



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

TESIS

**COMPARACIÓN DE INCREMENTOS RELATIVOS VS ABSOLUTOS
EN CREATININA PARA DEFINIR LESIÓN RENAL AGUDA**

GRADUACIÓN CONTINUA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO EN ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Joana Balderas Juárez

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Armando Vázquez Rangel

Adscrito al servicio de Nefrología

Ciudad de México, Marzo 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

TESIS DE TITULACIÓN NEFROLOGÍA

TÍTULO:

**COMPARACIÓN DE INCREMENTOS RELATIVOS VS ABSOLUTOS EN
CREATININA PARA DEFINIR LESIÓN RENAL AGUDA**

PRESENTA:

DRA. JOANA BALDERAS JUÁREZ

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DRA. MAGDALENA MADERO RÓVALO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JUAN VERDEJO PARÍS

ASESOR DE TESIS:

DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

TESIS:



**COMPARACIÓN DE INCREMENTOS RELATIVOS VS ABSOLUTOS EN
CREATININA PARA DEFINIR LESIÓN RENAL AGUDA**

Jefe del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología:

Dra. Magdalena Madero Róvalo

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología:

Dr. Juan Verdejo París

Tutor de tesis:

Dr. Armando Vázquez Rangel

Tesista:

Dra. Joana Balderas Juárez

AGRADECIMIENTOS

Mediante estas líneas, quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento al Dr. Armando Vázquez Rangel, director de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de mi formación como nefróloga, por llevarme a ganar, por haber visto en mí algo que yo no veía, por ayudarme a atravesar mis miedos y sobre todo por ser una gran inspiración para mí.

Especial reconocimiento a mis padres (Josefina Juárez Sosa, José Guadalupe Balderas López) y a mi hermano el Dr. José Ángel Balderas Juárez, por el apoyo, comprensión, paciencia, ánimos y por haber caminado de la mano conmigo en este recorrido para llegar a lograr uno de mis mayores sueños: el convertirme en nefróloga. Muchas Gracias José Ángel Balderas por ser fuente de inspiración, por nunca verme en mi mínima posibilidad, por llevarme a ganar todo el tiempo y por creer en mí.

También quiero agradecer a mis amigos (Juan Andrés Méndez, Ojino Sosa, Roberto Gastélum y Guillermo Méndez) por formar parte de mi vida, por impulsarme a ser mejor todos los días y creer en mí.

ABREVIATURAS:

ARA II: Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

CEC: Circulación extracorpórea

CRVC: Cirugía de Revascularización Coronaria

CrS: Creatinina sérica

DM: Diabetes Mellitus

ERC: Enfermedad Renal Crónica

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LRA: Lesión Renal Aguda

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TSR: Terapia de Soporte Renal

RIFLE: criterios de lesión renal aguda Risk, Injury, Failure, Loss, ERC.

AKIN: criterios de lesión renal aguda Acute Kidney Injury Network

CK: cinética de creatinina

NRI: Net Reclassification Improvement

ÍNDICE

1. Resumen
2. Marco teórico
 - 2.1. Lesión renal aguda
 - 2.2. Cirugía cardiaca y Lesión Renal Aguda
 - 2.2.1. Epidemiología
 - 2.2.2. Impacto de la Lesión Renal Aguda asociada a cirugía cardiaca en el pronóstico
 - 2.2.3. Fisiopatología de Lesión Renal Aguda asociada a cirugía cardiaca
 - 2.3. Definición de Lesión Renal Aguda
 - 2.4. Cinética de creatinina en la definición de Lesión Renal Aguda
3. Justificación
4. Pregunta de investigación
5. Hipótesis
6. Objetivos
7. Diseño
8. Pacientes
9. Métodos
10. Resultados
11. Definición operacional de las variables
12. Discusión
13. Conclusiones
- 14. Bibliografía**

1. RESUMEN

Introducción. La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome de alta morbi-mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Los criterios KDIGO actuales para su definición incluyen la elevación relativa en valor de creatinina con respecto a un basal, y un incremento absoluto solo para la primera categoría. Waikar y cols han propuesto que una definición basada en incrementos absolutos progresivos en tiempos delimitados podría reducir sesgos debidos principalmente a la función renal basal. **Objetivos:** Comparar las incidencias de DRA y mortalidad entre estadios definidos por incrementos relativos en creatinina (KDIGO) vs incrementos absolutos (Waikar) y evaluar el valor agregado de combinarlos, en términos de predicción de mortalidad, clasificación de pacientes y tiempo de identificación de casos. **Material y métodos.** Estudio de cohorte ambispectiva en pacientes adultos admitidos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tras cirugía cardíaca en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 1° de marzo de 2010 al 30 de junio de 2012. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, DRA pre-operatorio, procedimientos de mínima invasión, muerte intra-operatoria o primeras 24 hrs posterior a la admisión a UCI y se eliminaron pacientes con información faltante. Se evaluó como desenlace intra-hospitalario muerte. **Resultados.** Se analizaron 794 pacientes. La incidencia de DRA según KDIGO fue del 20.8, 2.1 y 7.3%, para estadios 1, 2 y 3 respectivamente, mientras que por Waikar fue de 11.2, 2.9 y 7.1%. El acuerdo global entre métodos fue del 87.9% con una Kappa de 0.713. Dentro de KDIGO-1 la mortalidad fue de 8.5, 6.2 y 15.4% si tenían Waikar 0, 1 y 2-3 (severo) respectivamente. Dentro de KDIGO-2-3 la mortalidad fue de 0%, 25% y 40.9% si tenían Waikar 0, 1, 2-3 (severo). Al comparar puntos de corte la elevación de 2 veces

la creatinina corresponde en términos absolutos a un incremento de 0.5mg/dL en 24 o 48hrs. La adición del incremento absoluto de 0.5mg/dL a criterios KDIGO estadio 2, mostro en el modelo multivariado para muerte, ajustado para edad, género y función renal basal, para estadio 2 un OR de 2.9 (p:0.027) y para estadio 3 un OR de 16.5 (p<0.001). Las curvas ROC entre criterios KDIGO y la adición del criterio absoluto de 0.5mg/dL a estadio 2, fueron idénticas con AUC 0.713 para KDIGO (sensibilidad 42.6%, especificidad 93.6%) Y AUC 0.714 para la adición del criterio absoluto (sensibilidad 47.1% y especificidad 89.8%). El tiempo de detección de AKI severo (2-3) con criterios absolutos vs criterios KDIGO fue de 0.5 días más temprano (p:0.015). **Conclusiones.** La definición de LRA únicamente por incrementos absolutos en creatinina (Waikar) infra-estima la incidencia de DRA comparado con criterios KDIGO. La LRA severa (2-3) por criterio absoluto contribuye a una mortalidad elevada a pesar de estar en categoría no severa para KDIGO. La combinación de criterios absolutos con KDIGO reclasifica a un número de reducido pacientes lo que no mejora significativamente su desempeño. El empleo de criterios absolutos identifica más tempranamente la LRA severa (2-3).

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 LESIÓN RENAL AGUDA.

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico caracterizado por un descenso rápido (en horas o días) de la función renal. Es un síndrome amplio que abarca diversas etiologías incluyendo tanto condiciones limitadas al riñón como patologías sistémicas. La LRA es cada vez más común en pacientes hospitalizados especialmente en pacientes críticos e independientemente de su etiología es un predictor de desenlaces adversos a corto, mediano y largo plazo.

2.2 CIRUGÍA CARDIACA Y LESIÓN RENAL AGUDA

2.2.1 Epidemiología

La cirugía cardíaca representa uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en el mundo realizándose aproximadamente 2 millones de cirugías por año. (1)

La LRA asociada a cirugía cardíaca representa la segunda causa de LRA en unidades de cuidados intensivos (UCI) en países desarrollados (2). La incidencia de LRA en cirugía cardíaca es sumamente variable entre los estudios debido al empleo de definiciones diferentes. Conlon y cols describieron una cohorte de 2,848 pacientes que se sometieron a bomba de circulación extracorpórea (CEC) en un periodo de 2 años, donde se presentó LRA (definida como un incremento en la creatinina sérica [CrS] mayor a 1mg/dL respecto a la basal) en un 7.9% de los pacientes (3); Hu y cols, reportaron en su meta-análisis una incidencia de LRA 22.3% (95% IC, 19.8-25.1), dicha incidencia fue variable dependiendo de los criterios que fueron utilizados para su clasificación, teniendo una incidencia de 18.9%, (IC 95%, 15.7-22.5), 28.0% (IC 95%, 23.6-32.8) y 24.2% (IC 95%, 15.5-32.5), cuando se clasificó con criterios de RIFLE, AKIN Y KDIGO respectivamente (4). Las publicaciones en los últimos años empleando los criterios de RIFLE o AKIN muestran una incidencia de LRA que va del 8.9 al 39%, esta variación es en parte explicada por

diferencias en las condiciones basales de los pacientes y el tipo de cirugía cardíaca a la que se sometieron (5-8). El porcentaje de pacientes que se someten a cirugía cardíaca y requieren de terapia de soporte renal (TSR) reportado en las diferentes series también es variable con rangos entre 1.6 y 3.3 % (6,8-11).

2.2.2 Impacto de la LRA asociada a cirugía cardíaca en el pronóstico.

La LRA asociada a cirugía cardíaca es un predictor independiente de mortalidad a corto y mediano plazo especialmente en los pacientes que se someten a TSR. Esta complicación genera además incremento en días de estancia hospitalaria y costos. Chertow y col. realizaron un análisis multivariado ajustado para co-morbilidades e identificaron un incremento en el riesgo de mortalidad (OR 7.9, [6-10], $p < 0.001$) en pacientes que requirieron TSR posterior a cirugía cardíaca (12).

Aún incrementos pequeños en CrS tienen implicaciones en la mortalidad; Lassnigg y cols demostraron que la mortalidad a 30 días de los pacientes que presentaron elevación de 0-0.5mg/dl ó >0.5mg/dL incrementaba de 2.77 a 18.64 veces al compararlos con los pacientes que no tuvieron elevación en CrS(13).

En el mismo contexto de cirugía cardíaca, Dasta y cols describieron una cohorte de 3,741 pacientes reportando incremento en la mortalidad, en días de estancia en UCI y en costos de 2.2, 1.6 y 1.6 veces respectivamente en los pacientes que desarrollaron LRA (14). Por otro lado, Engoren y cols reportaron una serie de 1,543 pacientes observando una mortalidad hospitalaria de 3.1% la cual se incrementaba progresivamente según el grado de LRA basada en la definición de KDIGO (0.8% sin LRA, 4.3% en estadio 1, 17% en estadio 2 y 29% en estadio 3) (15).

La mortalidad de los pacientes que desarrollan LRA es más alta aún posterior al egreso hospitalario; Loef y cols reportaron en su cohorte de 843 pacientes un Hazard Ratio(HR) de 1.63 (IC de 1.15-2.32; $p < 0,05$) para muerte a 100 meses posteriores a cirugía cardíaca

en pacientes que presentaron 25% o más de incremento en CrS, independiente de si se presentó o no recuperación de la función renal (16).

2.2.3 Fisiopatología de la LRA asociada a cirugía cardíaca.

La fisiopatología de la LRA asociada a cirugía cardíaca es resultado de la interacción de múltiples factores preoperatorios, intraoperatorios y post operatorios(**Tabla 1**). Mecanismos como hipoperfusión renal, hemodilución, hipotermia, respuesta inflamatoria, activación neurohumoral, toxinas endógenas y daño por isquemia reperfusión tienen un efecto sinérgico entre sí para el desarrollo de LRA. (5, 17-19)

Otros factores involucrados, tales como la edad, género, disfunción cardíaca pre-existente, cirugía cardíaca previa, comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], diabetes mellitus [DM]), administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), juegan un papel importante en el desarrollo de LRA.(19)

Preoperatorios	Intraoperatorios	Postoperatorios
Disfunción renal	Tipo de cirugía: valvular, valvular+coronaria, urgencia.	Bajo gasto cardiaco (contractilidad disminuida, hipovolemia)
Edad avanzada	Cirugía valvular y combinada comparada con bypass coronario	Hipotensión
Género femenino	CBP no pulsátil, bajo flujo, baja presión de perfusión.	Vasoconstricción intensa (estados de bajo flujo, agonistas alfa)
Clase funcional III (NYHA)	CPB hipotérmica	Ateroembolismo
Insuficiencia cardiaca	Paro circulatorio hipotérmico	Sepsis
Diabetes mellitus	Duración de CBP >100-120min.	Medicamentos (cefalosporinas, aminoglucósidos, IECAS)
EPOC	Hemodilución	
Enfermedad vascular periférica	Hemólisis y hemoglobinuria asociada a duración prolongada de CBP	
Enfermedad hepática	Embolismo	
Bajo gasto cardiaco (choque cardiogénico, infarto agudo al miocardio)		
Medicamentos (IECAS, AINES)		
Nefrotóxicos (medio de contraste, aminoglucósidos, metformina)		
Ateroembolismo renal (cateterismo, IABP)		
Nefritis intersticial (antibióticos, AINES, furosemide)		
Glomerulonefritis (endocarditis)		

Tabla 1. Factores fisiopatológicos en LRA asociada a cirugía cardiaca (19).

NYHA: New York Heart Association, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, CPB bypass cardiopulmonar, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IABP: balón de contrapulsación intraortica.

Diversos medicamentos utilizados en el contexto de cirugía cardiaca tienen efectos nefrotóxicos. El uso de contraste intravenoso dentro de los 5 días previos o posteriores a cirugía ha sido asociado con un incremento del riesgo de LRA (20). Los antiinflamatorios no esteroideos, IECA y ARAII usados en el periodo preoperatorio pueden alterar la autoregulación del flujo sanguíneo renal limitando la respuesta de la microcirculación renal ante cambios hemodinámicos.

La bomba de CEC, contribuye también a la patogénesis de la LRA por varios mecanismos tales como la activación de respuesta inflamatoria sistémica, disminución en flujo sanguíneo y perfusión renal así como formación de micro-émbolos. La respuesta inflamatoria asociada a la

bomba de CEC es desencadenada de manera inicial por el contacto de la sangre con la superficie artificial del circuito; la bomba de CEC disminuye en un 30% la perfusión renal efectiva debido a que altera el tono vasomotor y reduce la presión de oxígeno en el parénquima renal contribuyendo así al daño por isquemia reperusión. Durante el uso de bomba de CEC se forman micro-émbolos que pueden estar formados por fibrina, agregados plaquetarios, restos celulares, grasa y aire; el sistema de CEC filtra émbolos mayores a 40 μm , sin embargo partículas más pequeñas no son removidas efectivamente pudiendo obstruir los capilares glomerulares (18, 21)

La hemólisis con liberación de hemoglobina durante la CEC es bien reconocida como un mecanismo nefrotóxico. La liberación de los componentes de los eritrocitos junto con el agotamiento de sus moléculas de unión (haptoglobina y transferrina) generan una gran variedad de secuelas clínicas tales como incremento en las resistencias vasculares sistémicas, alteración en el sistema de coagulación, disfunción plaquetaria y daño tubular renal (22).

Durante la CEC se genera hemodilución induciendo disminución en la viscosidad de la sangre lo cual produce incremento en el flujo sanguíneo local pero con disminución en la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre generando hipoperfusión e isquemia; estudios han demostrado que una reducción del 25% en el hematocrito incrementa el riesgo de LRA (23)

En los últimos años se ha hecho énfasis en el papel que tiene la congestión venosa en el desarrollo de LRA o daño crónico sobre todo en pacientes con síndrome cardio-renal. El incremento en la presión venosa puede ser transmitido a la circulación renal causando disfunción a este nivel. En 2009 Mullens y cols demostraron que la congestión venosa es el factor hemodinámico más importante en el desarrollo de daño renal en pacientes con falla cardiaca siendo más relevante incluso que el gasto cardiaco (24). En este mismo sentido, Damman y col. encontraron una relación inversamente proporcional entre la tasa de filtrado glomerular y la presión venosa central en pacientes que se sometían a cateterismo cardiaco derecho por diferentes indicaciones (25). Cabe mencionar que durante cirugía cardiaca se puede producir congestión venosa por diversos

mecanismos tales como falla ventricular derecha, balance hídrico positivo y pinzamiento venoso, entre otros.

2.3 DEFINICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA

La definición de LRA en base a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) corresponde a:

Al menos 1 de los siguientes criterios:

- Incremento en CrS ≥ 0.3 mg/dL en 48 hr
- Incremento en CrS ≥ 1.5 veces el valor basal que es conocido o se supone ocurrió dentro de los 7 días previos.
- Volumen urinario < 0.5 ml/kg/hr durante 6 hr.

La LRA se clasifica en estadios según su severidad de acuerdo a los siguientes criterios:

Estadio	Creatinina sérica	Volumen urinario
1	1.5-1.9 veces del valor basal o incremento ≥ 0.3 mg/Dl	< 0.5 ml/kg/hr por 6-12 horas
2	2.0-2.9 veces del valor basal	< 0.5 ml/kg/hr por ≥ 12 horas
3	3.0 veces del valor basal o incremento en creatinina sérica ≥ 4 mg/dL o inicio de TSR	< 0.3 ml/kg/hr por ≥ 24 hr o anuria por ≥ 12 horas

Tabla 2. Estadios LRA (KDIGO 2012) (26).

La clasificación KDIGO es compleja y requiere una medición de CrS basal previo a la hospitalización, así como la medición del volumen urinario durante la hospitalización. Estas mediciones no están disponible de forma rutinaria en todos los pacientes hospitalizados, especialmente si estos no se encuentran en una unidad de cuidados intensivos. La clasificación de LRA de acuerdo a criterios de clasificación de severidad depende e la magnitud del índice del valor de creatinina. (27)

En estudios que comparan la clasificación KDIGO vs RIFLE/AKIN, la incidencia de LRA utilizando la clasificación KDIGO, es la más alta debido a la adición de un incremento en valor

absoluto de CrS a la definición de RIFLE y al incremento en el límite de tiempo para el incremento porcentual en la definición de AKIN de 48 horas a 7 días (28). Esta mayor incidencia se debe principalmente a la identificación de estadios menos severos (estadio 1).

2.4 CINÉTICA DE CREATININA EN LA DEFINICIÓN DE LRA

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con niveles basales de CrS elevados, cualquier reducción adicional en el filtrado glomerular debido a un insulto agudo, generará una mayor elevación de CrS, no obstante dicha elevación en términos de magnitud y velocidad dependerá en parte de la tasa de generación de creatinina, por lo que duplicar CrS de 1 a 2 mg/dL no es equivalente en magnitud y tiempo a duplicar de 2 a 4 mg/dL. Esto da como resultado una clasificación diferente en cuanto a la gravedad de LRA dependiendo de la función renal basal a pesar de una reducción idéntica del porcentaje en el aclaramiento de creatinina.

Por ejemplo, en un paciente en anuria, los niveles de CrS se incrementan en un 50% en las primeras 4 horas en el caso de pacientes sin ERC pre existente, sin embargo en pacientes con ERC puede tomar hasta 23 hrs este incremento del 50% en estadios más avanzados de ERC (estadio 4). **Figura 1.**

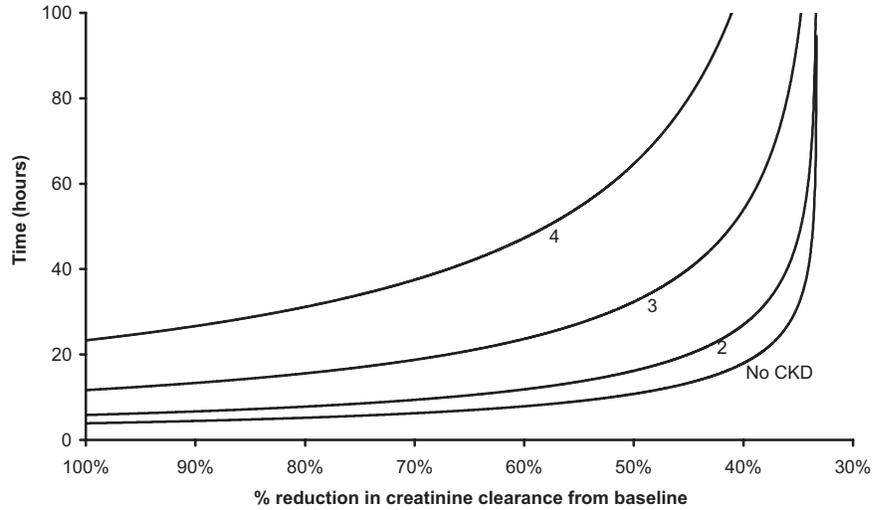


Figura 1. Tiempo para alcanzar un incremento del 50% en los niveles de CrS después de una reducción en e porcentaje del aclaramiento de creatinina, de acuerdo a la ausencia o presencia de ERC (estadios 2 al 4). Tomado de 29.

Es por ello que Waikar y cols proponen utilizar el concepto de “cinética de creatinina” (CK) para clasificar a la LRA, bajo el concepto de que los incrementos absolutos en la CrS son más estables en tiempo que los incrementos relativos, independientemente del valor de CrS basal (1 a 1.5 mg/dL comparado con 2 a 2.5 mg/dL). (29)

Mediante este modelo, la trayectoria del incremento de la CrS dependerá de la velocidad de generación de creatinina, el volumen de distribución y los cambios dinámicos en un tiempo determinado, así como la reserva renal, para definir la LRA. **Figura 2 y 3.** De esta forma, un incremento absoluto en la CrS puede detectar de manera temprana eventos más graves de LRA que un incremento en el porcentaje.

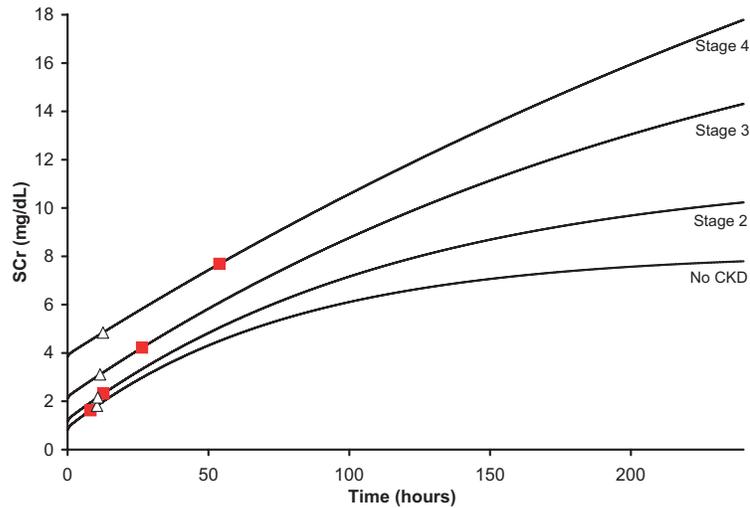


Figura 2. Concentraciones de CrS después de una reducción abrupta el 90% en el aclaramiento de creatinina, superpuesta en cuatro diferentes niveles de función renal basal (sin ERC, estadios 2 al 4 de ERC). Los cuadros sólidos muestran el punto en el cual se ha logrado un incremento del 100% de la CrS; los triángulos muestran el punto en el que se ha logrado un incremento de 1mg/dL en la CrS. Tomado de 29

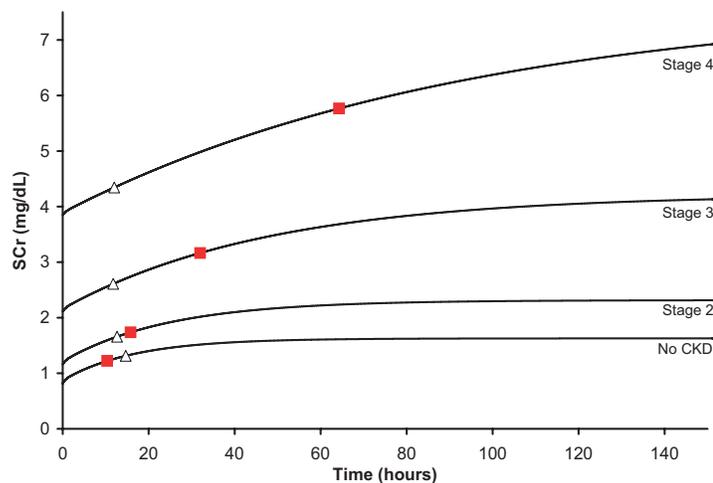


Figura 3. Concentración de CrS después de una reducción abrupta del 50% en el aclaramiento de creatinina, superpuesta a 4 diferentes niveles de función renal basal (sin ERC, estadios 2 al 4 de ERC). Los cuadros sólidos muestran el punto en el cual se ha logrado un incremento del 100% de la CrS; los triángulos muestran el punto en que se ha logrado un incremento de 1mg/dL en la CrS. Tomado de 29

De acuerdo a este modelo, Waikar y cols proponen la clasificación de LRA en base a:

- Estadio 1. Un incremento de 0.3mg/dL en 24 hrs o un incremento de 0.5mg/dL en 48 hrs.
- Estadio 2. Un incremento de 0.5mg/dL en 24 hrs o un incremento de 1mg/dL en 48 hrs.
- Estadio 3. Un incremento de 1mg/dL en 24 hrs o un incremento de 1.5mg/dL en 48 hrs.

Estadio	KDIGO	Valores Absolutos (Waikar)
0	Sin LRA	Sin LRA
1	1.5-1.9 veces del valor basal o incremento \geq 0.3mg/Dl	Incremento de 0.3mg/dL en 24 hrs o incremento de 0.5mg/dL en 48hrs
2	2.0-2.9 veces del valor basal	Incremento de 0.5mg/dL en 24 hrs o incremento de 1 mg/dL en 48 hrs
3	3.0 veces del valor basal o incremento en creatinina sérica \geq 4 mg/dL o inicio de TSR	Incremento de 1 mg/dL en 24 hrs o ncremento de 1.5 mg/dL en 48 hrs

Tabla 3. Sistemas de Clasificación de LRA. (29)

En 2013 Liborio et al, realizaron una cohorte prospectiva en 584 pacientes admitidos en urgencias con infarto agudo al miocardio, en un Hospital de Fortaleza Brasil, analizando niveles de CrS en los primeros 7 días de estancia hospitalaria. Cada paciente fue evaluado y clasificado de acuerdo a dos sistemas de clasificación de LRA: KDIGO y CK. Ambas clasificaciones fueron comparadas utilizando el índice de mejora de reclasificación (NRI; net reclassification improvement) y la curva del área bajo la curva (AuROC) en cuanto a mortalidad intrahospitalaria. Del total de pacientes, 34.1% tenían ERC. Los pacientes fueron clasificados con LRA con mayor frecuencia utilizando la clasificación KDIGO a diferencia de cuando se utilizó la CK (25.7 vs 18%, $p < 0.001$) y 81 pacientes (13.9%) fueron clasificados con mayor grado de severidad. (30) Pacientes con clasificados con LRA por KDIGO que no cumplieron criterios de LRA con criterios absolutos por CK tuvieron una mayor mortalidad intra hospitalaria (mortalidad ajustada OR 4.753; IC 95% 1.119-9.023, $p=0.014$). En pacientes con ERC el índice de reclasificación fue de 6.2% favoreciendo a los criterios con CK. Sin embargo, no hubo diferencia en el análisis con curvas ROC (AuROC). En pacientes sin ERC, el NRI fue de 33% favoreciendo a KDIGO con una mejor curva ROC (AuROC) (0.828 vs 0.664, $p < 0.05$). Dados los resultados, la CK puede ser superior en el diagnostico de pacientes con ERC, sin embargo KDIGO clasifica mejor a los pacientes sin ERC.

En 2013, Wang et al, realizaron un análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en Alabama USA, utilizando los registros del expediente clínico al egreso y estudios de laboratorio, de los cuales excluyeron a pacientes con historia de trasplante renal, o con ERC en diálisis. Para la clasificación de estadios de LRA, utilizaron el valor de índice de creatinina (definida como el valor mas bajo de las primeras 3 determinaciones reportadas en cada hospitalización), el pico de creatinina (definida como el valor mas alto de CrS obtenido durante la hospitalización) y el Delta creatinina (definido como la diferencia entre el índice de creatinina y el pico de creatinina). (27) Definieron LRA en base a la clasificación actual KDIGO y en base a un sistema empírico de Delta creatinina, desarrollado en estudio basado en cambios absolutos en la CrS o inicio de TSR. Utilizaron curvas de Kaplan-Meier para definir los puntos de corte de Delta Creatinina para optimizar la distribución del Hazard Ratio (HRs) a lo largo del tiempo para cada estadio:

- Estadio 1: incremento de 0.3-0.69mg/dL del valor basal.
- Estadio 2: Incremento de 0.7-1.19mg/dL del valor basal.
- Estadio 3: Incremento de >1.2- del valor basal o inicio de TSR.

Se incluyeron un total de 19,249 pacientes y la prevalencia de LRA fue de 23.4% (utilizando la clasificación KDIGO). La clasificación por Delta-Creatinina discrimino las diferencias entre estadios de LRA adyacentes (Ej. 1 vs 0, 2 vs 1, 3 vs 2) de forma más temprana en comparación con la clasificación KDIGO). El NRI entre el Delta-Creatinina y KDIGO para la predicción de la mortalidad fue de 9.7% (IC 95% 6.2-13.2%). La estratificación por edad, género, raza e historia de ERC resultaron en valores similares de NRI. Por lo anterior este estudio concluyó que la clasificación por Delta-Creatinina, basada en incrementos absolutos de CrS, provee una alternativa promisoría para la clasificación de la severidad de LRA y su asociación con mortalidad intra-hospitalaria.

Zeng y cols, realizaron una cohorte retrospectiva en 25,859 pacientes hospitalizados, en un hospital académico en Boston Massachusetts, donde excluyeron a pacientes con ERC y trasplante

renal. La LRA fue definida utilizando los criterios KDIGO, AKIN y CK. El objetivo fue evaluar la incidencia, mortalidad intrahospitalaria, tiempos de estancia, costos, frecuencia de readmisión.

(28) La incidencia de LRA fue de 18.3, 16.6, 16.1 y 7% utilizando criterios KDIGO, AKIN, RIFLE y CK respectivamente. La incidencia de LRA fue marcadamente elevada en aquellos con niveles bajos de CrS de acuerdo a criterios KDIGO, AKIN y RIFLE, en donde la LRA es definida por un incremento del 50% del basal. El Odds ratio ajustado para mortalidad intrahospitalaria fue alto utilizando la CK (5.2; IC 95%, IC 4.1-6.6), seguida de RIFLE (2.9; IC 95%, IC 2.2-3.6), KDIGO (2.8; IC 95%, IC 2.2-3.6) y AKIN (2.6; IC 95%, IC 2.0-3.3). La concordancia en el diagnóstico y estadificación fue alta entre las clasificaciones de KDIGO, AKIN y RIFLE. La utilización de CK para definir LRA, tuvo la menor incidencia de LRA en comparación con las demás clasificaciones, sin embargo identificó a un grupo de pacientes con alto riesgo de muerte en comparación con las otras clasificaciones.

Concluyen que deben evaluarse potenciales modificaciones a la clasificación KDIGO sobre todo en aquellos con niveles bajos de CrS que pueden ser inapropiadamente clasificados, por lo que sugieren la adición de un criterio absoluto ($>0.3\text{mg/dL}$ en 24 hrs) para su mejor clasificación.

Garrido et al, realizaron un estudio retrospectivo en 2103 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca en un centro hospitalario en Madrid España, donde el objetivo fue analizar la concordancia entre clasificaciones RIFLE y CK, para el diagnóstico, tiempo de detección y pronóstico en términos de mortalidad y necesidad de TSR. La concordancia entre ambas clasificaciones fue de 0.67; hubo mayor detección de LRA utilizando CK en comparación con RIFLE (28.2% vs 13.9%). El tiempo de detección fue menor utilizando CK (1.8 vs 2.5 días) en comparación con la clasificación RIFLE. Concluyen que la utilización de CK fue más sensible que RIFLE en la detección temprana de LRA con similar habilidad de predicción. (31)

3. JUSTIFICACIÓN

- Actualmente los criterios de severidad de LRA son basados en cambios relativos de CrS, lo que puede retrasar el diagnóstico en pacientes con elevación pre-existente. Los cambios absolutos de CrS pueden identificar LRA y/o transición a un estadio de mayor severidad de forma más temprana y hasta el momento no se ha evaluado la adición del criterio absoluto a la par del incremento relativo para LRA severa (2-3) como parte de la definición.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la adición del criterio absoluto en el incremento de CrS mejorara la predicción de mortalidad en LRA?

5. HIPÓTESIS

- La adición del criterio absoluto en el incremento de CrS mejora la predicción de mortalidad en LRA en pacientes con cirugía cardíaca

6. OBJETIVOS

- Primario: Comparar la incidencia de LRA y mortalidad entre estadios mediante KDIGO vs criterios de cinética de creatinina (Waikar).
- Secundario: Evaluar la adición del criterio absoluto a los estadios severos (2-3) KDIGO en términos de predicción de mortalidad y tiempo de identificación.

7. DISEÑO

- Estudio de cohorte ambispectiva de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (revascularización y/o valvular) en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 1° de Marzo de 2010 al 30 de Junio de 2012.

8. PACIENTES

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años de edad admitidos a la unidad de cuidados intensivos que se sometieron a cirugía cardíaca (valvular y/o revascularización) en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 1° de Marzo de 2010 al 30 de Junio de 2012.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en estadio 5.
- Pacientes con Lesión Renal Aguda Identificada previo a la cirugía.
- Pacientes sometidos a procedimientos de mínima invasión, como colocación de marcapaso o desfibrilador.
- Pacientes que fallecieron en quirófano o en las primeras 24 horas de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no contaban con información suficiente en el expediente clínico.

9. MÉTODOS

- Se realizó un registro sistemático de pacientes ≥ 18 años que fueron sometidos a cirugía cardíaca y admitidos en la unidad de cuidados intensivos del 1° de Marzo de 2010 al 30 de Junio de 2012. Se registraron de forma ambispectiva variables demográficas (edad, género, peso), niveles de CrS basal, tratamiento perioperatorio, comorbilidades, tipo de cirugía, cálculo de riesgo perioperatorio (Thakar y Euroscore) y datos post operatorios incluidos complicaciones, tiempo de estancia intrahospitalaria, sangrado e intervenciones posteriores según el caso. El seguimiento fue llevado a cabo durante el tiempo de estancia intrahospitalaria.

En pacientes que ameritaron mas de una cirugía cardiaca durante la misma hospitalización únicamente la primera cirugía fue considerada.

- Fueron pacientes programados a cirugía cardiaca, en los cuales se evitaron nefrotóxicos (Ej. Uso de medios de contraste, suspensión de IECA/ARA2, AINES). La técnica quirúrgica fue elegida por el cirujano de acuerdo a protocolos ya establecidos y el uso o no de la bomba de circulación extracórporea fue a consideración del médico tratante.
- Posterior a la cirugía cardiaca se midieron niveles de creatinina sérica durante las primeras horas del post quirúrgico y los 7 días posteriores, en los cuales se obtuvo registro del balance hídrico y volumen urinario por turno y con dichos valores la CrS fue ajustada de acuerdo al balance acumulado por día.
- Posterior a la cirugía cardiaca se capturaron los niveles de creatinina sérica durante los 7 días posteriores, en los cuales se obtuvo a su vez el registro del balance hídrico y volumen urinario por turno y con dichos valores la CrS fue ajustada de acuerdo al balance acumulado por día.
- Análisis estadístico: las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o medianas con percentilas 25 a 75, y se compararon mediante la prueba de t de Student o de U de Mann-Whitney entre grupos. Las variables categóricas se expresan como proporciones y se compararon mediante la prueba de Chi- cuadrada o con la prueba exacta de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El análisis de concordancia entre clasificaciones KDIGO y cinetica de creatinina se realizó mediante la prueba de coeficiente kappa de Cohen. Valores de kappa menores a 0 se definió como sin concordancia, valores entre 0-0.20 no significativa, valores entre 0.21 a 0.40 con discreta conoordancia, valores de 0.41-0.60 con moderada concordancia, valores de 0-61-0.80 con concordancia sustancial y valores de 0.81-1.00 una concordancia ideal. La discriminación entre ambos sistemas (KDIGO vs KDIGO + valor absoluto) para pronostico y mortalidad fueron

analizadas calculando el área bajo la curva (AUC-ROC). Se utilizó el programa SPSS v16 para los cálculos.

10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- Lesión renal aguda: Se definió en base a creatinina sérica de acuerdo a los criterios de KDIGO y de acuerdo a los criterios de clasificación propuestos por Waikar. **Tabla 3**
- Creatinina basal: Valor más bajo de creatinina sérica durante los 3 meses previos a la cirugía o bien el valor más bajo observado durante la hospitalización.
- Enfermedad Renal Crónica: Tasa de filtrado glomerular \leq de 60 ml/min calculada con la fórmula de CKD EPI en base a creatinina sérica.
- Enfermedad Renal Crónica estadio 5: Tasa de filtrado glomerular \leq de 15 ml/min calculada con fórmula CKD EPI en base a creatinina sérica o necesidad de terapia de sustitución de la función renal.

11. RESULTADOS

Se analizaron un total de 794 pacientes, de los cuales 452 pacientes (56.9%) eran de género masculino y 342 (43.1%) de género femenino. La media de edad fue de 53.5 ± 15.8 años. La media de peso fue de 68.3 ± 13.2 Kg. La media de creatinina basal fue de 0.91 ± 0.29 mg/dL. 151 pacientes (19.0%) tenían diagnóstico de DM. La media de CKD-EPI fue de 87.2 ± 21.2 ml/min/1.73m². La media en puntajes fue de 3 (2-4) con la escala de Thakar y de 5 (3-7) con la escala de Euroscore. **(Tabla 1)**

La incidencia de LRA estadios 1,2 y 3 fue de 20.8, 2.1 y 7.3% respectivamente, basado en la clasificación KDIGO y 11.2, 2.9 y 7.1% respectivamente, basado en los criterios de cinética de creatinina. **(Figura 1)**

En pacientes clasificados con LRA estadio 1 por KDIGO y sin LRA por criterios absolutos, la mortalidad fue de 8.5%; pacientes clasificados con estadio 1 KDIGO y por criterios absolutos, la mortalidad fue de 6.2%; pacientes clasificados con estadio 1 KDIGO y estadio 2 por criterios absolutos la mortalidad fue de 15.4%. La concordancia fue de 87.9% con una Kappa de 0.713.

(Figura 2)

El incremento de dos veces el nivel basal de CrS fue equivalente en mortalidad a un incremento de 0.5mg/dL en 24 a 48 hrs. **(Figura 3)**

31 pacientes (3.9%) del total de la muestra fueron reclasificados. Estos pacientes corresponden al 19% de los pacientes clasificados inicialmente con LRA estadio 1 y después de ser reclasificados ahora comprenden el 29% de pacientes con LRA severa.

57% de los pacientes que iniciaron con TSR en estadio 1 por KDIGO, fueron clasificados con LRA severa utilizando el criterio absoluto de incremento de 0.5mg/dL en 48 hrs. **(Figura 4).**

Cuando comparamos los criterios KDIGO originales y modificados, no hubo una mejoría en los valores de área bajo la curva (0.713 vs 0.714, respectivamente) o en el odds ratio (10.9 vs 7.8, respectivamente) para mortalidad. **(Figura 5)**

Adicionando el incremento absoluto de 0.5mg/dL al estadio 2 de KDIGO, el tiempo de detección fue significativamente más temprano tomando en cuenta (B) o no (A) la TSR, en promedio 0.6 días. Aún excluyendo a los pacientes que fueron reclasificados, la adición del criterio absoluto identificó de forma más temprana la LRA (C), y esto fue más significativo en pacientes con ERC pre-existente, en promedio 1 día (D). Para todas las comparaciones la $P < 0.01$. **(Figura 6)**

Tabla 1. Características Generales

	TOTAL (n: 794)
CARACTERÍSTICAS GENERALES	
Edad	53.5± 15.8 años
Peso	68.2± 13.2 Kg
Hombres	452 (56.9%)
Diabetes mellitus	151 (19.0%)
CrS basal	0.91± 0.29mg/dL
CKD-EPI	87.2± 21.2ml/min/1.73m ²
SCORES	
Euroscore	5 (3-7)
Thakar	3 (2-4)

Figura 1. Incidencia de LRA de acuerdo a criterios KDIGO y Criterios Absolutos (Waikar)

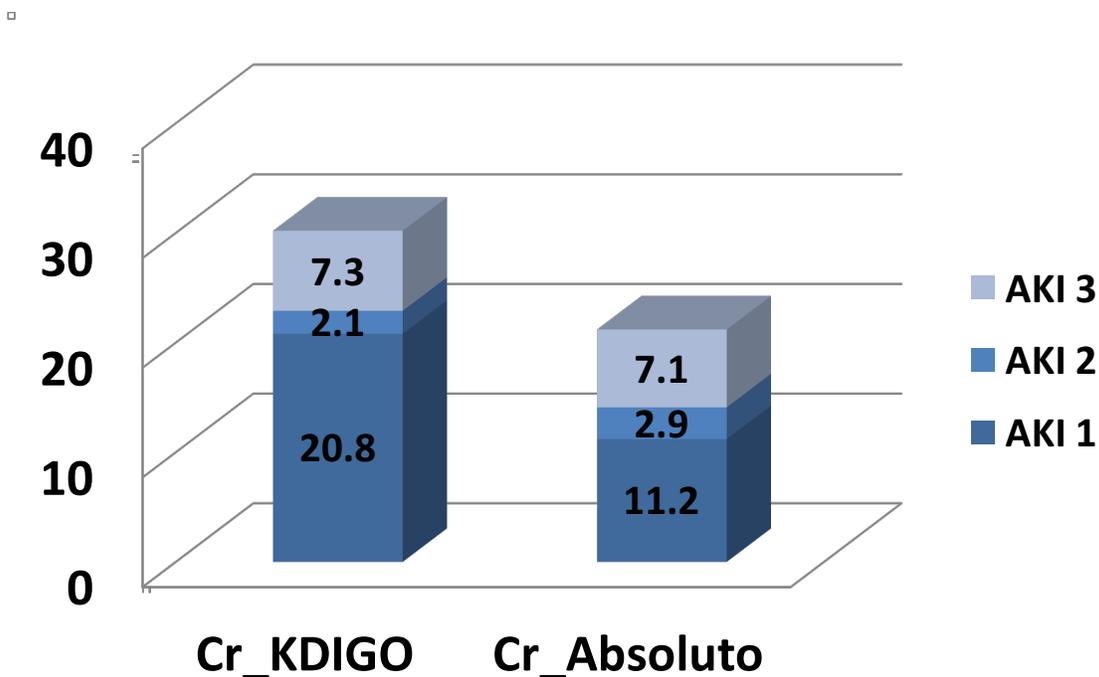


Figura 2. Comparación entre criterios KDIGO y Criterios Absolutos (Waikar) en todos los pacientes en las primeras 24 hrs y 7 días posterior a cirugía cardiaca

		Cr_KDIGO				
		No AKI	AKI 1	AKI 2	AKI 3	Total
Cr_Absoluto	No AKI	554 (69.8%)	71 (8.9%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	626 (78.8%)
	AKI 1	0 (0.0%)	81 (10.2%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	89 (11.2%)
	AKI 2	0 (0.0%)	13 (1.6%)	8 (1.0%)	2 (0.3%)	23 (2.9%)
	AKI 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	55 (6.9%)	56 (7.1%)
	Total	554 (69.8%)	165 (20.8%)	17 (2.1%)	58 (7.3%)	794 (100.0%)

Figura 3. Comparativo entre incrementos de CrS en valores absolutos vs relativos en términos de mortalidad

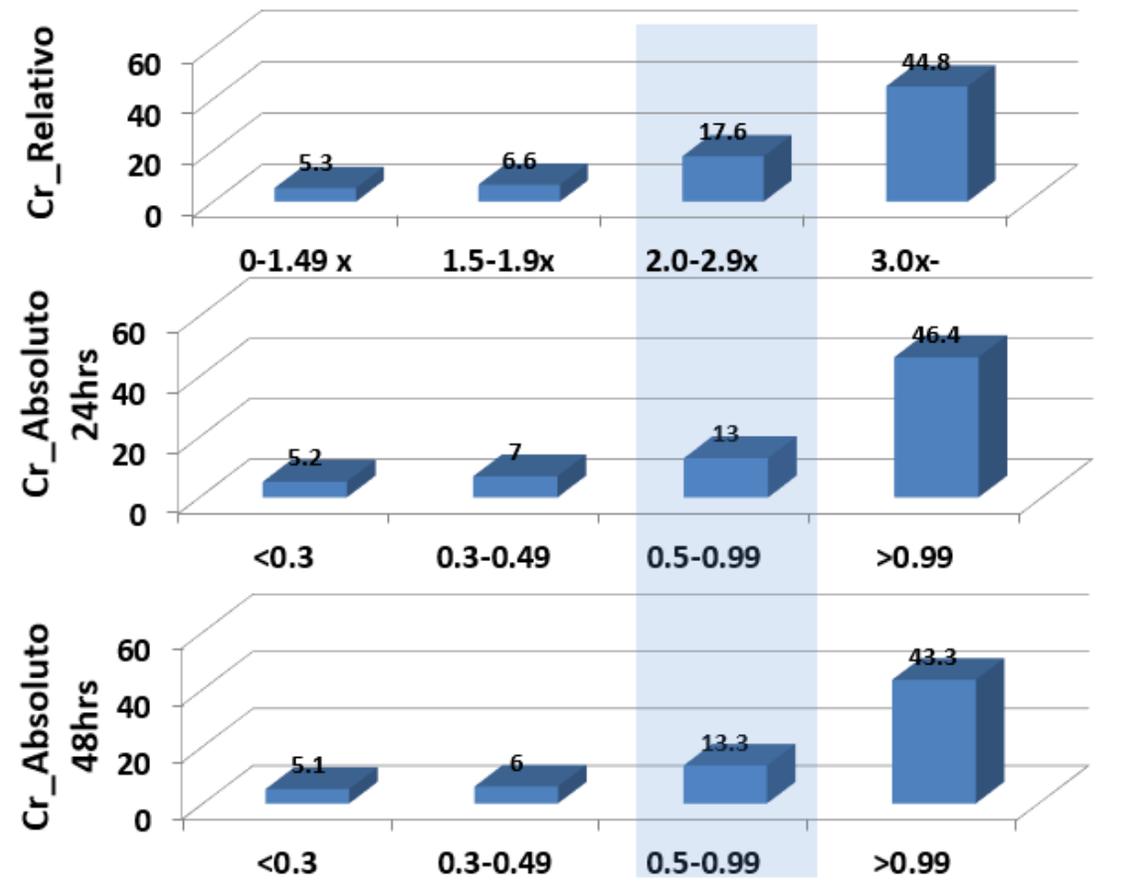


Figura 4. Reclasificación utilizando criterios KDIGO vs KDIGO + criterios absolutos

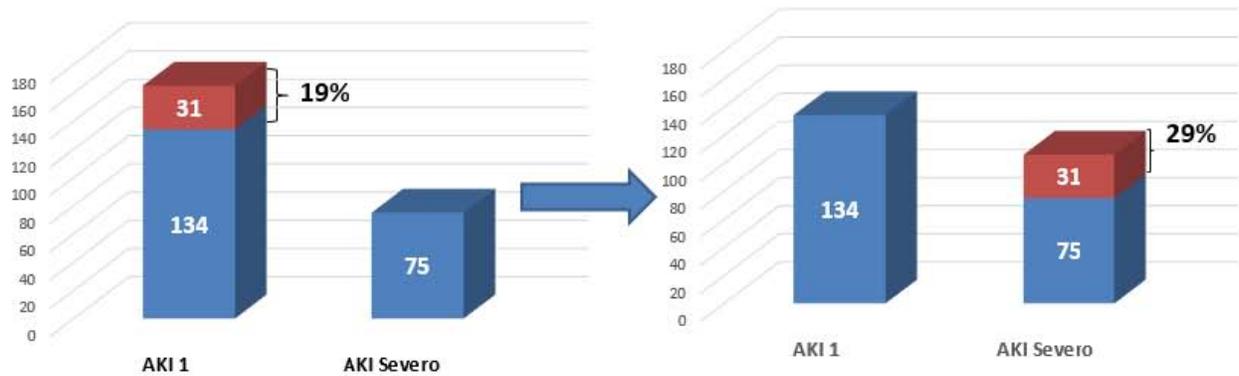


Figura 5. Áreas bajo la curva de criterios KDIGO vs KDIGO + criterios absolutos

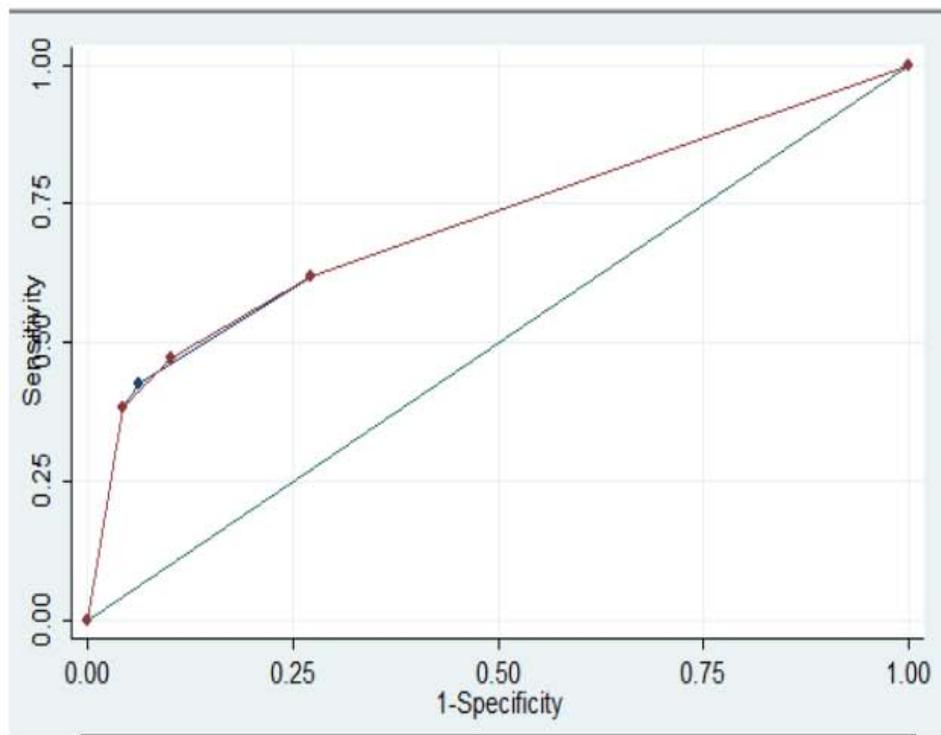


Figura 6A. Tiempo de detección utilizando criterios KDIGO vs KDIGO + incremento absoluto sin TSR

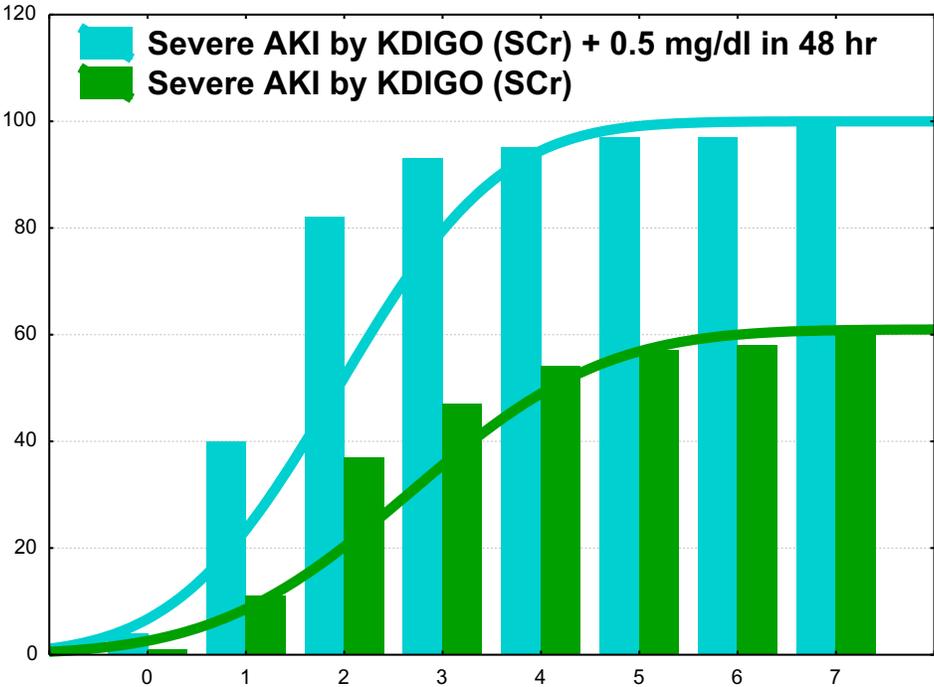


Figura 6B. Tiempo de detección utilizando criterios KDIGO vs KDIGO + incremento absoluto con TSR

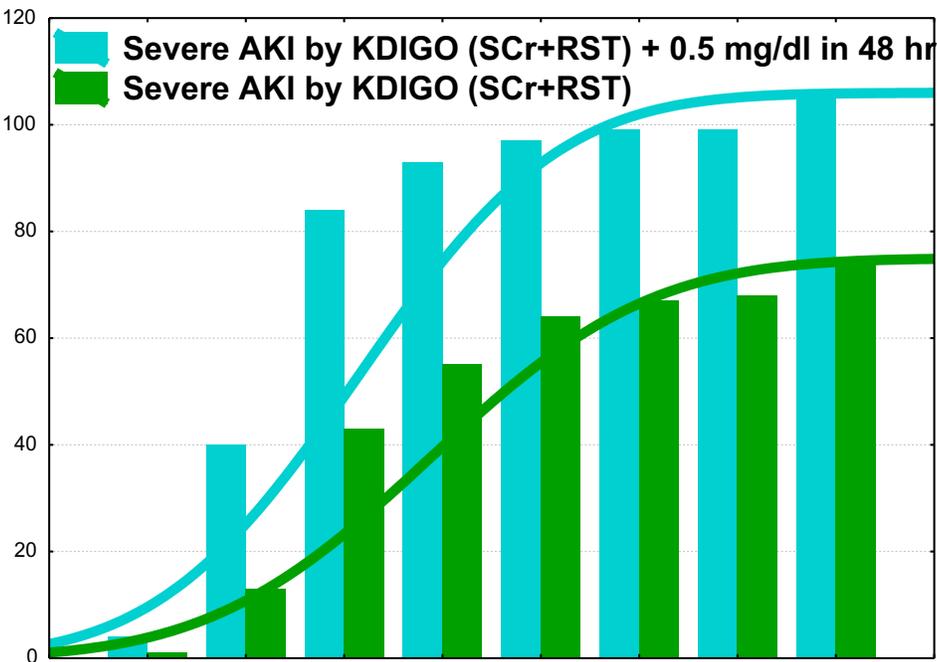


Figura 6C. Tiempo de detección utilizando criterios KDIGO vs KDIGO + incremento absoluto

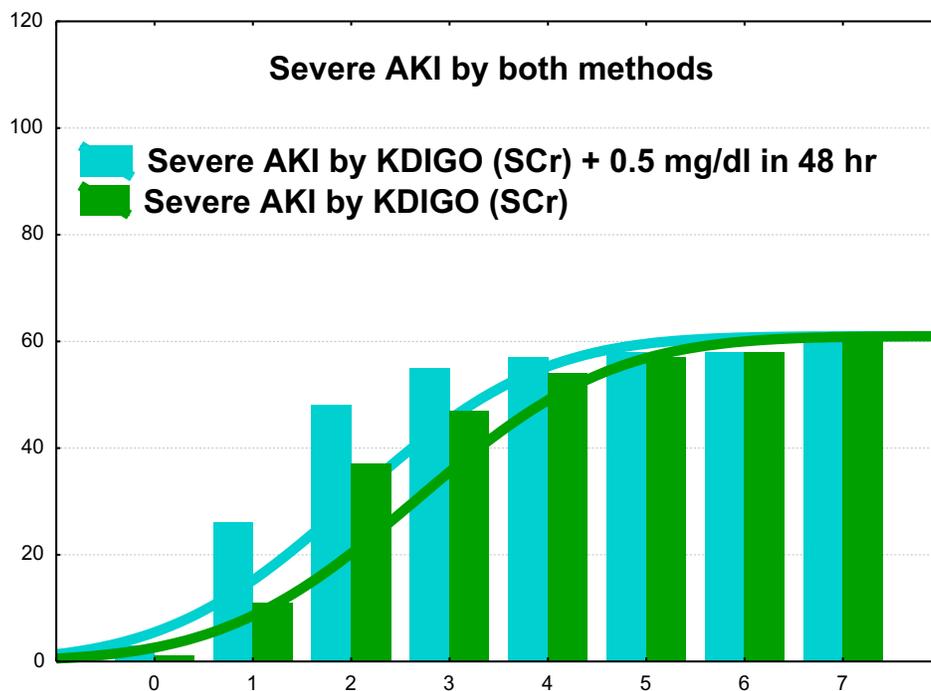
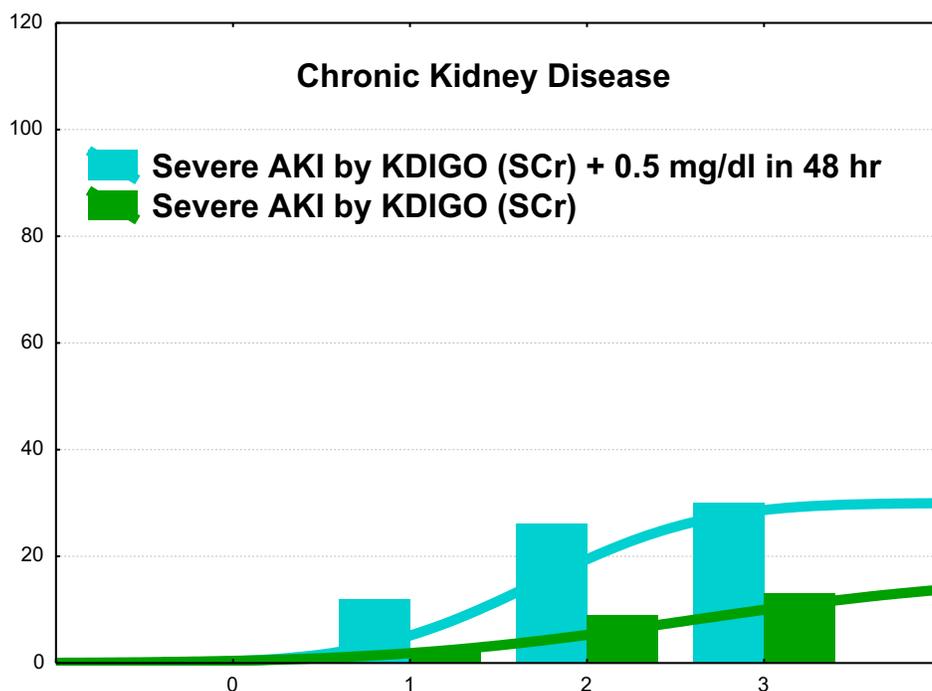


Figura 6D. Tiempo de detección utilizando criterios KDIGO vs KDIGO + incremento absoluto en ERC



12. DISCUSIÓN

La lesión renal aguda es una de las complicaciones más severas en pacientes hospitalizados y esta fuertemente asociado a un incremento en la mortalidad, utilización de recursos y alto riesgo de desarrollo de ERC.

Los criterios actuales de clasificación de LRA, utilizan incrementos relativos de CrS para clasificar la severidad de LRA en los pacientes que la desarrollan.

La clasificación propuesta por Waikar y Bonventre, se basa en la cinética de creatinina, la cual considera variaciones absolutas de la CrS en diferentes intervalos de tiempo. (27) Estos incrementos absolutos en la CrS son superiores a los incrementos porcentuales debido a los efectos de la ERC sobre la cinética de creatinina. En los pacientes con ERC cualquier reducción en porcentaje de aclaramiento de creatinina dará lugar a una elevación más lenta de la CrS.

En el presente estudio, se propone un sistema de clasificación de LRA, basado en la adición de un criterio absoluto a los criterios de clasificación actuales. Estos criterios fueron evaluados en términos de diagnóstico temprano y predicción de mortalidad intra-hospitalaria.

En nuestro estudio, la utilización de la cinética de creatinina, en comparación con criterios KDIGO infraestimó la incidencia de LRA, siendo mayor utilizando criterios KDIGO, como se observa en la Figura 1. Estos hallazgos fueron similares a los reportados por Liborio et al, donde la incidencia de LRA fue mayor con criterios KDIGO vs cinética de creatinina (25.7% vs 18%, respectivamente).

Nuestro estudio propone la adición de un criterio absoluto, elevación de 0.5mg/dL en 48hrs, al estadio 2 KDIGO.

Pacientes que fueron clasificados con LRA estadio 1 por criterios KDIGO y sin LRA por la adición del criterio absoluto, la mortalidad fue de 8.% y en pacientes clasificados en un estadio 1 por KDIGO y estadio 2 por la adición del criterio absoluto, la mortalidad fue de 15.4%, con una concordancia de 87.9% con una kappa de 0.713. Estos resultados son similares a los reportados por Liborio y cols, donde los pacientes con LRA por criterios KDIGO y clasificados sin LRA por la cinética de creatinina, tuvieron una mortalidad elevada en comparación con aquellos sin LRA utilizando ambas clasificaciones (mortalidad ajustada OR 4.7; IC 95% 1.119-9.023, p=0.014); la

diferencia entre el área bajo la curva no fueron significativas (AuRoc 0.731 vs 0.687, $p=NS$, respectivamente).

57% de los pacientes que fueron clasificados inicialmente en un estadio 1 por criterios KDIGO y fueron clasificados en un estadio severo por la adición del criterio absoluto. Sin embargo cuando se compararon los criterios originales y modificados, no hubo mejoría en los valores del área bajo la curva o en el OR para mortalidad.

Al analizar los tiempos de detección de LRA, la adición del criterio absoluto, se detectó 0.6 días más tempranamente la LRA; aún excluyendo a los pacientes reclasificados, la adición del criterio absoluto identificó de forma más temprana la LRA de forma más significativa en pacientes con ERC, en promedio 1 día, con una $p<0.01$ en todas las comparaciones.

13. CONCLUSIONES

La utilización del criterio absoluto infraestima la incidencia de LRA en comparación con los criterios de clasificación KDIGO.

Pacientes clasificados en estadio severo de LRA (estadio 2,3) utilizando los criterios absolutos tuvieron una elevada mortalidad a pesar de que estos fueron clasificados en una categoría no severa con criterios KDIGO.

La combinación de criterios absolutos con criterios KDIGO reclasifica a un número reeducido de pacientes, lo que no mejora significativamente su desempeño.

El empleo de criterios absolutos identifica de forma más temprana la LRA en estadios severos (estadio 2,3).

2. BIBLIOGRAFÍA

1. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adybelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal medicine*. 2013;3(3):178-99.
2. 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.
3. 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.
4. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(1): 82-9.
5. 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.
6. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119(4):495-502.
7. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(6):1939-43.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*. 1998;104(4):343-8.
13. 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.
14. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):1970-4.
15. Engoren M, Habib RH, Arslanian-Engoren C, Kheterpal S, Schwann TA. The Effect of Acute Kidney Injury and Discharge Creatinine Level on Mortality Following Cardiac Surgery. *Critical care medicine*. 2014.
16. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(1):195-200.

17. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *The International journal of artificial organs*. 2008;31(2):166-78.
18. 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.
19. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):687-698.
20. 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. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1264-71.
21. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2024-33.
22. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *The Journal of extra-corporeal technology*. 2008;40(4):257-67.
23. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(3):784-91; discussion 92.
24. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):589-96.
25. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):582-8.
26. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical practice*. 2012. p. 179-84.
27. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrology dialysis Transplantation*. 2013;28:1447-1454.
28. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(1):12-20.
29. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine Kinetics and the definition of Acute Kidney Injury. *Journal of American Society Nephrology*. 2009;20:672-679.
30. Libório AB, Macedo E, Bayas de Queiroz RE, Leite TT, Queiroz RI, Freitas IA, et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2779-2787.
31. Garrido JM, Candela-Toha AM, Parise-Roux D, Tenorio M, Abreira V, Del Rey JM, et al. Impact of a new definition of acute kidney injury based on creatinine kinetics in cardiac surgery patients a comparison with the RIFLE classification. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015;20:338-344.