiento CRT.

Los nodos terminales son 3, 7, 8, 6, 9 y 10; estos agrupan pacientes diferentes, clasificados de acuerdo a la TFGe posoperatoria al tercer día posoperatorio. Tiempo CEC: tiempo de circulación extracorpórea; TFG basal: tasa de filtrado basal glomerular estimada basal.

Así mismo, con la información del tercer día posoperatorio, pero ahora tomando como variable dependiente el desarrollo de LRA en forma dicotómica, se ejecutó un análisis con árbol de clasificación con el método de crecimiento CHAID.

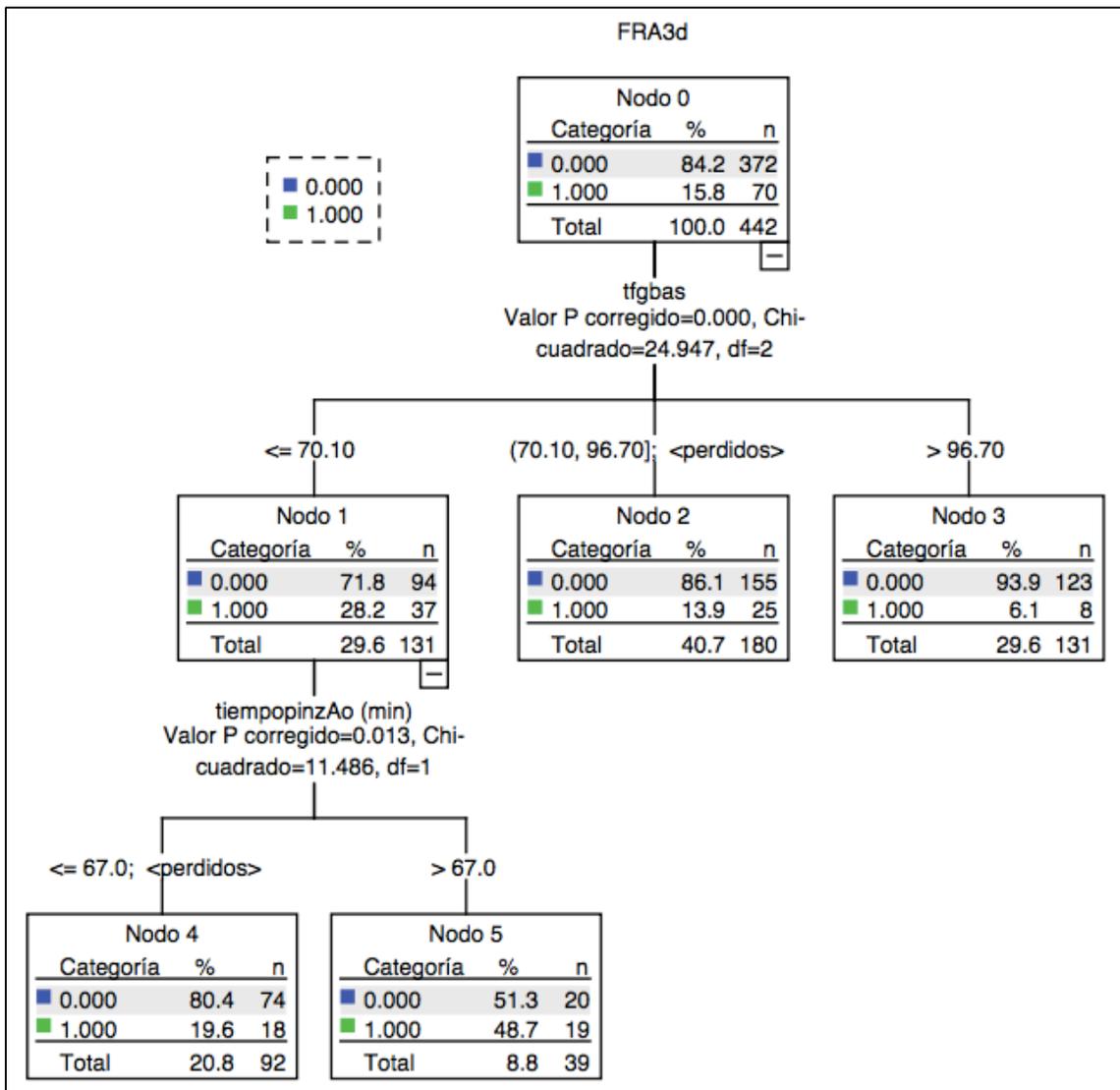
Con este método se obtuvieron 4 nodos terminales, que corresponden a cuatro grupos diferentes de paciente. La variable principal que clasificó a los pacientes fue nuevamente la TFGe basal, y en segundo lugar el tiempo de PAo (Figura 2).

El nodo que identificó la mayor proporción de pacientes con LRA fue el 5, ya que el 48.7 % de los pacientes de este grupo presentaron LRA y se caracterizó por una TFGe basal  $\leq 70.1$  ml/min, lo cual resultó similar a lo observado en el nodo 3 del árbol CRT y un tiempo de PAo  $> 67$  min. En orden decreciente el nodo 4 mostró 19.6 % de frecuencia de LRA y se caracterizó por una TFGe basal  $\leq 70.1$  ml/min y un tiempo de PAo  $\leq 67$  min, lo que hace evidente que el tiempo de PAo es un factor determinante de LRA en aquellos pacientes con TFGe basal mas baja.

El nodo que mostró la menor proporción de pacientes con LRA fue el 3, con un 6.1 % de casos. Dicho grupo se definió por una TFGe basal  $> 96.7$  ml/min, valor similar al encontrado en los nodos 6 y 9 del árbol CRT.

En orden decreciente el nodo 2 mostró un 13.9 % de casos de LRA, mostrando dicho nodo una TFGe basal en un rango de 70.1–96.7 ml/min.

Figura 2. Árbol de clasificación con LRA como variable dependiente.



Técnica de crecimiento CHAID. FRA3d: lesión renal aguda en el día 3 posoperatorio; tfgbas: tasa de filtrado glomerular basal; tiempopinzaAo: tiempo de pinzamiento aórtico; 0: pacientes sin LRA; 1: pacientes que presentaron LRA.

Los nodos terminales fueron 2, 3, 4 y 5, corresponden a grupos de pacientes diferentes.

## ANOVA de un Factor

Con el fin de identificar diferencias significativas en las diferentes variables analizadas al comparar entre los grupos obtenidos mediante el árbol de clasificación CRT, efectuamos un análisis de varianza de una vía (Tabla 4).

Tabla 4. Variables clínicas por grupos según árbol de clasificación.

	Nodo 3	Nodo 6	Nodo 7	Nodo 8	Nodo 9	Nodo 10	Total	p
Pacientes n (%)	121 (27.4)	83 (18.8)	98 (22.2)	26 (5.9)	72 (16.2)	42 (9.5)	442 (100.0)	
AUb (mg/dL)	6.6 (±2.1)	5.6 (±1.9)	6.3 (±1.9)	6.8 (±3.2)	6.1 (±1.8)	5.4 (±1.4)	6.2 (±2.0)	0.012*
Albumina (g/dL)	3.7 (±0.6)	3.9 (±0.6)	3.9 (±0.6)	3.6 (±0.6)	4.0 (±0.5)	3.8 (±0.6)	3.9 (±0.6)	0.022**
BUNp (mg/dL)	21.8 (±10.7)	14.9 (±6.3)	17.1 (±5.7)	21.4 (±10.5)	15.0 (±6.6)	14.8 (±5.0)	17.7 (±8.4)	0.001***
FEVI (%)	55.1 (±11.4)	57.2 (±10.4)	56.3 (±10.4)	51.8 (±13.0)	57.7 (±12.4)	55.1 (±11.4)	56.0 (±11.3)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (±3.2)	28.9 (±4.5)	25.8 (±4.0)	25.5 (±3.8)	26.6 (±3.7)	28.3 (±3.3)	26.5 (±4.1)	0.026 <sup>^</sup>
TADp (mmHg)	71.4 (±11.9)	68.8 (±13.2)	73.9 (±11)	74.0 (±12.9)	71.9 (±13.0)	74.4 (±10.6)	72.0 (±12.2)	
TASp (mmHg)	118.6 (±18.5)	117.9 (±20.3)	121.7 (±16.6)	114.6 (±17.3)	118.0 (±20.2)	122.2 (±16.6)	119.1 (±18.5)	
PAo (min)	66.3 (±32.8)	73.0 (±38.7)	59.3 (±21.4)	98.2 (±32.6)	59.3 (±32.3)	55.0 (±23.5)	66.5 (±33.0)	0.002 <sup>∞</sup>

Los resultados se expresan como medias ± DE.

AUb: ácido úrico basal; BUNp: nitrógeno ureico en sangre preoperatorio; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; TADp: presión arterial diastólica preoperatoria; TASp: presión arterial sistólica preoperatoria; PAo: tiempo de pinzamiento aórtico.

\*3 vs 6, 10

\*\*9 vs 8, 3

\*\*\*3 vs 6, 7, 9, 10

<sup>^</sup>3 vs 6, 9, 10; 6 vs 7, 8, 9; 7 vs 10

<sup>∞</sup>8 vs 3, 6, 7, 9, 10

De acuerdo con este análisis las principales variables que mostraron diferencias significativas entre grupos fueron las siguientes: ácido úrico, albumina, IMC, BUNp y tiempo de PAo; siendo el ácido úrico y BUNp significativamente mayores en grupo 3, así como albumina sérica e IMC significativamente menores en grupo 3, en comparación con los otros grupos.

El tiempo de pinzamiento aórtico fue significativamente mayor en el grupo 8 en comparación con los otros grupos.

No observamos diferencias en las demás variables analizadas como FEVI, TADp, TASp.

## Análisis de Tablas Cruzadas con Chi Cuadrada de Pearson

Con la finalidad de comprar proporciones en las diferentes variables analizadas entre grupos definidos por los arboles de clasificación, se construyeron tablas cruzadas y se identificaron diferencias significativas mediante la prueba chi cuadrada (Tabla 5). Las principales diferencias observadas se mencionan a continuación.

Tabla 5. Distribución de variables dentro de los diferentes nodos<sup>a</sup>.

Grupo	Nodo 3	Nodo 6	Nodo 7	Nodo 8	Nodo 9	Nodo 10	Total	p
Pacientes	121 (27.4)	83 (18.8)	98 (22.2)	26 (5.9)	72 (16.2)	42 (9.5)	442 (100)	
Sexo femenino	45 (37.2)	41 (49.4)	41 (41.8)	9 (34.6)	40 (55.6)	19 (45.2)	195 (44.1)	0.141
TRR	13 (10.7)	2 (2.4)	0	2 (7.7)	2 (2.8)	0	19 (4.3)	0.001
Cirugía urgente	18 (14.9)	15 (18.1)	11 (11.2)	8 (30.8)	9 (12.5)	9 (21.4)	70 (15.8)	0.266
Uso de BCAo	17 (14.3)	3 (3.7)	13 (13.4)	6 (23.1)	4 (5.6)	6 (14.3)	49 (11.1)	0.026
Diabetes Mellitus	26 (21.7)	11 (13.4)	19 (19.4)	7 (26.9)	8 (11.1)	17 (40.5)	88 (20)	0.003
Recambio valvular	72 (59.5)	57 (68.6)	59 (60.2)	20 (76.9)	45 (62.5)	17 (40.4)	270 (61.5)	0.001
Tipo de cirugía								
Valvular	61 (50.4)	55 (66.3)	56 (57.1)	16 (61.5)	45 (62.5)	17 (40.5)	250 (56.6)	0.001
RVC	46 (38.0)	14 (16.9)	31 (31.6)	5 (19.2)	11 (15.3)	25 (59.5)	132 (29.9)	0.001
Otras	3 (2.5)	12 (14.5)	8 (8.2)	1 (3.8)	16 (22.2)	0 (0.0)	40 (9.0)	0.001
Combinada	11 (9.1)	2 (2.4)	3 (3.1)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (4.5)	0.001

unidad: n (%). Los porcentajes se refieren a la proporción de pacientes dentro del grupo (nodo).

RVC: revascularización coronaria; BCAo: uso de balón de contrapulsación aortica; TRR: terapia de reemplazo renal.

Los nodos 3 y 8 mostraron mayor necesidad de TRR ( $p=0.001$ ). Las cirugías urgentes no mostraron diferencias significativas, pero el nodo 8 tuvo la mayor proporción de cirugías urgentes (30.8%).

En cuanto al uso de BCAo el nodo 8 mostro el mayor porcentaje de utilización (23.1%), en cambios los nodos 6 y 9 (que fueron los de mejor TFGe posoperatoria) mostraron el menor porcentaje de uso de BCAo, 3.7 y 5.6 % respectivamente ( $p=0.026$ ).

Con respecto a DM2 se encontró diferencia en cuanto a la prevalencia en grupos, pero esta no fue mayor en los nodos con peor desenlace.

En cuanto a el tipo de cirugía, el nodo 3 y 8 mostraron mayor prevalencia de cirugía combinada (9.1 y 15.4% respectivamente,  $p=0.001$ ); los nodos 6 y 9 mostraron mayor prevalencia de cirugía clasificada como otras (14.5 y 22.2% respectivamente,  $p=0.001$ ). El

grupo como mayor prevalencia de cirugía de revascularización fue el nodo 10 (59.5%,  $p=0.001$ ), así mismo fue el grupo con menor cirugía exclusivamente valvular (40.5%).

El grupo nodo 8 mostró mayor prevalencia de cirugía valvular mitral-aortica y mitral-tricúspide-aortica, comparado con los otros grupos. Al comparar el nodo 3 vs 6, el nodo 3 mostró mayor porcentaje de cirugía mitral (30.6 vs 12.3%), y menor porcentaje de cirugía tricúspide (1.4 vs 10.5%) (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo a cirugía valvular por nodos<sup>a</sup>.

Grupo	Unidad	Mitral	Aortica	Tricuspidea	Mitral-Aortica	Mitral-Tricuspidea	Mitral-Tricuspidea-Aortica	Total
Nodo 3	n(%)	22 (30.6)	30 (41.7)	1 (1.4)	7 (9.7)	9 (12.5)	3 (4.2)	72 (100)
Nodo 6	n(%)	7 (12.3)	31 (54.4)	6 (10.5)	8 (14)	3 (5.3)	2 (3.5)	57 (100)
Nodo 7	n(%)	22 (37.3)	22 (37.3)	2 (3.4)	8 (13.6)	4 (6.8)	1 (1.7)	59 (100)
Nodo 8	n(%)	1 (5)	6 (30)	0	8 (40)	2 (10)	3 (15)	20 (100)
Nodo 9	n(%)	15 (33.3)	19 (42.2)	5 (11.1)	2 (4.4)	4 (8.9)	0	45 (100)
Nodo 10	n(%)	7 (41.2)	6 (35.3)	0	0	3 (17.6)	1 (5.9)	17 (100)
Total	n(%)	74 (27.4)	114 (42.2)	14 (5.2)	33 (12.2)	25 (9.3)	10 (3.7)	270 (100)

unidad: n (%). Los porcentajes se refieren a la proporción de pacientes dentro del grupo (nodo).

## DISCUSION

La incidencia de LRA en nuestro estudio fue discretamente mayor a la reportada en la literatura, la cual oscila del 1 al 30% (38). Sería conveniente realizar otros estudios para corroborar este resultado, lo cual podría representar una mayor incidencia de LRA en población mexicana sometida a cirugía cardíaca (39). La disfunción renal es un marcador bien establecido de riesgo cardiovascular en muchos escenarios. Sin embargo los estudios han usado casi exclusivamente creatinina como una variable dicotómica que identifica pacientes con moderada o severa disfunción renal. Nuestro estudio examina la importancia de la TFGe preoperatoria como determinante del resultado renal a corto plazo después de la cirugía cardíaca. Aunque la TFGe tiene limitaciones, es una medida más eficaz de la función renal que creatinina sérica sola y permite detectar grados de disfunción renal más leves.

La variable más importante que determina la pérdida de TFGe en el posoperatorio encontrado en nuestra serie de pacientes fue la TFGe basal, la cual se relacionó con disminución de la TFGe posoperatoria y permitió clasificar a los pacientes en grupos con diferentes desenlaces de función renal posoperatoria. Así mismo, la edad fue una variable asociada significativamente a la disminución de la TFGe posoperatoria (edad >53.5 años), lo cual corrobora lo reportado en otros trabajos donde en un modelo multivariado de regresión la edad se asoció significativamente a LRA (OR 1.04; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.02-1.07; p= 0.0003) (40). En un meta-análisis que agrupó 44 estudios de cirugía cardíaca y vascular, el cual fue llevado a cabo para explorar la relación entre TFGe y desenlaces adversos después de la cirugía, se encontró que una TFGe menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se asociaba con un aumento en el riesgo de muerte (RR 2.98; IC 95%, 1.95-4.96) y de LRA (RR 3.13; IC 95%, 2.22-4.41) en los primeros 30 días después de la cirugía, concluyendo que hay una fuerte relación entre TFGe preoperatoria con el pronóstico a corto y largo plazo en cirugía cardíaca y vascular (41). En otro estudio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se encontró que la ERC fue el mayor determinante de LRA, concluyendo que una TFGe basal ≤55 ml/min/1.73m<sup>2</sup> predecía el desarrollo de LRA (AUC 0.75; p=0.026) (42). Thakar et al examinó una cohorte que incluyó 31,677 pacientes, en el análisis encontraron que la LRA se asociaba a mortalidad elevada, pero este efecto se

atenuaba si la TFGe preoperatoria era mejor (43). En un estudio de 3302 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con bypass, se concluyó que a menor TFG preoperatoria ( $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) los pacientes presentaban mayor estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos en el posoperatorio y de igual modo la gravedad progresiva de LRA estuvo fuertemente asociada con la estancia hospitalaria; las razones propuestas para explicar esto es que una TFGe preoperatoria baja puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular avanzada y reserva cardiovascular disminuida (44).

Los mecanismos por los cuales una función renal reducida incrementa el riesgo de complicaciones preoperatorios son complejos. La función renal declina con la edad, y la disfunción es consecuencia de otras condiciones que incrementan el riesgo perioperatorio. La disfunción renal también esta asociada con otros factores que reducen la reserva perioperatoria de pacientes como incremento de proteínas reactantes de fase aguda, niveles mas bajos de Hb, alteración del metabolismo calcio/fosforo y enfermedad cardiovascular.

Y por ultimo, los otros dos factores que se asociaron significativamente al descenso de TFGe en la primera semana posoperatoria fueron tiempo de CEC y PAo, lo cual se ha reportado en múltiples estudios, y esta relacionado con mayor tiempo de isquemia e inflamación. En el análisis por CRT se encontró que un tiempo de CEC  $>126 \text{ min}$  estaba relacionado con mayor descenso de TFGe posquirúrgica, y el tiempo de PAo  $>67 \text{ min}$  se asocio con mayor LRA. En un estudio donde se incluyeron 2,372 pacientes, los pacientes que presentaron LRA presentaron un tiempo de CEC mayor ( $139 \pm 81.2 \text{ min}$  vs  $113.7 \pm 48.4$ ) (21). En otro estudio, que incluyo 5,132 pacientes, quienes tuvieron un tiempo de CEC  $>180 \text{ min}$ , presentaron una incidencia de LRA de 11.2%, comparado con 2.6% en quienes tuvieron tiempos de CEC menor, con un OR 5.43 (IC 95% 3.22-9.15). En este mismo estudio el tiempo de PAo  $>120 \text{ min}$  aumento la incidencia de LRA, con un OR 4.17 (IC 95% 2.52-6.89), comparado con los que tuvieron un tiempo menor (22). Es relevante mencionar que los pacientes de nuestra serie presentaron tiempos mas cortos de CEC, lo cual podría hablar de mayor susceptibilidad a la isquemia e inflamación condicionada por este factor, en nuestra población.

Ahora bien, en el análisis de datos con la técnica de árbol de clasificación encontramos datos interesantes, como el hecho de que la TFGe basal es el factor más importante para clasificar a los pacientes en relación a la TFGe posoperatoria y la incidencia de LRA. En los pacientes con menor TFGe basal (<70 ml/min) el tiempo de CEC y de PAo afectaron el desenlace de función renal posoperatorio de modo más claro que en pacientes con TFGe basal normal, de tal modo que ayudaron a clasificar los pacientes con el peor resultado. Al analizar las variables entre los diferentes grupos obtenidos en el árbol de clasificación asignados según nodos terminales, los pacientes con mayor caída de TFGe posoperatoria se caracterizaron por niveles significativamente más altos de ácido úrico sérico, albumina sérica más baja, BUNp más elevado y mayor tiempo de PAo. Otras variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas es que uno de los grupos con los desenlaces más negativos hubo mayor frecuencia de cirugías urgentes y uso de balón de contrapulsación aórtico, además en los dos grupos con el peor desenlace fue más frecuente cirugía combinada. Lo anterior probablemente está en relación con mayor inestabilidad hemodinámica y aterosclerosis. Al utilizar la técnica de árbol de clasificación es evidente como la TFGe basal es el factor más importante para predecir la TFGe en el posquirúrgico; además como variables relevantes destacan tiempo de CEC y edad.

## CONCLUSIONES

La incidencia de LRA es mayor en nuestra población que lo descrito en la literatura actual.

Los factores que se asocian con peores desenlaces en función renal posoperatoria son TFGe basal, edad, tiempo de CEC y PAo.

La variable mas importante para clasificar el desenlace de función renal posoperatoria en nuestro estudio fue la TFGe basal.

El diagnostico de DM2 no represento una variable determinante para el descenso posoperatorio de TFGe o desarrollo de LRA.

Los pacientes con enfermedad renal moderada y avanzada deben considerarse de alto riesgo para LRA, e implementarse medidas dirigidas a minimizar este riesgo.

## **LIMITANTES DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, observacional.

La función renal post operatoria fue estimada mediante la ecuación de Cockcroft- Gault, que usa creatinina sérica, tomando en cuenta que en este período esta estimación puede no ser exacta debido al desequilibrio producción y eliminación de creatinina que puede ser causada por varios factores.

La duración del seguimiento fue limitada, respecto al período de hospitalización.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:500-514.
2. Kramer RS, Herron CR, Groom RC, Brown JR. Acute kidney injury subsequent to cardiac surgery. *JECT* 2015;47:16-28.
3. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: Improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS ONE* 2014;9:e98028.
4. Shlipak MG, Coca SG, Wang Z, Devarajan P, Koyner JL, et al; TRIBE-AKI Consortium. Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2011;58:366–373.
5. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, et al; TRIBE-AKI Consortium. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:905–914.
6. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:353–356.
7. Cao L, Silvestry S, Zhao N, Diehl J, Sun J. Effects of preoperative aspirin on cardiocerebral and renal complications in non- emergent cardiac surgery patients. A sub-group and cohort study. *PLoS ONE* 2012;7:e30094.
8. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, Reichert MG, Hammon JW, et al. Does the combination of aprotinin and angiotensin- converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;80:1388–1393.

9. Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:548–551.
10. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: Update. *Perfusion* 2001;16:345-351.
11. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714–1720.
12. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:384–399.
13. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162–168.
14. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: Timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1264–1271.
15. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R143.
16. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, et al. VASST Investigators: vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–887.
17. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, et al; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–2256.

18. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
19. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, A°neman A, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–134.
20. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, et al; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809–1817.
21. Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;72:542–547.
22. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, et al; CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013;368:1179–1188.
23. Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, Mukhopadhyay B, Waikar SS. Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients. 2014;9:1849-56.
24. Pattakos G, Koch CG, Brizzio ME, Batizy LH, Sabik JF 3rd, et al. Outcome of patients who refuse transfusion after cardiac surgery: A natural experiment with severe blood conservation. *Arch Intern Med* 2012;172:1154–1160.
25. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, et al; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Bedside tool for

- predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006;114:2208–2216.
26. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297:1801–1809.
  27. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, et al; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1748–1757.
  28. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, et al. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;119:824–836.
  29. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:574–583.
  30. Togel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: Progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* 2012;60:1012–1022.
  31. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. N-acetylcysteine in cardiac surgery: Do the benefits outweigh the risks? A meta-analytic reappraisal. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:268–275.
  32. Argalious M, Xu M, Sun Z, Smedira N, Koch CG. Preoperative statin therapy is not associated with a reduced incidence of postoperative acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010;111:324–330.

33. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: A multicenter double- blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 2013;10: e1001426.
34. Berlanga-Silvente V, Rubio-Hurtado MJ, Vila-Baños R. Como aplicar arboles de decisión en SPSS. 2013;6:65-79.
35. Schneider DF, Dobrowolsky A, Shakir IA, Sinacore JM, Mosier MJ, et al. Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21st century: a CART analysis. *J Burn Care Res* 2012;33:242–251.
36. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, et al. A multibiomarker-based model for estimating the risk of septic acute kidney injury. *Crit Care Med* 2015;43:1646-1653.
37. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2015;37:408–41.
38. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2199-2210.
39. Moguel-Gonzalez Bernardo et al: Acute kindey injury in cardiac surgery. *Revista de Investigacion Clinica* 2013;65:467-475.
40. Danny Del Duca, Sameena Iqbal, Elham Rahme, Peter Goldberg, Benoit de Varennes. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1264-71.

41. Mooney JF, Ranasinghe I, Chow CK et al. Preoperative estimates of glomerular filtration rate as predictors of outcome after surgery. *Anesthesiology* 2013;118:809-24.
42. Hougardy JM, Revercez P, Pourcelet A, et al. Chronic kidney disease as major determinant of the renal risk related to on-pump cardiac surgery: a single-center cohort study. *Acta Chirurgica Belgica* 2016;116:1-8.
43. 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;67:1112–1119.
44. Moore EM, Simpson JA, Tobin A, Santamaria J. Preoperative estimated glomerular filtration rate and RIFLE-classified postoperative acute kidney injury predict length of stay post-coronary bypass surgery in an Australian setting. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:113-21.
45. Peter J. Conlon, Mark Stafford-Smith, William D. White, Mark F. Newman, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-1162.
46. Antony D. Grayson, Magdy Khater, Mark Jackson, Mark A. Fox. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1829-35.