

Factores de riesgo asociados a insuficiencia renal aguda postoperatoria en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de circulación extracorpórea

Risk factors associated with postoperative acute renal failure in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery

Elsa Nohemí Reyes-Flandes^a, Alejandro Herrera-Landero^b,
Pascual Bobadilla-González^a, Juan Carlos Núñez-Enríquez^c

^aServicio de Terapia Intensiva, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bHospital de Traumatología y Ortopedia "Lomas Verdes", Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México

^cUnidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Recibido el 26 de mayo de 2016; aceptado el 1 de agosto de 2016

Resumen

Introducción: La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación asociada a la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) con impacto en la morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados a IRA posquirúrgica de acuerdo a la escala pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease) en niños intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se incluyó a pacientes menores a 16 años de edad que ingresaron en una unidad de terapia intensiva pediátrica posterior a cirugía cardíaca con CEC en un período de 18 meses. Los casos fueron quienes desarrollaron IRA de acuerdo a la clasificación pRIFLE durante su estancia en la unidad de terapia intensiva. Los controles fueron aquellos que no desarrollaron esta complicación. Se realizó un análisis de regresión logística y se calcularon *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). **Resultados:** Se estudiaron 91 pacientes (31 casos y 60 controles) con una mediana de edad de 20 meses y predominio del sexo masculino (53,8%). Los factores de riesgo independientes para IRA fueron la hiperlactatemia transoperatoria > 6 mmol/l (OR = 4,91; IC 95%:1,26-19,05; $p = 0,02$) y las cardiopatías cianógenas (OR = 3,62; IC 95%:1,11-11,63; $p = 0,03$). **Conclusiones:** Este estudio permitió identificar que los pacientes pediátricos con niveles de lactato > 6 mmol/l durante la CEC y aquellos con cardiopatías congénitas cianógenas son un subgrupo de alto riesgo para desarrollar IRA tras cirugía cardíaca y deben vigilarse estrechamente para prevenir, detectar y/o tratar de forma oportuna dicha complicación.

Palabras clave:

Insuficiencia renal aguda;
Circulación extracorpórea;
Cardiopatía congénita;
Niños

Abstract

Introduction: Acute renal failure (ARF) is a complication associated with cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) with an impact on morbidity and mortality. **Objective:** To identify risk factors associated with postoperative IRA according to pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease scale in children undergoing cardiac surgery with CPB. **Patients and Method:** A nested case-control study was conducted. We included children under 16 years of age attended postoperative for CPB in a pediatric intensive care unit over a period of 18 months. The cases were those who developed ARF according to the classification pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease scale during their stay in the pediatric intensive care unit. Controls were those who did not develop this complication. Logistic regression analysis was performed and adjusted odds ratio (OR) and confidence intervals at 95% (95% CI) were calculated. **Results:** 91 patients (31 cases and 60 controls) with a median age of 20 months and predominance of males (53.8%) were analyzed. Independent risk factors for ARF were the intraoperative lactate level > 6 mmol/l (OR = 4.91; 95% CI 1.26-19.05; $p = .02$) and cyanotic heart disease (OR = 3.62; 95% CI 1.11-11.63; $p = .03$). **Conclusions:** This study identified that pediatric patients with lactate levels > 6 mmol/l during CPB and those with cyanotic congenital heart disease are a subgroup of high risk to develop ARF after heart surgery and should be closely monitored to prevent, detect and/or treat this complication timely manner.

Keywords:

Acute kidney injury;
Cardiopulmonary
bypass;
Congenital heart
defects;
Children

Introducción

Las cardiopatías congénitas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de anomalías estructurales del corazón o de los grandes vasos intratorácicos originadas desde el período embrionario y representan las malformaciones congénitas más frecuentes en los recién nacidos con una prevalencia que oscila alrededor del 1%^{1,2}.

Los avances en el manejo perioperatorio de estas cardiopatías han resultado en una disminución importante en la mortalidad incluso para los defectos cardíacos más severos; sin embargo, la morbilidad posquirúrgica de estos pacientes sigue siendo elevada³.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación que se puede presentar entre el 5 y 46% de los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca y que se asocia con estancias más prolongadas en terapia intensiva, mayor riesgo de infecciones nosocomiales y con una elevada mortalidad (27-70%) posquirúrgica⁴⁻⁹.

En estudios que han utilizado diferentes métodos para clasificar la IRA se han descrito como factores de riesgo asociados a IRA la edad menor a un año, el antecedente de daño renal, el tiempo de circulación extracorpórea, un nivel de lactato sérico elevado durante el postoperatorio inmediato, las cardiopatías de tipo cianógenas y la acidosis metabólica^{4,10-14}.

Recientemente, la escala *pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease* (pRIFLE) ha sido propuesta como una herramienta de fácil aplicación y la de mayor sensibilidad para identificar y estadificar la severidad de la IRA en niños (tabla 1)¹³⁻¹⁷.

El tiempo de circulación extracorpórea (CEC) ha sido descrito como un factor de riesgo independiente

para IRA posquirúrgica en niños intervenidos de cirugía cardíaca¹⁸⁻²⁰. El mecanismo subyacente es multifactorial y relacionado con hipoperfusión a nivel renal, una combinación de fenómenos de isquemia-reperusión, la pérdida de flujo pulsátil, y a la respuesta inflamatoria sistémica severa provocada por la CEC²⁰.

Existen pocos estudios en donde se hayan descrito los factores de riesgo asociados a la IRA evaluada por pRIFLE en el subgrupo de niños de alto riesgo para desarrollar dicha complicación como lo son aquellos pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que requirió de apoyo con circulación extracorpórea (CEC)^{12,15,21}.

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores de riesgo asociados a IRA posquirúrgica de acuerdo a la escala pRIFLE en niños intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se incluyeron en la cohorte a todos los pacientes menores a 16 años que fueron ingresados posterior a ser intervenidos de cirugía cardíaca que requirió de CEC durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 al 1 de julio de 2015 en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, la cual es una unidad de alto nivel resolutivo. Los casos fueron aquellos pacientes que desarrollaron algún grado de IRA de acuerdo a la escala pRIFLE (tabla 1)¹³; mientras que, los controles correspondieron a aquellos pacientes que no la presentaron. No se excluyó a ningún paciente.

Tabla 1. Escala pRIFLE para el diagnóstico de insuficiencia renal aguda en niños

RIFLE	Depuración de creatinina estimada	Gasto urinario
Riesgo (<i>risk</i>)	Disminución del 25%	GU menor de 0,5 ml/kg/h por 8 h
Lesión (<i>injury</i>)	Disminución del 50%	GU menor de 0,5 ml/kg/h por 16 h
Falla (<i>failure</i>)	Disminución del 75% o < 35 mL/min por $1,73 \text{ m}^2$	GU menor de 0,3 ml/kg/h por 24 h o anuria por 12 h
Pérdida de la función (<i>loss of function</i>)	Falla renal persistente por más de 4 semanas	-
Enfermedad renal terminal (<i>end-stage renal disease</i>)	Falla renal persistente por más de 3 meses	-

GU: gasto urinario. Fuente: Akcan-Arikan et al.¹³.

Las variables estudiadas fueron: el sexo del paciente, la edad al momento de la cirugía < 1 año (sí/no), tipo de cardiopatía (cianógena/acianógena), nivel máximo de lactato sérico durante la CEC ≥ 6 mmol/l (sí/no), grado de acidosis metabólica durante circulación extracorpórea (leve: pH 7,34-7,30, moderada: pH 7,29-7,21, severa: pH $< 7,2$), tiempo de CEC ≥ 140 min (sí/no), síndrome de bajo gasto (diuresis $< 0,5$ ml/kg/h, saturación venosa central $< 60\%$ y/o lactato > 3 mmol/l) (sí/no) y pinzamiento aórtico (sí/no). Se determinó la frecuencia de mortalidad de los pacientes durante su estancia en la UTIP.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 21. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Se determinó distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro-Wilk considerando como distribución no paramétrica aquellas variables que resultaran con un valor de p menor a 0,05; para las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se determinaron medianas y rangos; para variables cuantitativas con distribución paramétrica se determinaron medias y desviaciones estándar. Se realizó un análisis bivariado mediante el cálculo de odds ratio (OR) e intervalos de confianza a 95% (IC 95%). Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística no condicional en donde se ajustó por edad, sexo y tiempo de CEC mayor a 140 min. El síndrome de bajo gasto y el tiempo de pinzamiento aórtico, aunque tuvieron un valor de p menor a 0,05, no pudieron ser incluidos en el análisis final de regresión logística con la finalidad de sobresaturar el modelo y evitar el fenómeno de homocedasticidad ya que en la matriz de correlaciones se observó una correlación mayor al 30%.

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud con el número: 2015-3603-66.

Resultados

Durante el período de estudio se intervinieron 321 pacientes de cirugía cardíaca quienes ingresaron para cuidados posquirúrgicos en la UTIP. De ellos, un total de 91 pacientes habían sido intervenidos de cirugía cardíaca con CEC y fueron incluidos en el presente análisis (figura 1). Las cardiopatías de tipo cianógenas representaron el 54,9 y el 53,8% ($n = 49$) era del sexo masculino. La mediana de edad fue de 20 meses, siendo menores de un año un 26,4%.

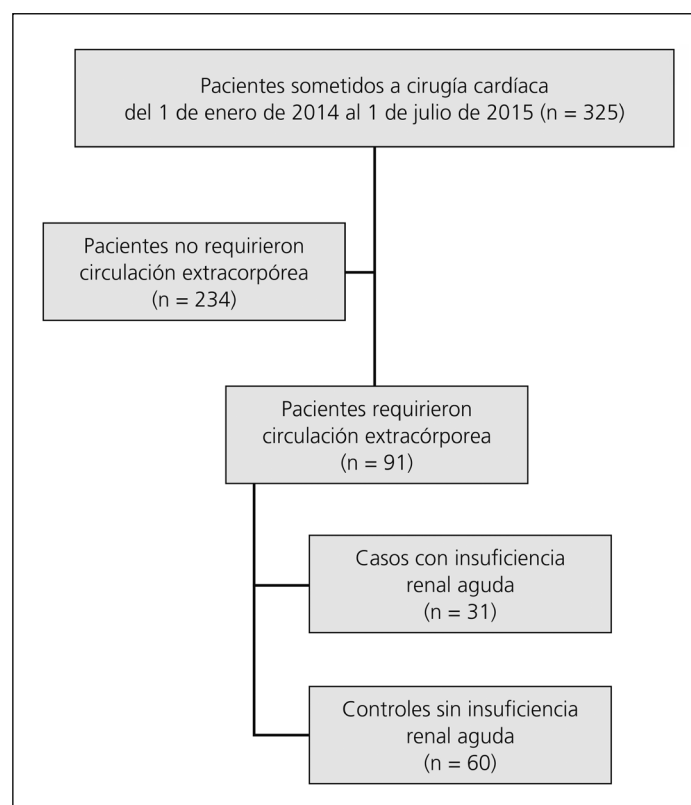


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

Tabla 2. Características clínicas del total de pacientes de acuerdo al desarrollo o no de insuficiencia renal aguda en terapia intensiva en los pacientes posquirúrgicos de cardiopatía congénita sometidos a circulación extracorpórea

Variables	Total de pacientes incluidos en el estudio		Pacientes con falla renal				OR (IC 95%)
			Sí (n = 31)		No (n = 60)		
	N = 91	%	N	%	N	%	
<i>Sexo</i>							
Masculino	49	53,8	15	48,4	34	56,7	0,77 (0,30-1,71)
Femenino	42	46,2	16	51,6	26	43,3	
<i>Tipo de cardiopatía</i>							
Cianógena	50	54,9	25	80,6	25	41,7	5,8 (2,08-16,3)
Acianógena	41	45,1	6	19,4	35	58,3	
<i>Hiperlactatemia máxima durante la CEC</i>							
Leve (3-5 mmol/l)	70	76,9	15	48,4	55	91,7	11,7 (3,69-37,24)
Moderada y severa (≥ 6 mmol/l)	21	23,1	16	51,6	5	8,3	
<i>Acidosis metabólica</i>							
Leve	22	24,2	3	9,7	19	31,7	-
Moderada	34	37,4	10	32,3	24	40,0	2,63 (0,63-10,95)
Severa	35	38,5	18	58,1	17	28,3	6,70 (1,67-26,82)
<i>Tiempo de CEC</i>							
Menos de 139,9 min	75	82,4	19	61,3	56	93,3	8,84 (2,54-30,72)
Más de 140 min	16	17,6	12	38,7	4	6,7	
<i>Síndrome de bajo gasto</i>							
Sí	85	93,4	31	100	54	90	1,57 (1,34-1,84)
No	6	6,6	0	----	6	10	
<i>Pinzamiento aórtico</i>							
Sí	85	93,4	31	100	54	90	1,57 (1,34-1,84)
No	6	6,6	0	----	6	10	

CEC: circulación extracorpórea.

Treinta y un pacientes (34%) desarrollaron IRA de acuerdo a la escala pRIFLE y fueron incluidos en el grupo de *casos*; mientras que, 60 pacientes que no desarrollaron esta complicación durante su estancia en UTIP conformaron el grupo de *controles*. Con relación a la severidad de la IRA por pRIFLE, catorce pacientes presentaron *lesión renal* y diecisiete presentaron *falla* y presentaron esta complicación en las primeras 72 h posquirúrgicas.

Entre los casos y los controles no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de sexo ($p = 0,45$) y edad ($p = 0,41$), pero sí para el tiempo de estancia en terapia intensiva el cual fue mayor en el grupo de los casos (mediana de 10 días; rango: 2-33) en comparación con el grupo de los controles (mediana de 4 días; rango: 1-22) ($p < 0,001$).

En la tabla 2, se muestran los resultados del análisis bivariado entre los diferentes factores de riesgo estudiados para el desarrollo de IRA posquirúrgica y en donde se observó que las cardiopatías cianógenas, un nivel de lactato sérico máximo durante la CEC mayor

a 6 mmol/l, la acidosis metabólica y un tiempo de CEC mayor a 140 min tuvieron un OR mayor de 2.

Posteriormente, en el análisis de regresión logística ajustada por sexo, edad del paciente y tiempo de CEC mayor de 140 min, se identificó a dos factores de riesgo independientes asociados al desarrollo IRA en la población estudiada: la cardiopatía cianógena ($p = 0,03$) y la hiperlactatemia moderada y severa ($p = 0,02$) (tabla 3).

Ocho pacientes que desarrollaron IRA fallecieron durante su estancia en UTIP. Ninguno de los pacientes del grupo control falleció (figura 2). No hubo diferencia en cuanto a sexo ($p = 0,81$) con relación a los pacientes que no murieron. Siete pacientes eran portadores de cardiopatía cianógena, dos tenían un tiempo de CEC ≥ 140 min, cuatro habían tenido un nivel máximo de lactato sérico durante CEC ≥ 6 mmol/l ($p = 0,04$). El total de ellos tenía entre 4 meses y 4 años de edad (mediana: 13,5 meses), había desarrollado síndrome de bajo gasto y habían tenido un tiempo de pinzamiento aórtico prolongado mayor a 25 min.

Con respecto a la clasificación pRIFLE, seis pacien-

Tabla 3. Análisis de regresión logística general para identificar factores de riesgo independientes asociados a insuficiencia renal aguda en pacientes con cardiopatías congénitas que requirieron circulación extracorpórea

Variablen analizadas	OR	IC 95%	p
Cardiopatía congénita cianógena	3,62	1,11 a 11,63	0,03
Hiperlactemia moderada y severa (≥ 6 mmol/l)	4,91	1,26 a 19,05	0,02

Ajustado por edad, sexo y tiempo de circulación extracorpórea mayor a 140 min.

tes habían sido identificados con *falla* (F). Las causas directas de la muerte de acuerdo con el reportado en los certificados de defunción fueron las siguientes: choque séptico ($n = 4$), choque cardiogénico ($n = 2$) y disfunción orgánica múltiple ($n = 2$).

Discusión

La frecuencia de IRA medida por pRIFLE que observamos en el presente estudio (34%) en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca con CEC fue alta considerando la frecuencia reportada por Skippen (11%) en donde la frecuencia de IRA se determinó con base en el doble del valor basal de la creatinina sérica o aquella reportada por Setti (11,29%) usando las guías desarrolladas por la Acute Kidney Injury Network^{5,19}. Sin embargo, es similar a la reportada por Zappitelli et al., (35,9%) en donde se utilizó la escala pRIFLE y que habían estudiado un total de 390 pacientes de los cuales 337 habían sido intervenidos con CEC²¹.

La cirugía cardíaca con CEC genera un estado de respuesta inflamatoria sistémica, hipoflujo con pérdida de la autorregulación renal, entre otros efectos, todos ellos relacionados de alguna manera a un mayor daño renal. A este respecto, se ha reportado en pacientes pediátricos que a mayor tiempo de exposición a CEC, mayor será el riesgo de IRA posquirúrgica^{19,22-24}. En nuestro estudio se relacionaron con IRA el tiempo de CEC mayor a 140 min, un $\text{pH} < 7,29$, un nivel de lactato sérico máximo > 6 mmol/l durante la CEC y el síndrome de bajo gasto, similar a lo reportado previamente en otras investigaciones^{19,25-27}. Los niveles de lactato elevado traducen hipoperfusión tisular²⁸. Las lesiones cardíacas complejas, el mayor tiempo de circulación extracorpórea y la menor edad de los pacientes se relacionan con un nivel de lactato más elevado, reflejo de la magnitud del estado de hipoperfusión tisular durante la CEC²⁶.

Por otra parte, las cardiopatías cianógenas fueron un factor de riesgo independiente para IRA, lo cual, concuerda con lo reportado por Dittrich (2000) y Ruf (2015) quienes han señalado que los pacientes con este tipo de cardiopatías pueden desarrollar daño glome-

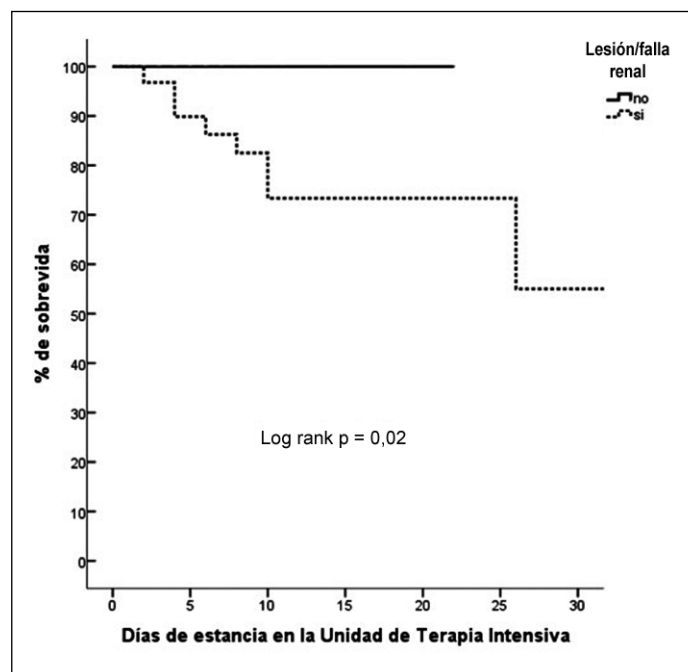


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan Meier durante la estancia en terapia intensiva de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea de acuerdo a si desarrollaron o no algún grado de severidad de insuficiencia renal aguda utilizando la escala pRIFLE.

ular y tubular posterior a la cirugía que incluso puede ser exacerbado por un mal estado de hidratación de los pacientes^{29,30}.

Cabe señalar que ninguno de los pacientes que analizamos tenía antecedente de IRA, pero desconocemos si alguno tenía lesiones glomerulares secundarias a la cianosis, ya que se ha reportado en ese grupo una menor tolerancia de la hipoxia, bajo gasto e isquemia tubular durante la reperfusión y el recalentamiento durante la CEC; por este motivo sería recomendable que la evaluación previa a la cirugía incluya determinación de niveles de proteinuria y albuminuria, con la finalidad de detectar aquellos que requieran de una vigilancia y cuidado perioperatorio que sea más estrecho para prevenir y/o detectar oportunamente la IRA posquirúrgica²⁹.

En nuestro estudio también observamos que los pacientes que desarrollaron IRA tuvieron una estancia en

terapia intensiva más prolongada y una mortalidad más elevada. Entre los pacientes que fallecieron, el 50% presentó sepsis la cual ha sido descrita como una comorbilidad frecuente y que incrementa el riesgo de morir en los niños que desarrollan IRA posquirúrgica³¹. Esto resalta la necesidad de implementar medidas preventivas para infección postoperatoria en estos niños.

Como limitaciones se debe considerar la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, por lo que no se puede garantizar la ausencia de sesgo. Sin embargo, nuestro estudio otorga un panorama general de esta complicación postoperatoria en niños intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de CEC y da pauta al diseño de nuevos estudios; ejemplo de ello serían: 1) estudios prospectivos cuyo objetivo sea reducir el riesgo, modificando las variables susceptibles (tiempo de circulación extracorpórea o el tiempo de pinzamiento aórtico); 2) estudios de evaluación de costos y beneficios de herramientas de diagnóstico temprano y 3) estudios que evalúen la importancia de que un paciente con factores de riesgo para IRA postoperatoria sea egresado de quirófano con un catéter de diálisis, reduciendo el riesgo de un segundo procedimiento quirúrgico e inicio temprano de terapia sustitutiva de la función renal.

Conclusiones

La IRA es una complicación frecuente en pacientes pediátricos expuestos a cirugía cardíaca con CEC

atendidos en una UTIP. El presente estudio permitió identificar algunos factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de IRA posquirúrgica como haber presentado niveles de lactato máximo durante la CEC > 6 mmol/l y aquellos pacientes portadores de cardiopatías congénitas cianógenas, los cuales deben ser monitorizados de manera especial con la finalidad de prevenir, detectar y/o tratar de forma oportuna dicha complicación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43(3):323-32.
- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010;375(9715):649-56.
- Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al. Evolución y factores de riesgo de mortalidad en niños sometidos a cirugía cardíaca que requieren técnicas de depuración extrarrenal continua. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:795-800.
- Picca S, Principato F, Mazzera E, et al. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study. *Br J Anaesth*. 1991;67(5):591-4.
- Skippen PW, Krahn GE. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Resusc*. 2005;7:286-91.
- Kist-van Holthe tot Echten JE, Goedvolk CA, Doornaar MB, et al. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(4):321-6.
- Dennen P, Altmann C, Kaufman J, et al. Urine interleukin-6 is an early biomarker of acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(5):R181.
- Askenazi DJ, Bunchman TE. Pediatric acute kidney injury: the use of the RIFLE criteria. *Kidney Int* 2007;71:963-4.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
- Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1493-9.
- Rigden SP, Barratt TM, Dillon MJ, et al. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child*. 1982;57:425-30.
- Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1265-72.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
- Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery-a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39(6):1493-9.
- Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(6):1404-8.
- Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):202-10.

17. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):566-72.
18. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, et al. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2009;109(1):45-52.
19. Sethi SK, Goyal D, Yadav DK, et al. Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(4):529-34.
20. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(6):814-22.
21. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009;76(8):885-92.
22. Chiravuri SD, Riegger LQ, Christensen R, et al. Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(8):880-6.
23. Baskin E, Gulleroglu KS, Saygili A, et al. Peritoneal dialysis requirements following open Heart surgery in children with congenital heart disease. *Ren Fail*. 2010;32(7):784-7.
24. Sirvinskas E, Andrejaitiene A, Raliene L, et al. Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. *Perfusion*. 2008;23(6): 323-7.
25. Morimatsu H, Toda Y, Egi M, et al. Acid-base variables in patients with acute kidney injury requiring peritoneal dialysis in the pediatric cardiac care unit. *J Anesth*. 2009;23(3):334-40.
26. Maarslet L, Moller MB, Dall R, et al. Lactate levels predict mortality and need for peritoneal dialysis in children undergoing congenital heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(4): 459-64.
27. Aydin SI, Seiden HS, Blafox AD, et al. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1589-95.
28. Ladha S, Kapoor PM, Singh SP, et al. The role of blood lactate clearance as a predictor of mortality in children undergoing surgery for tetralogy of Fallot. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(2):217-24.
29. Dittich S, Kurschat K, Dähnert I, et al. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2000;73(2):173-9.
30. Ruf B, Bonelli V, Balling G, et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case control study. *Crit Care*. 2015;19:27.
31. Loza R, Estremadoyro L, Loza C, et al. Factors associated with mortality in acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:106-9.