



Neutrophil **G**elatinase-
Associated **L**ipocalin (**NGAL**)

como Biomarcador de Disfunción
Renal Aguda en Pacientes
Postoperados de Cirugía Cardíaca

TESIS DOCTORAL
Mercedes García Álvarez

2015



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BARCELONA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) como
Biomarcador de Disfunción Renal Aguda en Pacientes
Postoperados de Cirugía Cardíaca**

TESIS DOCTORAL

Mercedes García Álvarez

DIRECTORES

Dr. D. Antoni J. Betbesé Roig
Dr. D. Alfonso Martínez López,
Dr. D. Jorge Ordóñez Llanos

TUTOR

Prof. D. Xavier Rius Cornadó

Barcelona, 2015

A mis padres, Purificación Álvarez y Francisco García, por vuestro cariño, apoyo constante e incondicional y por habernos dado lo mejor de vuestras vidas, renunciando a disfrutar la vuestra como os merecéis. Vuestro ejemplo de trabajo, dedicación y fuerza ante la vida han hecho posible que hoy esté escribiendo estas líneas.

Chatín, estés donde estés, siempre estás conmigo.

A mis hermanas, Puri y Dina, siempre a mi lado, queriéndome y dándome ánimos para que este trabajo saliera adelante.
Os quiero mucho. No me faltéis nunca.

A esa persona con la que todo empezó y que me acompañará siempre en mi corazón. Has sido y serás de lo mejor en mi vida.

‘Try not to be a person of success, but instead,
try to be a person of value’

Albert Einstein
(1879-1955)

‘El alma tiene ilusiones como el pájaro alas.
Eso es lo que la sostiene’

Víctor Hugo
(1802-1885)





A GRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que envío un profundo agradecimiento, en especial:

A los Drs. Antoni J. Betbesé, Alfonso Martínez y Jordi Ordoñez por creer en mí para este proyecto y aceptar ser mis directores de tesis. Vuestra experiencia profesional y vuestros insuperables valores personales me han ayudado a sacar adelante este proyecto. Gracias por vuestra paciencia, por vuestro apoyo y por arrancarme una sonrisa en los momentos que más lo necesitaba. Además de todo lo que he aprendido de vosotros, me llevo tres grandes amigos y compañeros.

A las Dras. Vicky Baños y Marta Argilaga, grandes anesthesiólogas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y mejores personas. Por invertir vuestro tiempo y colaborar con ilusión y rigor científico en el diseño del estudio y en la difícil tarea de recogida de datos. Sin vosotras este proyecto no hubiera visto la luz.

Al Profesor Rinaldo Bellomo, Director del Centro de Investigación en Cuidados Intensivos de Australia y New Zeland y Jefe de la Unidad de Investigación de la UCI del Austin Hospital (Melbourne, Australia) **y al Dr. Neil Glassford**, médico e investigador de la Unidad de Investigación de la UCI del Austin Hospital (Melbourne, Australia), por vuestra ayuda incondicional, consejos y por dedicarme vuestro tiempo en mi formación como investigadora durante mi estancia en Melbourne. Gracias por enseñarme a cuestionarme todo y por todas vuestras aportaciones y consejos en la realización de este proyecto, Thanks mates!!!

Al Profesor Xavier Rius Cornadó, tutor de esta tesis doctoral, por sus consejos y aportaciones en la elaboración de este trabajo.

A los Drs. Juan Manuel Campos, José Antonio Fernández, Josefa Galán, Raúl González, Tobías Koller, M. Luz Maestre, Pilar Paniagua, M. Teresa Rivilla, compañeros anesthesiólogos del equipo de cirugía cardíaca, por vuestra ayuda, colaboración y constante feedback en la recogida de muestras.

A todas las enfermeras de los quirófanos de Cirugía Cardíaca, por ayudarme y por dedicar parte de vuestro tiempo en colaborar con este estudio, contribuyendo desinteresadamente en la recogida de las muestras en quirófano.

A todas las enfermeras de la Unidad de Cuidados Críticos, por participar y colaborar activamente en la recogida y envío de las muestras.

A todos mis compañeros del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, por hacer del trabajo diario una motivación para luchar por lo que nos gusta. **A la Dra. M Victoria Moral, Directora del Servicio**, por apoyarme en todo momento en mi crecimiento personal y científico.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, por apoyarme en la realización de este estudio.

A todos mis amigos, porque de una u otra manera me habéis ayudado en la realización y finalización de este trabajo. Ha sido un camino largo, así que gracias a todos por los ánimos. El Campus Mundet siempre estará en nuestra memoria Miriam, muchas gracias. Toni, gracias por recordarme siempre dónde estaba la meta. Mireia, gracias por dejarme aprender de ti cada día. Jordi, mi psicólogo personal, gracias por esas risas terapéuticas. Virginia y Ana gracias por preocuparos siempre por mi y transmitirme vuestra energía vital. Tobías y Kristin, gracias por apoyarme en mis locuras y hacerme sentir que no soy la única diferente. Alfredo, gracias por estar siempre ahí. Rolf y Xavi, gracias porque yo sé que estuvisteis ahí. Adriá, tu energía de superación ha sido un ejemplo para mi, sin duda Mireia nos está cuidando a todos. Anna, mi gran descubrimiento de Melbourne, gracias por soñar juntas. Vane y Ana, gracias por ser mis eucaliptos. Andrés, gracias por nuestras escapadas de desconexión. Marc, mi soporte tecnológico, justo a tiempo, gracias. La lista sería interminable, a **TODOS** de corazón gracias, por vuestra paciencia, por recordarme que la amistad está por encima de todo y así me lo habéis demostrado.

A mi familia, por estar siempre a mi lado y darme ese impulso que necesitaba para sacar adelante esta proyecto.





INDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. DISFUNCIÓN RENAL AGUDA (DRA)	7
2.1.1 Definición y clasificación	7
2.2 DRA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA (DRA-ACC)	12
2.2.1 Epidemiología	12
2.2.2 Etiopatogenia	13
2.2.2.1 Factores hemodinámicos. Hipoperfusión renal	15
2.2.2.2 Daño por isquemia-reperfusión	17
2.2.2.3 Inflamación y estrés oxidativo	18
2.2.2.4 Nefrotoxicidad	18
2.2.2.5 Ateroembolismo	19
2.2.2.6 Factores genéticos	20
2.2.3 Predicción	21
2.2.3.1 Factores de riesgo	21
2.2.3.2 Modelos predictivos	24
2.2.4 Pronóstico	26
2.2.4.1 Morbilidad	26
2.2.4.2 Mortalidad	27
2.3. PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS DE ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	28
2.3.1 Creatinina plasmática	28
2.3.2 Estimación de la tasa de filtrado glomerular	31
2.3.2.1 Ecuación de Cockcroft-Gault	33
2.3.2.2 Ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	33
2.3.2.3 Ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration)	34
2.3.3 Cistatina C sérica	35
2.3.4 Débito urinario	36
2.4. BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE DAÑO CELULAR RENAL	38
2.4.1 Comparación entre biomarcadores de daño celular y creatinina plasmática	38
2.4.2 Clasificación	40
2.4.3 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	41
2.4.3.1 Origen molecular y síntesis	41
2.4.3.2 Daño celular renal y síntesis de NGAL	43
2.4.3.3 Biomarcador prometedor de DRA	44
2.4.3.4 Métodos de medición	45
2.4.3.5 Valores de referencia	45
2.4.4 Otros biomarcadores	46

3. HIPÓTESIS	49
4. OBJETIVOS	53
5. MATERIAL Y MÉTODOS	57
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	59
5.1.1 Pacientes	59
5.1.2 Diagnóstico de DRA-ACC	59
5.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO	60
5.2.1 Variables perioperatorias registradas	60
5.2.2 Complicaciones a corto y largo plazo	61
5.2.3 Recogida y procesamiento de las muestras	62
5.2.4 Cuantificación de los biomarcadores de DRA-ACC: uNGAL, ΔuNGAL y creatinina plasmática	62
5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
6. RESULTADOS	67
6.1 RECLUTAMIENTO E INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO	69
6.2 INCIDENCIA DE DRA-ACC	69
6.3 CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS DE LOS PACIENTES POR GRUPOS EN BASE AL DESARROLLO DE DRA-ACC	70
6.3.1 Variables demográficas y preoperatorias	70
6.3.2 Variables intraoperatorias	71
6.3.3 Variables postoperatorias	72
6.4 COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO	73
6.5 RESULTADOS Y COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES DE DRA-ACC ..	75
6.6 CORRELACIONES	77
6.7 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE uNGAL	78
6.8 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DRA-ACC Y MAKE₃₆₅	79
6.9 INFLUENCIA DEL USO DE LA CEC EN LA CONCENTRACIÓN DE uNGAL	80
6.9.1 Comportamiento de uNGAL en base al uso y tipo de CEC	80
6.9.2 Comportamiento de uNGAL en pacientes con y sin DRA-ACC, en base al uso de CEC	81
7. DISCUSIÓN	85
7.1 PRINCIPALES HALLAZGOS DE INTERÉS	87
7.2 RELACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO CON LOS DE ESTUDIOS PREVIOS	88

7.3 RELACIÓN ENTRE uNGAL Y CEC	95
7.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	96
7.5 ASPECTOS METODOLÓGICOS RELEVANTES	93
8. CONCLUSIONES	99
9. RESUMEN	103
10. BIBLIOGRAFÍA	108
11. ANEXOS	125
Anexo 1. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica	127
Anexo 2. Conformidad de la dirección del Centro	129
Anexo 3. Hoja de información al paciente	130
Anexo 4. Consentimiento informado	132
Anexo 5. Hoja de recogida de datos	133
Anexo 6. EuroScore logístico y aditivo	136
12. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	139
12.1. BECA BAE DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III BA 12/00118	141
12.2. PUBLICACIONES	142

► INDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1:** Escala RIFLE para el diagnóstico de DRA
- FIGURA 2:** Escala AKIN para el diagnóstico de DRA
- FIGURA 3:** Escala KDIGO para el diagnóstico de DRA
- FIGURA 4:** Fisiopatología de la DRA-ACC: principales mecanismos implicados
- FIGURA 5:** Anatomía y vascularización del riñón
- FIGURA 6:** Anatomía de la nefrona
- FIGURA 7:** Esquema del proceso de reparación de las células renales tras una agresión
- FIGURA 8:** Escala para predecir DRA-D diseñada por Mehta *et al.* (The Society of Thoracic Surgeons Bedside Risk Tool)
- FIGURA 9:** Metabolismo de la creatina y síntesis de creatinina
- FIGURA 10:** Relación existente entre la creatinina plasmática (mg/dL) y la TFG_e
- FIGURA 11:** Biomarcadores de lesión celular renal y su diferentes lugar de síntesis en la nefrona
- FIGURA 12:** Diagrama de flujo: descripción del proceso de reclutamiento e inclusión de los pacientes en el estudio
- FIGURA 13:** Curva Kaplan-Meier de supervivencia
- FIGURA 14:** Distribución de los valores de uNGAL (ng/mg creatinina) en los diferentes puntos de medición (TP) y de la creatinina plasmática (Cr_{pl}) (μmol/L) hasta el 4º día postoperatorio en los pacientes que presentaron DRA-ACC
- FIGURA 15:** Distribución de los valores de uNGAL (ng/mg creatinina) expresados como mediana con el rango intercuartílico (RIC) en los diferentes TP de medición en relación al uso y tipo de circulación extracorpórea (CEC)
- FIGURA 16:** Distribución y valores de uNGAL (ng/mg creatinina) expresados como mediana (RIC) en los diferentes TP de observación en aquellos pacientes con y sin DRA-ACC en base al uso o no de CEC
- FIGURA 17:** Diferentes formas moleculares de NGAL detectadas en orina mediante la técnica de Western-Blotting.
- FIGURA 18:** Concentraciones de las diferentes formas de uNGAL detectadas por Western-Blotting en 3 pacientes diferentes (muestra A, muestra B y muestra C).

► INDICE DE TABLAS

- TABLA 1: Factores de riesgo de disfunción renal aguda
- TABLA 2: Situaciones especiales en las que se recomienda utilizar orina de 24 horas
- TABLA 3: Estratificación de los pacientes que desarrollaron DRA-ACC por estadio KDIGO sobre el total de la población analizada expresado en %
- TABLA 4: Características demográficas y preoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC
- TABLA 5: Características intraoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC
- TABLA 6: Características postoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC
- TABLA 7: Complicaciones a corto y largo plazo en los pacientes con y sin DRA-ACC
- TABLA 8: Valores de uNGAL, Δ uNGAL and creatinina plasmática en pacientes con DRA-ACC y sin DRA-ACC en los diferentes TP de medición (TP 0, TP 1, TP 2 y TP 3).
- TABLA 9A: Correlaciones entre el valor máximo de creatinina alcanzado al tercer (MaxCreat_{D3}) y séptimo (MaxCreat_{D7}) día postoperatorios y (1) uNGAL en los diferentes TP tras la cirugía y (2) Δ uNGAL entre TP.
- TABLA 9B: Correlaciones entre el tiempo de duración de la CEC y uNGAL en los diferentes TP tras la intervención (TP 1, TP 2 and TP 3) y MaxCreat_{D3}, MaxCreat_{D7}
- TABLA 10: Capacidad de uNGAL y Δ uNGAL para predecir DRA-ACC, estadios 2 y 3 de DRA-ACC, necesidad de TCRR, mortalidad en la UCI, mortalidad a los 365 días y MAKE₃₆₅

► ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

ADH	<i>Antidiuretic hormone.</i> Hormona antidiurética
ADQI	<i>Acute dialysis quality initiative.</i> Iniciativa para la calidad de la diálisis aguda
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AKI	<i>Acute kidney injury.</i> Daño renal agudo
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network.</i> Grupo de daño renal agudo
AP	<i>Alkaline phosphatase.</i> Fosfatasa alcalina
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ATP	<i>Adenosine triphosphate.</i> Adenosín trifosfato
AUC	<i>Area under the curve.</i> Área bajo la curva
BCPIAo	Balón de contrapulsación intraórtica
CEC	Circulación extracorpórea
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration.</i> Enfermedad renal crónica- Colaboración epidemiológica
Cl	Aclaramiento de una sustancia
CMIA	<i>Chemiluminescent microparticle immunoassay.</i> Inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas
Co	Concentración en orina
Cp	Concentración plasmática
Cr _{pl}	Creatinina plasmática
Cr _{ur}	Creatinina urinaria
CSA-AKI	<i>Cardiac surgery-associated acute kidney injury.</i> Daño renal agudo asociado a cirugía cardíaca
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
DMID	Diabetes mellitus insulino-dependiente
DRA	Disfunción renal aguda
DRA-ACC	Disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca
DRA-D	Disfunción renal aguda con necesidad de diálisis
DRA-T	Disfunción renal aguda transitoria
DU	Débito urinario
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay.</i> Análisis inmunoenzimático

ERC	Enfermedad renal crónica
H-FABP	<i>Heart Fatty Acid-Binding Protein</i> . Proteína unidora de ácidos grasos cardíaca
L-FABP	<i>Liver Fatty Acid-Binding Protein</i> . Proteína unidora de ácidos grasos hepática
FG	Filtrado glomerular
FRA	Fracaso renal agudo
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
γ -GGT	γ - <i>Glutamyl Transpeptidase</i> . Gamma glutamil transpeptidasa
α -GST	α - <i>Glutamyl S-Transferase</i> . Alfa-glutamilttransferasa
π -GST	π - <i>Glutamyl S-Transferase</i> . Pi-glutamilttransferasa
HR	<i>Hazard ratio</i> . Razón de riesgo
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora del angiotensina
IL-18	<i>Interleukina-18</i> . Interleuquina 18
KDIGO	<i>The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group</i> . La enfermedad renal: grupo para mejorar los resultados globales
KIM1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i> . Molécula-1 de lesión renal
LRA	Lesión renal aguda
LRA-ACC	Lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca
MAKE	<i>Major adverse kidney events</i> . Eventos adversos renales mayores
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i> . Modificación de la dieta en la enfermedad renal
MECC	<i>Mini-extracorporeal circuit</i> . Mini circulación extracorpórea
NAG	<i>N-acetyl β-glucosaminidase</i> . N-Acetilglucosaminidasa
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> . Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos
uNGAL	NGAL en orina
Δ uNGAL	Porcentaje de cambio de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre dos determinaciones de uNGAL
NYHA	<i>New York Heart Association</i> . Asociación Cardíaca de New York
NO	<i>Nitric oxide</i> . Óxido nítrico
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i> . Óxido nítrico sintasa endotelial

OPCABG	<i>Off-pump coronary artery bypass surgery.</i> Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea
PAM	Presión arterial media
PO ₂	Presión parcial de oxígeno
POCT	<i>Point of care test.</i> Test en el punto de atención
PVC	Presión venosa central
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RIC	Rango intercuartílico
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage.</i> Riesgo, daño, fracaso, pérdida y estadio final
ROC	<i>Receiver operating characteristic.</i> Característica operativa del receptor
ROS	<i>Reactive oxygen species.</i> Especies reactivas de oxígeno
SRI	<i>Simplified Renal Index.</i> Índice renal simplificado
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TAS	Tensión arterial sistólica
TCRR	Terapia continua de reemplazo renal
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TFGe	Tasa de filtrado glomerular estimado
TNF	<i>Tumor necrosis factor.</i> Factor de necrosis tumoral
TP	<i>Time point.</i> Punto de medición
UCI	Unidad de cuidados intensivos





1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes postoperados de cirugía cardíaca constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar disfunción renal aguda (DRA). Anualmente se realizan alrededor de un millón de cirugías cardíacas en Europa, número que incrementa año tras año^{1,2}. La DRA es una complicación frecuente en el postoperatorio inmediato y aunque la probabilidad de desarrollarla varía mucho de unos estudios a otros, puede llegar a ser de hasta el 40% dependiendo de la definición utilizada para su diagnóstico³⁻⁷. La disfunción renal aguda con necesidad de diálisis (DRA-D), la forma más grave de DRA, tiene una incidencia también variable de unos estudios a otros, llegando a ser de hasta un 5%^{3,5,7,8}.

El desarrollo de DRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca (DRA-ACC) se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, un tiempo de estancia hospitalaria más prolongado y un incremento del gasto sanitario. La incidencia de mortalidad asociada al desarrollo de DRA-ACC puede alcanzar el 5% y si este DRA requiere tratamiento con terapia continua de reemplazo renal (TCRR), la mortalidad intrahospitalaria aumenta de manera llamativa llegando a ser hasta del 63%⁹.

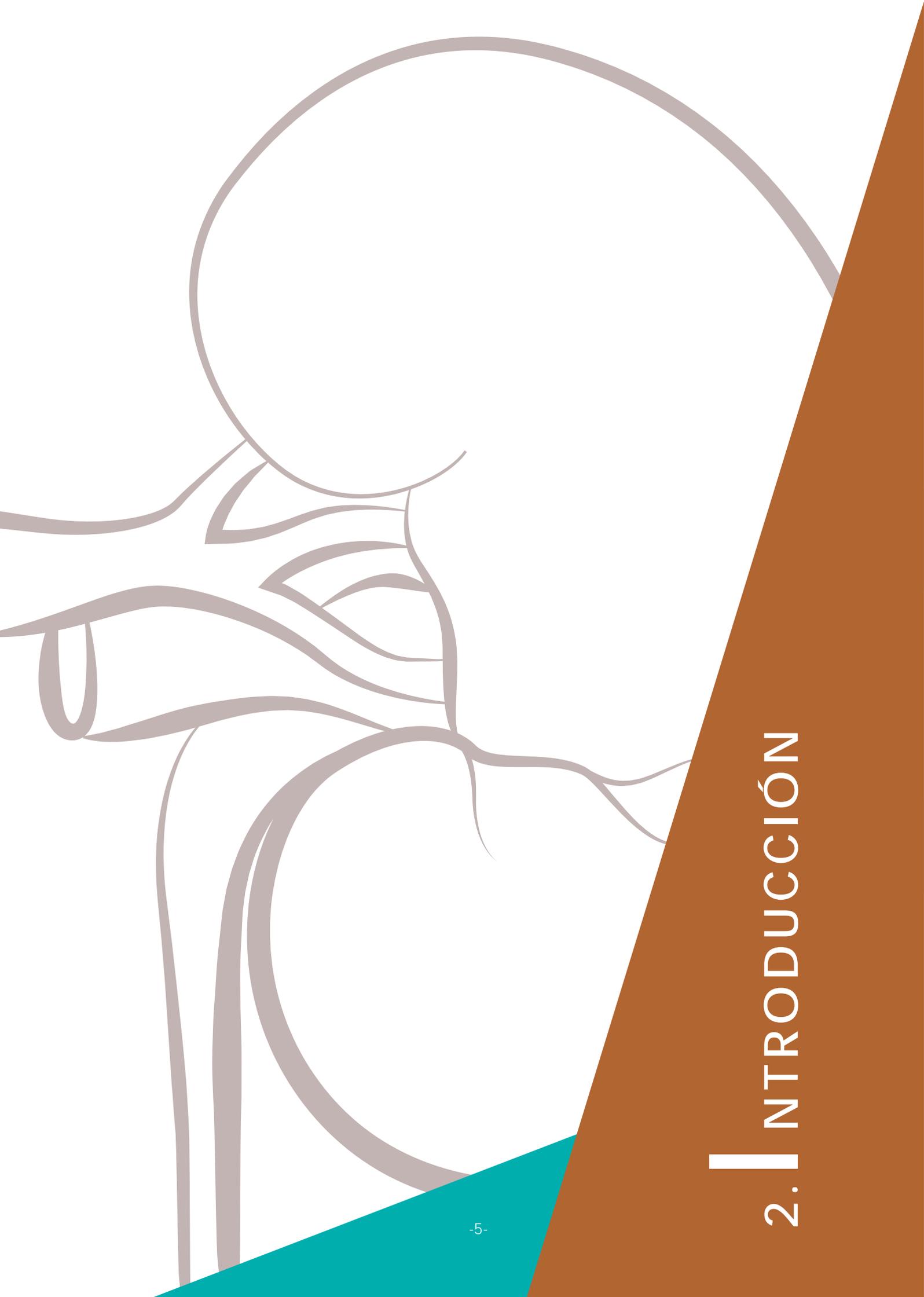
Un diagnóstico precoz de DRA permitiría un manejo avanzado en estadios tempranos (optimización hemodinámica, evitar fármacos nefrotóxicos) pudiendo evitar así su progresión a formas más graves, potencialmente tributarias de necesitar TCRR y mejorando significativamente el pronóstico de este grupo de pacientes.

Actualmente la creatinina, marcador de función glomerular, es el único biomarcador disponible y validado para el diagnóstico de DRA. Dentro de sus principales limitaciones se encuentra que es un biomarcador diagnóstico de DRA tardío (su concentración en plasma se eleva 24 - 48 h tras el daño renal) y limitado a darnos información sobre la funcionalidad glomerular, pero no sobre la presencia de daño celular renal.

El biomarcador estructural de daño celular renal denominado **Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)** se ha propuesto como uno de los biomarcadores más prometedores para el diagnóstico temprano de DRA, así como para la predicción de mortalidad y/o necesidad de diálisis asociada. Se trata de una proteína que pertenece al grupo de las lipocalinas y se encuentra principalmente asociada a la gelatinasa de los neutrófilos, aunque también se ha visto que puede ser sintetizada por diversas células, entre ellas las células tubulares renales, en respuesta a un daño celular.

Diversos estudios publicados proponen que existe una relación entre la elevación de los niveles de NGAL en orina (uNGAL) en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca y el desarrollo de DRA, sugiriéndolo como un biomarcador específico y precoz de DRA con una prometedora capacidad predictiva, no sólo de DRA, sino que también de estadios avanzados de DRA, necesidad de diálisis y mortalidad.

Por este motivo, en la presente tesis decidimos analizar el comportamiento de la proteína NGAL como biomarcador de DRA en una población de pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Se decidió elegir este grupo de pacientes ya que en este grupo se presupone que la agresión renal ocurre durante la intervención, lo que permite además estudiar el perfil de comportamiento de la proteína uNGAL.



2. | INTRODUCCIÓN

2.1 DISFUNCIÓN RENAL AGUDA (DRA)

2.1.1 Definición y clasificación

El término **disfunción renal aguda (DRA)**, procedente del inglés *acute kidney injury (AKI)*, es el nuevo término consensuado por los expertos para sustituir al tradicional concepto **de fracaso renal agudo**¹⁰. El objetivo de esta nueva terminología es enfatizar el hecho de que la disfunción renal como consecuencia de un daño renal, se inicia y progresa, tiempo antes de que se produzca pérdida suficiente de la funcionalidad renal como para ser detectada por las pruebas estándar de laboratorio, es decir, tiempo antes de que la función renal glomerular y excretora “fracase”¹¹.

Conceptualmente, la disfunción renal aguda se define como un síndrome clínico caracterizado por un rápido deterioro (de horas a días) de la función renal excretora, con la consecuente acumulación de productos derivados del metabolismo nitrogenado como la creatinina y la urea, y por una disminución de la tasa de filtrado glomerular; todo ello, asociado o no a oliguria. Otras posibles manifestaciones de laboratorio son el aumento de las concentraciones de potasio y fosfato.

Para su diagnóstico clínico se han utilizado más de 30 definiciones diferentes en la literatura publicada hasta el 2004. La ausencia de una definición consensuada de DRA impidió durante mucho tiempo la comparación entre estudios y poblaciones, obstaculizando la investigación en este campo. Al no existir una definición unificada y globalmente aceptada de DRA, tampoco se podían analizar ni comparar estudios centrados en situaciones clínicas específicas de DRA como la DRA asociada a cirugía cardíaca^{12,13}.

En la búsqueda de una definición de consenso de DRA, diferentes grupos de expertos se han reunido para desarrollar criterios estandarizados para su definición y clasificación. Consecutivamente se han propuesto tres definiciones para su diagnóstico y estratificación de gravedad. Estas clasificaciones, a pesar de pertenecer a grupos diferentes, guardan bastantes similitudes como se verá a continuación. La tercera de ellas ha sido desarrollada recientemente con la finalidad de englobar las dos previas y simplificar así la definición y clasificación de DRA.

La primera es la denominada definición y clasificación **RIFLE**¹⁴ (del acrónimo **R**isk **I**njury **F**ailure, **L**oss and **E**nd Stage Kidney Disease) (Figura 1) propuesta en el 2004 por un grupo de expertos que forman parte de la Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda (**ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative**). Esta escala se desarrolló en base a evidencia científica, así como a la opinión de expertos en el tema. Su creación respondía a la necesidad urgente de establecer una definición de consenso de DRA, práctica y estándar, que facilitara la comparación entre los diferentes estudios y a la vez permitiese evaluar la evolución de la función renal, es decir, si ésta permanecía estable o bien mejoraba o empeoraba con el tiempo.

Las variables incluidas en la escala RIFLE son:

- (1) la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG_e)
- (2) la creatinina sérica
- (3) el débito urinario (DU).

El período de observación es de 7 días. Se diferencian tres estadios agudos en función del grado de alteración de dichas variables: **riesgo (R)**, **daño (I)** y **fallo/fracaso (F)**; y dos estadios crónicos que expresan la evolución a largo plazo: **pérdida de la función (L)** y **enfermedad renal terminal (E)**. Los tres primeros estadios se caracterizan por tener una elevada sensibilidad para la detección de DRA y los dos últimos por una elevada especificidad. Cada uno de estos estadios tiene una definición precisa tal y como se recoge en la Figura 1.

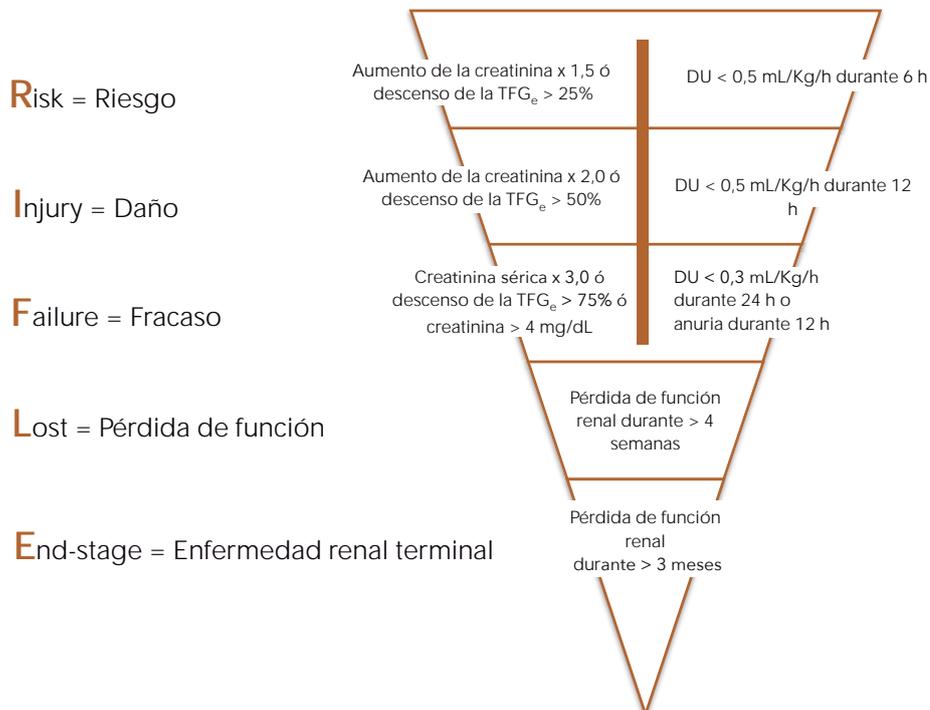


FIGURA 1. Escala RIFLE para el diagnóstico de DRA

TFG_e: tasa de filtrado glomerular estimado; DU: débito urinario; h: hora

En el año 2007 se constituyó el grupo **AKIN (Acute Kidney Injury Network)**¹⁵ que propuso un nuevo sistema de definición y clasificación de DRA conocido como escala **AKIN**, caracterizada por presentar ciertas modificaciones respecto la escala RIFLE. Esta escala AKIN diferencia sólo tres estadios, I, II y III (Figura 2), eliminando los estadios crónicos y tiene un periodo ventana de sólo 48 horas, en lugar de los 7 días de la escala RIFLE, para asegurar así el diagnóstico de DRA en su fase aguda. En la Figura 2 se recoge la definición para cada estadio.

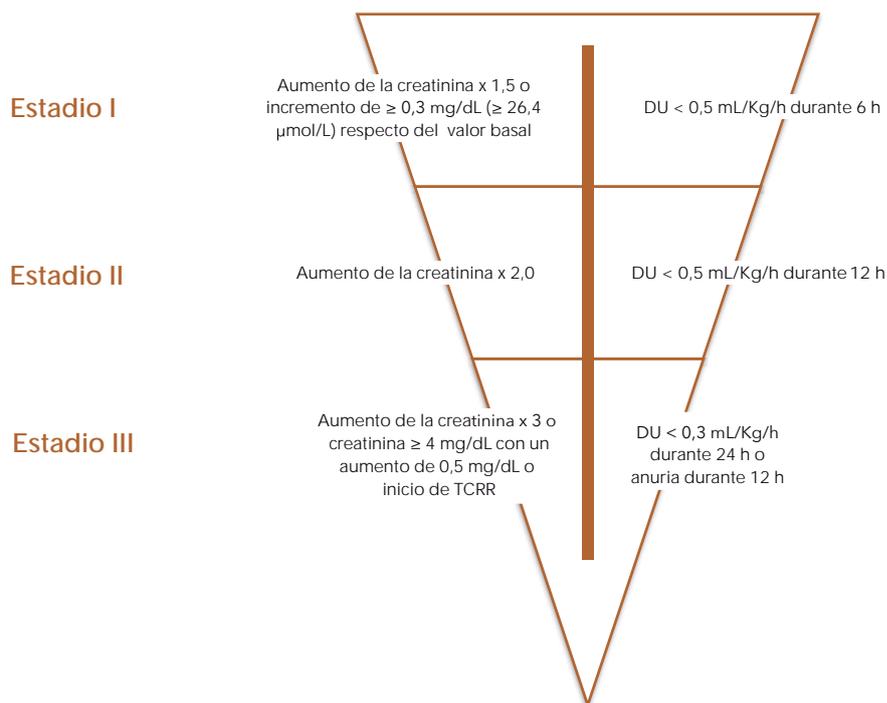


FIGURA 2. Escala AKIN para el diagnóstico de DRA

DU: débito urinario; *h:* hora; *TCRR:* terapia continua de reemplazo renal

Modificaciones AKIN vs. RIFLE

La escala AKIN presenta, como ya se mencionó, ciertos cambios con respecto a la escala RIFLE:

1. Se basa en la evidencia científica de que pequeños incrementos en la creatinina plasmática con respecto a la basal se asocian con un aumento de mortalidad asociada a DRA^{16,17}. Por este motivo, el grupo AKIN decidió incluir en la definición de DRA y en concreto para el estadio I, un incremento de $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$) en la creatinina plasmática con respecto al valor basal.
2. Se sustituyó el periodo de observación de 7 días de la escala RIFLE por un periodo ventana de 48 horas para el diagnóstico de DRA.
3. Se decidió incluir directamente en el estadio III a aquellos pacientes en los que la terapia continua de reemplazo renal (TCRR) se iniciaba durante este período ventana de 48 horas, independientemente del valor de la creatinina.
4. Por último, la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG_e), presente en la definición RIFLE se retiró de la definición AKIN ya que diferentes estudios evidenciaron que los aumentos en la creatinina plasmática que definían los estadios R y F no se correspondían con los descensos en la TFG_e incluidos en la escala RIFLE para esos mismos estadios. Así por ejemplo, un incremento de 1,5 en la creatinina plasmática con respecto a la basal que define el estadio R de la escala RIFLE, equivale a un descenso del 37% en la TFG_e , porcentaje significativamente mayor del 25% que recoge la escala RIFLE para el estadio R.

Del mismo modo, un incremento de 3 veces la creatinina respecto a la basal que describe el estadio F, se traduciría en un descenso del 72% en la TFG_e y no del 75%, porcentaje que define este estadio F en la escala RIFLE¹⁸. Pickering *et al.*¹⁸ reevaluaron estudios previos en los que se utilizó la TFG_e para clasificar a los pacientes con DRA¹⁹ y decidieron reclasificar a los mismos pacientes pero esta vez en base a los incrementos de creatinina plasmática sobre el valor basal. La conclusión fue que el número de pacientes clasificados como estadio R en base a la TFG_e fue sobrestimado y que el número de pacientes clasificados como estadio F por la TFG_e fue ligeramente subestimado.

Desde la introducción de estas dos definiciones y clasificaciones de consenso (RIFLE y AKIN) ha sido posible la comparación de resultados entre los de diferentes estudios clínicos y epidemiológicos publicados. Ambas se han utilizado en numerosos estudios para: a) determinar la incidencia de DRA, b) predecir el tiempo de recuperación tras su aparición, y c) analizar variables pronósticas como tiempo de estancia hospitalaria, necesidad de diálisis y la mortalidad asociada a DRA²⁰⁻²³.

La incorporación en la clasificación AKIN de los pequeños cambios en la creatinina plasmática respecto a la basal como criterio diagnóstico de DRA, hizo que aumentara la sensibilidad para la detección de DRA respecto a la escala RIFLE²⁴.

Es importante mencionar el hecho de que la naturaleza categórica de estas clasificaciones no refleja el continuo espectro de cambio en la creatinina plasmática. En este sentido, un aumento del 49% de la creatinina plasmática se clasifica como estadio I, mientras que si el incremento es del 50% ya se clasifica en estadio II. Además, estas ligeras diferencias en el valor de la creatinina pueden deberse simplemente a variaciones en las mediciones del laboratorio o a la variabilidad interindividual del marcador.

Por tanto, y ya que la creatinina es una variable continua, algunos autores han planteado el posible beneficio de definir y clasificar DRA en base a un parámetro que refleje los cambios en su valor, en lugar de utilizar un valor absoluto. De esta manera se podría cuantificar mejor la evolución de la función renal y el efecto de cualquier intervención realizada para prevenir/tratar DRA en los diferentes estudios. Como ejemplo, el grupo de Pickering *et al.*²⁵ propuso en su estudio la utilización de la integral de los cambios de creatinina con respecto al valor basal, utilizando el cambio medio y el cambio relativo de la creatinina en relación a la basal, como medidas continuas. El cambio relativo tiene en cuenta no sólo el porcentaje de cambio en la creatinina, sino también la duración en el tiempo de estos cambios. Estas medidas continuas requieren futuras validaciones para analizar su aplicabilidad en la práctica clínica.

La existencia de dos diferentes alternativas para definir y clasificar DRA (RIFLE y AKIN) ha generado con el tiempo la necesidad de crear una única definición de consenso, que estandarice y unifique ambas²⁶. Con este objetivo, un grupo de

expertos formado por intensivistas y nefrólogos, conocido como grupo **KDIGO** (The **K**idney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes group)²⁷ publicó en el 2012 una nueva guía clínica internacional para el diagnóstico DRA. En esta nueva guía, la DRA se define y clasifica combinando criterios de las escalas RIFLE y AKIN, y se excluye también los criterios de RIFLE basados en la TFG_e por las limitaciones mencionadas previamente.

Según esta nueva guía, la existencia de DRA se diagnostica si se produce un incremento en la creatinina plasmática con respecto a la basal $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) en las primeras 48 h, o un incremento de 1,5 veces del valor basal en los primeros 7 días; o un débito urinario $< 0,5$ mL/Kg/h durante como mínimo 6 horas. Los diferentes estadios se recogen en la Figura 3.

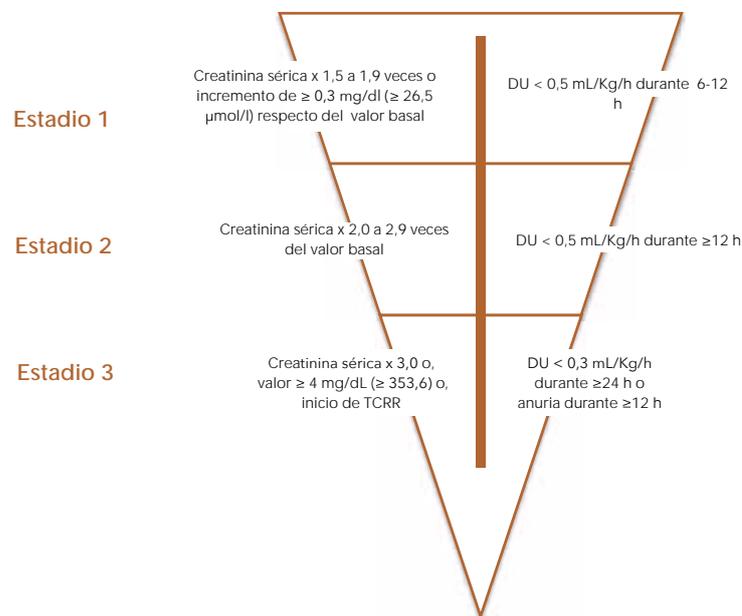


FIGURA 3. Escala KDIGO para el diagnóstico de DRA

DU: débito urinario; *h:* hora; *TCRR:* terapia continua de reemplazo renal

Los estadios de la clasificación KDIGO son similares a los de la escala AKIN. No obstante, existen las siguientes variaciones: KDIGO extiende el período ventana de observación de 48 horas a 7 días y añade en la definición del estadio 3 la presencia de una creatinina plasmática > 4 mg/dL ($> 353,3$ $\mu\text{mol/L}$), sin necesidad de un aumento agudo de $> 0,5$ mg/dL y el tener una $TFG_e < 18$ mL/min/1.73 m² en menores de 18 años.

Esta nueva clasificación KDIGO ya ha sido validada en diferentes situaciones clínicas, incluyendo aquellos pacientes que desarrollan DRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca²⁸. Estudios recientes que comparan la capacidad diagnóstica y pronóstica de las tres clasificaciones (RIFLE, AKIN y KDIGO) en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sugieren que la definición KDIGO puede tener mayor poder pronóstico para mortalidad postoperatoria a los 30 días, necesidad de diálisis y estancia hospitalaria²⁹.

Es importante mencionar que las tres definiciones de DRA, incluida la más reciente KDIGO, utilizan únicamente la creatinina como biomarcador de DRA en su definición, a pesar de ser un marcador con importantes limitaciones como se detallarán más adelante en la presente tesis. En consecuencia, todos los expertos en Nefrología y Cuidados Intensivos coinciden en la prioridad de desarrollar y validar nuevos biomarcadores de daño renal que puedan ser incluidos en una definición futura más precisa de DRA.

2.2 DRA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA CARDIACA (DRA-ACC)

2.2.1 Epidemiología

La disfunción renal aguda (DRA) es una complicación frecuente y grave en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. De hecho, la cirugía cardíaca es la segunda causa más común de DRA en los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), siendo la sepsis la primera³⁰. Este subtipo de DRA ha sido acuñado en la literatura con el término anglosajón CSA-AKI (Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury). En la presente tesis se utiliza en su lugar el término disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca (DRA-ACC).

La cirugía cardíaca es una de las intervenciones más comunes dentro del grupo de cirugías de alto riesgo. En Europa se realizan aproximadamente un millón de intervenciones al año, número que incrementa año tras año². En una publicación reciente se recoge que durante el año 2011 se realizaron en España 33.970 intervenciones. De ellas, algo más de la mitad (18.252) fueron procedimientos realizados bajo circulación extracorpórea (CEC). En lo que respecta al tipo de intervención, la mayoría fueron cirugías valvulares (51,20%), seguido de cirugía coronaria aislada (21,94%), cirugía combinada (12,88%), cirugía de la aorta (8,84%) y miscelánea (4,43%)³¹.

La cirugía cardíaca es tremendamente agresiva para el organismo y origina cambios fisiopatológicos importantes en diferentes órganos, entre los que se incluye el riñón³². Aunque la circulación extracorpórea permite intervenir quirúrgicamente sobre un corazón exangüe y parado, su uso no es inocuo. El empleo de CEC se asocia a diferentes efectos adversos entre los que destacan hemodilución, alteración de la perfusión tisular, alteraciones de la coagulación y desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta inflamatoria sistémica altera, en mayor o menor medida, la funcionalidad de diversos órganos, entre ellos el riñón. Con el objetivo de evitar estos efectos deletéreos de la CEC se desarrollaron dos nuevas técnicas quirúrgicas específicas para la cirugía de revascularización coronaria. En la década de los 80 se comenzó con la cirugía coronaria sin CEC (OPCABG, *off-pump coronary artery bypass grafting*) y más recientemente se desarrollaron los nuevos sistemas de mini-circulación extracorpórea (mini-CEC, MECC, *mini extracorporeal circulation*).

Además de los cambios fisiopatológicos asociados a la cirugía cardíaca, los

pacientes candidatos a este tipo de intervenciones son cada vez de mayor edad y con mayor prevalencia de enfermedades crónicas y comorbilidad asociada.

La prevalencia de DRA-ACC varía mucho de unos estudios a otros por diversos motivos. Primero, va a depender de la definición que cada estudio utilice para su diagnóstico, como ya vimos se han descrito más de 30 definiciones diferentes, sin existir hasta hace poco una de consenso¹⁴. En segundo lugar, también depende del tipo de procedimiento quirúrgico que se analiza en el estudio³³ (cirugía de revascularización y/o cirugía valvular, cirugía con/sin CEC, cirugía electiva o emergente) ya que la cirugía de revascularización coronaria aislada acorta el tiempo de CEC en comparación con la cirugía de sustitución valvular; y en tercer lugar, de las propias características de los pacientes (comorbilidades, función cardíaca basal). Todo esto explica que la probabilidad de desarrollar DRA-ACC varíe de unos estudios a otros entre el 1% y el 40%³⁻⁷.

La disfunción renal aguda con necesidad de diálisis (DRA-D), la forma más grave de DRA, tiene una incidencia también variable de unos estudios a otros, llegando a ser de hasta un 5%^{3,5,7,8}. Utilizando la Clasificación RIFLE, el grupo de Heringlake et al.³⁴ investigó, en un estudio multicéntrico, la incidencia de DRA y sus diferentes grados en un grupo de 29.623 pacientes. En su trabajo refieren una tasa de DRA estadio R (Riesgo) de la clasificación RIFLE de 9%, DRA estadio I (Lesión) del 5% y DRA estadio F (Fallo) del 2%. El porcentaje de DRA-D fue 4,5%. Lo más llamativo de este estudio es la gran diferencia en cuanto a la incidencia de DRA entre los diferentes centros que participaron en el estudio. Así por ejemplo, aquellos con baja incidencia presentaban una tasa de 8,7% frente a aquellos con mayor incidencia dónde llegaba a ser del 51%.

2.2.2 Etiopatogenia

El daño renal agudo ha sido considerado tradicionalmente como secundario a una necrosis tubular aguda (NTA), resultado de múltiples eventos³². Sin embargo, en la actualidad, el término NTA es un concepto objeto de gran debate por sus limitaciones a la hora de referirse a él como mecanismo fisiopatológico responsable de la disfunción renal¹¹. Entre sus limitaciones está el hecho de que se refiere a un diagnóstico histológico (necrosis tubular) que no suele confirmarse por biopsia en los pacientes, por lo que no es científicamente verificable.

Actualmente se considera que la patogénesis del DRA es compleja y multifactorial. Varios son los mecanismos implicados: factores hemodinámicos perioperatorios directamente relacionados con alteración de la perfusión renal, toxinas endógenas y exógenas, mecanismo de isquemia-reperfusión, ateroembolismo, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo con la consecuente producción de radicales libres (ROS = reactive oxygen species)^{35,36}.

Estos diferentes mecanismos de agresión renal probablemente se activan en diferentes momentos, con distintas intensidades y es posible que actúen sinérgicamente. Como consecuencia de todos ellos, se producen una cascada

de cambios dentro del riñón que conducen a la presentación de las diferentes manifestaciones de DRA: alteración de la función renal, vasoconstricción renal persistente, respuesta exagerada a vasoconstrictores externos y muerte de células endoteliales vasculares y epiteliales tubulares debido a necrosis y apoptosis.

Además en la mayoría de los pacientes propuestos para cirugía cardíaca están presentes determinados aspectos preoperatorios que los hacen más vulnerables ante una agresión renal, intra o postoperatorio, y por tanto más susceptibles de desarrollar DRA. Un porcentaje importante de estos pacientes tienen historia reciente de infarto agudo de miocardio o bien de descompensación de su valvulopatía de base, con posible disminución de la perfusión renal antes de la intervención.

La funcionalidad renal puede también estar comprometida por el uso preoperatorio de fármacos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), que globalmente afectan la auto-regulación del flujo sanguíneo renal. Además, algunos pacientes pueden presentar una insuficiencia renal subyacente no diagnosticada previamente, con escasa reserva, o bien presentar una enfermedad reno-vascular preoperatoria³².

En un grupo de pacientes estarán presentes además patologías más graves como el shock cardiogénico con necesidad de soporte farmacológico o mecánico (en forma de balón de contrapulsación intraórtico, BCPIAo). En estos pacientes los episodios de hipotensión severa preoperatoria inducirían un daño del endotelio vascular afectando negativamente a su capacidad de liberar sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, favoreciendo así un predominio del efecto vasoconstrictor de otras sustancias como la endotelina-I, catecolaminas y angiotensina II. Todo ello contribuiría a agravar la isquemia tubular y el daño renal³⁷⁻³⁹.

En la Figura 4 se resumen los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de DRA-ACC, que se detallan a continuación.

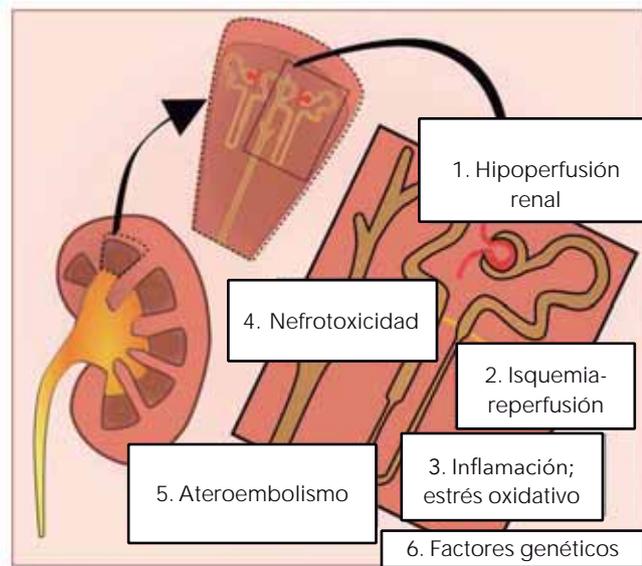


FIGURA 4. Fisiopatología de la *DRA-ACC*: principales mecanismos implicados
DRA-ACC: disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca

2.2.2.1 Factores hemodinámicos. Hipoperfusión renal

Es importante recordar brevemente la anatomía y vascularización renal. La parte externa del riñón es la corteza renal, tiene aproximadamente 1 cm de grosor y de ella surgen proyecciones que se sitúan entre las unidades individuales de la médula y se denominan columnas de Bertin. Contiene el 75% de los glomérulos, los túbulos proximales y distales y recibe el 90 % del flujo sanguíneo renal. Su principal función es la filtración, la reabsorción y la secreción. La médula renal está formada por las pirámides renales (también llamadas pirámides de Malpighi) con forma de cono (de 8 a 18). La amplia base de cada pirámide hace frente a la corteza renal, y su ápice, o papila, apunta internamente, descargando en el cáliz menor (que a modo de embudo confluye en la pelvis renal) (Figura 5)

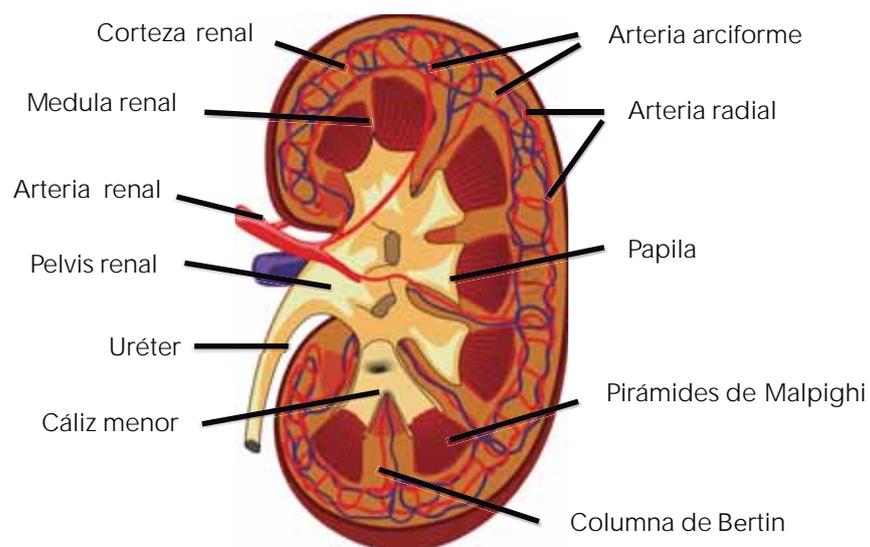


FIGURA 5. Anatomía y vascularización del riñón

El aporte sanguíneo llega al riñón a través de la arteria renal. Los riñones reciben aproximadamente una cuarta parte del gasto cardíaco por minuto. Tras penetrar en el riñón, la arteria renal se ramifica en arterias segmentarias, éstas en arterias interlobulares que a nivel del límite entre corteza y médula, originan las arterias arciformes, de las que salen las arterias radiales que se distribuyen a modo de radios en la corteza renal (Figura 6). Estas arterias radiales irrigan la corteza y dan lugar a numerosas y pequeñas arteriolas, que son las arterias aferentes, que forman múltiples pelotones sanguíneos denominados glomérulos.

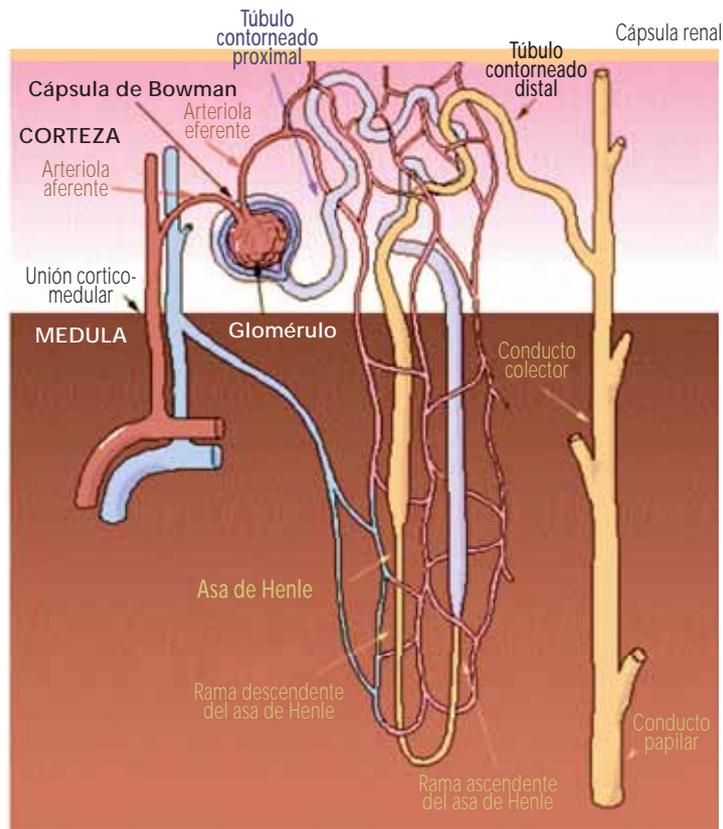


FIGURA 6. Anatomía de la nefrona

A partir de cada glomérulo, sale una arteriola eferente que da lugar a una fina red de capilares peritubulares que proporcionan una fuente extensa de sangre a la corteza irrigando al correspondiente túbulo renal que surge de la zona del glomérulo. A nivel microscópico, el riñón está formado por 1 a 3 millones de unidades funcionales denominadas nefronas. Cada nefrona está formada por los corpúsculos renales (glomérulo y cápsula de Bowman), túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y tubo colector. Es en la nefrona donde realmente se produce la filtración de la sangre y eliminación de residuos metabólicos (urea, creatinina, potasio y fósforo) mediante la orina a través de un complejo sistema que incluye mecanismos de filtración, reabsorción y excreción (Figura 6).

Aunque los riñones reciben más flujo de sangre por gramo de tejido que otros órganos, son uno de los órganos más sensibles al daño isquémico. Las grandes demandas metabólicas por la reabsorción activa que existe a nivel de los túbulos renales y las grandes diferencias presentes en la perfusión regional por las características de la distribución de la vasculatura renal hacen que la médula renal sea muy vulnerable al daño isquémico. El término hipoxia medular se refiere a los niveles de presión parcial de oxígeno (PO₂) relativamente bajos que normalmente se observan en la médula renal (10 - 20 mmHg)⁴⁰. Esto hace que episodios de hipoperfusión agraven aún más este estado de *hipoxia medular* mientras que por el contrario la filtración glomerular permanece preservada (que ocurre en la zona cortical, zona más vascularizada).

De hecho, en estudios experimentales realizados durante circulación extracorpórea se evidenció que los niveles de oxígeno en la médula son prácticamente indetectables durante CEC⁴¹. Los valores de la PO₂ en orina analizados tras la CEC se correlaciona con los valores de la PO₂ medular y pueden ser utilizados para predecir la aparición de disfunción renal postoperatoria⁴².

Durante la CEC además de perderse el flujo arterial pulsátil, pueden ocurrir episodios de inestabilidad hemodinámica, sobre todo durante la desconexión de CEC. En este momento existe un período crítico de transición entre el soporte hemodinámico total por la CEC al control total nuevamente del sistema cardiovascular por el propio paciente. Los objetivos hemodinámicos recomendados durante la CEC consisten en mantener una adecuada presión de perfusión [presión arterial media (PAM) entre 50 y 70 mmHg] y un flujo de CEC entre 1,8-2,4 L/min/m². Aunque existen pocos trabajos publicados comparando diferentes objetivos hemodinámicos y sus consecuencias en el desarrollo de DRA. Como por ejemplo, comparando diferentes valores de PAM durante la CEC, o diferentes flujos de CEC (alto o bajo).

Episodios de inestabilidad hemodinámica que excedan la capacidad del riñón de autorregulación de la circulación pueden contribuir a la hipoperfusión renal e hipoxia de la médula renal. Esta hipoxia puede agravarse por la anemia que se origina como consecuencia de la hemodilución durante la CEC. Cualquier desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno puede jugar un papel crucial en el desarrollo de DRA. Sin embargo, actualmente no está muy claro si es la hipoxia per se, o la re-oxigenación (como consecuencia de la generación de ROS)⁴³, o bien una consecuente alteración en la capacidad de regular el flujo renal (posiblemente a través del óxido nítrico) la que causa DRA^{43,44}.

2.2.2.2 Daño por isquemia-reperfusión

Durante la cirugía cardíaca bajo CEC, con frecuencia se producen agresiones al riñón como consecuencia del proceso isquemia-reperfusión que ocurren, por ejemplo, durante el tiempo de clampaje-desclampaje de la aorta. La disminución de la presión arterial media y la pérdida del flujo renal pulsátil durante este período, origina un descenso en el flujo sanguíneo renal⁴⁵. La

isquemia-reperfusión induce la liberación de radicales libres de oxígeno, la acumulación de calcio y la activación local de leucocitos. Todo esto genera una peroxidación lipídica de las membranas celulares⁴⁶.

Aunque la hipoxia asociada a este proceso puede generar directamente la necrosis celular, la muerte celular programada (apoptosis) también es importante. La apoptosis es el resultado de una cascada bioquímica intracelular que conduce a la activación de varias enzimas ejecutoras llamadas caspasas. Resulta interesante mencionar que en un estudio sobre la isquemia-reperfusión renal en modelo animal, la inhibición de estas caspasas resultó efectiva al bloquear la muerte celular por apoptosis⁴⁷.

2.2.2.3 Inflamación y estrés oxidativo

La circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca se asocia con un estado pro-inflamatorio pudiendo llegar a generar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{48,49}. El contacto de la sangre con las diferentes superficies artificiales del circuito de la CEC, el estímulo nocivo generado por la isquemia-reperfusión, el trauma quirúrgico y el flujo sanguíneo no pulsátil son posibles factores que pueden influir en la aparición de este SRIS^{50,51}.

Esta respuesta inflamatoria activa diferentes componentes del sistema inmunológico como los neutrófilos, induciendo además la liberación de diferentes citoquinas como IL-6 y TNF, tanto a nivel sistémico como a nivel local. Estas moléculas tienen un efecto importante en la microcirculación renal favoreciendo el daño tubular⁵²⁻⁵⁴.

Además de este estado inflamatorio, el estrés oxidativo se considera que desempeña también un papel importante como causa de daño renal en pacientes expuestos a la CEC⁵⁵⁻⁵⁸. La producción de radicales libres de oxígeno (ROS= Reactive Oxygen Species) puede contribuir al inicio y mantenimiento del daño renal⁵⁹. Se sabe que el ambiente ácido de la orina contribuye a la formación de estos radicales libres.

2.2.2.4 Nefrotoxicidad

Los agentes nefrotóxicos se clasifican en dos grupos:

- Nefrotoxinas exógenas: antibióticos nefrotóxicos, AINEs, contraste endovenoso.
- Nefrotoxinas endógenas: la hemoglobina libre secundaria a hemólisis y la mioglobina, otro nefrotóxico endógeno de estructura similar a la hemoglobina. La hemoglobina es una proteína tetrámera, que consta de cuatro cadenas polipeptídicas (globinas) a cada una de las cuales se une un grupo hemo, cuyo átomo de hierro (Fe 2+) es capaz de unir de forma reversible una molécula de oxígeno. La mioglobina tiene una única cadena y un único grupo hemo. Ambas moléculas tienen la capacidad de liberar hierro, considerado también como un agente nefrotóxico al estar implicado en la producción de radicales libres de oxígeno⁶⁰. El mecanismo patógeno

implicado en el desarrollo de DRA secundario a hemoglobinuria o mioglobinuria es similar. La presente tesis se centra en la hemoglobina (hemoglobinuria) por la asociación que existe entre la CEC y la liberación de hemoglobina libre, y no mioglobina.

La hemólisis inducida por la destrucción mecánica de los eritrocitos a través de los diferentes componentes del circuito de la CEC, por la aspiración de la sangre a través de la cánula de succión de la cardiotoromía, agravada por los altos flujos y presiones de la sangre a través del circuito de la CEC, libera hemoglobina libre^{61,62}. Esta hemoglobina libre en el plasma se combina con la haptoglobina para formar un complejo que es transportado al hígado para ser metabolizado, sin pasar por el riñón. Por lo tanto, en circunstancias normales la hemoglobina no existe en el plasma en su forma libre. Sin embargo, cuando la cantidad de hemoglobina libre en el plasma supera la capacidad de unión de la haptoglobina, esta hemoglobina libre es capaz de unirse al óxido nítrico derivado del endotelio, lo que origina vasoconstricción, descenso del flujo sanguíneo, activación de plaquetas, aumento de la expresión de endotelina-I y como consecuencia contribuir todo ello al desarrollo de DRA⁴⁴.

Pero además esta hemoglobina libre también atraviesa el glomérulo, aparece en la orina, libera hierro (implicado como mencionamos en la producción de ROS) y origina cilindros de hemoglobina que causan oclusión de los túbulos renales y necrosis de las células tubulares renales⁶³.

En estudios animales, se ha visto que la infusión de hemoglobina libre es causa de DRA^{64,65}. La conversión de hemoglobina a meta-hemoglobina se cree que puede explicar el mecanismo fisiopatológico por el que se produce DRA. El ambiente ácido de la orina a nivel tubular facilita esta conversión. La meta-hemoglobina precipita dentro de los túbulos distales formando cilindros que producen obstrucción y por tanto, fallo en la filtración. Además esta obstrucción a nivel distal origina que la hemoglobina libre sea endocitada por las células tubulares proximales, también en un ambiente ácido, lo cual contribuye a la necrosis tubular proximal⁶⁵.

Los radicales libres originados a partir del grupo hemo, también contribuyen al daño renal. Como ya comentamos, el hierro libre se origina como consecuencia de la hemólisis durante la CEC pero también puede ser liberado por las células tubulares renales dañadas. Este hierro libre, en presencia del pH ácido de la orina, participa en reacciones para la formación de radicales libres de oxígeno⁶⁰.

2.2.2.5 Ateroembolismo

La manipulación de la aorta durante la cirugía cardíaca, generalmente durante el clampaje y desclampaje, puede producir la liberación de placas de ateroma. Así pues, la producción de ateroémbolos o tromboémbolos es una causa común de daño renal agudo por afectación vascular. Éstos pueden embolizar a través del torrente circulatorio hacia el riñón. El ateroembolismo es considerado como un factor, frecuente e importante, implicado en el desarrollo de DRA-ACC⁶⁶. De hecho, se ha visto que la presencia de aterosclerosis en la aorta ascendente es

un factor predictor importante de DRA⁶⁷. En un estudio en el que se revisaron 221 pacientes con ateroembolismo de colesterol como causa de DRA, se observó que solamente el 5% de los pacientes tenían una edad inferior a 50 años. Esto implica que este mecanismo fisiopatológico se asocia más con aquellos pacientes de edad avanzada, con mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica difusa asociada.

El ateroembolismo puede ocurrir en diferentes grados, desde microcristales de colesterol a grandes placas, originando un amplio espectro de alteraciones no sólo a nivel vascular renal, sino también en otros órganos por oclusión vascular. A nivel renal, la oclusión vascular es muy mal tolerada, ocasionando diferentes grados de infartos renales. Éstos afectan tanto a la corteza como a la médula. Existen datos que sugieren que el uso de filtros intra-aórticos podría disminuir el riesgo de DRA-ACC en pacientes de moderado-alto riesgo.⁶⁸

2.2.2.6 Factores genéticos

Es importante mencionar también que, aunque escasos, existen algunos estudios que describen que ciertos factores genéticos pueden predisponer al desarrollo de DRA-ACC incrementando hasta dos veces el riesgo de desarrollarlo⁶⁹. En este sentido, determinadas variantes genéticas asociadas con cambios en la respuesta inflamatoria y en la modulación de la vasoconstricción, han demostrado tener fuerte asociación con daño renal postoperatorio^{69,70}. Así por ejemplo, la presencia simultánea de los siguientes polimorfismos, IL-6 572C y angiotensinógeno 842C, en la raza blanca predice un aumento del 121% en el valor de la creatinina plasmática con respecto al basal tras cirugía de revascularización coronaria. Del mismo modo, la combinación de los polimorfismos IL-6 572C y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α 308A predice que el valor de la creatinina postoperatoria pueda duplicarse respecto al valor pre-intervención. La síntesis del óxido nítrico (NO) endotelial por la eNOS (endothelial nitricoxide synthase = óxido nítrico sintasa endotelial) y el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) son ambos importantes en la regulación de manera paracrina del tono vascular sistémico e intrarenal. En los afroamericanos, la presencia simultánea de la eNOS 894T y la supresión de la enzima convertidora de la angiotensina predice un incremento del 162,5% en la creatinina tras la cirugía. La presencia del alelo eNOS 894T también se asocia con una respuesta exagerada a la administración intravenosa de fenilefrina durante la CEC y predice la disfunción renal postoperatoria cuando se combina con otras variantes del sistema RAA como el polimorfismo 1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II⁷¹.

Independientemente del mecanismo fisiopatológico que origine el daño renal, hay que tener presente que cada vez que se produce una "agresión" sobre las células tubulares, hay una primera fase en la que este daño es reversible. Si progresa, se producirá la muerte celular, con el deterioro clínico asociado (Figura 7). Es clave, por tanto, reconocer la **fase de DAÑO/LESION celular (fase PRECOZ)**, en la que aún no existe una pérdida de filtración glomerular (FG), siendo por tanto la creatinina y la TFGe normales, y que además, y muy importante, es una fase **reversible**, de la fase de **FRACASO/FALLO (fase TARDÍA)**

en la que ya existe una caída de la TFG_e con el consiguiente aumento de las cifras de urea y creatinina y que es además **irreversible**.

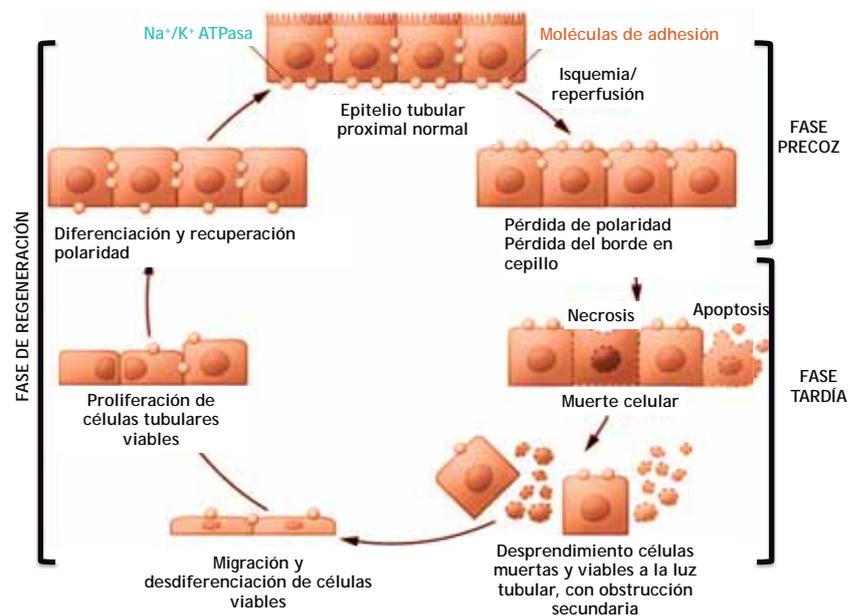


FIGURA 7. Esquema del proceso de reparación de las células renales tras una agresión

Reconocer la fase precoz implicaría, por tanto, poder actuar en el momento óptimo, en el que la situación de daño celular renal es todavía reversible y anticipar la puesta en marcha de medidas profilácticas y/o terapéuticas que eviten la progresión al fracaso/fallo.

Por ello, es importante disponer de biomarcadores que permitan diagnosticar esta fase inicial de daño renal reversible. Sin embargo, como se comentará más adelante, la carencia en la práctica clínica diaria de biomarcadores precoces indicadores de daño renal, como son las troponinas en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, es precisamente lo que está impidiendo que se avance en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas efectivas para los pacientes con daño renal agudo, ya que existe un retraso en el diagnóstico y, por tanto, un retraso en el inicio de tratamiento.

Existen trabajos en animales que muestran que el DRA secundario a isquemia podría prevenirse, tratarse o ambas por diferentes métodos. Sin embargo, es recomendable que estas estrategias se inicien lo más precozmente posible una vez se haya producido el daño renal.

2.2.3 Predicción

2.2.3.1 Factores de riesgo

Conocer los factores predisponentes para desarrollar DRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca permitiría identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo.

De esta manera se podría reducir así su incidencia y gravedad. Se han realizado diferentes estudios en grandes cohortes de pacientes con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a DRA y poder crear así una escala clínica capaz de predecir su aparición tras la cirugía cardíaca⁵.

En la mayoría de los estudios revisados, ciertos factores se han visto repetidamente asociados con un aumento de riesgo de desarrollar DRA^{72,73}. Hay dos grupos principales de factores de riesgo: preoperatorios e intraoperatorios. La mayoría de los factores de riesgo preoperatorios se relacionan con el paciente y la mayoría de los intraoperatorios se asocian a la cirugía (Tabla 1). En este sentido, la presencia de un deterioro de la función renal basal se considera como el factor de riesgo predictivo de DRA más importante. Aquellos pacientes con una creatinina basal entre 176 y 350 µmol/L tienen un riesgo de desarrollar DRA-D entre el 10-20%^{8,74}, muy superior al riesgo que tienen los pacientes con valores de creatinina basales normales.

Preoperatorios	Intraoperatorios
<p><i>Relacionados con el paciente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción renal preoperatoria/ niveles altos de creatinina • Edad avanzada • Sexo femenino • ICC NYHA CF IV • FEVI baja (<35%) o ICC • Diabetes Mellitus • Mal control glicémico • Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica • Afectación del tronco común izquierdo • Necesidad de BCPIAo pre-cirugía <p><i>Modificables</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores extremos de TAS • Sepsis • Fármacos (AINES, IECAs) • Contraste yodado 	<p><i>Relacionados con el paciente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistencias vasculares sistémicas bajas • Compliance venosa baja • Alteración en los sistemas de autorregulación • Síndrome de bajo gasto cardíaco (necesidad de BCPIAo/drogas vasoactivas) <p><i>Tipo de cirugía</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía valvular • Reintervención • Cirugía emergente <p><i>Relacionadas con la cirugía y modificables</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía con CEC • Flujo no pulsátil durante CEC • Hipotermia durante CEC • Tiempo de CEC (> 100-120 min) • Hemólisis • Hemodilución • Presión de perfusión • Transfusión sanguínea • Embolismo

TABLA 1. Factores de riesgo de DRA

¹ Aquellos factores de riesgo con alto nivel de evidencia están resaltados en negrita

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; *FEVI:* fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *TAS:* tensión arterial sistólica; *BCPIAo:* balón de contrapulsación intra-aórtico; *CEC:* circulación extracorpórea; min= minutos; *NYHA:* New York Heart Association; *CF:* clase funcional

Se han descrito también como factores de riesgo de DRA determinados eventos postoperatorios como el sangrado importante a través de los tubos de drenaje mediastínicos, la necesidad de transfusión masiva o de reintervención urgente, así como el desarrollo de una infarto agudo de miocardio (IAM) o shock cardiogénico en el postoperatorio^{75,76}. Sin embargo, estos factores son de interés limitado ya que al ocurrir tardíamente no aportan demasiado beneficio a la hora de predecir y/o prevenir la DRA.

Uno de los factores de riesgo relacionado con la cirugía que presenta mayor controversia es la realización del procedimiento quirúrgico con o sin CEC. Durante la CEC siempre se produce cierto grado de hemólisis con la consiguiente liberación de hemoglobina libre y hierro⁷⁷. Esta hemólisis, como resultado del trauma mecánico a los hematíes generados por los diferentes componentes de la CEC, puede generar cierto grado de estrés oxidativo y daño tubular renal⁷⁸. A pesar de que la hemodilución asociada a la CEC para disminuir la viscosidad sanguínea y mejorar así la perfusión regional tiene sus beneficios^{79,80}, algunos estudios recientes han demostrado que esta hemodilución asociada a un valor de hematocrito inferior a 24% se asocia con mayor riesgo de desarrollar DRA⁸¹⁻⁸⁴. Esto podría explicarse por un descenso en el aporte de oxígeno a una médula renal ya con cierto grado de hipoxemia o bien por las alteraciones en la respuesta inflamatoria sistémica originadas por una isquemia regional⁷².

Si bien es cierto que en la cirugía sin CEC se suprime todo el circuito de la bomba, con el consecuente beneficio se asocia, sin embargo, a momentos de mayor inestabilidad hemodinámica, coincidiendo con la manipulación y movilización del corazón durante el acceso a las arterias coronarias para la realización de los puentes en la cirugía de revascularización miocárdica^{85,86}.

Varios son los estudios retrospectivos realizados para aclarar el beneficio de la cirugía sin CEC frente a la cirugía con CEC en el desarrollo de DRA. En este sentido, parece que la incidencia de DRA y el riesgo de desarrollarla en el postoperatorio sería menor en el grupo de pacientes intervenidos sin CEC, especialmente si existe ya una insuficiencia renal preoperatoria⁸⁶⁻⁹⁰. Además se ha visto que los pacientes en los que la cirugía se realiza sin CEC, manifiestan un descenso significativo en los biomarcadores de inflamación en comparación con los que se intervienen bajo CEC^{89,90}.

Contrariamente a lo descrito previamente, el estudio ROOBY, de diseño prospectivo y aleatorizado, comparó diferentes variables entre la cirugía con y sin CEC durante un periodo de 8 años⁹¹. En este estudio se evidenció que la incidencia de DRA-D no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Sin embargo, el estudio ROOBY generó ciertas críticas. Una de ellas y quizás la más significativa se relaciona con la variabilidad en la experiencia de los cirujanos principales que realizaban las intervenciones sin CEC⁹².

Por tanto, la efectividad de la cirugía sin CEC en la prevención de DRA es controvertida⁷³, y a día de hoy, uno de los temas más debatidos en el ámbito de

la cirugía cardíaca y sus complicaciones, en espera de futuros estudios prospectivos multicéntricos que acaben de dilucidarlo.

En lo que respecta a la hemodinámica, la hipotensión durante la CEC aumenta claramente el riesgo de DRA-ACC. Lo más importante en realidad, es mantener una adecuada presión de perfusión y aporte de oxígeno celular durante la CEC ya que como vimos la médula renal, al tener ya de base un aporte de oxígeno deficitario, es muy vulnerable. En realidad no es el valor absoluto lo más importante, sino la disminución significativa de la presión de perfusión renal sobre la basal, siendo este umbral diferente para cada paciente. La diferencia entre la presión arterial preoperatoria e intraoperatoria puede ser un factor predictor de DRA más significativo que un valor absoluto de hipotensión. En un estudio del 2010 se evidenció que cuando esta diferencia era superior a 25 mmHg la incidencia de DRA-ACC aumentaba⁹³.

2.2.3.2 Modelos predictivos

Varios son los grupos que han desarrollado diferentes escalas de riesgo para ayudar a identificar y categorizar a los pacientes con riesgo de desarrollar DRA y así poder plantear estrategias perioperatorias de protección renal^{8,94-96}. La primera de ellas fue diseñada en 1997 por Chertow *et al.*⁸ aunque en una población predominantemente masculina. Más recientemente se han publicado cuatro modelos predictivos diferentes de riesgo de DRA.

1) El primero de ellos fue desarrollado por la Cleveland Clinic Foundation en 2005. Thakar *et al.*⁹⁴ diseñaron una escala de riesgo de DRA-D que recibió la denominación de Cleveland Clinic Score. Esta escala se basó en el análisis de una cohorte de 33.217 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca entre 1993 y 2002 en un único centro hospitalario. Los autores definieron 13 variables preoperatorias como factores de riesgo de DRA, y a cada una de ellas se le asignaba una puntuación: sexo femenino (1 punto), cirugía cardíaca previa (1 punto), cirugía emergente (2 puntos), cirugía valvular aislada (1 punto), cirugía combinada (valvular y revascularización coronaria, 2 puntos), otras cirugías cardíacas (2 puntos), creatinina basal entre 106,08 y 186,2 $\mu\text{mol/L}$ (2 puntos), creatinina basal $> 186,2 \mu\text{mol/L}$ (5 puntos), necesidad de BCPIAo pre-intervención (2 puntos), además de la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC, 1 punto), Diabetes Mellitus insulino-dependiente (1 punto) y FEVI $< 35\%$ (1 punto). Las posibles puntuaciones de acuerdo a esta escala varían en un rango de 0 a 17. En el grupo de riesgo más bajo (de 0 a 2 puntos), el riesgo de DRA-D es 0,4% mientras que en el grupo de riesgo más alto (de 9 a 13 puntos) el riesgo asciende hasta un 21,5%.

2) El segundo modelo fue presentado en el 2006 por el grupo de Mehta *et al.*⁹⁷ y se denominó *The Society of Thoracic Surgeons Bedside Risk Tool*. Los autores analizaron un total de 449.524 pacientes de más de 600 hospitales diferentes incluidos en la base de datos de la Sociedad Europea de Cirujanos Cardíacos. Esta base de datos englobaba pacientes intervenidos de revascularización

coronaria y/o cirugía valvular entre julio 2002 y diciembre 2004. En base a esto, desarrollaron un modelo predictivo de DRA-D, aportando una herramienta a pie de cama para calcular el riesgo aditivo de cada paciente (Figura 8) en base a las siguientes 10 variables preoperatorias: creatinina basal, edad, tipo de intervención, Diabetes Mellitus, IAM reciente, raza, EPOC, cirugía cardíaca previa, ICC (NYHA), shock cardiogénico.

											Score																														
Lost Creatinine Points (Creatinine * 10)	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0 and higher			<input type="text"/>																														
Age Points	<55	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100+	<input type="text"/>																													
Surgery Points	CABG Only		AV Only	AV + CABG	MV Only	MV + CABG					<input type="text"/>																														
Diabetes Points	No Diabetes		Controlled Orally	Insulin Dependent							<input type="text"/>																														
MI Recent Points	No Recent MI		Within last 3 weeks								<input type="text"/>																														
Race Points	White		Non-White								<input type="text"/>																														
Chronic Lung Disease Points	No		Yes								<input type="text"/>																														
Respiration Points	No Prior CV Surgery			Prior CAB or Other CV Surgery							<input type="text"/>																														
NYHA Class Points	I/II/III		IV								<input type="text"/>																														
Cardiogenic Shock Points	No		Yes								<input type="text"/>																														
											Total Score: <input type="text"/>																														
Total Score	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	40	42	44	46	48	50	52	54	56	60	62	64	66	68+								
Risk of Dialysis, %	0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4	0.5	0.7	1.1	1.5	2.1	3	4	5.4	7.1	9.2	11	14	15	16	18	19	20	21	22	24	25	31	33	35	40	42	48	55	58	66	70	80	85

FIGURA 8. Escala para predecir DRA-D diseñada por Mehta et al. (The Society of Thoracic Surgeons Bedside Risk Tool)

3) En 2007, el grupo de Wijeyesundera et al.⁹⁸ propuso un tercer modelo predictivo para DRA-D denominado *Simplified Renal Index (SRI)* en base a una cohorte de 20.131 pacientes procedentes de 2 hospitales diferentes de Canadá. Esta escala de riesgo utilizaba solamente 8 factores predictivos: la TFGe (según si era entre 31-60 mL/min/1,73 m² ó <30 mL/min/1,73 m² se puntuaba diferente), DM con necesidad de medicación, FEVI < 40%, cirugía cardíaca previa, cirugía diferente de bypass, cirugía no programada y necesidad de BCPIAo pre-intervención.

En 2010 se publicó un estudio que pretendía comparar y validar los tres diferentes modelos mencionados: *Cleveland Clinic Score*, *The Society of Thoracic Surgeons Bedside Risk Tool* y el *SRI*. Los autores concluyeron que el *Cleveland Clinic Score* ofrece la mejor capacidad discriminativa para predecir DRA-D ya que además en su diseño se incluyeron la mayoría de los diferentes tipos de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca⁹⁹. En este estudio también se

concluye que el *Cleveland Clinic Score* no sólo es útil para predecir DRA-D sino que también puede utilizarse para predecir los estadios 1 de RIFLE y 2 de AKIN. En 2011, otro estudio multicéntrico comparando también las tres escalas, concluye que el *Cleveland Clinic Score* y el SRI diferenciaban bien entre los pacientes de alto y bajo riesgo de desarrollar DRA-ACC¹⁰⁰.

4) Un cuarto modelo predictivo fue diseñado por el grupo de Palomba *et al.*¹⁰¹ en 2007. Sus autores diseñaron la denominada escala AKICS (Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery) basada en una cohorte de 603 pacientes procedentes de un único centro de cirugía cardíaca. En este caso, los autores diseñaron la escala para predecir DRA-ACC y no DRA-D como las previas. Las variables que se incluyeron en la escala AKICS fueron 8: edad > 65 años, creatinina basal > 1,2 mg/dL, glicemia basal > 140 mg/dL, ICC NYHA > 2, cirugía combinada, tiempo de CEC mayor de 120 minutos, bajo gasto cardíaco y presión venosa central (PVC) > 14 mmHg.

Exceptuando la última escala mencionada, las tres primeras solamente incluyen como factores de riesgo de DRA variables preoperatorias. De estas tres, se acepta que el *Cleveland Clinic Score* propuesto por Thakar es el mejor modelo para predecir de manera preoperatoria el desarrollo de DRA-ACC.

No obstante, recientemente se ha propuesto una nueva escala de predicción de DRA-ACC y otra para DRA-D que tienen como novedad la inclusión de factores de riesgo intra-operatorios como el tiempo de CEC o la necesidad de fármacos vasoactivos¹⁰². Estos nuevos modelos predictivos han sido desarrollados también por la Cleveland Clinic Foundation en base a información registrada de 25.898 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca entre 2000 y 2008. Su capacidad predictiva parece ser superior al *Cleveland Clinic Score*, aunque se requieren nuevos estudios para su validación.

2.2.4 Pronóstico

2.2.4.1 Morbilidad

El desarrollo de DRA con necesidad de terapia continua de reemplazo renal aumenta significativamente el riesgo de estos pacientes de permanecer dependientes de la diálisis a largo plazo¹⁰³. En un estudio prospectivo, multicéntrico, con más de 29.000 pacientes, los investigadores observaron que un 13,8% de los pacientes que desarrollaron DRA-D, permanecían dependientes de la diálisis al alta¹⁰⁴.

Además, la presencia de DRA incrementa también el riesgo de desarrollar Enfermedad Renal Crónica (ERC). En un estudio realizado por Bucaloiu *et al.* en 2012, en el que se incluyeron 30.207 pacientes hospitalizados, los autores observaron que en aquellos pacientes que desarrollaban DRA de manera reversible aumentaban de manera significativa las posibilidades de desarrollar de *novo* ERC comparado con aquellos pacientes que no presentaban DRA [OR 1,91 (1,75 - 2,09)]¹⁰⁵.

El desarrollo de DRA tras cirugía cardíaca también se asocia con un mayor tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, mayor tiempo de estancia hospitalaria, así como un aumento de los costes sanitarios⁵.

2.2.4.2 Mortalidad

La mortalidad asociada a DRA varía en un rango de entre el 10 y 30% dependiendo del estudio^{3,5,106}. Varios trabajos han identificado la DRA como un importante factor de riesgo de mortalidad en pacientes postoperados de cirugía cardíaca^{9,107,108}. Los pacientes que requieren diálisis son los que presentan una incidencia de mortalidad más alta, la mayoría de los estudios la describen en un 40 -70%^{5,106}. En diferentes estudios, la DRA-D también resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad con un valor de hazard ratio (HR) que varía dependiendo del estudio entre 4,2 (IC 95%: 3,1 - 5,7)⁹ y 7,9 (IC 95%: 6,1 - 10)⁴. Incluso grados ligeros de DRA, que en clínica se traducen en discretas elevaciones de creatinina (0,2 - 0,3 mg/dL o 17,7 - 26,5 μ mol/L sobre el valor basal), predicen un aumento significativo en la mortalidad a corto plazo comparada con aquellos pacientes en los que no existen incrementos de la creatinina respecto al valor preoperatorio^{9,17,108}. Un estudio más reciente sugiere que cambios subclínicos postoperatorios en el valor de la creatinina, sin llegar a cumplir criterios de DRA, se asocian con aumento de la mortalidad a los 30 días tanto en pacientes con función renal normal preoperatoria como alterada¹⁰⁹.

No solamente el desarrollo y la gravedad de DRA se asocia con un incremento en la mortalidad a largo plazo, sino que también la duración en el tiempo de este deterioro en la función renal^{110,111}. En un estudio con 35.000 pacientes diabéticos se demostró que una mayor duración de DRA (7 días frente a 3 y 6 días frente a < 2) se asociaba con un incremento en la mortalidad¹¹⁰. En otro estudio basado en 4.987 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, se observó que una mayor duración de la DRA se asociaba con un incremento de la mortalidad a los 5 años¹¹¹. La recuperación de la función renal se asocia con menor mortalidad en comparación con aquellos pacientes que permanecen con disfunción renal¹¹². Con respecto a si elevaciones transitorias en la creatinina plasmática representan un verdadero episodio de DRA o no y sus posibles consecuencias, el grupo de Uchino *et al.*¹¹³ publicó como resultado de su estudio en una gran cohorte de 20.126 pacientes hospitalizados, que en 73% de los pacientes con DRA, los niveles de creatinina se normalizaban en menos de 72 horas, acuñando el término de DRA transitorio (DRA-T) para incrementos transitorios de creatinina durante un período de 72h. La DRA-T es común en pacientes postoperados y admitidos en el departamento de urgencias¹¹⁴. En cuanto a su pronóstico, los investigadores mostraron que los pacientes con DRA-T presentaban una mayor mortalidad comparado con el grupo control. El grupo de pacientes con DRA-T tenían mayor probabilidad de morir durante el ingreso hospitalario [HR 2,26 (1,85-2,76)] indicando que incluso elevaciones transitorias de la creatinina se asocian con un peor pronóstico.

En el siguiente apartado se revisan los parámetros de los que disponemos en el momento actual para el diagnóstico de daño renal, así como sus limitaciones.

2.3 PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS DE ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

El riñón es un órgano que tiene diferentes funciones. Algunas de ellas compartidas con otros órganos (equilibrio ácido-base con el pulmón; control de la presión arterial a través del eje renina-angiotensina-aldosterona con hígado, pulmón y glándulas suprarrenales). Sin embargo, hay dos funciones fisiológicas que son exclusivas del riñón y que se consideran clínicamente importantes: la producción de orina (débito urinario) y la eliminación de restos solubles del metabolismo nitrogenado (creatinina y urea). Es por este motivo que el diagnóstico de DRA se ha centrado en la valoración de estos dos aspectos. La detección de daño renal se realiza por un aumento de la creatinina asociado a una disminución del filtrado glomerular y/o alteraciones cuantitativas en la producción de orina.

2.3.1 Creatinina plasmática

La creatinina deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina presentes en el tejido muscular. La creatina, principal precursor de la creatinina (también denominada α -metil guanido-acético) es un ácido orgánico nitrogenado que se encuentra principalmente en los músculos. Constituye la fuente inmediata y directa para regenerar ATP y proveer de energía a las células musculares.

La creatina es producida naturalmente en el cuerpo humano, principalmente en el hígado y, en menor cantidad, en el riñón, páncreas, cerebro y glándula mamaria a partir de tres aminoácidos principalmente, arginina, glicina y metionina, a razón de un gramo de creatina por día. Una vez sintetizada, la creatina pasa a la circulación y es transportada a través de la sangre hacia diferentes tejidos como pueden ser cerebro, hígado, testículos, riñones y muy especialmente, a los músculos, donde se absorbe y almacena entre el 95% y el 98% del total de la creatina sintetizada.

La creatina es transportada al interior del músculo gracias a una proteína transportadora (Na^+ - Creatina proteína co-transportadora) en contra de un gran gradiente de concentración. En el músculo, parte de la creatina es fosforilada a fosfocreatina gracias a la enzima creatina quinasa utilizando el fosfato de la molécula de ATP (Figura 9). De esta manera, la creatina se convierte en la fuente inmediata y directa para generar ATP y proveer de energía a las células musculares.

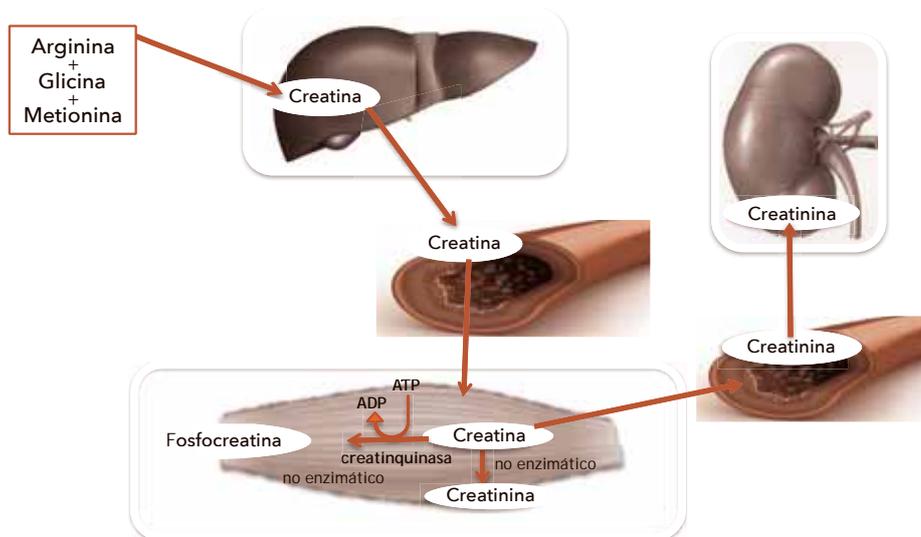


FIGURA 9. Metabolismo de la creatina y síntesis de creatinina

Debido a su estado fosforilado, la fosfocreatina es incapaz de atravesar la membrana de las células musculares y supone un reservorio de energía durante episodios de actividad muscular intensa para la generación de ATP. Por tanto, en el interior del músculo hay dos tipos de compuestos: la creatina libre, que constituye aproximadamente un 40% del total de la creatina muscular y la creatina fosforilada o fosfocreatina, que constituye el 60% restante. La creatina tiene una vida media larga, de aproximadamente 30 - 35 días y aunque tiene un peso molecular bajo (131 Da) que le permitiría atravesar libremente diferentes membranas celulares, es sin embargo "atrapada" en el músculo en prácticamente su totalidad hasta su conversión a creatinina para posterior eliminación.

El total de la creatina muscular se calcula que oscila entre 100 y 130 mmol/Kg. Se sabe que un adulto que tenga 70 kg de peso corporal posee cerca de 120 g de creatina. Diariamente, se calcula que aproximadamente un 1% de la creatina y 2,6 % de la fosfocreatina muscular se convierten en creatinina a través de una reacción espontánea no enzimática. La cantidad de creatina en el organismo es proporcional a la masa muscular y disminuye con el avance de la edad; por tanto, la producción de creatinina también es proporcional a la masa muscular y también disminuye con la edad.

En los seres humanos y animales, aproximadamente la mitad de la creatina almacenada en los músculos se ingiere a través de los alimentos (sobre todo a partir de la carne). Dado que las verduras no contienen creatina, los vegetarianos presentan menores niveles de creatina muscular.

La creatinina se genera en la degradación de la creatina, considerándose un producto metabólico normal de los músculos. Es soluble en agua, por lo que se distribuye libremente en el total del agua corporal, lo que implica que su volumen de distribución es igual al agua corporal total. En condiciones normales,

se filtra libremente en el glomérulo y un 10-15% se segrega a nivel tubular proximal. La creatinina se elimina principalmente por la excreción urinaria.

La creatinina plasmática tiene una vida media aproximada de 3,8 horas en un adulto joven. Este tiempo varía de forma inversamente proporcional a los cambios en la tasa de filtrado glomerular (TFG). Descensos en la TFG se asocian con incrementos en la creatinina plasmática.

La creatinina plasmática es actualmente el parámetro bioquímico de elección para el diagnóstico de DRA. Su valor está directamente relacionado con la TFG y la funcionalidad glomerular renal. Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, las tres clasificaciones de consenso diagnósticas de DRA (RIFLE, AKIN y KDIGO) utilizan su valor y porcentaje de ascenso para diagnosticar DRA y clasificarlo en los diferentes estadios de gravedad.

Sin embargo, debemos tener presente que es un marcador que tiene limitaciones importantes a la hora de considerarlo como un marcador de funcionalidad renal ideal:

- Su producción y liberación al plasma es muy variable. Esta gran variabilidad va asociada a: edad, raza, sexo, masa muscular, ejercicio físico, estado nutricional, metabolismo, medicación y estado de hidratación. Por este motivo, su valor puede no aumentar de manera proporcional a la severidad del daño renal. Además determinadas patologías como la rabdomiolisis pueden inducir un aumento rápido en la liberación de la creatinina muscular a partir de músculo dañado.
- Aproximadamente, un 10-40% de la creatinina se elimina a través de la secreción tubular a la orina. Esto puede enmascarar un descenso inicial en la TFG en casos de daño renal glomerular.
- Las concentraciones no comienzan a elevarse hasta que al menos no se haya perdido el 50% de la función renal, es decir, hasta que no se alcance un estadio de daño renal estable e irreversible, situación que puede tardar varios días.
- Los niveles iniciales de creatinina plasmática no reflejan con exactitud la extensión de la lesión renal por el retraso que existe en su elevación desde que se ha producido el daño renal.
- Los niveles de creatinina no informan a tiempo real de cambios en la TFG ya que se eleva tardíamente en plasma. Incluso grandes descensos en la TFG pueden manifestarse sólo como pequeños cambios en la creatinina plasmática, especialmente en las primeras 48 horas tras producirse un daño renal.
- Diferentes drogas (como la cimetidina) se conoce que alteran la secreción de creatinina originando elevaciones transitorias y reversibles en sus niveles.

El descenso de su valor asimismo indica tardíamente la mejoría de la función renal, de manera que la monitorización del “recovery” es también tardía.

Todo ello hace que la creatinina plasmática no sea un buen marcador precoz de lesión renal ya que los cambios en su valor se producen tardíamente, el aumento puede no ser proporcional al grado de lesión y su descenso no se inicia en el momento de la mejoría. Como consecuencia, podemos afirmar que el diagnóstico de lesión renal es normalmente tardío, retrasando todo tipo de medidas terapéuticas y preventivas capaces de evitar que progrese el grado de lesión renal (como por ejemplo, evitar el uso de AINEs, ajustar dosis de fármacos y optimizar el estado hemodinámico).

Sus conocidas limitaciones no han evitado que la creatinina siga siendo actualmente el marcador “gold standard” para el diagnóstico de DRA, pero sí han inducido la búsqueda incesante de nuevos biomarcadores, cuya expresión se pueda detectar ya desde el inicio de la lesión renal, y sean más sensibles y específicos para el diagnóstico precoz de daño renal.

2.3.2 Estimación de la tasa de filtrado glomerular

La eliminación de los restos solubles del metabolismo nitrogenado (creatinina) se produce en el riñón mayoritariamente a través de su filtración en el glomérulo. Para cuantificar esta función (función glomerular) del riñón se utiliza un parámetro conocido como tasa del filtrado glomerular (TFG). Su cálculo se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma (mL) que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (min). Por ello, las unidades de la TFG son mL/min. La mejor manera de calcular esta TFG sería utilizando una sustancia que idealmente fuera un marcador endógeno, se filtrara libremente en el glomérulo, no se reabsorbiera ni se metabolizara ni se secretara a nivel de las células tubulares renales y no presentara eliminación extra-renal. Además, su concentración no debería influenciarse por sustancias exógenas (fármacos) ni apenas unirse a proteínas. Diferentes sustancias, exógenas y endógenas, se han utilizado para conocer la TFG a partir de su aclaramiento renal. Para su cálculo se requiere conocer los niveles de la sustancia en sangre y orina y el volumen urinario de 24 horas (mL/min).

El aclaramiento de una sustancia se puede medir mediante la siguiente fórmula:

$$Cl(x) = [C_o * V_{min}] / C_p$$

Dónde: Cl(x) sería el aclaramiento de la sustancia “x”; Co la concentración de esa sustancia en orina; Vmin el volumen urinario de 24 horas expresado en mL/min; y Cp la concentración de la sustancia en plasma.

La medición de la TFG mediante sustancias exógenas (inulina, contrastes radiológicos como el iotalamato y el iohexol) administradas por vía intravenosa

es considerada clásicamente como la técnica de elección para la medición con exactitud de la TFG; sin embargo, por su complejidad y coste sólo se utiliza en estudios de investigación clínica.

En la práctica clínica, la medición de la TFG se realiza a partir de sustancias endógenas. La creatinina con las limitaciones ya mencionadas, es la sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la TFG.

Diariamente, entre un 1-2 % de la creatina muscular se convierte en creatinina. Por tanto, la producción de creatinina es proporcional a la masa muscular. En condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretada a nivel tubular.

Normalmente el riñón filtra aproximadamente 180 litros de plasma en 24 horas. En varones, el valor de referencia del aclaramiento plasmático de la creatinina es de 130 mL/min/1,73 m², y en mujeres de 120 mL/min/1,73 m². Estos valores corresponden a la suma de la tasa de filtración de todas las nefronas funcionantes, varían según la masa corporal y disminuyen con la edad. Se calcula una disminución de 10 mL/min/1,73 m² por cada década a partir de los 40 años, y llegando a ser la mitad a los 80 años.

Una de las limitaciones del cálculo de la TFG mediante el aclaramiento de la creatinina es que requiere la recogida de orina de 24 horas. Además los resultados pueden verse alterados porque existe cierto grado de secreción de creatinina a nivel tubular que origina incluso una sobreestimación de la TFG que puede llegar a ser de hasta el 40% comparado con el aclaramiento de la inulina por ejemplo¹¹⁵. Por todo ello, sólo se recomienda utilizar la fórmula mencionada con la orina de 24 horas en situaciones especiales en las que el valor de la creatinina sérica pueda estar influenciado por factores dependientes del paciente (Tabla 2).

- Seguimiento de dietas especiales (vegetarianos estrictos)
- Alteraciones importantes de la masa muscular (amputaciones, caquexia, enfermedades musculares, parálisis)
- IMC inferior a 19 Kg/m
- Presencia de hepatopatía grave, edemas generalizados o ascitis
- Embarazo
- Edades extremas (niños y ancianos)
- Variaciones rápidas de la función renal
- Estudio de potenciales donantes del riñón
- Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y eliminación renal
- Grupos étnicos específicos

Tabla 2. Situaciones especiales en las que se recomienda utilizar orina de 24h

En lugar de utilizar orina de 24h, para la práctica clínica diaria se han desarrollado una serie de ecuaciones que tratan de estimar la TFG (TFG estimada, TFG_e) a partir de la creatinina sérica y de determinadas variables antropométricas y demográficas. Las ecuaciones de estimación de la TFG son más exactas que la valoración de la TFG sólo a partir de los valores de creatinina (grado de recomendación A)¹¹⁶.

Las fórmulas más utilizadas son la fórmula de Cockcroft-Gault, la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y más recientemente la ecuación propuesta por la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

2.3.2.1 Ecuación de Cockcroft-Gault

Su nombre viene de los dos científicos que publicaron esta fórmula en 1976. Se desarrolló a partir de la medición del aclaramiento en una población de 236 individuos adultos hospitalizados, de entre 18 y 92 años, con predominio del sexo masculino y raza predominantemente blanca (variable que no se tuvo en cuenta). Tiene en cuenta la variación de la creatinina plasmática que se produce con relación al peso, edad, sexo (considerando que las mujeres presentan un 15% menos de aclaramiento de creatinina al asumirse que tienen un 15% menos de masa muscular; en esta fórmula se multiplica el resultado obtenido por 0,85 para obtener el valor estimado de FG para las mujeres). Además, el valor final se debe ajustar a la superficie corporal¹¹⁷. Los valores promedio de aclaramiento de creatinina obtenidos fueron de 72,7 mL/min/1,73 m².

La ecuación fue desarrollada en pacientes hospitalizados lo que implica una menor masa muscular en general si se compara con la población sana no hospitalizada. Tiene el inconveniente de que sobreestima la TFG_e en pacientes sanos. Además esta ecuación tiene otra limitación y es que no se puede utilizar en obesos ya que en este grupo de pacientes tenemos que utilizar el peso corporal ideal para lo que se tiene en cuenta la altura, variable no recogida en esta ecuación. A pesar de esto, fue ampliamente utilizada en diferentes situaciones clínicas y también como fórmula de referencia para calcular el ajuste de las dosis de medicamentos en caso de disfunción renal.

2.3.2.2 Ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

A principios de la década de los 90 se realizó en Estados Unidos un estudio multicéntrico para evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). El objetivo fue obtener una ecuación que estimara la TFG y mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault. Y así los participantes de este grupo propusieron en 1999 la ecuación MDRD.

Para su diseño se estudió retrospectivamente una población de 1.628 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de enfermedad renal crónica (FG medio de 40 mL/min/1,73 m² medido por el aclaramiento de ¹²⁵I-Iotalamato, método de mayor fiabilidad). En esta fórmula se incorpora la influencia de la raza, en concreto se diferencia entre raza negra o no-negra,

asumiendo que la raza negra tiene un mayor volumen de masa muscular. En su inicio, la fórmula incluía seis variables (MDRD-6): concentración sérica de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la raza^{118,119}. Posteriormente, en 2002, Levey desarrolló una fórmula abreviada (MDRD-4) que incluye sólo el valor de la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, excluyendo la urea y la albúmina¹²⁰. Tiene el inconveniente de que subestima la TFG cuando se calcula en poblaciones sanas. La ecuación fue validada en otros grupos étnicos como japoneses y chinos, y no resultó ser tan precisa.

Tanto la Cockcroft-Gault como la MDRD, son más válidas y fiables en rangos de TFG_e que oscilan entre 15 y 60 mL/min/1.73 m², siendo MDRD más precisa. Sin embargo, ambas sobrestiman el aclaramiento de la creatinina en pacientes con DRA, si existen rápidas fluctuaciones de la función renal y si el FG es inferior a 15 mL/min/1,73 m².

La ecuación abreviada MDRD-4 ha sido considerada durante los últimos años como el mejor modo de calcular la TFG_e, siendo recomendada por las sociedades científicas. Sin embargo, una de sus principales limitaciones, que se manifiesta sobre todo cuando se utiliza en poblaciones diferentes de la utilizada para su desarrollo, es la sistemática infraestimación de la TFG, fundamentalmente para valores normales y elevados de la misma. Esto ha originado que el grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) desarrollara recientemente una nueva ecuación para estimar el FG con el fin de minimizar los errores de las anteriores¹²¹.

2.3.2.3 Ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration)

El grupo de trabajo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) desarrolló una nueva ecuación en 2009 a partir de una población de 8254 individuos, provenientes de diez estudios diferentes, incluido el MDRD, de quienes se contaba con una medición directa del filtrado glomerular mediante aclaramiento de iotalamato. En el desarrollo y validación de esta nueva fórmula, se incluyeron individuos con y sin enfermedad renal y con un amplio rango de valores de TFG_e, con un valor promedio de 68 mL/min/1.73 m². Esta nueva ecuación obtuvo mayor precisión y exactitud, frente a la medida directa de la TFG, que la ecuación MDRD; en especial para valores superiores a 60 mL/min/1.73 m². Por este motivo, actualmente se sugiere que la MDRD podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica.

Estudios recientemente publicados, comparando ambas fórmulas en diversos grupos de pacientes y rangos de TFG, han puesto de manifiesto que la ecuación CKD-EPI clasifica menos individuos en el grupo de enfermedad renal crónica. En concreto, en un meta-análisis en el que se evaluaron 1.1 millón de individuos adultos, el 24,4% de los participantes fueron reclasificados a valores más altos de FG mediante la ecuación CKD-EPI en comparación con la MDRD. Este estudio refleja también que la prevalencia real de ERC estadio 3 a 5 (TFG_e <60 mL/min/1.73 m²) utilizando la ecuación MDRD disminuyó de 8,7 a 6,3% al utilizar la nueva CKD-EPI¹²².

El desarrollo de nuevas ecuaciones a partir de las existentes ponen de manifiesto los intentos repetidos de mejorar el cálculo de la TFG_e para que refleje lo más fielmente posible la TFG real. Sin embargo, al calcularse a partir de la creatinina se le asocian sus limitaciones y el hecho de que la relación entre la concentración sérica de creatinina y la TFG no es lineal. Como consecuencia hay que tener en cuenta que la TFG debe descender al menos un 50% para que la concentración de creatinina se eleve por encima del rango de referencia (Figura 10).

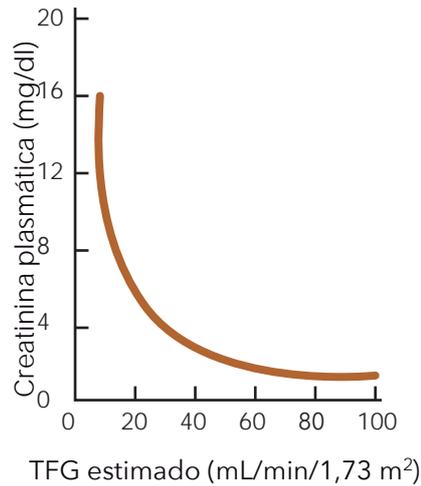


FIGURA 10. Relación existente entre la creatinina plasmática (mg/dL) y la TFG_e

Además su fiabilidad es mayor en estados de equilibrio en lo que a la funcionalidad renal se refiere y, por tanto, no son ideales para pacientes críticos. En un intento de buscar otros marcadores endógenos de la TFG y que no fueran dependientes de la masa muscular o de la nutrición surgió la cistatina C.

2.3.3 Cistatina C plasmática

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular cuyo estudio despertó interés al demostrarse que su concentración en suero presentaba una correlación negativa con la TFG¹²³. Perteneció a la superfamilia de las cistatinas humanas (inhibidoras de las cisteína-proteasas endógenas) constituida por 12 subtipos. La presencia de 12 diferentes cistatinas en los distintos tejidos orgánicos y fluidos biológicos indica que cada cistatina posee su propio espectro inhibitorio. La cistatina C se distingue del resto de las cistatinas por el hecho de sintetizarse en todas las células nucleadas del organismo a un nivel constante. Se cree que la cistatina C tiene el papel de modular la actividad de las proteasas secretadas por células dañadas en proceso de necrosis, siendo fundamental para regular y prevenir el potencial daño proteolítico local¹²⁴.

Las proteínas de bajo peso molecular han sido postuladas a menudo como indicadores de la TFG ya que, en condiciones fisiológicas, se filtran casi en su totalidad a través de la membrana glomerular reabsorbiéndose en las células tubulares proximales donde posteriormente se degradan. Fue precisamente estudiando este comportamiento cuando se estableció una asociación entre la cistatina C y la TFG.

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13 kDa), se filtra libremente por el glomérulo y es casi completamente reabsorbida y degradada, pero no secretada, por las células tubulares proximales de manera que su concentración en orina es prácticamente indetectable, del orden de 0,03 a 0,30 mg/L.

Se ha demostrado que la cistatina C plasmática muestra una buena correlación inversa con medidas seriadas de la TFG evaluada por métodos fiables como la infusión intravenosa de un marcador exógeno (inulina, iotalamato)^{125,126}. Esto significa que una reducción en la TFG se correlaciona con un aumento de los niveles plasmáticos.

Las ventajas propuestas de la cistatina C frente a la creatinina son que su síntesis es prácticamente continua y es liberada al plasma por todas las células nucleadas del cuerpo. Además su vida media es más corta por lo que, tras una disminución de la TFG, los cambios en su concentración plasmática son más rápidos que los cambios en la creatinina.

Sin embargo, la cistatina C también tiene sus limitaciones. Su producción parece verse afectada también por la edad, el sexo y la masa muscular. En un meta-análisis que analizaba 8.058 pacientes se demostró que determinados factores se asociaban con concentraciones altas de cistatina C: edad avanzada, sexo masculino, peso y talla elevados, hábito tabáquico y niveles de proteína C reactiva elevados¹²⁷. Determinadas patologías hepáticas, procesos inflamatorios, sepsis y alteraciones tiroideas (hipo e hipertiroidismo) afectan también a la concentración plasmática de la cistatina C. Estados de hipotiroidismo se asocian con concentraciones más bajas, siendo más elevadas en el hipertiroidismo. Dosis altas de glucocorticoides también aumentan su concentración¹²⁷⁻¹²⁹.

Varios son los estudios que publican un incremento más precoz en su concentración plasmática en comparación con la creatinina tras la DRA^{126,130}. Sin embargo, otros estudios, sobre todo en pacientes post-operados de cirugía cardíaca^{124,131,132}, no demostraron ningún beneficio en el uso de cistatina C comparado con la creatinina.

El papel de la cistatina C plasmática ha adquirido importancia en los últimos años sobre todo por las ventajas mencionadas respecto a la creatinina. Sin embargo, su elevado coste y la ausencia de un claro beneficio frente a la creatinina en la bibliografía publicada hasta el momento para el diagnóstico de DRA, han limitado que su uso se extienda a la práctica clínica habitual.

2.3.4 Débito urinario

La cuantificación del volumen urinario (mL/kg/h) y en particular, de los cambios dinámicos en el tiempo (horas) son una manera útil de valorar la funcionalidad renal. Es el parámetro más antiguo conocido para el diagnóstico de DRA, históricamente descrito por Galeno (119-200)¹³³. El uso del débito urinario en el diagnóstico y clasificación de DRA fue inicialmente incluido en la Clasificación

RIFLE y posteriormente incorporado también a la clasificación AKIN y en la reciente KDIGO. En todas ellas, el umbral para definir DRA en base a una disminución del DU se estableció en 0,5 mL/Kg/h, de acuerdo con la opinión de consenso entre expertos.

Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de DRA no ha sido tan bien validada como los cambios en la creatinina plasmática ya que puede existir DRA sin oliguria. Esto sucede cuando el daño celular tubular impide que los túbulos desarrollen su máxima capacidad para la concentración de la orina, resultando en una producción normal de orina.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de DRA, utilizando el DU como criterio diagnóstico, es mayor que si se utiliza la creatinina; sin embargo, la mortalidad asociada a la DRA diagnosticada por descenso del DU es más baja que en los pacientes catalogados de DRA por incrementos en la creatinina¹³⁴. En un análisis de 2.164 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los autores compararon el diagnóstico de DRA utilizando la clasificación RIFLE por creatinina y por débito urinario. Este estudio evidenció que la DRA diagnosticada por creatinina plasmática era un factor predictivo independiente de mortalidad, mientras que la DRA diagnosticada por DU no lo era¹³⁵.

Además el DU está influenciado por diversos factores frecuentemente presentes en el paciente crítico: aumento de la ADH (hormona anti-diurética) secundario a la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la cirugía, grado de hidratación de los pacientes, uso de diuréticos y la propia circulación extracorpórea (uso de volumen de cebado y manitol). Pacientes que presentan además una alteración en el manejo del agua libre y en la excreción de solutos. Incluso se ha visto que pacientes ingresados en la UCI, con un aumento significativo de creatinina pueden conservar un DU normal e incluso alto¹³⁶; es decir, que la presencia de un DU normal no garantiza que la función renal sea normal. Por tanto, el débito urinario carece de sensibilidad y especificidad en pacientes críticos con DRA.

Hasta aquí, se ha hecho referencia a diferentes parámetros para valorar la función renal. De todos, la concentración de creatinina plasmática, con las ya mencionadas limitaciones, sigue siendo el método más extendido para la valoración indirecta de función renal y es el que se utilizó en la nueva definición y clasificación KDIGO junto con el débito urinario. Sin embargo, es importante tener presente que, a pesar de formar parte de la práctica clínica diaria, los marcadores de función renal tienen una particularidad muy importante: ninguno de ellos refleja realmente la presencia de daño celular tubular renal. Son marcadores que reflejan la función glomerular y no la presencia de un daño celular tubular agudo incipiente.

Comparativamente con lo que ocurre a nivel del corazón, la troponina ultrasensible si es un marcador miocárdico altamente sensible y específico para la detección de daño celular miocárdico agudo. Sin embargo, no proporciona información sobre la funcionalidad del corazón y son necesarias otras pruebas como una ecocardiografía para valorar dicha función. En el riñón ocurre justo lo

contrario, existen marcadores de funcionalidad glomerular y sin embargo, no existe hasta el momento, ningún biomarcador altamente sensible y específico de daño renal (lo que en la literatura anglosajona se denomina un biomarcador renal "troponin-like"). En este sentido, disponer de un biomarcador precoz lo más sensible y específico posible de daño renal sería lo ideal y en su búsqueda se han centrado gran cantidad de estudios en los últimos años, apostando por diferentes biomarcadores de daño renal que se revisarán a continuación, entre ellos el NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin).

2.4 BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE DAÑO CELULAR RENAL

La investigación de nuevos biomarcadores de daño tubular renal, remarcada como prioritaria ya en el 2005 por la Sociedad Americana de Nefrología¹³⁷, ha abierto una nueva etapa en el diagnóstico de DRA; gracias a estos biomarcadores se podría identificar precozmente la presencia de daño celular tubular. Además, combinándolos con los parámetros de función glomerular, se podría tener una valoración global más precisa de la funcionalidad renal.

Varias son las características que debería tener el biomarcador ideal: no invasivo, posibilidad de medirlo en orina o sangre, elevación precoz de su concentración tras un episodio de DRA, fácil de medir utilizando métodos estandarizados y económicamente accesibles, altamente específico para DRA y que no se vea afectado por ningún cambio en la composición del fluido en el que se va a medir. Además debería ser capaz de identificar la presencia de daño celular, ya sea tubular o en otras localizaciones y capaz de diferenciar entre los diferentes subtipos de DRA y etiologías, así como discernir entre DRA y enfermedad renal crónica (ERC). Globalmente, debería ser lo suficientemente sensible como para permitir un diagnóstico temprano de DRA, permitir estratificar su gravedad, aumentar en proporción a la severidad del daño establecido en el riñón, disminuir su concentración en función de la mejoría y respuesta al tratamiento y ser capaz de predecir variables clínicamente importantes como mortalidad o necesidad de terapia continua de reemplazo renal (TCRR). Idealmente, también debería ser eficaz para la valorar posibles estrategias terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de DRA.

Hasta el momento se han investigado más de 20 biomarcadores diferentes y la mayoría de ellos en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Este grupo de pacientes presentan, como se comentó, una incidencia muy alta de DRA en el postoperatorio y ofrecen la ventaja de que sabemos en qué momento exacto se ha producido la agresión sobre el riñón¹³⁸.

2.4.1 Comparación entre biomarcadores de daño celular renal y creatinina plasmática

A pesar de que se conocen las limitaciones de la creatinina plasmática para el diagnóstico de DRA, se continúa utilizando como valor de referencia o "gold

standard” para analizar y comparar la habilidad de los nuevos biomarcadores para diagnosticar la presencia de DRA.

Como ya se comentó, el diagnóstico de DRA basado en la creatinina refleja una alteración en la función (glomerular) renal y no la existencia de lesión/disfunción de las células tubulares renales. Sin embargo, en la práctica diaria se utiliza comúnmente como parámetro de función renal. Sin embargo, no debe ser considerado como marcador de lesión renal ya que su valor no se modifica en plasma en presencia de daño celular tubular, sólo comienza a elevarse cuando existe una reducción significativa de la TFG, es decir, sólo cuando la mitad de la función renal se ha perdido, lo que puede ocurrir días más tarde tras la lesión renal.

Es importante considerar que las limitaciones de la creatinina plasmática pueden afectar a la valoración de un nuevo biomarcador y resultar en una infraestimación su capacidad diagnóstica cuando en realidad está reflejando perfectamente la existencia de un daño tubular¹³⁹. Por tanto, las comparaciones deben ser interpretadas con precaución y evaluadas cuidadosamente.

Valorar la relación que existe entre un nuevo biomarcador con variables tan importantes como mortalidad o necesidad de diálisis, es una alternativa muy útil a la hora de evaluar la capacidad predictiva diagnóstica de los nuevos biomarcadores de DRA.

Para evaluar y comparar la relación que existe entre marcadores de funcionalidad renal y de daño celular tubular se puede analizar la concordancia o discordancia que existe entre los cambios en la concentración de creatinina y en el biomarcador de daño tubular. Esto puede lograrse analizando a los pacientes que son “biomarcador-positivo” o “biomarcador-negativo” (de acuerdo a un punto de corte predeterminado que defina la existencia de DRA) y compararlos con aquellos que son “creatinina-positivo” o “creatinina-negativo” utilizando la definición RIFLE, AKIN o KDIGO.

Tendrían un interés especial aquellos pacientes biomarcador-positivo y creatinina-negativo. Subgrupo que no sería diagnosticado de DRA en base a las actuales definiciones de consenso y pasaría a ser etiquetado como “DRA subclínica”. Diferentes estudios demostraron que este grupo de pacientes con “DRA subclínica” [biomarcador-positivo, creatinina-negativo] presentan un mayor tiempo de estancia en UCI y hospital, mayor necesidad de diálisis y mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en comparación con aquellos pacientes sin DRA [biomarcador-negativo, creatinina-negativo]^{140,141}.

Estos estudios ponen de manifiesto claramente el valor adicional que los nuevos biomarcadores aportan sobre la creatinina, no sólo para el diagnóstico precoz de DRA, sino también para la identificación de un grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos adversos asociados a la DRA (necesidad de diálisis, mortalidad); pacientes que no hubieran sido catalogados de DRA de acuerdo con las actuales definiciones de consenso en base a la creatinina.

Existe pues una necesidad urgente de re-evaluar los criterios actuales que definen DRA e incorporar a esta nueva definición algún biomarcador de daño tubular renal.

2.4.2 Clasificación

Cuando las células tubulares renales sufren un daño, éste se va a traducir en la expresión de diferentes biomarcadores de daño celular que pueden ser detectados en orina o plasma por diferentes métodos. Los biomarcadores de daño celular que existen en la actualidad se clasifican en base al mecanismo que induce su síntesis y/o detección en orina/plasma.

a) Deficiencia en la reabsorción a nivel de las células tubulares proximales

Se asocia con biomarcadores que son filtrados. La cistatina C estaría incluida en este grupo, pero como se mencionó es más un biomarcador de función glomerular que de daño celular.

b) Liberación de proteínas preformadas

Esto quiere decir, proteínas que normalmente están presentes en las células tubulares renales y que no se encuentran en la orina en concentraciones significativas pero que son liberadas a la orina en respuesta a un daño y desprendimiento celular. En este grupo están incluidas la fosfatasa alcalina o alkaline phosphatase (AP), la gamma glutamil transpeptidasa o γ -Glutamyl Transpeptidase (GGT), la alfa-glutamyltransferasa o α -Glutamyl S-Transferase (α -GST), la Pi-glutamyltransferasa o π -Glutamyl S-Transferase (π -GST) y la N-Acetilglucosaminidasa o N-Acetil- β -D-Glucosaminidasa (NAG) urinaria.

c) Liberación de proteínas inducibles

En este caso son proteínas que en condiciones normales no están presentes en alta concentración en las células tubulares renales u orina. Su producción se induce por un daño celular, que estimula la activación y expresión a nivel tubular de los genes que regulan su síntesis. Incluimos en este grupo NGAL, la molécula-1 de lesión renal o Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), la interleucina-18 o interleukina-18 (IL-18), la proteína ligante de ácidos grasos hepática o Liver Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) y la proteína ligante de ácidos grasos cardíaca o Heart Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP).

Es interesante mencionar que cada una de estas proteínas se libera en una parte específica de la nefrona, así por ejemplo α -GST y L-FABP se liberan a nivel de las células tubulares proximales, a diferencia de π -GST y H-FABP que se liberan en las células tubulares distales (Figura 11).

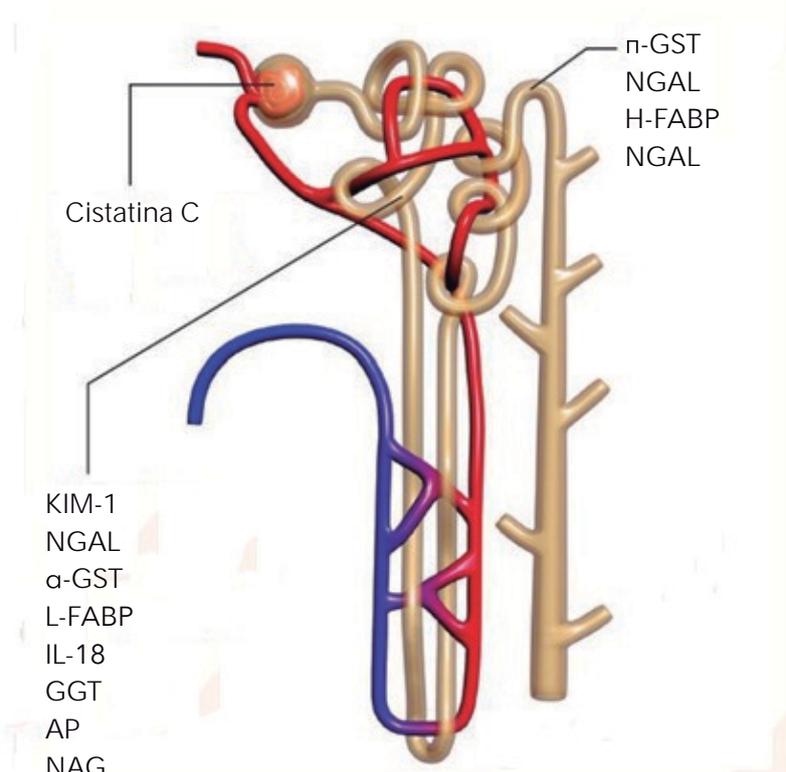


FIGURA 11. Biomarcadores de lesión celular renal y su diferentes lugar de síntesis en la nefrona

De todos ellos, 3 biomarcadores han sido los más investigados en la literatura reciente: NGAL, interleukina-18 (IL-18) y Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)¹⁴². Este último con peores resultados por elevarse más tardíamente que los otros.

En las guías publicadas por el grupo ADQI¹⁴³, el NGAL fue propuesto como uno de los biomarcadores de daño celular renal más atractivos por los resultados obtenidos hasta ese momento. De acuerdo a lo publicado, el NGAL parecía tener un buen comportamiento para predecir DRA en las diferentes poblaciones estudiadas¹⁴⁴, siendo incluso mejor cuando se trataba de predecir precozmente DRA-ACC^{145,146}. Esto lo convirtió en un biomarcador muy prometedor, con la consecuente posibilidad de integrarlo en la práctica clínica diaria. Además para su detección existían ya diferentes métodos automáticos y fiables. Los estudios publicados que defendían el NGAL como el biomarcador ideal para diagnosticar DRA-ACC impulsaron el desarrollo de la presente tesis.

2.4.3 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

2.4.3.1 Origen molecular y síntesis

En el año 1993 Lars Kjeldse *et al.*¹⁴⁷ aislaron por primera vez una proteína de pequeño peso molecular (25 kDa), asociada a la gelatinasa de los neutrófilos. Esta proteína se sintetiza en la médula ósea durante la mielopoyesis, trasladándose al interior de los neutrófilos, dónde se almacena, uniéndose a su gelatinasa y formando unos gránulos específicos. Los autores la describieron como una proteína compuesta por 178 aminoácidos y por su similitud con otras

proteínas pertenecientes al grupo de las lipocalinas, llegaron a la conclusión de que se trataba de una lipocalina. Por este motivo decidieron llamarla **lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos o Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)**.

NGAL pertenece, como ya mencionamos, a la superfamilia de las lipocalinas, proteínas con una estructura terciaria similar a un barril, con una zona central hidrófoba en la que se unen pequeñas moléculas lipofílicas. Este grupo de proteínas están especializadas, por tanto, en transportar pequeñas moléculas lipofílicas (hidrófobas) en su interior. Como parte de esta familia, los ligandos más importantes de NGAL son las moléculas sideróforas, moléculas pequeñas que fijan y transportan hierro, y que están relacionadas con procesos de crecimiento y supervivencia celular.

Inicialmente NGAL fue identificada como una proteína (lipocalina) con acción defensiva frente a infecciones bacterianas sideróforas. El hierro es vital para la proliferación de este tipo de bacterias tras una infección y lo obtienen a partir de esas moléculas sideróforas del huésped infectado. NGAL actuaría como un agente bacteriostático al secuestrar estas moléculas sideróforas formando el complejo sideróforo-NGAL, impidiendo que el hierro sea utilizado por las bacterias para su proliferación. Este complejo sideróforo-NGAL se filtra en el riñón y se reabsorbe en el túbulo proximal donde se recicla el hierro por endocitosis.

Esta reabsorción es mediada por unos receptores específicos para NGAL presentes en la membrana celular que se conocen con el nombre de 24p3R y el complejo megalina (fijador proteico inespecífico que se encuentra principalmente en la superficie del borde en cepillo de las células tubulares renales^{148,149}. Por esta acción frente a bacterias sideróforas, NGAL es considerado como un constituyente muy importante de la inmunidad innata. Los neutrófilos se comportarían como una fuente móvil de NGAL frente a estas infecciones.

Con el tiempo se demostró que la proteína NGAL, además de la defensa antimicrobiana del organismo, presentaba otras funciones biológicas igual de importantes. Aunque originariamente NGAL fue aislado y purificado en neutrófilos humanos, un grupo de investigadores encontraron que el RNA mensajero de NGAL (NGALm) también se expresaba en otros tejidos no hematopoyéticos como el riñón, el colon, la tráquea, el hígado, el pulmón y las células epiteliales bajo determinadas circunstancias¹⁵⁰. En este caso, la síntesis de NGAL se relacionaría con diferentes respuestas biológicas asociadas a la proliferación y diferenciación celular. Sería sintetizado por todas aquellas células dañadas por sustancias químicas o por una disminución en el aporte de oxígeno, independientemente de si existe o no una infección bacteriana. La proteína NGAL estaría implicada, en estos casos, en los mecanismos de reparación celular tras una lesión.

Además, diferentes situaciones de estrés celular asociadas a un proceso

inflamatorio, inducen también una regulación al alza en la síntesis de NGAL por parte del epitelio estimulado. Varios son los estudios que han demostrado que diferentes líneas celulares humanas incrementan la producción de NGAL en respuesta a episodios de estrés oxidativo y a diferentes citoquinas inflamatorias¹⁵¹⁻¹⁵⁹. La Interleucina-1 β , un importante mediador inflamatorio, estimula in vitro la síntesis de NGAL en determinadas líneas celulares¹⁶⁰. Se ha observado también que las concentraciones de NGAL están elevadas en el esputo de pacientes con asma o EPOC y en el fluido bronquial de pacientes enfisematosos. En estos casos, se postula que la inducción de la síntesis de NGAL es el resultado de la interacción entre células inflamatorias y el epitelio estimulado, ya que su expresión está incrementada tanto en neutrófilos como en el epitelio. Estos ejemplos ponen de manifiesto el papel que podría desempeñar el NGAL en procesos de inflamación tisular.

La síntesis de NGAL también puede ser inducida por un considerable número de agentes que estimulan la proliferación tumoral. Este efecto explicaría el por qué NGAL se libera en altas concentraciones en diferentes tumores, en los que normalmente representa un factor de mal pronóstico¹⁶¹.

2.4.3.2 Daño celular renal y síntesis de NGAL

En el riñón, son varios los estudios genéticos que ponen en evidencia que tras inducir DRA en modelos animales (mediante isquemia o con agentes nefrotóxicos), el gen correspondiente a la proteína NGAL es uno de los más inducidos. En los túbulos renales aumenta la expresión del RNAm de la proteína NGAL pocas horas posteriores al estímulo nocivo. Estudios basados en la expresión de proteínas también revelan que en ese mismo escenario, NGAL es una de las proteínas más sintetizadas^{155,162,163}.

La DRA induciría una regulación al alza en la síntesis de NGAL por las células tubulares distales, excretándose a la orina. Parte de esta NGAL sería absorbido a la circulación y posteriormente filtrado en el glomérulo^{164,165}. Una vez filtrado, normalmente se reabsorbería en el túbulo proximal a través del transportador megalina-dependiente, por tanto, si las células tubulares proximales también se dañan, se producirá una disminución en su reabsorción aumentando su excreción y por tanto, sus niveles en la orina¹⁶⁶. El aumento de NGAL en la orina asociado a DRA se debe por tanto a un aumento de su síntesis en las células tubulares distales y/o a una disminución en su reabsorción por las células tubulares proximales.

En este sentido, NGAL sería liberado por las células renales dañadas para inducir la re-epitelización, por su acción transportadora de hierro. La entrega de hierro a las células es crucial para su crecimiento y desarrollo. Cambios en la volemia o el uso de diuréticos, no modificaría los niveles de NGAL, reflejando la especificidad que esta proteína tiene para la detección de daño celular renal en las fases precoces. Diferentes estudios demuestran una elevación significativa y precoz de NGAL en la orina de pacientes con DRA, sin evidenciarse ningún cambio en su concentración de los pacientes con insuficiencia renal prerenal o función renal normal.

2.4.3.3 Biomarcador prometedor de DRA

La proteína NGAL se propuso como el biomarcador de DRA más prometedor del mercado, desarrollándose diferentes estudios para investigar su comportamiento en el campo del diagnóstico precoz de DRA^{167,168}. El primero de ellos publicado analizó su comportamiento en una población de 71 pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca. Este estudio evidenció que la concentración de NGAL en orina aumentaba en las primeras 2 horas post cirugía y se asociaba con el desarrollo de DRA, mostrando una buena capacidad diagnóstica¹⁵⁷. Desde entonces, y en base a los prometedores resultados de NGAL, muchos otros estudios han investigado su papel como marcador precoz de DRA en diferentes subgrupos de pacientes, incluyendo pacientes intervenidos de cirugía cardíaca,^{169,170} pacientes con nefropatía por contraste¹⁷¹⁻¹⁷³ y en pacientes sometidos a trasplante renal^{174,175}. Varias publicaciones han resaltado la utilidad de NGAL no sólo para el diagnóstico de DRA, sino también para la predicción de mortalidad y necesidad de diálisis en el paciente crítico^{144,176-178}.

Sin embargo, analizando en profundidad la bibliografía publicada hasta el momento sobre NGAL, se aprecia una gran diversidad en los resultados obtenidos con respecto a su capacidad predictiva para diagnosticar DRA. Comparando los valores del área bajo la curva entre los diferentes estudios, destaca una variabilidad importante de unos a otros que oscila entre el 0,54 y el 0,96 para NGAL plasmático y entre el 0,61 y 0,98 para NGAL en orina¹⁶⁷. Esto pone de manifiesto que, mientras algunos estudios defienden el NGAL por tener una excelente capacidad a la hora de predecir DRA, otros sin embargo, lo cuestionan en base a sus resultados obtenidos. Estas diferencias entre estudios podrían explicarse por dos motivos principales, por un lado, por el escaso número de pacientes reclutados en alguno de los estudios, y por otro, por ser valorado en diferentes situaciones clínicas.

En el 2009 se publicó un meta-análisis que investigaba la utilidad de NGAL en el diagnóstico de DRA¹⁷⁹. En este meta-análisis se seleccionaron 19 estudios que englobaban 2.538 pacientes. Como conclusión, los autores proponen que tanto NGAL plasmático como urinario tienen buena capacidad diagnóstica de DRA, aportando un valor medio del área bajo la curva (AUC) de 0,82 (0,73-0,89). Además, este meta-análisis proponía que NGAL podía predecir la necesidad de diálisis y mortalidad.

Otro meta-análisis más reciente del 2011¹⁴⁰, basado en 10 estudios con 2.322 pacientes, investigó y comparó el diagnóstico de DRA en base a NGAL (NGAL positivo) con el diagnóstico de DRA en base a la creatinina (creatinina positivo). Se aceptó como punto de corte de NGAL para diagnosticar DRA el definido por cada estudio. Para el diagnóstico de DRA se utilizaron los criterios RIFLE en base a la creatinina. En este estudio se observó que existían 445 (19,2%) pacientes que eran creatinina-negativos y NGAL-positivos; estos pacientes se incluyeron en un grupo que denominaron "DRA subclínica". Este grupo presentó una mayor necesidad de diálisis, mayor mortalidad y estancia en la UCI en comparación con

aquellos pacientes sin DRA por ninguno de los dos criterios (creatinina o NGAL). Este estudio remarcó la importancia de NGAL en la detección de pacientes con daño tubular renal, sin alteración de la función glomerular, que por tanto hubieran pasado desapercibidos si el diagnóstico de DRA se hubiera hecho sólo en base a la creatinina, marcador de función glomerular.

Es interesante mencionar que un porcentaje importante de estos estudios han sido realizados en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Esto es así porque constituyen un subgrupo de pacientes en los que se sabe exactamente cuando se produce la agresión renal, lo que además facilita el poder estudiar el perfil de comportamiento de NGAL en el diagnóstico de disfunción renal aguda.

En base a todo lo publicado hasta el momento a favor de utilidad de NGAL como marcador precoz de DRA y aunque existe cierta controversia, parece que su concentración en orina se incrementa y es detectable a las pocas horas de producirse una agresión renal con la consecuente disfunción celular. La proteína NGAL sería sintetizada y liberada precozmente a la orina por las células tubulares renales en respuesta a un daño celular.

2.4.3.4 Métodos de medición

Los primeros estudios publicados en relación a la utilidad de NGAL como biomarcador de DRA, utilizaban métodos manuales, no estandarizados para la cuantificación de NGAL en orina o plasma [como el análisis inmunoenzimático o ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) o el análisis Western-Blot], especialmente diseñados en un laboratorio para el estudio. Esta metodología se acepta sólo con fines de investigación, pero no se recomienda su uso en la práctica clínica diaria.

Posteriormente se desarrolló un método comercial para la detección de NGAL en plasma y orina denominado ELISA kit (NGAL Rapid ELISA KIT 037, BioPorto Diagnostics). Con este set se cuantifica de manera semiautomatizada la concentración de NGAL (resultado en < 3h). Más tarde se desarrolló un test el para diagnóstico inmediato (POCT = point-of-care test, en el punto de atención). También es un método comercial (Triage® Bioste, Alere Health Care), rápido (en menos de 30 minutos se tiene el resultado) para medir NGAL plasmático, basado en análisis por inmuno-fluorescencia.

Más recientemente se desarrolló un método totalmente automatizado, adaptable a un multianalizador, denominado ARCHITECT (Abbott Diagnostics) para la detección y medición de NGAL en orina basado en inmunoanálisis quimioluminiscente (CMIA, chemiluminiscent microparticle immunoassay). El coeficiente de variación de este método fue testado por Cavalier *et al.*¹⁸⁰, obteniendo un valor que no excedía el 6% en todos los rangos de valores estudiados (desde 22,5 a 1315 µg/L).

2.4.3.5 Valores de referencia

En la actualidad, no existe consenso sobre valores de referencia de NGAL

aplicables en la práctica clínica para diagnosticar DRA. No existe ningún estudio diseñado para evaluar con precisión los valores de referencia de NGAL en orina o plasma en grandes poblaciones homogéneas de acuerdo a edad, sexo, raza y estado basal de salud.

Algunos estudios presentan como “valores de referencia” aquellos obtenidos en un grupo control (considerados voluntarios sanos) en estudios que comparan los valores de NGAL entre sujetos control y pacientes. Como ejemplo, el trabajo de Stejskal *et al.*¹⁸¹ midió el NGAL mediante el método ELISA en muestras de suero de un grupo de adultos, no obesos. Los valores de NGAL observados en 53 hombres [media 86.3 µg/L (DE 43 µg/L); mediana 78.8 µg/L] fueron similares a los obtenidos en un grupo de 83 mujeres [media 88.9 µg/L (DE 38.2 µg/L); mediana 80 µg/L].

Los diferentes métodos comerciales estandarizados disponibles para medir NGAL también proponen un rango de referencia normal para el resultado de NGAL. Como ejemplo, la plataforma ARCHITECT de Abbott Diagnostics propone un valor de 132 µg/L como el percentil 95 de los valores de NGAL en orina medidos en 196 muestras de donantes¹⁸².

2.4.4 Otros biomarcadores

Como se ha mencionado previamente tenemos las proteínas preformadas y las proteínas inducibles. Dentro del grupo de las preformadas se incluyen: la fosfatasa alcalina (AP), la gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), la alfa-glutamyltransferasa (α -GST), la Pi-glutamyltransferasa (π -GST) y la N-Acetilglucosaminidasa (NAG) urinaria.

Estas proteínas enzimáticas están presentes en diferentes localizaciones de las células tubulares renales (en la membrana epitelial, en los lisosomas o en el citoplasma). Su concentración en orina es escasa, siendo liberadas y aumentando su concentración urinaria en respuesta a un daño y/o desprendimiento celular. AP y GGT son enzimas presentes en la membrana de las células epiteliales del túbulo proximal^{183,184}. La proteína NAG es una enzima de gran peso molecular (> 130 kDa), presente en los lisosomas de las células tubulares proximales. Las moléculas α -GST y π -GST son enzimas citoplasmáticas presentes en las células tubulares proximales y distales, respectivamente^{184,185}.

La médula renal más externa, donde se localizan los túbulos proximales y distales es relativamente sensible a hipoxemia por su baja presión parcial de oxígeno y alta demanda metabólica, es por tanto, mucho más sensible a un daño isquémico y a la liberación de estas enzimas.

Se han realizado diferentes estudios para investigar la utilidad de estas enzimas en el diagnóstico de DRA. Sin embargo, aunque algunos resultaron prometedores, no llegaron a justificar su uso clínico, principalmente por el breve periodo en el que la concentración de estas enzimas permanece elevada; esto provocaría que muchos pacientes con DRA no fueran reconocidos en el momento agudo, sin diagnosticarse. Además, son mucho más sensibles a

cualquier tipo de agresión que los marcadores inducibles, lo que los convertiría en biomarcadores altamente sensibles pero muy poco específicos de DRA.

En el postoperatorio de cirugía cardíaca, α -GST y π -GST fueron analizadas en un grupo de 123 pacientes¹⁸⁶. Ambas demostraron ser útiles en el diagnóstico de DRA; π -GST resultó ser mejor que α -GST en el diagnóstico de estadios avanzados de DRA¹⁸⁷. Sin embargo, todavía no existe un método establecido, automatizado y estandarizado en el mercado para su medición.

También se han hecho estudios para analizar el comportamiento de otras proteínas inducibles como la molécula-1 de lesión renal (KIM-1), la interleucina-18 (IL-18), la proteína ligante de ácidos grasos hepática (L-FABP) y la proteína ligante de ácidos grasos cardíaca (H-FABP). De ellas, IL-18 y KIM-1 han sido las más estudiadas con resultados no del todo satisfactorios^{138,188}. La IL-18 es una citoquina proinflamatoria liberada por las células tubulares renales en respuesta a un daño y detectada en orina. Aunque los resultados iniciales fueron prometedores, en estudios posteriores en pacientes postoperados de cirugía cardíaca se evidenció que sus valores al ingreso en UCI y a las 24h post-cirugía carecían de capacidad predictiva de DRA¹⁸⁸.

El creciente interés por los nuevos biomarcadores de DRA ha planteado el debate de cómo incluir estos biomarcadores de disfunción renal en la definición, diagnóstico y clasificación de DRA. Las definiciones actuales ya mencionadas de DRA se basan en la creatinina plasmática o débito urinario, ambos parámetros relacionados directamente con alteraciones en la funcionalidad renal, mientras que con los nuevos biomarcadores de DRA se añadiría también un reflejo de la existencia de daño estructural renal. Aunque combinar ambos biomarcadores resulta prometedor, son necesarios futuros estudios para poder definir DRA y clasificar su severidad incluyendo estos nuevos biomarcadores.

Una de las prioridades es conseguir un consenso entre los expertos sobre cuál o cuáles serían los biomarcadores ideales a incluir. Pese a que la mayoría de los estudios realizados para valorar su comportamiento han sido realizados en series con un número reducido de pacientes, la proteína NGAL aparece como uno de los biomarcadores más prometedores para el diagnóstico de DRA-ACC.

3. HIPÓTESIS



Para el presente estudio se establecieron las siguientes hipótesis:

(i) En pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, la concentración de uNGAL evaluada en el postoperatorio, permite identificar precozmente pacientes en riesgo de desarrollar DRA-ACC y predecir complicaciones, a corto y largo plazo, asociados a la DRA-ACC.

(ii) La evaluación del porcentaje de cambio en la concentración de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre dos determinaciones seriadas (Δ uNGAL) tiene una mejor capacidad diagnóstica de DRA-ACC y predictiva de las complicaciones asociados a DRA-ACC, que los valores absolutos de uNGAL.

(iii) La utilización de circulación extracorpórea, así como el tipo de circuito utilizado (CEC vs. mini-CEC) y la duración de la misma, influyen en la concentración de uNGAL.

4. OBJETIVOS



Objetivo principal

- Evaluar la capacidad del biomarcador uNGAL y del porcentaje de cambio del mismo (Δ uNGAL) para identificar de manera precoz el desarrollo de DRA-ACC y para predecir complicaciones importantes, a corto y largo plazo, asociadas a la DRA-ACC.

Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de daño renal agudo en el postoperatorio de cirugía cardíaca, de acuerdo con los criterios de la Clasificación KDIGO, en nuestra población de pacientes.
- Estimar el riesgo de mortalidad asociada en aquellos pacientes que desarrollan DRA-ACC como complicación en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Evaluar posibles factores de riesgo predictivos de DRA-ACC y MAKE₃₆₅ y analizar si la inclusión del biomarcador uNGAL en ambos modelos predictivos mejoraba su capacidad de predicción.
- Analizar el comportamiento de la proteína NGAL en base al uso o no de CEC, y al tipo de circuito utilizado (convencional vs. mini-CEC)

5. MATERIAL Y MÉTODOS



5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo a realizar en una cohorte de pacientes propuestos para ser intervenidos de cirugía cardíaca en el Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP, Barcelona, España). Previo inicio del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del centro para su realización (código de registro en el CEIC: IIBSP-NGL-2011-04) así como la conformidad de la dirección del centro (anexo 1 y 2). Además, el estudio se registró en una extensa base de datos denominada ClinicalTrials.gov (número de registro: NCT01594788). Base de datos del Servicio Nacional de Salud de Estados Unidos donde se registran la mayoría de los estudios clínicos realizados en seres humanos alrededor del mundo.

5.1.1 Pacientes

Durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 2011 y el 30 de noviembre de 2011, todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC), mini-circulación extracorpórea (mini-CEC) o sin CEC que cumplieran los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión fueron considerados como candidatos a participar en el estudio. A todos los posibles candidatos se les solicitó el consentimiento informado por escrito previa inclusión en el estudio.

Como criterio de inclusión se estableció tener una edad superior a 18 años y estar programado para cualquier tipo de cirugía cardíaca que requiriese ingreso en la UCI tras la intervención.

Como criterios de exclusión se establecieron:

- (1) Edad menor de 18 años
- (2) Enfermedad renal crónica preexistente en tratamiento sustitutivo con diálisis
- (3) Antecedente de trasplante renal
- (4) DRA pre-intervención con necesidad de TCRR
- (5) Cateterismo cardíaco en los 7 días previos a la intervención
- (6) Ausencia de consentimiento para participar en el estudio.

Para clasificar a cada paciente como afecto o no de DRA-ACC, así como su estadio, se utilizó como valor basal de referencia de creatinina plasmática el valor de la concentración de creatinina registrado en la analítica realizada al ingreso, el día previo a la intervención¹³. Todos los valores de creatinina fueron convertidos a tasa de filtrado glomerular estimado utilizando la fórmula MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease)¹²⁰ ya que éste era el procedimiento de cálculo de la TFG_e utilizado en el laboratorio clínico del HSCSP durante la realización del estudio.

5.1.2 Diagnóstico de DRA-ACC

El diagnóstico de DRA-ACC se realizó en base a los criterios de la Clasificación KDIGO que se refieren al incremento en los valores de la creatinina plasmática

(Cr_{pl}) durante los primeros 7 días postoperatorios con respecto al valor basal²⁷.

Según esta clasificación se diferencian los siguientes 3 estadios:

- **Estadio 1:** se define por un aumento en la Cr_{pl} $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dL}$) sobre la Cr_{pl} basal en las primeras 48 horas o un incremento $\geq 1,5$ a 2 veces del valor basal.
- **Estadio 2:** se define por un incremento en la Cr_{pl} de 2 a 2,9 veces sobre el valor basal.
- **Estadio 3:** se define por un aumento $\geq 3,0$ veces sobre el valor basal; o bien por un aumento en la Cr_{pl} hasta alcanzar un valor superior a $353,6 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$); o por la necesidad de iniciar TCRR^{17,189}.

5.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

5.2.1 Variables perioperatorias registradas

Los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio se identificaron a partir de la lista de programación quirúrgica preoperatoria. En todos los pacientes se recogió preoperatoriamente información relacionada con las características demográficas (edad, sexo, índice de masa corporal), antecedentes médicos, incluido el antecedente de Enfermedad Renal Crónica (ERC, definida como la presencia de una DRA o una TFG_e $< 60 \text{ mL/ min/1,73 m}^2$ de forma persistente, durante al menos 3 meses, con o sin necesidad de diálisis¹⁹⁰), tratamiento farmacológico preoperatorio y diferentes parámetros bioquímicos (en el Anexo 3 se muestra la hoja de recogida de datos).

Para la valoración del riesgo quirúrgico y predicción de la mortalidad asociada a la cirugía cardíaca se utilizó el índice EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Esta escala se desarrolló por primera vez en 1999 en base a una extensa base de datos de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en Europa con el objetivo de predecir el riesgo de mortalidad asociado a la cirugía cardíaca. Se utilizan 17 variables para su cálculo (Anexo 4)^{191,192}. Inicialmente se desarrolló el modelo aditivo (EuroSCORE aditivo); pero, posteriormente, se validó el modelo logístico (EuroSCORE logístico) como mejor predictor de riesgo de mortalidad precoz tras cirugía cardíaca, especialmente en pacientes de alto riesgo en los que el EuroSCORE aditivo infraestimaba el riesgo de mortalidad^{193,194}. Por este motivo, para el presente estudio, se decidió calcular el índice EuroSCORE logístico.

El manejo anestésico intraoperatorio, así como la técnica quirúrgica a realizar se estableció en base al criterio del equipo médico responsable del paciente (anestesiólogo y cirujano cardíaco) y a los protocolos hospitalarios vigentes. La decisión de realizar la cirugía sin CEC o bien con CEC o mini-CEC se hizo en base al tipo de intervención, a las características del paciente y al criterio del cirujano cardíaco responsable.

El empleo de los sistemas de mini-circulación extracorpórea disminuye la aparición de los efectos deletéreos de la circulación extracorpórea convencional gracias a su diferente configuración estructural. Se caracteriza por tener unas líneas del circuito de menor longitud y sección, necesitar menor volumen de cebado, carecer de reservorio y emplear menos dosis de cardioplejia. Todo ello hace que la mini-CEC se asocie con menos respuesta inflamatoria sistémica, menor hemodilución y por tanto, menos daño orgánico. Tanto la CEC como la mini-CEC se realizaron de acuerdo al protocolo del equipo de perfusionistas del HSCSP.

Durante el período intraoperatorio se recogió información relacionada con el tipo de intervención, así como con el tipo/duración de la CEC. También se registraron todas aquellas variables intraoperatorias que pudieran asociarse con el desarrollo de DRA-ACC como el valor del hematocrito mínimo y la temperatura esofágica mínima alcanzadas durante la cirugía, la necesidad de transfusión de hemoderivados o de soporte farmacológico vasoactivo/inotrópico durante la intervención, así como en el momento de la desconexión de la CEC (Anexo 3, hoja de recogida de datos).

En el período postoperatorio, el manejo clínico del paciente permaneció bajo el criterio del equipo médico de la UCI responsable del paciente, de acuerdo a los protocolos de la unidad y no se modificó como consecuencia del estudio. Durante este período, se registraron todas las posibles complicaciones (hemodinámicas, respiratorias e infecciosas), así como los requerimientos de tratamiento farmacológico vasoactivo y/o inotrópico. (Anexo 3, hoja de recogida de datos)

Los pacientes fueron evaluados durante todo el período postoperatorio hasta el alta de la UCI y del hospital y reevaluados a los 28 días y a los 365 días tras la cirugía. En estos periodos se registraron la necesidad de diálisis (TCRR o diálisis convencional), la mortalidad y el valor de la creatinina plasmática. El tiempo de estancia en la UCI y en el hospital fueron también registrados.

Se valoró también la indicación por la que se inició la TCRR en el postoperatorio. Aquellos pacientes en los que esta terapia se inició por causas diferentes al desarrollo de DRA-ACC (por ejemplo, manejo de volemia en pacientes con ICC previa intervención) fueron excluidos del estudio.

5.2.2 Complicaciones a corto y largo plazo

Las principales complicaciones asociadas a DRA-ACC evaluadas fueron: necesidad durante el ingreso en UCI de TCRR, mortalidad durante el ingreso en la UCI, a los 28 y a los 365 días y el desarrollo de un evento (outcome) compuesto denominado MAKE₃₆₅ (Major Adverse Kidney Events) a los 365 días de la cirugía. Un evento compuesto (composite outcome) es aquel que incorpora más de un elemento en su definición. Se contabiliza como positivo cada vez que un paciente cumple con alguno de ellos. En el estudio se definió MAKE₃₆₅ como un evento compuesto por: muerte, necesidad de diálisis o

persistencia de disfunción renal (definida por un incremento en la $Cr_{pl} \geq 200\%$ respecto del valor basal o un descenso $< 50\%$ de la TFG_e respecto del basal) al primer año tras la cirugía^{195,196}. Los valores de la Cr_{pl} se obtuvieron de los registros de cada paciente y se incluyó el valor más alto registrado entre los 10 y 14 meses tras la cirugía. La necesidad de diálisis y mortalidad a los 365 días se identificó revisando la historia clínica electrónica de cada paciente y en algunos casos, confirmado directamente con el paciente o familiar vía telefónica.

5.2.3 Recogida y procesamiento de las muestras

Para cada paciente se recogieron simultáneamente muestras de sangre y de orina en los siguientes puntos de medición o "time-points" (TP) para cuantificar la concentración de NGAL en orina ($uNGAL$), Cr_{pl} y creatinina en orina (Cr_{ur}):

TP 0: basal, inmediatamente tras la inducción anestésica

TP 1: al ingreso en la UCI, tras la intervención

TP 2: a las 0600 am del primer día postoperatorio

TP 3: a las 0600 am del segundo día tras la intervención

La concentración de Cr_{pl} se midió diariamente hasta el día 7 tras la intervención.

Las muestras de orina y sangre se procesaron inmediatamente de acuerdo a los protocolos del Laboratorio Clínico del HSCSP. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 1.500 rpm. De cada una de las muestras de sangre y orina se guardaron varias alícuotas de 0,5 mL que se almacenaron inmediatamente a $-80^{\circ}C$ hasta su análisis. Varios estudios han evidenciado que la proteína NGAL es estable en muestras de orina y plasma si se conservan a una temperatura de $-80^{\circ}C$, pudiendo almacenarse a esta temperatura durante un largo tiempo (meses)¹⁹⁷.

5.2.4 Cuantificación de los biomarcadores de DRA-ACC: $uNGAL$, $\Delta uNGAL$ y creatinina plasmática

La determinación de $uNGAL$ se realizó por inmunoanálisis, mediante un ensayo quimioluminiscente en el multianalizador ARCHITECT 6100 (Abbott Diagnostics Inc., Abbott Park, IL, USA)¹⁷⁰. Esta plataforma utiliza anticuerpos de alta afinidad frente a diferentes epitopos de NGAL obtenidos frente a NGAL recombinante humano. Para la medición de $uNGAL$ utiliza un volumen de muestra de 150 μL y el resultado se obtiene en 35 minutos. El método de medición es lineal entre 2 y 1500 ug/L . La imprecisión del método es $<5\%$ para valores de 20 ug/L y $<20\%$ para la concentración más baja detectable que es 2.0 ug/L ¹⁹⁸.

La concentración de $uNGAL$ se corrigió según la creatinina en orina para así estandarizar y corregir la influencia de posibles cambios en la concentración de la orina. Por ello, la concentración de $uNGAL$ se expresa como ng/mg de creatinina urinaria¹⁹⁹. Para su cálculo primero se transformó el valor de creatinina en orina expresado en $mmol/L$ a mg/mL . Teniendo en cuenta que el peso molecular de la creatinina es 113,12 g/mol , la equivalencia es la siguiente, 1

mmol/L es igual a 11,3 mg/dL ó 113 mg/L. Para expresar NGAL en base a la creatinina en orina, se dividió el valor de uNGAL (ng/mL) entre el valor de la creatinina en orina (mg/mL), de esta manera se obtiene el valor de NGAL corregido por mg de creatinina (ng/mg).

Para el cálculo de Δ uNGAL, variable definida para expresar el porcentaje de cambio de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre dos determinaciones, se estimó por un lado el tiempo (en minutos) transcurrido entre los diferentes TP, y por otro, la diferencia entre los valores absolutos obtenidos de uNGAL para cada TP del estudio. Posteriormente, se relacionaron ambas variables.

La determinación de Cr_{pl} y Cr_{ur} se realizó mediante un método automatizado (método cinético de Jaffé), de acuerdo a los protocolos del Laboratorio Clínico del HSCSP.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables continuas fueron analizadas inicialmente para verificar si seguían o no una distribución normal utilizando el test Kolmogorov-Smirnov y los histogramas. El test de Student se utilizó para comparar los valores de las variables continuas con distribución normal. En caso de no seguir una distribución normal, el test utilizado fue el test Mann-Whitney U o el test de Friedman cuando necesario.

Los resultados están expresados como media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal; o como medianas y rango intercuartilico (RIC) si la variable no seguía una distribución normal. Para la comparación de las variables categóricas se empleó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Se aplicó la corrección de Bonferroni para la comparación emparejada de múltiples variables. La corrección de Bonferroni es una técnica estadística que ajusta el nivel de significación en el caso de comparaciones múltiples. El nivel de significación para cada comparación se calcula dividiendo el error global de tipo I entre el número de comparaciones a realizar. En nuestro caso, el error tipo I que se consideró fue el estándar aceptado (5%, valor de $p < 0,05$) y éste valor se dividió entre el número de variables a comparar en el análisis univariante.

Las medidas repetidas en el tiempo fueron comparadas utilizando el test de análisis de la varianza (ANOVA) de 2 factores, el método de Greenhouse-Geissess se aplicó para corregir posibles problemas de esfericidad.

Para evaluar la mortalidad asociada al desarrollo de DRA-ACC se utilizó el método de Kaplan-Meier como técnica de análisis de supervivencia y se aplicó el test log-rank. La regresión de Cox se utilizó para el cálculo la hazard ratio (HR) o razón de riesgo (RR).

Para estudiar la asociación o interdependencia entre dos variables se utilizó el

coeficiente de correlación de Pearson (r) para las variables continuas con distribución normal y el coeficiente de Spearman para las no normales, ρ (rho). La intensidad de la asociación observada se clasificó de acuerdo a lo recomendado en la bibliografía²⁰⁰ como:

muy fuerte: $> 0,9$
fuerte: $0,68 - 0,9$
moderada: $0,3 - 0,67$
débil: $< 0,3$

Los valores de uNGAL y su porcentaje de cambio entre dos TP o medidas sucesivas (Δ uNGAL) fueron analizados para investigar su capacidad para predecir DRA-ACC, la necesidad de TCRR, y la mortalidad y MAKE₃₆₅ evaluando el área bajo la curva (AUC) de las diferentes curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). El uso del AUC de la curva ROC es actualmente un método aceptado para evaluar la utilidad diagnóstica de un nuevo biomarcador. Es una medida de diferenciación, es decir, nos informa de la capacidad que un biomarcador tiene para diferenciar aquellos pacientes que tienen DRA de los que no lo tienen cuando son diagnosticados en base al cambio en la creatinina plasmática. El AUC ROC resume la sensibilidad (verdaderos positivos) y la especificidad (falsos positivos) de una prueba diagnóstica/pronóstica, representando toda una serie de puntos de corte (diferentes concentraciones del biomarcador).

Los valores del AUC de variables con significación clínica oscilan entre 0,5 (no diferenciación) a 1 (perfecta diferenciación); se definen los siguientes rangos según la capacidad predictiva:

0,90 - 1,00: excelente
0,80 - 0,89: buena
0,70 - 0,79: limitada o regular
0,60 - 0,69: pobre
0,50 - 0,59: resultado malo o no útil

Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con un poder α de 0,05 ($p < 0,05$), excepto en las comparaciones múltiples cuando se aplicó la corrección de Bonferroni.

En la búsqueda e identificación de aquellos factores predictivos independientes de nuestro evento principal (desarrollo de DRA-ACC), se utilizó inicialmente un análisis de regresión logística univariante. En éste análisis se incluyeron todas las variables demográficas registradas (edad, sexo, IMC), comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipemia, vasculopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, uso de diuréticos, uso de estatinas, uso de IECAs, hábito tabáquico), variables intraoperatorias (tipo de cirugía, duración de la CEC, duración del clampaje aórtico, necesidad de transfusión intraoperatoria, hematocrito mínimo durante la CEC) y variables postoperatorias (desarrollo de síndrome de bajo gasto

cardíaco, shock cardiogénico, necesidad de fármacos inotrópicos, necesidad de fármacos vasoactivos, sangrado postoperatorio, necesidad de reintervención por sangrado).

Aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo univariante y que pertenecían al preoperatorio y al intraoperatorio se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante para investigar los posibles predictores de DRA-ACC. Las variables del postoperatorio inmediato (ingreso en la UCI) se añadieron al modelo de regresión logística multivariante para investigar los posibles predictores de MAKE₃₆₅.

Posteriormente, la concentración de uNGAL se incluyó en ambos modelos con la finalidad de analizar si el valor de uNGAL mejoraba la capacidad predictiva de alguno de los dos modelos.

Para el análisis estadístico utilizamos el SPSS Versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL)

6. RESULTADOS

6.1 RECLUTAMIENTO E INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Se reclutaron, de manera consecutiva, 317 pacientes como posibles candidatos a ser incluidos en el estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión definidos previamente. De estos 317 candidatos, veinticuatro pacientes fueron excluidos por cumplir alguno de los criterios de exclusión (en 16 pacientes, el cateterismo cardíaco se había realizado en los 7 días previos a la intervención, 6 habían requerido algún tipo de terapia de reemplazo renal preoperatoriamente y 2 pacientes tenían un riñón trasplantado). Por tanto, se incluyeron 293 pacientes al inicio del estudio. Posteriormente, 2 pacientes se excluyeron por falta de datos en el seguimiento posterior a la intervención y 3 porque fueron tratados con TCRR por razones diferentes de CSA-AKI. En consecuencia, 288 fueron los pacientes que finalmente se incluyeron en el análisis estadístico (Figura 12).

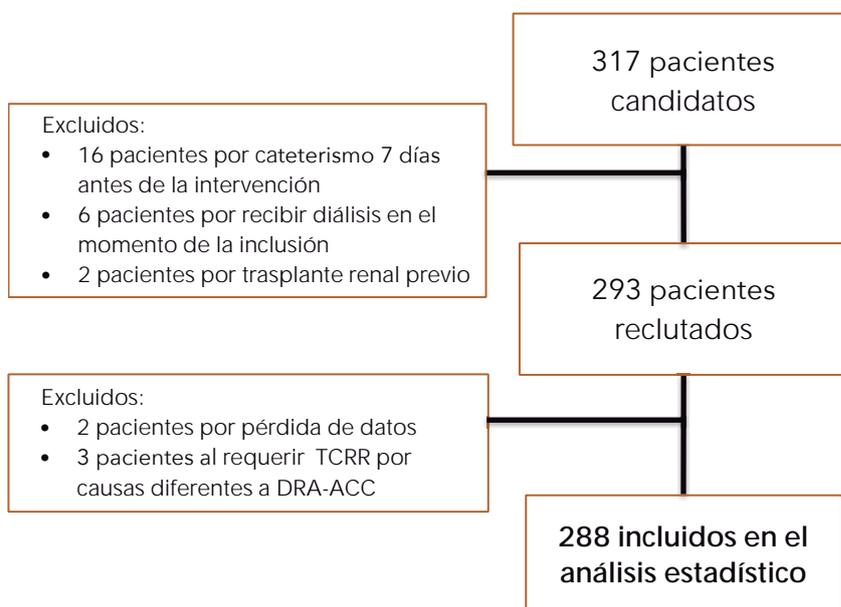


FIGURA 12. Diagrama de flujo: descripción del proceso de reclutamiento e inclusión de los pacientes en el estudio

TCRR: terapia continua de reemplazo renal; *DRA-ACC:* disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca;

6.2 INCIDENCIA DE DRA-ACC

De los 288 pacientes, 104 (36,1%) desarrollaron DRA-ACC estadio 1 KDIGO o mayor durante los primeros 7 días postoperatorios; de esos 104, la mayoría, 56 pacientes (53,8%) desarrollaron DRA estadio 1; 25 pacientes (24,0%) desarrollaron DRA estadio 2 y 23 pacientes (22,2%) desarrollaron estadio 3. En la Tabla 3 se recogen los porcentajes de pacientes para cada estadio en relación al total de los pacientes analizados. Veintidós pacientes de los 288 (7,8%) necesitaron TCRR como tratamiento de la DRA durante el ingreso en la UCI.

DRA-ACC KDIGO 1 ó mayor	KDIGO 1	KDIGO 2	KDIGO 3
n= 104/288 36,1%	n= 56/288 19,4%	n= 25/288 8,68%	n= 23/288 7,98%

TABLA 3. Estratificación. de los pacientes que desarrollaron DRA-ACC por estadio KDIGO sobre el total de la población analizada expresado en %
Estratificación y características preoperatorias por grupos en base al desarrollo de DRA-ACC

6.3 CARACTERÍSTICAS PERIOPERATORIAS DE LOS PACIENTES POR GRUPOS EN BASE AL DESARROLLO DE DRA-ACC

6.3.1 Variables demográficas y preoperatorias

Los pacientes se clasificaron en dos grupos en base a si desarrollaron o no DRA-ACC en los primeros 7 días postoperatorios. 104 pacientes cumplían los criterios KDIGO de DRA-ACC y fueron estratificados en el grupo DRA-ACC; 184 no presentaron ninguno de los criterios diagnósticos de DRA y se incluyeron en el grupo no DRA-ACC. Las características demográficas y preoperatorias de los pacientes tras ser clasificados en los 2 grupos se recogen en la Tabla 4.

Tras aplicar la corrección de Bonferroni para la comparación de múltiples variables entre dos grupos en el análisis univariante, los pacientes del grupo DRA-ACC fueron significativamente mayores en edad (mediana 75, [RIC 68–80] vs. 69, [RIC 59–76]; $p < 0,001$) y presentaban un EuroSCORE logístico más alto (mediana 8,45, [RIC 4,65–11,50] vs. 4,51, [RIC 2,27–9,12]; $p < 0,001$). Además el grupo DRA-ACC incluía una mayor proporción de pacientes con $TFG_e < 60$ mL/min/1,73 m² preoperatoriamente (34,6% vs. 16,3%; $p < 0,001$). En el análisis univariante no se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 4).

	DRA-ACC (n=104)	No DRA-ACC (n=184)	P
Datos demográficos			
Edad, mediana (RIC)	75 (68-80)	69 (59-76)	<0,001*
Sexo femenino, n (%)	46 (44,2)	54 (29,3)	0,016
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión arterial	86 (82,7)	133 (72,7)	0,076
EPOC	22 (21,2)	28 (15,2)	0,265
Diabetes Mellitus (DM)	31 (29,8)	58 (31,7)	0,842
DM-ID	11 (10,6)	21 (11,5)	0,970
Fibrilación auricular (FA)	37 (35,6)	44 (23,9)	0,048
Disnea NYHA 1-2	51 (52,6)	112 (68,7)	0,014
Disnea NYHA 3-4	45 (46,4)	50 (30,7)	0,016
BCPIAo pre-intervención	4 (3,8)	1 (0,5)	0,059
TFGe basal < 60 mL/min/1,73 m	36 (34,6)	30 (16,3)	0,001*
EuroSCORE (RIC)	8,45 (4,65-11,50)	4,51 (2,27-9,12)	<0,001*
Tratamiento preoperatorio, n (%)			
Diurético	66 (64,1)	84 (45,9)	0,005
IECAs o ARA-II	68 (65,4)	119 (65)	0,951
Estatinas	51 (49,5)	121 (66,1)	0,009

TABLA 4. Características demográficas y preoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC. Todos los valores se expresan como: medianas con el rango intercuartílico (RIC), media con la desviación estándar (\pm DS) o valor absoluto con el porcentaje entre paréntesis

* Estadísticamente significativa tras aplicar la corrección de Bonferroni

DRA-ACC: Disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca; *EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *NYHA*: New York Heart Association; *BCPIAo*: Balón de contrapulsación intraórtica; *TFGe*: tasa de filtrado glomerular estimado; *IECAs*: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; *ARA-II*: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

^a Diuréticos de asa o diuréticos tiazídicos

6.3.2 Variables intraoperatorias

La cirugía valvular fue el tipo de intervención más frecuente en los pacientes que desarrollaron DRA-ACC (59,6% vs. 38,6%; $p=0,001$); la cirugía de revascularización coronaria sin CEC fue, por el contrario, más frecuente en los que no desarrollaron DRA-ACC (25,5% vs. 7,69%; $p<0,001$) (Tabla 5).

Los pacientes del grupo DRA-ACC se intervinieron bajo CEC con mayor frecuencia (92,3% vs. 72,8%; $p<0,001$) en comparación con los pacientes del grupo no DRA-ACC. Además, en estos pacientes, la duración de la CEC fue más

larga (mediana 116 minutos, [RIC 86,7–154,2] vs. 105 minutos, [RIC 83,7–128,5]; $p < 0,001$); así como la del clampaje de la aorta (mediana 78 minutos, [RIC 60,0–109,5] vs. 66 minutos, [RIC 55,7–85,0]; $p < 0,001$) (Tabla 5).

Durante la intervención, los pacientes con DRA-ACC, necesitaron con más frecuencia tratamiento vasopresor (51,9% vs. 33,5%; $p = 0,003$), recibieron ácido tranexámico en un mayor porcentaje (76,0% vs. 54,1%; $p < 0,001$) y requirieron más frecuentemente transfusión de concentrados de hematíes (44,8% vs. 20,1%; $p < 0,001$) presentando niveles más bajos de hematocrito intra-operatoriamente ($22,5 \pm 4,60$ vs. $25,6 \pm 5,57$; $p < 0,001$) (Tabla 5).

	DRA-ACC (n=104)	No DRA-ACC (n=184)	P
Intraoperatorio			
Tipo de cirugía, n (%)			
• Valvular	62 (59,6)	71 (38,6)	0,001*
• Revascularización coronaria	14 (13,5)	71 (38,6)	<0,001*
o Con CEC	6 (5,76)	24 (13,0)	0,082
o Sin CEC	8 (7,69)	47 (25,5)	<0,001*
• Combinada (Valvular + Revascularización)	18 (17,3)	28 (15,2)	0,766
• Aorta	5 (4,80)	5 (2,71)	0,504
• Trasplante cardíaco	3 (2,88)	2 (1,08)	0,355
• Otras	2 (1,92)	7 (3,80)	0,496
CEC, n (%)			
• CEC estándar (CECs), n (%)	92 (88,5)	114 (62,0)	<0,001*
• Mini-CEC, n (%)	4 (3,84)	20 (10,9)	0,064
Tiempo de CEC (min), mediana (RIC)	116 (86,7–154,2)	105 (83,7 – 128,5)	<0,001*
Tiempo de clampaje aórtico (min), mediana (RIC)	78 (60,0-109,5)	66 (55,7 – 85,0)	<0,001*
Uso de ácido tranexámico, n (%)			
Uso de ácido tranexámico, n (%)	76 (76)	98 (54,1)	<0,001*
Tratamiento vasopresor, n (%)			
Tratamiento vasopresor, n (%)	54 (51,9)	61 (33,5)	0,003*
Altas dosis de tratamiento inotrópico, n (%)			
Altas dosis de tratamiento inotrópico, n (%)	21 (20,2)	20 (10,9)	0,046
Hematocrito mínimo durante CEC, media (±DE)			
Hematocrito mínimo durante CEC, media (±DE)	22,5 ± 4,60	25,6 ± 5,57	<0,001*
Transfusión CH, n (%)			
Transfusión CH, n (%)	47 (44,8)	37 (20,1)	<0,001*

TABLA 5. Características intraoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC

Todos los valores se presentan como mediana con el rango intercuartilico (RIC), media con la desviación estándar (DE) o valor absoluto con el porcentaje entre paréntesis.

* Estadísticamente significativa tras aplicar la corrección de Bonferroni

CEC: circulación extracorpórea; CH: concentrados de hematíes

6.3.3 Variables postoperatorias

En período postoperatorio evaluado (desde el ingreso en la UCI hasta las primeras 72 horas post intervención), los pacientes que desarrollaron DRA-ACC requirieron más frecuentemente tratamiento vasopresor (50,0% vs. 16,8%; $p < 0,001$) e inotrópico (64,4% vs. 35,3%; $p < 0,001$). Además estos pacientes presentaron más episodios de oliguria (definido como un débito urinario inferior a 0,5 ml/Kg/h durante más de 6 horas) en las primeras 72 horas post intervención (86,3% vs. 54,3%; $p < 0,001$) a pesar de recibir más frecuentemente infusión continua de furosemida (62,5% vs. 11,9%; $p < 0,001$) (Tabla 6).

	DRA-ACC (n=104)	No DRA-ACC (n=184)	P
Postoperatorio^a, n (%)			
Tratamiento vasopresor	52 (50,0)	31 (16,8)	<0,001*
Tratamiento inotrópico	67 (64,4)	65 (35,3)	<0,001*
Altas dosis de tratamiento inotrópico ± BCPIAo	23 (22,3)	6 (3,26)	<0,001*
Fibrilación auricular de nueva aparición	37 (35,6)	25 (13,6)	<0,001*
Transfusión de CH	77 (74,0)	96 (52,7)	<0,001*
Oliguria (≥ 6 horas)	88 (86,3)	100 (54,3)	<0,001*
Infusión continua de furosemida	65 (62,5)	22 (11,9)	<0,001*

TABLA 6. Características postoperatorias de los pacientes con y sin DRA-ACC

Todos los valores se presentan como valor absoluto con el porcentaje entre paréntesis

^a Desde el ingreso en la UCI hasta las 72 horas postoperatorias

* Estadísticamente significativa tras aplicar la corrección de Bonferroni

BCPIAo: balón de contrapulsación intra-aórtico; Oliguria: débito urinario < 0,5 mL/Kg/h durante ≥ 6 horas

6.4 COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO

El tiempo de estancia, tanto en la UCI (mediana 6 días [RIC 4-9] vs. 4 [RIC 2-6]; $p < 0,001$) como en el hospital (mediana 13 días [RIC 9-27] vs. 9,5 [RIC 8-14]) fueron significativamente más largos en el grupo de pacientes con DRA-ACC en comparación con el grupo sin DRA-ACC. Los pacientes con DRA-ACC requirieron con mayor frecuencia TCRR (21,2% vs. 0; $p < 0,001$) (Tabla 7).

Los pacientes incluidos en el grupo DRA-ACC presentaron una mayor mortalidad tanto en la UCI (8,65% vs. 0,54%; $p = 0,001$) como a los 28 días (8,65% vs. 1,08%; $p = 0,002$) respecto al grupo no DRA-ACC. A los 12 meses de la intervención, se habían producido 15 muertes en el grupo DRA-ACC y 3 en el grupo no DRA-ACC (14,4% vs. 1,63%; $p < 0,001$). El evento adverso compuesto MAKE365 ocurrió más frecuentemente en el grupo DRA-ACC que en el grupo no DRA-ACC (31,7% vs. 2,17%) (Tabla 7).

Complicaciones	DRA-ACC (n= 104)	No DRA-ACC (n= 184)	p- valor
Necesidad de TCRR, n (%)	22 (21,2)	0	< 0,001
Tiempo de estancia-UCI (d), mediana (RIC)	6 (4-9)	4 (2-6)	< 0,001
Tiempo de estancia-hospital (d), mediana (RIC)	13 (9-27)	9,5 (8-14)	< 0,001
Mortalidad-UCI, n (%)	9 (8,65)	1 (0,54)	0,001
Mortalidad-28 días, n (%)	9 (8,65)	2 (1,08)	0,002
Mortalidad-365 días, n (%)	15 (14,4)	3 (1,63)	<0,001
MAKE ₃₆₅	33 (31,7)	4 (2,17)	< 0,001

TABLA 7. Complicaciones a corto y largo plazo en los pacientes con y sin DRA-ACC

Todos los valores se presentan como mediana con el rango intercuartilico (RIC) o valor absoluto con el porcentaje entre paréntesis.

TCRR: terapia continua de reemplazo renal; *UCI:* Unidad de Cuidados Intensivos; *MAKE:* Major Adverse Kidney Events (eventos renales adversos principales)

Los pacientes que desarrollaron DRA-ACC tuvieron mayor probabilidad de morir en los siguientes 12 meses tras la intervención en comparación con aquellos pacientes que no lo desarrollaron, tal y como se observa en la curva de supervivencia Kaplan-Meier a los 12 meses (Figura 13). Además, los pacientes incluidos en el grupo DRA-ACC tenían un riesgo de muerte superior a aquellos incluidos en el grupo no DRA-ACC calculado como hazard ratio (HR) (HR 9,41, [IC 95%, 2,72-32,5]). Este riesgo aumentaba con el desarrollo de formas más severas de DRA (estadio 2 ó 3, HR 11,75 [IC 95%, 4,40-31,3]).

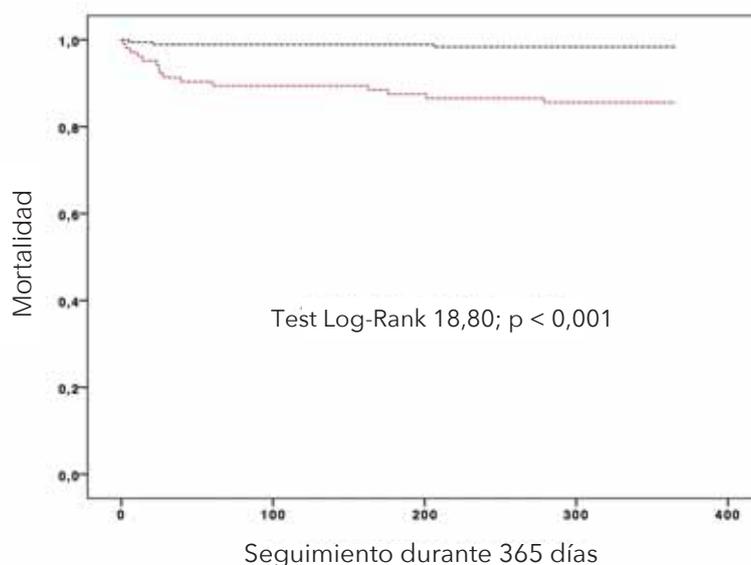


FIGURA 13. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier
DRA-ACC: disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca

6.5 RESULTADOS Y COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES DE DRA-ACC

Calculamos inicialmente el tiempo transcurrido entre cada punto de medición (TP) y lo comparamos entre los dos grupos de pacientes (con y sin DRA-ACC). De esta manera se pretendía comprobar que los valores de uNGAL obtenidos en cada TP para cada grupo eran comparables en cuanto al momento en que habían sido obtenidas las muestras.

El tiempo medio que transcurrió entre la recogida de las muestras basales para la medición de uNGAL en el TP 0 ($uNGAL_{TP0}$) y la primera muestra postoperatoria al ingreso en la UCI tras la intervención, en el TP 1 ($uNGAL_{TP1}$), fue de $4,31 \pm 1,07$ horas. La recogida de las muestras para cuantificar uNGAL en el TP 2 ($uNGAL_{TP2}$) y en el TP 3 ($uNGAL_{TP3}$) se hizo $15,26 (\pm 3,46)$ horas y $40,67 (\pm 3,56)$ horas respectivamente tras la recogida de la muestra en el TP 1 ($uNGAL_{TP1}$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (DRA-ACC y no DRA-ACC) en lo que se refiere a los tiempos transcurridos entre la obtención de las muestras.

Las concentraciones basales preoperatorias de creatinina fueron significativamente más altas en aquellos pacientes que acabaron desarrollando DRA-ACC en comparación con los que no evolucionaron a DRA (mediana 86 [RIC $70-109$] $\mu\text{mol/L}$ vs. 76 [RIC $66-93$] $\mu\text{mol/L}$; $p=0,003$). Sin embargo, no existieron diferencias basales (TP 0) en la concentración de uNGAL ($uNGAL_{TP0}$) entre ambos grupos (mediana 16 [RIC $6,6-43,9$] ng/mg creatinina vs. $12,2$ [IQR $5,6-25,7$] ng/mg creatinina; $p = 0,087$) (Tabla 8).

Aquellos pacientes que evolucionaron hacia el desarrollo de DRA-ACC presentaron un incremento significativo en las concentraciones de uNGAL y Cr_{pl} en el TP 1 con respecto al TP 0. Este aumento fue considerablemente mayor para los valores de uNGAL, ya que presentaron un incremento medio del 20,9% respecto al valor basal, en contraste con el 0,08 % de incremento que presentó la creatinina entre TP 0 y TP 1 (Tabla 8).

Desde el punto de medición TP 1 hasta el TP 3, las concentraciones de uNGAL fueron significativamente diferentes entre el grupo con DRA-ACC y el grupo sin DRA-ACC, siendo más elevadas en el grupo de pacientes que desarrollaron DRA-ACC. Lo mismo ocurrió con los valores de Cr_{pl} , que permanecieron significativamente diferentes entre ambos grupos en todas las mediciones realizadas, siendo superior al aumento también observado en el grupo sin DRA-ACC. Las diferencias en los valores de Cr_{pl} entre los dos grupos permanecieron estadísticamente significativas durante los primeros 4 días tras la cirugía, lo que sugiere la existencia de un daño intrínseco renal (Tabla 8).

Variable	DRA-ACC (n=104)	No DRA-ACC (n=184)	P
Creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$)^B			
Basal	86 (70-109)	76 (66-93)	0,003
Ingreso en la UCI	94 (73-118)	72 (64-87)	<0,001
1 ^{er} día postoperatorio	108 (85-136)	71 (61-86)	<0,001
2 ^o día postoperatorio	136 (105-188)	73 (63-92)	<0,001
3 ^o día postoperatorio ~	145 (105-209)	70 (60-88)	<0,001
4 ^o - 7 día postoperatorio	125 (91-187)	72 (61-87)	<0,001
uNGAL			
Basal (TP 0)	16 (6,6-43,9)	12,2 (5,6-25,7)	0,087
Ingreso en la UCI (TP 1)	349,9 (76,6-1446,6)	90,1 (20,8-328)	<0,001
1 ^{er} día postoperatorio (TP 2)	144,5 (65,6-573,8)	46,6 (22,4-118,2)	<0,001
2 ^o día postoperatorio (TP 3)	53,3 (31,2-92,8)	28,8 (17,1-46,4)	<0,001
ΔuNGAL			
Δ uNGAL (TP0-TP1)	64,8 (14,0-295,9)	14,3 (1,4-85,2)	<0,001
Δ uNGAL (TP0-TP2)	6 (2,1-26,7)	1,5 (0,4-5,3)	<0,001
Δ uNGAL (TP0-TP3)	0,8 (0,3-1,3)	0,3 (0,07-0,6)	<0,001

TABLA 8. Valores de uNGAL, Δ uNGAL and creatinina plasmática en pacientes con DRA-ACC y sin DRA-ACC en los diferentes TP de medición (TP 0, TP 1, TP 2 y TP 3).

Todos los valores se expresan como mediana con el rango intercuartilico (RIC)

^BPara convertir $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL hay que multiplicar por 0,0113

~ El peor valor de creatinina alcanzado entre el día 4 y día 7 post-intervención

DRA-ACC: disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca; *uNGAL*: lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos; Δ *uNGAL*: el porcentaje de cambio de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre las dos mediciones; TP: time-point o punto de medición

Aunque tanto los valores de uNGAL como de Crpl fueron significativamente más altos en los pacientes que desarrollaron DRA-ACC es interesante destacar que la concentración más elevada de uNGAL se alcanzó en el TP 1 (ingreso en la UCI), mientras que la más alta de la Crpl se produjo al tercer día postoperatorio, tal y como se refleja en la Figura 14.

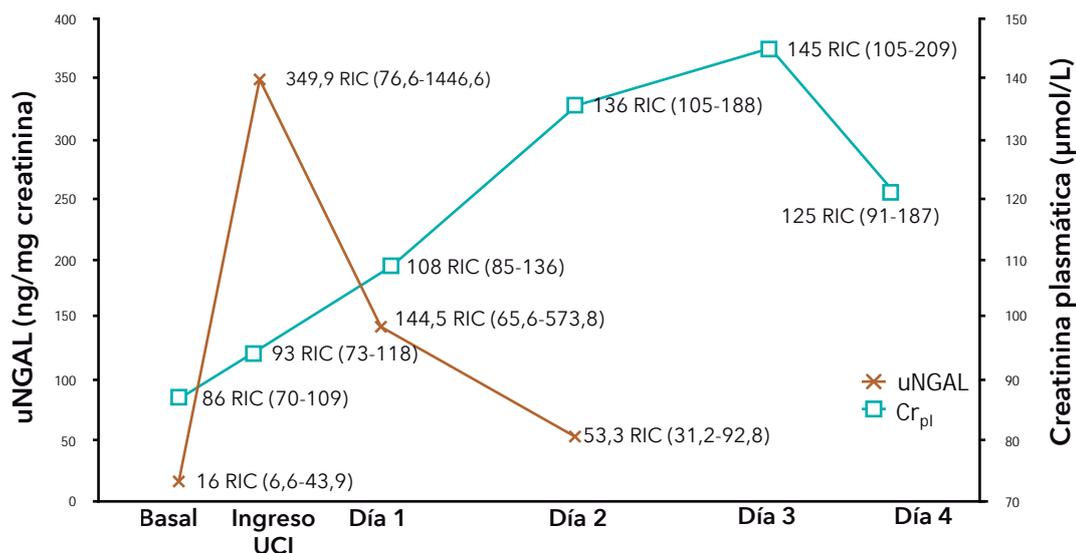


FIGURA 14. Distribución de los valores de uNGAL (ng/mg creatinina) en los diferentes puntos de medición (TP) y de la creatinina plasmática (Cr_{pl}) ($\mu\text{mol/L}$) hasta el 4º día postoperatorio en los pacientes que presentaron DRA-ACC

Los valores de uNGAL y de creatinina plasmática se expresan como medianas con rango intercuartílico (RIC)

Basal= TP 0; Ingreso UCI= TP 1; Día 1= TP 2; Día 2= TP 3

DRA-ACC: disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca; Cr_{pl} : creatinina plasmática

6.6 CORRELACIONES

En primer lugar se exploró la relación existente entre el valor más elevado de creatinina plasmática alcanzado al tercer día postoperatorio (MaxCreat_{D3}) y al séptimo día postoperatorio (MaxCreat_{D7}) con el valor de uNGAL en los diferentes TP tras la cirugía (uNGAL_{TP1} , uNGAL_{TP2} y uNGAL_{TP3}). El análisis se repitió explorando esta vez la relación entre MaxCreat_{D3} y MaxCreat_{D7} y ΔuNGAL entre los diferentes TP postoperatorios (TP 1, TP 2 y TP 3) (Tabla 9; 9A).

Se observó una correlación moderada entre MaxCreat_{D3} y MaxCreat_{D7} , y el valor de uNGAL obtenido el segundo día postoperatorio (TP 3) (uNGAL_{TP3} : MaxCreat_{D3} , $r=0,389$; $p<0,001$; uNGAL_{TP3} : MaxCreat_{D7} , $r=0,385$; $p<0,001$) (Tabla 9; 9A).

	uNGAL_{TP1}	uNGAL_{TP2}	uNGAL_{TP3}	ΔuNGAL (TP0 - TP1)	ΔuNGAL (TP0 - TP2)	ΔuNGAL (TP1 - TP2)
MaxCreat_{D3}	0,117	0,236	0,389	0,087	0,180	0,023
MaxCreat_{D7}	0,106	0,236	0,385	0,076	0,184	0,031

* $p<0,001$

Tabla 9. Tabla de valores de los Coeficientes de Correlación de Spearman **9A)** Entre el valor máximo de creatinina alcanzado al tercer (MaxCreat_{D3}) y séptimo (MaxCreat_{D7}) día postoperatorios y (1) uNGAL en los diferentes TP tras la cirugía y (2) ΔuNGAL entre TP.

A continuación, se valoró la correlación existente entre el tiempo de duración de la CEC y los diferentes valores de uNGAL en los TP tras la intervención; se analizó también la relación entre este tiempo y el valor máximo de creatinina al tercer (MaxCreat_{D3}) y séptimo día postoperatorios (MaxCreat_{D7}) (Tabla 9; 9B).

Como resultado se obtuvo la existencia de una correlación moderada y significativa entre uNGAL_{TP1} y la duración de la CEC ($r=0,505$; $p<0,001$). La fuerza de esta correlación disminuye con el tiempo, es decir, con los valores de uNGAL obtenidos en posteriores TP (TP 2: $r=0,344$, $p<0,001$; TP 3: $r=0,143$, $p=0,021$).

	uNGAL _{TP1}	uNGAL _{TP2}	uNGAL _{TP3}	MaxCreat _{TP3}	MaxCreat _{TP7}
Tiempo de CEC (min)	0,505	0,344	0,143	0,243	0,239

* $p<0,001$

9B) Entre el tiempo de duración de la CEC y uNGAL en los diferentes TP tras la intervención (TP 1, TP 2 and TP 3) y MaxCreat_{D3}, MaxCreat_{D7}

CEC: circulación extracorpórea; (min): minutos

La correlación encontrada entre la duración de la CEC y el valor MaxCreat_{D3} y MaxCreat_{D7}, aunque significativa, fue débil. Todas las demás correlaciones calculadas fueron demasiado débiles como para ser clínicamente relevantes (Tabla 9; 9A y 9B).

Análisis de la capacidad diagnóstica de uNGAL (Área bajo la curva, AUC-ROC)

6.7 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE uNGAL

Para evaluar la capacidad del biomarcador uNGAL y de Δ uNGAL para predecir la aparición de DRA-ACC, formas severas de DRA-ACC (KDIGO estadio 2 y 3), necesidad de TCRR, mortalidad en la UCI, mortalidad a los 12 meses y MAKE₃₆₅ se calcularon las curvas ROC, evaluando el AUC de cada una de ellas.

El cálculo de las AUC-ROC se hizo para uNGAL en los diferentes TP tras la intervención (TP 1, TP 2 y TP 3), y para el cambio en la concentración de uNGAL (Δ uNGAL) calculado entre el valor basal y el valor en el TP1 [Δ uNGAL (TP0-TP1)] y entre el valor basal y el valor de uNGAL en el TP2 [Δ uNGAL (TP0-TP2)] (Tabla 10).

Biomarcador	Área bajo curva (AUC) de las diferentes curvas ROC (95 % IC)					
	DRA-ACC	Estadio 2, 3	TCRR	Mortalidad UCI	Mortalidad 365 d	MAKE ₃₆₅
uNGAL	0,68 (0,61–0,74)	0,62 (0,53–0,71)	0,68 (0,57–0,79)	0,70 (0,56–0,84)	0,60 (0,46–0,73)	0,61 (0,51–0,71)
uNGAL	0,74 (0,68–0,80)	0,69 (0,61–0,77)	0,72 (0,62–0,81)	0,77 (0,68–0,87)	0,69 (0,57–0,81)	0,65 (0,56–0,75)
uNGAL	0,72 (0,65–0,78)	0,70 (0,62–0,78)	0,77 (0,68–0,86)	0,72 (0,55–0,89)	0,67 (0,52–0,81)	0,70 (0,60–0,80)
Δ uNGAL (TP0-TP1)	0,68 (0,61–0,75)	0,61 (0,51–0,70)	0,64 (0,53–0,76)	0,65 (0,52–0,80)	0,57 (0,45–0,70)	0,60 (0,50–0,70)
Δ uNGAL (TP0-TP2)	0,72 (0,66–0,79)	0,68 (0,60–0,76)	0,70 (0,61–0,80)	0,74 (0,64–0,84)	0,68 (0,56–0,79)	0,62 (0,53–0,71)

TABLA 10. Capacidad de uNGAL y Δ uNGAL para predecir DRA-ACC, estadios 2 y 3 de DRA-ACC, necesidad de TCRR, mortalidad en la UCI, mortalidad a los 365 días y MAKE₃₆₅

AUC-ROC: área bajo la curva de las curvas ROC; *IC:* intervalo de confianza; *DRA-ACC:* disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca; *uNGAL:* lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos cuantificada en la orina; *TCRR:* terapia continua de reemplazo renal; *UCI:* Unidad de Cuidados Intensivos; *d:* días; *MAKE:* major adverse kidney events.

De los tres diferentes puntos de medición (TP) de uNGAL, la concentración de uNGAL el primer día tras la intervención (uNGAL_{TP2}) resultó tener la mejor habilidad para predecir DRA-ACC (cualquier estadio), con un AUC-ROC de 0,74 (0,68–0,80), DRA-ACC estadio 2 y 3, con un AUC de 0,69 (0,61–0,77), mortalidad en la UCI, con un AUC de 0,77 (0,68–0,87) y mortalidad a los 365 días con un AUC-ROC de 0,69 (0,57–0,81). Ninguno de estos valores de AUC alcanzó el 0,80 requerido para llegar a considerar como buena la capacidad predictiva de un biomarcador, en todos los casos, el valor del AUC se limitó a ser regular o pobre (Tabla 10).

La concentración de uNGAL al segundo día postoperatorio (uNGAL_{TP3}) resultó tener la mejor capacidad para predecir la necesidad de TCRR, con un AUC de 0,77 (0,68–0,86) y MAKE₃₆₅, con un AUC de 0,70 (0,60–0,80).

La medición de uNGAL en el postoperatorio inmediato, al ser el paciente admitido en la UCI tras la intervención (uNGAL_{TP1}) no resultó ser superior a ninguna de las otras mediciones de uNGAL (uNGAL_{TP2} y uNGAL_{TP3}) en capacidad de predicción de DRA-ACC ni de ninguno de los eventos adversos asociados.

Ninguno de los valores de las AUC de Δ uNGAL superó a uNGAL en su capacidad predictiva de DRA-ACC ni de ninguna de las otras variables analizadas (Tabla 10).

6.8 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DRA-ACC Y MAKE₃₆₅

En base al número de pacientes que desarrollaron DRA-ACC (n=104), se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariante un número no superior a 10 variables. En la selección de estas 10 variables se tuvieron en cuenta dos factores; (1) ser estadísticamente significativas en el modelo

univariante; (2) estar descritas además en estudios previos como posibles factores de riesgo de DRA-ACC.

En el modelo predictivo multivariante de DRA-ACC se incluyeron variables relacionadas con el paciente: EuroSCORE logístico, edad, sexo, diabetes y la TFG_e basal; y variables relacionadas con el procedimiento y postoperatorio inmediato: uso de CEC estándar, tiempo de CEC, concentración de creatinina en el postoperatorio inmediato, mínimo hematocrito durante la CEC y necesidad de tratamiento con fármacos vasoactivos durante la cirugía. Para el cálculo del modelo predictivo de MAKE₃₆₅ también se incluyeron variables de las primeras 72 horas del postoperatorio.

De todas ellas, la edad (OR 1,06 [1,03-1,10]; $p < 0,001$), el sexo femenino (OR 2,98 [1,51-5,67]; $p = 0,003$), la cirugía bajo CEC estándar (OR, 3,94 [1,64-9,47]; $p = 0,002$) y el valor de creatinina plasmática tras el ingreso en la UCI inmediatamente después de la cirugía (OR 1,05 [1,03-1,07]; $p < 0,001$) resultaron ser factores predictores independientes de DRA-ACC en el análisis de regresión logística multivariante.

El valor de creatinina plasmática tras el ingreso en la UCI, inmediatamente después de la cirugía (OR 1,02 [1,01-1,03]; $p < 0,001$), la necesidad de tratamiento vasoactivo en el postoperatorio inmediato (OR 3,17 [1,33-7,55]; $p = 0,009$) y el tratamiento con furosemida en perfusión continua en el postoperatorio inmediato (OR 4,95 [1,96-12,53]; $p = 0,001$) resultaron ser los factores predictores independientes de MAKE₃₆₅, también tras el análisis multivariante de regresión logística.

En ambos modelos predictivos se incluyó la variable uNGAL con el fin de analizar el efecto que dicha inclusión producía en la capacidad predictiva del modelo. uNGAL no resultó mejorar la habilidad de predicción en ninguno de los dos modelos.

6.9 INFLUENCIA DEL USO DE LA CEC EN LA CONCENTRACIÓN DE uNGAL

6.9.1 Comportamiento de uNGAL en base al uso y tipo de CEC

Se analizó el comportamiento de los valores de uNGAL durante todo el período de observación del estudio en función el uso o no de circulación extracorpórea (CEC), y en el caso de utilizar CEC, se calcularon por separado los valores de uNGAL en la CEC estándar (CECs) y en la mini-CEC. Para ello, se calcularon los valores de uNGAL para cada TP, en cada grupo de estudio, y se expresaron como mediana con el rango intercuartílico (RIC), tal y como se recoge en la Figura 15.

Se observó que las concentraciones de uNGAL, siendo basalmente similares entre los tres grupos, alcanzaron valores más elevados en los pacientes intervenidos bajo CECs en comparación con los pacientes intervenidos sin CEC y con mini-CEC. Este incremento llegó a ser de aproximadamente el 20% entre

TP 0 y TP 1 para los pacientes intervenidos bajo CEC [uNGAL_{TP0}= 12,7 (6,1 - 33,7); uNGAL_{TP1}= 265,5 (71 - 989,6)], mientras que no superó el 2% tanto en el grupo de mini-CEC [uNGAL_{TP0}=16,5 (6,7 - 37,2); uNGAL_{TP1}= 48,7 (17 - 129,8)] como en el grupo sin CEC [uNGAL_{TP0}= 12,3 (5 - 23,2); uNGAL_{TP1}= 21,8 (8,8 - 75)].

Comparando los valores de uNGAL entre los pacientes intervenidos con CECs y con mini-CEC se evidenció que éstos fueron más bajos en el caso de la mini-CEC, y muy similares a los valores de los pacientes intervenidos sin CEC (Figura 15).

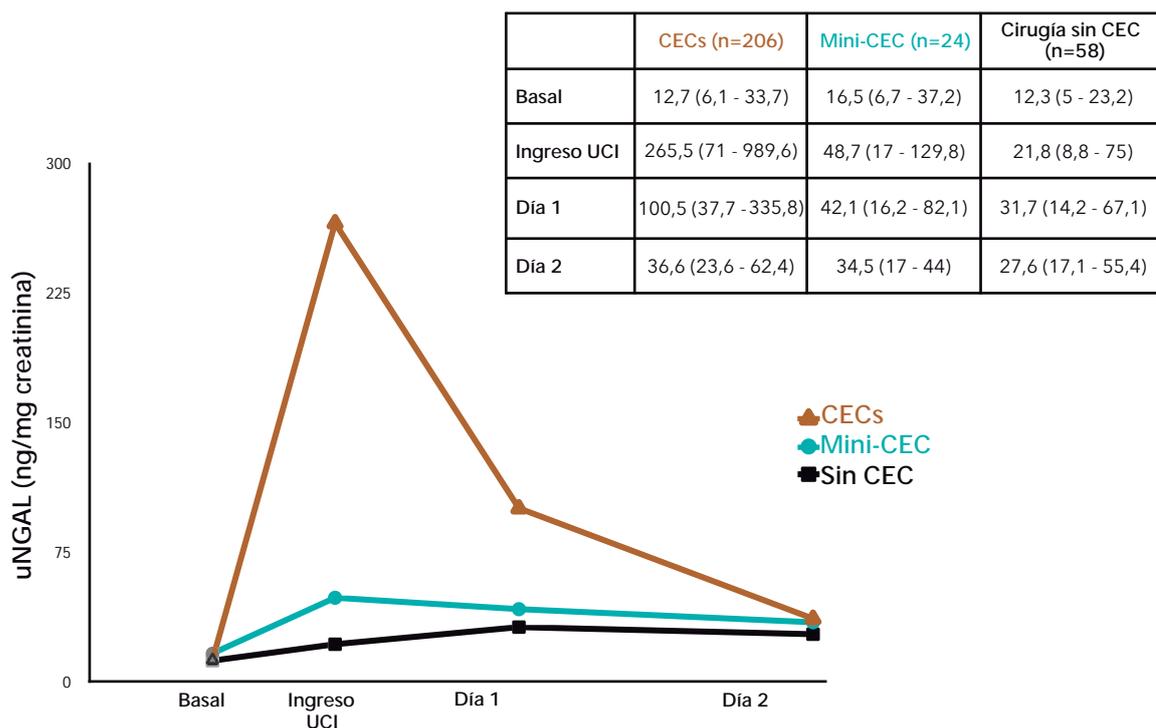


FIGURA 15. Distribución de los valores de uNGAL (ng/mg creatinina) expresados como mediana con el rango intercuartílico (RIC) en los diferentes TP de medición en relación al uso y tipo de circulación extracorpórea (CEC)

Basal= TP 0; Ingreso UCI= TP 1; Día 1= TP 2=; Día 2= TP 3

CECs: circulación extracorpórea estándar; mini-CEC: mini-circulación extracorpórea

6.9.2 Comportamiento de uNGAL en pacientes con y sin DRA-ACC en base al uso de CEC

A continuación se analizaron las concentraciones de uNGAL en base, tanto al desarrollo de DRA-ACC, como al uso de CEC. Los resultados se expresaron como mediana con rango intercuartílico (RIC), tal y como se puede ver en la Figura 16. Como resultado se observó que aquellos pacientes que acababan desarrollando DRA-ACC y eran intervenidos sin CEC, presentaban niveles más bajos de uNGAL al ingreso en la UCI [185,9, RIC (31,6- 639,9) ng/mg creatina] en comparación con

aqueellos pacientes que también desarrollaron DRA-ACC pero que eran operados bajo CEC [401, RIC (92,7-1672,6) ng/mg creatinina] (Figura 16). Así mismo, dentro del grupo de pacientes que no desarrollaron DRA-ACC, aquellos que eran intervenidos bajo CEC tuvieron valores más altos de uNGAL al ingreso en la UCI tras la intervención que aquellos intervenidos sin CEC [157,8 RIC (60,4-629,7) ng/mg creatinina vs. 13,3 RIC (8,7-45,1) ng/mg creatinina].

	Basal	Ingreso UCI	Día 1	Día 2
DRA-ACC				
• CECs	15,8 (6,5 – 43,9)	401 (92,7–1672,6)	68,9 (184,6 – 653,5)	49,7 (31 – 90,8)
• Sin-CEC	15,7 (6,6 – 48,3)	185,9 (31,6 – 639,9)	76,9 (62,3 – 225,4)	86,5 (53,8 – 108,4)
No DRA-ACC				
• CECs	12,54 (5,7– 30,2)	157,8 (60,4 – 629,7)	71 (29,5 – 171,7)	29,9 (18,6 – 50,2)
• Sin-CEC	11,6 (4,7– 23,2)	13,3 (8,7 – 45,1)	24,4 (14 – 58,2)	24,8 (15 – 41,2)

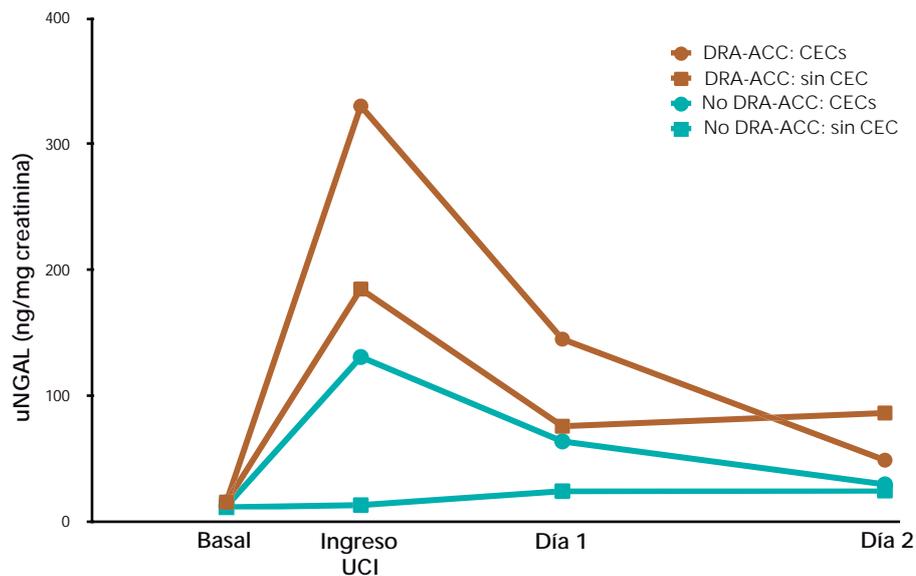


FIGURA 16. Distribución y valores de uNGAL (ng/mg creatinina) expresados como mediana (RIQ) en los diferentes TP de observación en aquellos pacientes con DRA-ACC en base al uso o no de CEC (en marrón); distribución y valores de uNGAL (ng/mg creatinina) expresados como mediana (RIQ) en los diferentes TP de observación en aquellos pacientes sin DRA-ACC en base al uso o no de CEC (en verde)

Basal= TP 0; Ingreso UCI= TP 1; Día 1= TP 2=; Día 2= TP 3

DRA-ACC: disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca; CECs: circulación extracorpórea estándar

7. DISCUSIÓN



El objetivo principal de la tesis fue determinar la capacidad del biomarcador NGAL, medido en orina y expresado en valor absoluto (uNGAL) o en porcentaje de cambio entre determinaciones consecutivas (Δ uNGAL), para identificar de manera precoz el riesgo de desarrollar de disfunción renal aguda asociada a la cirugía cardíaca (DRA-ACC). Adicionalmente también se investigó la capacidad de los valores de uNGAL y Δ uNGAL para predecir estadios avanzados de la DRA-ACC (KDIGO 2 y 3) y determinadas complicaciones asociadas a la DRA-ACC como la necesidad de TCRR, la mortalidad en la UCI y a los 12 meses de la intervención y el evento compuesto MAKE₃₆₅.

La presente tesis aporta algunas características y novedades que le otorgan un valor científico superior a los trabajos realizados hasta el momento sobre el diagnóstico precoz de DRA-ACC en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca.

- En primer lugar, los resultados de la presente tesis se han obtenido en la cohorte más extensa de pacientes adultos postoperados de cirugía cardíaca valorando la relación entre uNGAL y DRA-ACC definida por KDIGO.
- En segundo lugar, no sólo se ha analizado la capacidad de los valores absolutos de uNGAL para predecir DRA-ACC, sino también la de los cambios entre concentraciones seriadas en el tiempo (Δ uNGAL).
- En tercer lugar, en el estudio se ha utilizado la más reciente definición de consenso KDIGO para el diagnóstico y clasificación de DRA-ACC, circunstancia que diferencia al estudio de cualquiera de los previamente existentes.
- Finalmente, este estudio también es el primero en analizar la relación entre uNGAL y las complicaciones de la DRA-ACC utilizando el evento compuesto MAKE (Major Adverse Kidney Events) que engloba muerte, necesidad de diálisis o persistencia de disfunción renal, en una población de pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Este evento compuesto fue definido por primera vez en el año 2013 por Kashani *et al.*¹⁹⁶ aunque en su estudio se analizó sólo a los 30 días. Estos autores lo valoraron en una población de pacientes críticos, a los 30 días del alta; en el presente estudio se extendió el periodo de observación para valorar MAKE hasta los 365 días tras la intervención. Esto se hizo así con la finalidad de valorar a largo plazo las consecuencias del desarrollo de DRA-ACC y la capacidad de uNGAL para predecir MAKE₃₆₅, lo que aumentaría el impacto del valor de este biomarcador sobre el pronóstico de este grupo de pacientes.

7.1 PRINCIPALES HALLAZGOS DE INTERÉS

La incidencia global de DRA-ACC entre el total de pacientes postoperados de cirugía cardíaca analizados en el presente estudio y, de acuerdo a la Clasificación KDIGO, fue de 36,1%. Un 7,8% del total de pacientes incluidos en

el estudio requirieron TCRR postoperatoria. Los pacientes que desarrollaron DRA-ACC presentaron una mayor mortalidad tanto durante el ingreso en la UCI como a los 12 meses del alta y, también, una mayor probabilidad de desarrollar MAKE₃₆₅.

Los principales hallazgos del presente estudio en base a la población de pacientes analizada fueron los siguientes:

1. La proteína uNGAL no resultó ser un biomarcador apropiado para identificar y detectar de manera precoz el desarrollo de DRA-ACC. Este es un hallazgo notable del presente estudio, dado que se ha obtenido en la cohorte más extensa de las hasta ahora publicadas, utilizando la definición KDIGO para el diagnóstico de DRA-ACC.

2. Tampoco resultó ser apropiada la capacidad de uNGAL para predecir diferentes complicaciones a corto y largo plazo asociadas a DRA-ACC como la necesidad de TCRR y mortalidad. Igualmente, los valores de uNGAL no mostraron tener una buena capacidad predictiva del evento compuesto MAKE₃₆₅, que incluye mortalidad, necesidad de diálisis o persistencia de disfunción renal a los 365 días de la intervención.

3. El porcentaje de cambio en la concentración de uNGAL entre medidas seriadas en el tiempo (Δ uNGAL) no superó, y en algunos casos fue incluso peor, que los valores absolutos de uNGAL en los diferentes TP tras la cirugía, en su capacidad para detectar precozmente el desarrollo de DRA-ACC y predecir las complicaciones asociadas a DRA-ACC evaluadas.

4. La incorporación de la variable uNGAL a los modelos predictivos de DRA-ACC y de MAKE₃₆₅ no mejoró la capacidad predictiva de ninguno de los dos modelos.

5. La concentración de uNGAL se relacionó con el uso, tipo y duración de la CEC durante la intervención. Los pacientes que fueron intervenidos bajo CEC estándar y, entre ellos, aquellos con tiempos de CEC más largos, presentaron concentraciones más elevadas de uNGAL inmediatamente tras la intervención en comparación con aquellos pacientes en los que se utilizó la mini-CEC o fueron operados sin utilizar CEC. Adicionalmente, aquellos pacientes intervenidos sin CEC que desarrollaron DRA-ACC presentaron menores concentraciones de uNGAL a lo largo del periodo de observación que aquellos pacientes que también desarrollaron DRA-ACC, pero que fueron intervenidos utilizando CEC.

7.2 RELACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO CON LOS DE ESTUDIOS PREVIOS

La habilidad de uNGAL para identificar de manera temprana el desarrollo de DRA-ACC descrita en la literatura científica ofrece resultados muy discordantes. En los estudios publicados basados en población adulta, los valores del

AUC-ROC de uNGAL para predecir DRA-ACC oscilan en un amplio rango que varía desde el 0,61 al 0,90^{146,167,201}. Sin embargo, en la población pediátrica, los niveles de uNGAL resultaron identificar de manera excelente (AUC-ROC > 0,90) a aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron DRA-ACC^{157,170}. A pesar de esta disparidad de resultados, en algunas publicaciones se ha propuesto que uNGAL sería el biomarcador ideal para el diagnóstico precoz de DRA-ACC, sin que esta afirmación se sustente en los resultados obtenidos (AUC-ROC < 0,79)^{197,202,203}.

Mishra *et al.*¹⁵⁷ y Bennet *et al.*¹⁷⁰ fueron de los primeros en publicar evidencia de que el biomarcador uNGAL presentaba una capacidad excelente para detectar precozmente DRA-ACC (con AUC-ROC > 0,90). Sin embargo, estos resultados se obtuvieron en una población pediátrica, siendo éste un grupo de pacientes que apenas presenta ninguna de las comorbilidades que frecuentemente existen en la población adulta. En un meta-análisis realizado por Haase *et al.*¹⁴⁶ posteriormente a estos trabajos, se confirmó que los valores de uNGAL tenían mejor capacidad predictiva de DRA-ACC en pacientes pediátricos que en pacientes adultos.

Si se analizan detalladamente los diferentes resultados de los estudios realizados en población adulta, se observa que algunos reportan una utilidad clínica de uNGAL para predecir DRA-ACC (AUC-ROC \geq 0,8)^{201,204}, mientras otros sugieren que uNGAL tiene una capacidad muy discreta para predecir DRA-ACC (AUC-ROC entre 0,60 y 0,72)^{205,206}. Estos últimos trabajos coinciden con los obtenidos en la presente tesis, pues ninguna de las mediciones de uNGAL en los diferentes tiempos de medición ofreció un AUC-ROC superior a 0,79, valor a partir del cual se considera que un biomarcador tiene buena capacidad predictiva.

Varias son las explicaciones que podrían justificar la disparidad en los resultados obtenidos sobre la capacidad diagnóstica del biomarcador uNGAL en la población adulta. Por un lado, el tamaño de la población analizada. Aquellos estudios que reportan un AUC-ROC \geq 0,8 están realizados en grupos pequeños de pacientes (no más de 150 pacientes)^{201,204}. Liebetrau *et al.*²⁰¹, que publicaron un AUC-ROC de uNGAL para predecir DRA-ACC en estadios 2 y 3 de 0,90, basaron sus datos en 141 pacientes. Tuladhar *et al.*²⁰⁴ comunicaron un AUC-ROC de 0,96; en este estudio la n analizada se limitó a 50 pacientes. Contrariamente, los resultados de aquellos estudios realizados con un número superior de pacientes (más de 200 pacientes^{205,206}), son los que más concuerdan con los resultados del presente estudio (AUC-ROC < 0,75). Así por ejemplo, Wegener *et al.*²⁰⁵ en un estudio para medir la capacidad de uNGAL para predecir DRA-ACC (definida de acuerdo a los criterios de la clasificación AKIN) en 426 pacientes adultos, obtuvieron un AUC-ROC de uNGAL medido en el postoperatorio inmediato, a las 3 horas y a las 18 horas postoperatorias de 0,57, 0,60 y 0,61, respectivamente.

Otra justificación para la diferencia entre los datos del presente estudio y los de algunos de los publicados anteriormente reside en las diferentes definiciones de

DRA-ACC utilizadas en los estudios publicados analizando el biomarcador NGAL. La mayoría de los estudios previos han utilizado definiciones de DRA-ACC diseñadas específicamente por los autores, a pesar de la existencia desde el año 2004, de la definición y clasificación de consenso RIFLE¹⁴ y la posterior clasificación AKIN¹⁵. Ambas clasificaciones son ampliamente reconocidas y aceptadas para el diagnóstico de DRA. En su estudio evaluando uNGAL, Koyner *et al.*¹²⁴ en 2008, definieron la DRA-ACC como un incremento de la creatinina plasmática del 25% o más sobre el valor basal, o como la necesidad de TCRR. Tuladhar *et al.*²⁰⁴ en 2009, sin embargo, decidieron definir la presencia de DRA-ACC como un incremento en la creatinina plasmática sobre el valor basal superior a 0,5 mg/dL (o 44 $\mu\text{mol/L}$). Otros autores, como Parikh *et al.*²⁰⁷ en 2011, fueron más restrictivos a la hora de definir DRA-ACC, considerando como positivos para DRA aquellos pacientes que necesitaban TCRR o bien duplicaban el valor de la creatinina basal. Esta heterogeneidad en la definición de DRA-ACC limita la comparación entre los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

Igualmente, el tiempo de observación utilizado en cada estudio para diagnosticar DRA-ACC tras la cirugía varía en las diferentes publicaciones. Unos estudios limitan ese tiempo a 72 horas¹⁹⁷, mientras que otros lo extienden a 7 días desde la fecha de la cirugía¹⁶⁹.

En el presente trabajo se decidió utilizar las últimas recomendaciones de consenso. En base a esto, la definición y clasificación KDIGO²⁷ fue la utilizada para diagnosticar la existencia de DRA-ACC y estratificar su severidad. Esta clasificación, publicada en 2012, combina lo mejor de las dos definiciones de DRA existentes previamente (RIFLE y AKIN). Por un lado, incluye en la definición de DRA, pequeñas modificaciones en el valor de la creatinina con respecto al basal; un aumento en la $\text{Cr}_{\text{pl}} \geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dL}$) sobre la Cr_{pl} basal en las primeras 48 horas, sería diagnóstico de DRA estadio^{117,189}. Además, la clasificación KDIGO extiende el periodo ventana de observación de 48 horas a 7 días, añade en la definición del estadio 3 la existencia de una creatinina plasmática $> 4 \text{ mg/dL}$ ($> 353,3 \mu\text{mol/L}$), sin requerir la existencia de un aumento agudo de $> 0,5 \text{ mg/dL}$, y el tener una $\text{TFG}_e < 18 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en menores de 18 años. La clasificación KDIGO excluye además los criterios basados en la TFG_e , que eran incluidos en la escala RIFLE, por las limitaciones ya mencionadas en la introducción.

Liebetrau *et al.*²⁰¹ en 2013, fueron los primeros en utilizar la clasificación KDIGO en el análisis del biomarcador uNGAL para el diagnóstico de DRA-ACC; sin embargo, los autores delimitaron el periodo de observación a 4 días tras la intervención, vulnerando una de las condiciones incluidas en la definición de DRA según KDIGO (periodo de observación de 7 días).

Como se ha comentado una de las principales fortalezas del presente estudio es el análisis de uNGAL en la cohorte más extensa, hasta el momento, de pacientes adultos postoperados de cirugía cardíaca utilizando la definición de consenso KDIGO para el diagnóstico de DRA-ACC. En futuros estudios sería clave, para facilitar la comparación y análisis de los resultados obtenidos en el análisis de

NGAL u otro biomarcador de DRA-ACC, homogeneizar la definición de DRA y utilizar la última de consenso, que actualmente es la clasificación KDIGO.

Además del tipo de población estudiada, del tamaño de la muestra analizada, de la heterogeneidad en la definición de DRA-ACC y en el tiempo de observación utilizados para su diagnóstico, la comparación de los resultados sobre el comportamiento de uNGAL entre los diferentes estudios presenta otras dos importantes limitaciones. La primera se relaciona con el método utilizado para cuantificar la concentración de uNGAL y la segunda con momento de obtención de las muestras para medir uNGAL.

Existen diversos métodos para medir la concentración de NGAL en orina desarrollados por grupos de investigación o compañías de diagnóstico "in vitro". Actualmente, los tres principales métodos comercializados y, por lo tanto, al alcance de cualquier investigador son:

- Método 1: Enzimo-inmunoensayo en fase sólida (ELISA, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) desarrollado por Bioporto (Gentofte, Denmark).
- Método 2: Inmunoanálisis quimioluminescente (Microparticle Chemiluminescent Immunoassay, MCLIA), desarrollado por Abbott
- Diagnostics (Chicago, IL) adaptado al multianalizador ARCHITECT.
- Método 3: Inmunoanálisis turbidimétrico (Turbidimetric Immunoassay, TI) desarrollado por Bioporto (Gentofte, Denmark) y adaptable a diferentes multianalizadores.

Los diversos estudios publicados para evaluar la utilidad de uNGAL han utilizado alguno de los métodos mencionados. Así, por ejemplo, Liebetrau *et al.*²⁰¹ utilizaron el multianalizador ARCHITECT (Abbott Diagnostics), mientras que Koyner *et al.*²⁰⁸ utilizaron el método ELISA.

Legrand *et al.*²⁰⁹ ha comparado recientemente estos tres métodos bioquímicos; su estudio evidenció una clara discrepancia en los valores de uNGAL obtenidos por los diferentes métodos, en especial cuando los valores de uNGAL eran elevados. Entre el método ELISA y el MCLIA existió una diferencia, expresada como valor medio absoluto, de -212 µg/L (IC 95%, -2.369 a 1.944). Entre el método ELISA y el IT, la diferencia media en valor absoluto fue de -525 µg/L (IC 95%, -3.699 a 2.688). Finalmente, la diferencia entre el método MCLIA y el IT fue de -313 µg/L (IC 95%, -483 a -142). Además, los autores evidenciaron que el valor del punto de corte de uNGAL para definir DRA-ACC tampoco coincidía entre los tres métodos, siendo de 174, 155 y 150 µg/L por los métodos ELISA, MCLIA e IT respectivamente; esta diferencia fue mayor cuando se comparó el punto de corte de NGAL para diagnosticar estadios avanzados de DRA-ACC (estadio 3), siendo de 464, 556 y 845 µg/L por los métodos ELISA, MCLIA e IT, respectivamente.

En la misma línea, Cai *et al.*²¹⁰ analizaron los valores de uNGAL en la orina de pacientes postoperados de cirugía cardíaca en diferentes momentos, desde el preoperatorio hasta las 72 horas tras la intervención. Para medir uNGAL

utilizaron dos métodos, con diferentes configuraciones de anticuerpos. Uno de los métodos utilizaba anticuerpos policlonales, el otro método utilizaba una mezcla de anticuerpos monoclonales-policlonales. Los autores demostraron que existían discrepancias en los valores de uNGAL obtenidos por ambos métodos, con valores 10 veces superiores cuando se medía uNGAL con los anticuerpos policlonales.

Con estos resultados se concluyó que la falta de concordancia entre ambos métodos se relacionaba con la diferente configuración de anticuerpos para detectar NGAL, ya que el método que utilizaba una combinación de anticuerpos monoclonal-policlonal detectaba menos epitopos de NGAL que el método que utilizaba anticuerpos policlonales. Los autores también sugirieron por primera vez, que esta discrepancia se podía deber a la existencia de diferentes formas moleculares de NGAL en la muestra analizada. Así pues, la configuración de anticuerpos de cada método es crucial para cuantificar uNGAL y detectar las posibles formas moleculares del mismo presentes en la orina.

En el presente estudio se utilizó para medir NGAL un inmunoanálisis quimioluminiscente, totalmente automatizado, lo que minimiza el error en la medida de uNGAL, y que utiliza anticuerpos monoclonales anti-NGAL. El método está adaptado al multianalizador ARCHITECT (Abbott Diagnostics). Debido al uso de estos anticuerpos monoclonales, este método puede producir resultados diferentes a los obtenidos con otros métodos. En consecuencia, este hecho podría contribuir a explicar la disparidad existente entre los diferentes estudios que valoran la capacidad predictiva de uNGAL.

La utilización de anticuerpos, tanto monoclonales como policlonales, que reconocen diferentes epitopos de la molécula NGAL, podría justificar que existan discrepancias en la concentración de NGAL medida en las mismas muestras, con diferentes métodos. Además, estudios más recientes han aportado nuevos datos que ayudan a comprender estas discrepancias^{211,212}.

Los datos de estos estudios demuestran que en la orina de pacientes postoperados de cirugía cardíaca se detectan hasta tres diferentes formas moleculares de NGAL, con diferentes propiedades y pesos moleculares. Estas formas moleculares, identificables por Western-Blot, son (Figura 17):

1. NGAL monomérico: de 25 kDa de peso molecular
2. NGAL homodimérico: dímero de NGAL, de 45 kDa de peso molecular
3. NGAL heterodimérico: heterodímero de NGAL, con un peso molecular de 135 kDa, que es la forma molecular unida a la gelatinasa y que "da nombre" a la molécula NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de los Neutrófilos)

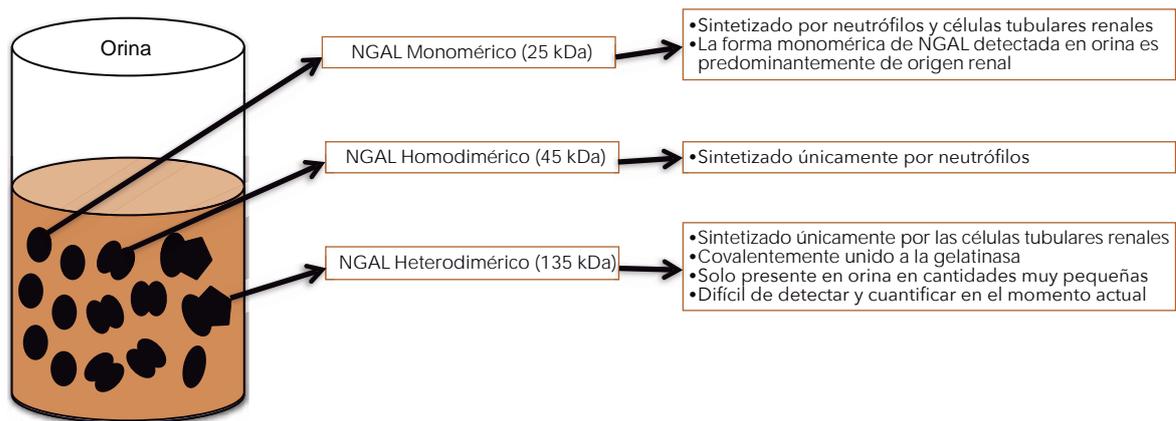


FIGURA 17. Diferentes formas moleculares de NGAL detectadas en orina mediante la técnica de Western-Blotting.

Estos estudios, además de detectar diferentes formas moleculares de NGAL, sugieren que cada forma molecular es predominantemente sintetizada y liberada por un tipo de célula. La forma homodimérica sería sintetizada únicamente por neutrófilos. Por el contrario, las células tubulares renales epiteliales no sintetizan esta forma homodimérica y, en su lugar, producen predominantemente la forma heterodimérica de uNGAL. Ambos tipos celulares, neutrófilos y células tubulares renales, sintetizan además la forma monomérica (Figura 17). De acuerdo a estos resultados, si no existe infección del tracto urinario asociada a presencia de neutrófilos activados, la forma monomérica detectada en orina sería predominantemente sintetizada por las células tubulares renales y la única forma de NGAL completamente nefroespecífica sería la forma heterodimérica.

Martensson *et al.*²¹² han evaluado las formas de NGAL detectadas en la orina de pacientes ingresados en la UCI, evaluando la proteína NGAL mediante la técnica de Western-Blotting. En la Figura 18 se esquematizan las formas moleculares de NGAL de tres pacientes diferentes ingresados en la UCI con diferentes diagnósticos:

- Paciente A: paciente con diagnóstico de sepsis y DRA
- Paciente B: paciente con diagnóstico de DRA
- Paciente C: paciente con diagnóstico de infección del tracto urinario

Cada paciente tiene un patrón específico en cuanto al tipo de molécula de NGAL predominante. El paciente con sepsis y DRA presenta concentraciones similares de NGAL monomérico y homodimérico; en el paciente con diagnóstico de DRA predomina el NGAL monomérico y en el paciente con diagnóstico de infección del tracto urinario predomina el NGAL homodimérico; en ninguna de las muestras se identifica el NGAL heterodimérico, exclusivo de las células tubulares renales, por no existir todavía anticuerpos específicos para esta isoforma.

En el paciente A, la forma monomérica sería sintetizada “de novo” por las células renales en respuesta a un daño celular, mientras que la forma homodimérica sería producida por neutrófilos circulantes en respuesta a la sepsis y filtrada en el glomérulo. En el paciente B, sólo se observa la forma monomérica de NGAL sintetizada por las células renales en respuesta a un daño celular. Finalmente, en el paciente C, la forma homodimérica sería liberada por neutrófilos presentes en el tracto urinario en respuesta a una bacteriuria.

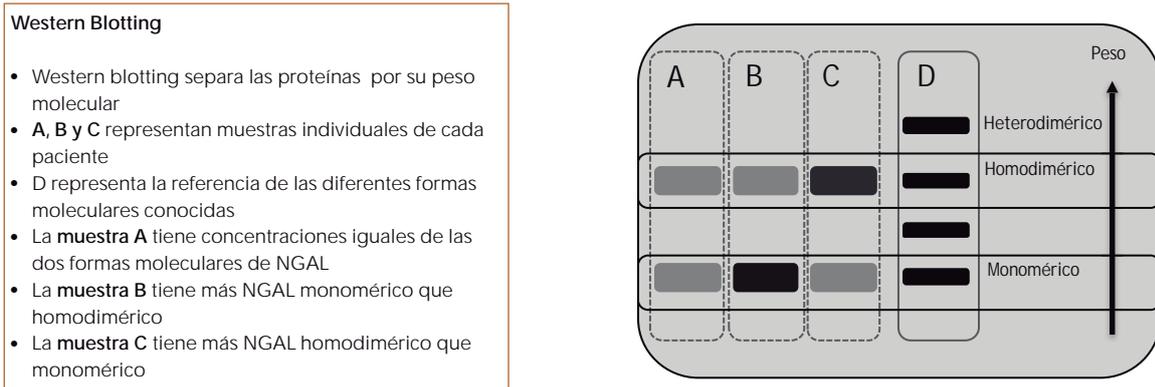


FIGURA 18. Concentraciones de las diferentes formas de uNGAL detectadas por Western-Blotting en 3 pacientes diferentes (muestra A, muestra B y muestra C).

El significado y trascendencia clínica de estos hallazgos es todavía incierto, pero sí que indicaría que los diferentes métodos de detección de uNGAL podrían reconocer diferencialmente a las diferentes isoformas de NGAL. Como consecuencia, la fiabilidad del biomarcador uNGAL para detectar la presencia de DRA-ACC precozmente, dependería claramente del método de medida utilizado. Parece evidente que la medición en orina de la fórmula molecular producida específicamente por las células tubulares renales mejoraría la habilidad diagnóstica del método. Sin embargo, hasta el momento no existe en el mercado ningún método que permita cuantificar únicamente la forma heterodimérica de NGAL que es la específica de las células tubulares renales. El desarrollo de un método diagnóstico específico que reconociese exclusivamente el NGAL de origen renal podría ser una herramienta más útil que los métodos actuales para el diagnóstico de la DRA.

Analizando a continuación el momento de medición de NGAL y cuál de los diferentes tiempos (TP) de medida de NGAL se relacionaba mejor con el diagnóstico de DRA-ACC, también se observa variación entre diferentes estudios. Koyner *et al.*²⁰³ observaron que el valor de uNGAL medido a las 6 horas del ingreso en UCI tras la intervención presentaba la mejor AUC (0,72) para predecir DRA-ACC. Estos autores recogieron muestras preoperatorias, a las 6h tras ingreso en la UCI y en el primer y segundo días del postoperatorio; por el contrario, Han *et al.*¹⁹⁷ demostraron en otro estudio que el valor de uNGAL medido a las 18 horas del ingreso en la UCI era el que presentaba mejor valor predictivo de DRA-ACC (AUC=0,70). En este caso, los autores recogieron muestras de uNGAL basalmente,

al ingreso en la UCI, y en las 3, 18 y 24 horas siguientes.

En el presente estudio, y aunque el valor de uNGAL alcanzó su valor máximo en el momento del ingreso en la UCI, fue el valor de uNGAL medido a las 15 horas del ingreso (TP 3) el que resultó tener la mejor capacidad para predecir DRA-ACC (AUC-ROC 0,74). Esto podría sugerir que el aumento temprano de los valores de NGAL en orina podría relacionarse con la detección de las múltiples formas moleculares, de neutrófilos (principalmente, por la inflamación inherente a la intervención) y de la célula tubular renal. La corroboración de la existencia de daño renal celular (DRA-ACC) podría quedar reflejada por la persistencia de concentraciones elevadas en orina de uNGAL, detectables a las 15 horas del ingreso. Esta hipótesis concuerda con los datos de otros investigadores que también demuestran que la mejor capacidad de uNGAL para predecir DRA-ACC se observa en el uNGAL medido más allá de las 12 horas del ingreso en la UCI tras la intervención^{197,205}.

Todas las limitaciones mencionadas y los recientes estudios publicados sobre las diferentes formas moleculares de uNGAL pueden justificar la falta de relación que se ha observado en el presente trabajo entre uNGAL y DRA-ACC, incluso cuando se han evaluado las formas más severas de DRA (estadios KDIGO 2 y KDIGO 3), así como con las principales complicaciones, a corto y largo plazo, asociadas a la DRA-ACC. Los datos del presente trabajo sugieren que la relación entre DRA y la síntesis y secreción de NGAL es un fenómeno mucho más complejo de lo que se creía hasta el momento.

Para evaluar si la incorporación de la variable uNGAL mejoraba la capacidad predictiva de los modelos de predicción de DRA-ACC y MAKE₃₆₅, se incluyó la misma en cada uno de estos modelos. La inclusión de uNGAL no mejoró la capacidad predictiva de ninguno de los dos modelos, valorada por el AUC-ROC del modelo predictivo. Las mencionadas limitaciones de la medida uNGAL presentadas a lo largo de esta discusión podrían explicar también a estos resultados.

7.3 RELACIÓN ENTRE uNGAL Y CEC

La circulación extracorpórea origina, como consecuencia del contacto de la sangre con el circuito de CEC, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, con la consecuente activación de neutrófilos^{213,214}. Estos neutrófilos circulantes activados podrían sintetizar y liberar a la circulación cantidades significativas de NGAL¹⁵³. Además, el propio estrés oxidativo asociado a la CEC, considerado como uno de los más importante mecanismos implicado en la patogénesis de DRA-ACC⁶⁰, induciría un aumento de la expresión del gen de la proteína NGAL a nivel de las células tubulares renales^{160,215}. Según lo descrito y de acuerdo a los nuevos conocimientos sobre las diferentes formas moleculares existentes de NGAL, pudiera ser que el NGAL urinario estuviera constituido en parte por NGAL liberado por las células tubulares renales y en parte, por NGAL filtrado del plasma producido por una liberación sistémica a partir de neutrófilos activados circulantes. Esta circunstancia disminuiría la capacidad de uNGAL para predecir

DRA-ACC y los efectos adversos asociados a esta patología, al no reflejar únicamente el daño celular renal.

En el presente estudio se ha observado que los niveles de uNGAL fueron mayores en aquellos pacientes intervenidos bajo CEC que en los intervenidos utilizando mini-CEC o sin CEC. La importancia de la CEC es tan notable que aquellos pacientes que fueron intervenidos sin CEC, pero que desarrollaron DRA-ACC, presentaron concentraciones de uNGAL menores que aquellos que también desarrollaron DRA-ACC pero que habían sido operados utilizando CEC. Esta observación vuelve a remarcar que el NGAL detectado en orina, en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC tiene, en muchos de ellos, un origen inflamatorio independientemente de que tras la cirugía cardíaca desarrollen o no DRA.

7.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El presente estudio incluye pacientes intervenidos de cirugía cardíaca reclutados consecutivamente. En consecuencia, en el estudio se incluyen diversas intervenciones y todos los tipos de procedimientos quirúrgicos, incluida la cirugía sin CEC. Aunque este grupo de pacientes representa de una manera real la práctica clínica diaria, su reclutamiento consecutivo introduce en el estudio un factor de heterogeneidad (según el tipo de intervención, según el tipo de CEC empleada o, incluso, su no empleo). Actualmente, la cirugía de bypass aorto-coronario sin CEC es un procedimiento estandarizado y frecuente²¹⁶; en relación a la DRA-ACC existe poca evidencia que sugiera que la cirugía sin CEC reduzca de manera significativa su prevalencia en comparación con la cirugía con CEC^{85,86}. Adicionalmente, en la búsqueda y validación de un nuevo biomarcador de DRA-ACC, como ha sido el objeto del presente estudio, se deberían incluir todos los tipos de procedimientos quirúrgicos para así representar lo más realmente posible el escenario de la práctica habitual. Por otro lado, la cirugía sin CEC introduce nuevos factores de agresión renal como pueden ser el uso habitual de fármacos vasoactivos intra-operatoriamente y otros relacionados con la movilización del corazón para hacer los bypass (por ejemplo, hipotensión, bajo gasto cardíaco).
- El diagnóstico de DRA-ACC se hizo en base a los criterios KDIGO utilizando sólo a la creatinina para su diagnóstico. Se decidió no utilizar el débito urinario con el fin de evitar posibles factores de confusión, como el uso de manitol o diuréticos de asa, o cambios en la volemia relacionados con la intervención que sesgarían el valor cuantitativo del débito urinario. La definición KDIGO de DRA basada en la creatinina, refleja únicamente la pérdida de la tasa de filtrado glomerular. Dado que el uNGAL es un biomarcador que refleja sólo en parte daño celular tubular, puede asumirse que existirá una cierta falta de correlación entre NGAL y los estadios de la clasificación KDIGO. Sin embargo, KDIGO es la única definición de consenso de DRA vigente actualmente, aceptada por los expertos y aplicada en la práctica asistencial.

- El estudio incluyó a los pacientes con TFGe basal $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en los que ya existía cierto grado de afectación renal crónica. La razón fue que en este grupo de pacientes, el análisis de la capacidad predictiva de uNGAL es más importante porque son los pacientes que presentan más riesgo de desarrollar o agravar un daño renal ya existente.
- Aunque el presente estudio fue unicéntrico (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), se desarrolló en un hospital de tercer nivel, con una gran diversidad de pacientes y que es centro de referencia para la cirugía cardíaca de otras áreas sanitarias. Esta circunstancia confiere al presente estudio un cierto grado de validación externa.
- En el estudio se evaluaron muestras obtenidas en cuatro tiempos de medición diferentes; estos tiempos se decidieron "a priori" basados en trabajos previos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos entre la recogida de muestras entre ambos grupos de pacientes estudiados (con y sin DRA-ACC). El estudio se diseñó para que reflejara la situación real vivida en el día a día del manejo de estos pacientes en el centro del estudio. Consecuentemente, las muestras para medir uNGAL se obtuvieron en aquellos momentos en los que la medida de uNGAL podía ser más útil para el diagnóstico inmediato de DRA-ACC.
- En el cálculo del modelo predictivo, la heterogeneidad de la población estudiada (pacientes con características diversas, como la edad, patología de base, tipo de intervención), podría haber influido en los resultados observados en el presente estudio.

7.5 ASPECTOS METODOLÓGICOS RELEVANTES

- Los pacientes en los que se realizó un cateterismo cardíaco en los 7 días previos a la intervención se excluyeron del estudio para evitar la muy conocida influencia del uso de contrastes radiopacos sobre el aumento de las concentraciones de NGAL.
- Los valores de uNGAL se corrigieron en base a los valores de la creatinina en orina tal y como ha sido recomendado en la bibliografía reciente^{217,218}.
- Para la medición de los valores de uNGAL se utilizó el método de quimioluminiscencia, totalmente automatizado. Este método ha sido previamente validado¹⁷⁰ y es más preciso que los métodos ELISA, que presentan diferentes etapas manuales. Al no existir un estándar internacional de medición de NGAL, la exactitud del método de medición utilizado no se pudo evaluar externamente. No obstante, las medidas indirectas de exactitud como linealidad, recuperación, etc. publicadas acreditaron la fiabilidad del método (datos no presentados en la presente memoria).

8. CONCLUSIONES

- La capacidad de la proteína NGAL, evaluada en la orina (uNGAL) de pacientes postoperados de cirugía cardíaca, es limitada para identificar de manera precoz el desarrollo de disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca (DRA-ACC) y para predecir la necesidad de diálisis, mortalidad en la UCI o a los 12 meses tras la intervención, y el desarrollo de un evento compuesto denominado MAKE₃₆₅ (Major Adverse Kidney Events a los 365 días) que incluye la mortalidad, la necesidad de diálisis o la persistencia de disfunción renal al año de la cirugía.
- La evaluación del porcentaje de cambio en la concentración de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre dos determinaciones seriadas (Δ uNGAL) no mejora la capacidad para predecir DRA-ACC ni ninguna de las complicaciones asociadas (necesidad de diálisis, mortalidad en la UCI o a los 12 meses tras la intervención, y el desarrollo de MAKE₃₆₅) cuando se compara con los valores absolutos de uNGAL.
- Las concentraciones de uNGAL tienen una mejor correlación con el uso y la duración de la CEC, que con la existencia de DRA-ACC. La utilización de circulación extracorpórea, así como el tipo de circuito utilizado (CEC vs. mini-CEC) y la duración de la misma, influyen en la concentración de NGAL detectada en orina.
- Las concentraciones de uNGAL no resultaron ser factores de riesgo independientes de DRA-ACC o MAKE₃₆₅ al no mejorar la capacidad predictiva de ninguno de los dos modelos predictivos.
- El origen celular del NGAL detectado en orina parece no ser exclusivamente renal en esta población de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. El desarrollo de un método diagnóstico específico que reconociese exclusivamente el NGAL de origen renal podría ser una alternativa más útil como herramienta diagnóstica de daño celular tubular que los métodos actuales.
- Los hallazgos del presente estudio evidencian que, en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca, las concentraciones de uNGAL no deberían ser utilizadas en la práctica clínica para identificar, de manera precoz y fiable, a los pacientes en riesgo de desarrollar DRA-ACC.
- En consecuencia, la utilización de uNGAL para predecir el desarrollo de DRA-ACC y las complicaciones más importantes, a corto y largo plazo, asociadas a la misma, debería ser reconsiderada en el momento actual a raíz de los resultados de presente estudio.

9. RESUMEN

La disfunción renal aguda (DRA) es una complicación frecuente en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca; la probabilidad de desarrollarla puede llegar a ser de hasta un 40%. La disfunción renal aguda con necesidad de diálisis (DRA-D), la forma más grave de DRA, tiene una incidencia que puede alcanzar un 5%.

El desarrollo de DRA asociada a la cirugía cardíaca (DRA-ACC) tiene un impacto directo en el pronóstico de estos pacientes aumentando la morbi-mortalidad a corto y largo plazo; además se asocia con un tiempo de estancia hospitalaria más prolongado y un incremento del gasto sanitario. La mortalidad asociada al desarrollo de DRA-ACC varía en un rango de entre el 10 y 30%; la mortalidad intra-hospitalaria aumenta de manera llamativa en los casos de DRA-D, alcanzando hasta el 70%.

Es razonable pensar que la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar DRA-ACC o el diagnóstico precoz de la misma, permitiría intentar evitar su aparición y/o su progresión a formas más graves, potencialmente tributarias de necesitar diálisis, mejorando significativamente el pronóstico de este grupo de pacientes.

Actualmente, la creatinina es el único biomarcador disponible y validado para el diagnóstico de DRA. No obstante, la creatinina es un biomarcador diagnóstico tardío (su concentración en plasma se eleva 24 - 48 h tras el daño renal) y, al ser un biomarcador de función glomerular, proporciona información sobre la misma, pero no sobre la existencia de daño celular renal.

La proteína **Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)**, biomarcador estructural de daño celular renal, se ha propuesto como uno de los biomarcadores más prometedores para el diagnóstico temprano de DRA, así como para la predicción de complicaciones asociada a la misma, como mortalidad y/o necesidad de diálisis.

Por este motivo, en la presente tesis, decidimos analizar el comportamiento de la proteína NGAL como biomarcador de DRA en una población de pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Se eligió este grupo de pacientes, no sólo por presentar una elevada incidencia de DRA, sino que también porque se presupone que la agresión renal ocurre durante la intervención, lo que permite además estudiar el perfil de comportamiento de la proteína uNGAL.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2011 y el 30 de noviembre de 2011, todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC), mini-circulación extracorpórea (mini-CEC) o sin CEC que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión fueron considerados como candidatos a participar en el estudio.

El objetivo principal del estudio fue determinar la capacidad del biomarcador NGAL medido seriadamente en orina (uNGAL) y del porcentaje de cambio del

mismo (Δ uNGAL) para identificar de manera precoz el desarrollo de DRA-ACC y predecir complicaciones importantes, a corto y largo plazo, asociadas como: la necesidad de diálisis, la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a los 12 meses y la presencia de un evento compuesto, evaluado al año de la cirugía, y denominado MAKE₃₆₅ (Major Adverse Kidney Events) que engloba muerte, necesidad de diálisis o persistencia de disfunción renal. Otro objetivo del estudio fue analizar el comportamiento de la proteína NGAL en base al uso o no de CEC, y al tipo de circuito utilizado (convencional vs. mini-CEC).

Se reclutaron consecutivamente 317 pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio, según los criterios de inclusión definidos. De los mismos, un total de 288 fueron los que finalmente constituyeron el grupo de estudio.

En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que la capacidad de la proteína uNGAL para predecir el desarrollo de DRA-ACC así como la necesidad de diálisis, mortalidad y el desarrollo del evento compuesto MAKE₃₆₅ es limitada. Además la evaluación del cambio en las concentraciones de uNGAL en relación al tiempo transcurrido entre dos determinaciones seriadas (Δ uNGAL) no mejora la capacidad para predecir DRA-ACC y las complicaciones asociadas, cuando se compara con los valores absolutos de uNGAL.

Las concentraciones de uNGAL se mostraron dependientes de la utilización de circulación extracorpórea, así como el tipo de circuito utilizado (CEC vs. mini-CEC) y la duración de la misma.

En conclusión, de acuerdo a los resultados del estudio, no se puede recomendar la medida de uNGAL en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca para predecir o diagnosticar de manera precoz y fiable el daño renal agudo asociado a la cirugía cardíaca, así como las complicaciones más importantes asociadas y que influyen significativamente en el pronóstico de estos pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA



1. Pezzella AT. International cardiac surgery: a global perspective. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2002;14:298-320.
2. P. BBGJW. EACTS Adult Cardiac Surgical Database Report. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2010.
3. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999;14:1158-1162.
4. 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;104:343-348.
5. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine* 1998;128:194-203.
6. Hashemzadeh K, Hashemzadeh S, Dehdilani M. Risk factors and outcomes of acute renal failure after open cardiac surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2012;20:275-280.
7. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1976;71:323-333.
8. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-884.
9. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney international* 2005;67:1112-1119.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212.
11. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-766.
12. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care* 2002;8:509-514.
13. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, Viscovo G, Ronco C. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *The International journal of artificial organs* 2008;31:158-165.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8:R204-212.
15. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:R31.
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005;16:3365-3370.

17. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:1597-1605.
18. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009;373:1318-1319.
19. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 2007;35:1837-1843; quiz 1852.
20. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006;1:1314-1319.
21. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008;73:538-546.
22. Morgan D. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:4072-4073; author reply 4073.
23. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 2006;34:1913-1917.
24. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, Franca C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110.
25. Pickering JW, Frampton CM, Endre ZH. Evaluation of trial outcomes in acute kidney injury by creatinine modeling. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4:1705-1715.
26. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3:948-954.
27. Kellum JA LN, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, Herzog, CA JM, Kribben A, MacLeod AM, Mehta RL, Murray PT, Naicker S, Opal, SM SF, Schetz M, Uchino S. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. *Official Journal of the International Society of Nephrology Kidney International Supplements* 2012;2:1-138.
28. 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.
29. Sampaio MC, Maximo CA, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, Bianco AC, Amodeo C, Cordeiro AC. Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2013;101:18-25.
30. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *The International journal of artificial organs* 2008;31:156-157.
31. Centella TIAHF. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular* 2013:74-88.
32. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *Journal of intensive care medicine* 2008;23:3-18.
33. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75:1829-1835.

34. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O, Lufft H, Kindgen-Milles D, Bottiger BW, Weigand MR, Klaus S, Schirmer U. Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva anesthesiologica* 2006;72:645-654.
35. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *The International journal of artificial organs* 2008;31:166-178.
36. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contributions to nephrology* 2007;156:340-353.
37. Caramelo C, Espinosa G, Manzarbeitia F, Cernadas MR, Perez Tejerizo G, Tan D, Mosquera JR, Digiuni E, Monton M, Millas I, Hernando L, Casado S, Lopez-Farre A. Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits. *Circulation research* 1996;79:1031-1038.
38. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, Budzikowski AS, Li H. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta physiologica Scandinavica* 2000;168:33-40.
39. Kohan DE. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1993;22:493-510.
40. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *The New England journal of medicine* 1995;332:647-655.
41. Stafford-Smith M, Grocott HP. Renal medullary hypoxia during experimental cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Perfusion* 2005;20:53-58.
42. Kainuma M, Yamada M, Miyake T. Continuous urine oxygen tension monitoring in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1996;10:603-608.
43. Rosenberger C, Rosen S, Heyman SN. Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2006;33:980-988.
44. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free radical biology & medicine* 2004;36:707-717.
45. Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallhagen S, Joachimsson PO, van der Linden J, Wesslen O. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1994;8:597-602.
46. Dada LA, Chandel NS, Ridge KM, Pedemonte C, Bertorello AM, Sznajder JI. Hypoxia-induced endocytosis of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC-zeta. *The Journal of clinical investigation* 2003;111:1057-1064.
47. Daemen MA, van 't Veer C, Denecker G, Heemskerk VH, Wolfs TG, Clauss M, Vandenabeele P, Buurman WA. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *The Journal of clinical investigation* 1999;104:541-549.
48. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 1996;61:1714-1720.
49. Taylor KM. SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 1996;61:1607-1608.

50. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2000;17:737-742.
51. Hornick P, Taylor K. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1997;11:310-315.
52. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002;168:5817-5823.
53. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000;11:152-176.
54. Heyman SN, Rosen S, Darmon D, Goldfarb M, Bitz H, Shina A, Brezis M. Endotoxin-induced renal failure. II. A role for tubular hypoxic damage. *Experimental nephrology* 2000;8:275-282.
55. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England journal of medicine* 1985;312:159-163.
56. Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney international* 2004;65:1714-1723.
57. Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar T, Zilmer M, Samarutel J. Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995;29:181-186.
58. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, Aitkenhead H, Glenville B, Richmond W. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Annals of clinical biochemistry* 1998;35 (Pt 5):616-623.
59. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *The American journal of medicine* 2000;109:665-678.
60. 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;55:2024-2033.
61. Takami Y, Makinouchi K, Nakazawa T, Glueck J, Benkowski R, Nose Y. Effect of surface roughness on hemolysis in a pivot bearing supported Gyro centrifugal pump (C1E3). *Artificial organs* 1996;20:1155-1161.
62. Tanaka K, Kanamori Y, Sato T, Kondo C, Katayama Y, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M. Administration of haptoglobin during cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs* 1991;37:M482-483.
63. Loebl EC, Baxter CR, Curreri PW. The mechanism of erythrocyte destruction in the early post-burn period. *Annals of surgery* 1973;178:681-686.
64. Paller MS. Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *The American journal of physiology* 1988;255:F539-544.
65. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *The American journal of physiology* 1989;256:F446-455.
66. Kolh PH, Torchiana DF, Buckley MJ. Atheroembolization in cardiac surgery. The need for preoperative diagnosis. *The Journal of cardiovascular surgery* 1999;40:77-81.

67. Davila-Roman VG, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is a predictor of renal dysfunction after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;117:111-116.
68. Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, Horvath KA, Investigators I. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1,289 patients. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76:508-515; discussion 515.
69. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, Winn MP, Milano C, Nielsen DM, Smith M, Morris R, Newman MF, Schwinn DA. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005;45:519-530.
70. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati MB, Schiavello R, Maseri A, Possati G. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II195-199.
71. Oda H, Yorioka N, Ueda C, Nishida Y, Yamakido M. Apolipoprotein E phenotype and renal disease. *Contributions to nephrology* 1997;120:22-29.
72. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006;1:19-32.
73. Najafi M. Serum creatinine role in predicting outcome after cardiac surgery beyond acute kidney injury. *World journal of cardiology* 2014;6:1006-1021.
74. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson DA, Hariachar S, Paganini EP. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk-stratification algorithm. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2003;7:143-147.
75. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502.
76. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996;111:1037-1046.
77. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update. *Perfusion* 2001;16:345-351.
78. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997;29:465-477.
79. Messmer K. Hemodilution. *The Surgical clinics of North America* 1975;55:659-678.
80. Shah DM, Corson JD, Karmody AM, Leather RP. Effects of isovolemic hemodilution on abdominal aortic aneurysmectomy in high risk patients. *Annals of vascular surgery* 1986;1:50-54.
81. 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;76:784-791; discussion 792.
82. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk

factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005;129:391-400.

83. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Critical care medicine* 2005;33:1749-1756.
84. Huybregts RA, de Vroeghe R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia* 2009;109:331-339.
85. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, 3rd, Chamchad D, Guerraty A, Wechsler AS. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesthesia and analgesia* 2004;99:959-964, table of contents.
86. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesthesia and analgesia* 2000;91:1080-1084.
87. Beauford RB, Saunders CR, Niemeier LA, Lunceford TA, Karanam R, Prendergast T, Shah S, Burns P, Sardari F, Goldstein DJ. Is off-pump revascularization better for patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency? *The heart surgery forum* 2004;7:E141-146.
88. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77:968-972.
89. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113:1290-1295.
90. Dybdahl B, Wahba A, Haaverstad R, Kirkeby-Garstad I, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: more heat-shock protein 70 is released after on-pump surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2004;25:985-992.
91. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 2009;361:1827-1837.
92. Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump versus off-pump CABG. *The New England journal of medicine* 2010;362:851; author reply 853-854.
93. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, Bagshaw SM. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Journal of cardiothoracic surgery* 2010;5:71.
94. 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;16:162-168.
95. Eriksen BO, Hoff KR, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003;18:77-81.
96. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA, Jr. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing

general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110:505-515.

97. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006;114:2208-2216; quiz 2208.
98. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, Beattie WS. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297:1801-1809.
99. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM, 3rd, Schaff HV. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010;56:623-631.
100. Vives M, Monedero P, Perez-Valdivieso JR, Garcia-Fernandez N, Lavilla J, Herreros J, Bes-Rastrollo M. External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: a multicenter cohort. *The International journal of artificial organs* 2011;34:329-338.
101. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney international* 2007;72:624-631.
102. Demirjian S, Schold JD, Navia J, Mastracci TM, Paganini EP, Yared JP, Bashour CA. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012;59:382-389.
103. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, Byrne JG. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2004;93:353-356.
104. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294:813-818.
105. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney international* 2012;81:477-485.
106. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, Da Ros A, Michieletto F, Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994;107:1489-1495.
107. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, Stegeman CA. 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;16:195-200.
108. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *American heart journal* 2004;148:430-438.
109. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, Pan W. Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012;143:682-688 e681.
110. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney international* 2010;78:926-933.

111. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2010;90:1142-1148.
112. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-2453.
113. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:1833-1839.
114. Hoste EA, Kellum JA. AKI severity class doesn't tell all: the case for transient AKI. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:1738-1739.
115. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Critical care medicine* 2008;36:S152-158.
116. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, Orte LM. [Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2006;26:658-665.
117. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
118. Levey AS, Greene T, Kusek JW. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods and results from the feasibility study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1992;10:18-33.
119. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999;130:461-470.
120. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11.
121. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-612.
122. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;307:1941-1951.
123. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2008;29:47-62.
124. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney international* 2008;74:1059-1069.
125. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a

meta-analysis. *Clinical biochemistry* 2007;40:383-391.

126. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney international* 2004;66:1115-1122.
127. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international* 2004;65:1416-1421.
128. Okura T, Jotoku M, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Desilva VR, Yamane S, Pei Z, Kojima S, Hamano Y, Mashiba S, Kurata M, Miyoshi K, Higaki J. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clinical and experimental nephrology* 2010;14:584-588.
129. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012;27:576-581.
130. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:3283-3289.
131. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, Passik CS, Thiessen-Philbrook H, Swaminathan M, Shlipak MG. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012;60:922-929.
132. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, Mazer CD, Jaber BL. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010;5:1373-1379.
133. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. *Advances in chronic kidney disease* 2008;15:308-313.
134. Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2012;16:R200.
135. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, Polanco N, Ocampo C, Nalesso F, Piccinni P, Ronco C. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007;2:418-425.
136. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioperative medicine* 2012;1:6.
137. American Society of N. American Society of Nephrology Renal Research Report. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005;16:1886-1903.
138. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, Han WK, Parikh CR. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011;6:2740-2749.
139. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012;23:13-21.
140. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD,

Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1752-1761.

141. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:246-255.
142. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney international* 2008;73:1008-1016.
143. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal* 2010;31:703-711.
144. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive care medicine* 2010;36:1333-1340.
145. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010;139:1101-1106.
146. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2009;54:1012-1024.
147. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *The Journal of biological chemistry* 1993;268:10425-10432.
148. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005;123:1293-1305.
149. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS letters* 2005;579:773-777.
150. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23.
151. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1995;55:125-131.
152. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *The Histochemical journal* 1999;31:433-441.

153. Carlson M, Raab Y, Seveus L, Xu S, Hallgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002;50:501-506.
154. Sangfelt P, Carlson M, Thorn M, Xu S, Loof L, Raab Y. Local release of human neutrophil lipocalin (HNL), IL-8, and TNF-alpha is decreased as response to topical prednisolone treatment in distal ulcerative colitis and proctitis. *Digestive diseases and sciences* 2002;47:2064-2069.
155. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003;14:2534-2543.
156. Missiaglia E, Blaveri E, Terris B, Wang YH, Costello E, Neoptolemos JP, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR. Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2004;112:100-112.
157. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
158. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2008;108:389-397.
159. Devarajan P. Proteomics for the investigation of acute kidney injury. *Contributions to nephrology* 2008;160:1-16.
160. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *The Journal of Immunology* 2003;171:6630-6639.
161. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomarkers in medicine* 2010;4:265-280.
162. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Steven Potter S. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Molecular genetics and metabolism* 2003;80:365-376.
163. Yuen PS, Jo SK, Holly MK, Hu X, Star RA. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiological genomics* 2006;25:375-386.
164. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007;18:407-413.
165. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International urology and nephrology* 2010;42:141-150.
166. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:610-621.
167. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

(NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012;50:1505-1517.

168. Lippi G, Aloe R, Storelli A, Cervellin G, Trenti T. Evaluation of NGAL Test, a fully-automated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) immunoassay on Beckman Coulter AU 5822. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2012;50:1581-1584.
169. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, Frei U, Dragun D, Haase M. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009;24:3349-3354.
170. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008;3:665-673.
171. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, Jiaqi Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clinical practice* 2008;108:c176-181.
172. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, Portugaller RH, Quehenberger F, Truschnig-Wilders M, Zweiker R, Stiegler P, Brodmann M, Weinhandl K, Horina JH. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC nephrology* 2011;12:39.
173. Weber CL, Bennett M, Er L, Bennett MT, Levin A. Urinary NGAL levels before and after coronary angiography: a complex story. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011;26:3207-3211.
174. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6:1639-1645.
175. Lee EY, Kim MS, Park Y, Kim HS. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 as predictive biomarkers for delayed graft function after kidney transplantation. *Journal of clinical laboratory analysis* 2012;26:295-301.
176. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2009;47:79-82.
177. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, Guerin R, Jabaudon M, Souweine B, Bazin JE, Sapin V. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *Journal of critical care* 2010;25:176 e171-176.
178. de Geus HR, Woo JG, Wang Y, Devarajan P, Betjes MG, le Noble JL, Bakker J. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Admission to the Intensive Care Unit Accurately Discriminates between Sustained and Transient Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients. *Nephron extra* 2011;1:9-23.

179. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009;54:1012-1024.
180. Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2011;49:339-341.
181. Stejskal D, Karpisek M, Humenanska V, Hanulova Z, Stejskal P, Kusnierova P, Petzel M. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2008;40:381-385.
182. 1P37) UNR. Product Insert. Abbott Diagnostics Division, Longford, Ireland, 2009.
183. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, Nuyts GD, De Broe ME. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1993;8:507-511.
184. Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinical aspects. *American journal of nephrology* 1990;10 Suppl 1:43-51.
185. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003;18:543-551.
186. Walshe CM, Odejayi F, Ng S, Marsh B. Urinary glutathione S-transferase as an early marker for renal dysfunction in patients admitted to intensive care with sepsis. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2009;11:204-209.
187. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006;26:245-253.
188. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2008;12:R96.
189. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney international* 1985;27:928-937.
190. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clinical chemistry* 2013;59:462-465.
191. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13.
192. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal* 2003;24:1-2.
193. Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2003;23:684-687; discussion 687.
194. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal* 2003;24:881-882.

195. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, Chertow GM, Murray PT, Parikh CR, Shaw AD, Go AS, Faubel SG, Kellum JA, Chinchilli VM, Liu KD, Cheung AK, Weisbord SD, Chawla LS, Kaufman JS, Devarajan P, Toto RM, Hsu CY, Greene T, Mehta RL, Stokes JB, Thompson AM, Thompson BT, Westenfelder CS, Tumlin JA, Warnock DG, Shah SV, Xie Y, Duggan EG, Kimmel PL, Star RA. Design of clinical trials in acute kidney injury: report from an NIDDK workshop on trial methodology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2012;7:844-850.
196. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmele T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17:R25.
197. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009;4:873-882.
198. Grenier FC, Ali S, Syed H, Workman R, Martens F, Liao M, Wang Y, Wong PY. Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clinical biochemistry* 2010;43:615-620.
199. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Annals of internal medicine* 2008;148:810-819.
200. R T. Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 1990.
201. Liebetrau C, Dorr O, Baumgarten H, Gaede L, Szardien S, Blumenstein J, Rolf A, Mollmann H, Hamm C, Walther T, Nef H, Weber M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2013.
202. Vives M, Lockwood G, Punjabi PP, Krahne D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2012;116:490-491; author reply 491-492.
203. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010;5:2154-2165.
204. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2009;53:261-266.
205. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52:425-433.
206. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2011;22:1748-1757.

207. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22:1748-1757.
208. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:2154-2165.
209. Legrand M, Collet C, Gayat E, Henao J, Giraudeau V, Mateo J, Launay JM, Payen D. Accuracy of urine NGAL commercial assays in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2013;39:541-542.
210. Cai L, Borowiec J, Xu S, Han W, Venge P. Assays of urine levels of HNL/NGAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances. *Clinica Chimica Acta* 2009;403:121-125.
211. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, Eastwood GM, Young H, Peck L, Venge P, Bellomo R. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive care medicine* 2013;39:1714-1724.
212. Martensson J, Xu S, Bell M, Martling CR, Venge P. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clinica Chimica Acta* 2012;413:1661-1667.
213. Menasche P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2001;72:S2260-2265; discussion S2265-2266, S2267-2270.
214. Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1997;11:367-375.
215. Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, Roushandeh AM, Ebishima S, Abe S, Ohkubo Y, Fukumoto M. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions. *Journal of radiation research* 2007;48:39-44.
216. Hecht-Dolnik M, Barkan H, Taharka A, Loftus J. Hetastarch increases the risk of bleeding complications in patients after off-pump coronary bypass surgery: a randomized clinical trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;138:703-711.
217. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:390.
218. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, Endre ZH. Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23:322-333.tt

11. ANEXOS

Anexo 1. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio observacional:

TÍTULO: NGAL como marcador precoz de Fracaso Renal Agudo en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Estudio observacional.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-NGL-2011-04	NO PROCEDE	Versión 1	11/039 (OBS)
Hoja de información al participante, versión 1			

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por la Dra. M. García como investigadora principal.

Lo que firmo en Barcelona, a 9 de Marzo de 2011.


FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez



TÍTULO: NGAL como marcador precoz de Fracaso Renal Agudo en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Estudio observacional.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IBSP-NGL-2011-04	NO PROCEDE	Versión 1	11/039 (OBS)
Hoja de información al participante, versión 1			

Dña. **MILAGROS ALONSO MARTÍNEZ**, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU DE BARCELONA,

HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día 8 de Marzo de 2011, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tanto en composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC.
- 4º La composición del CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es el siguiente:

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica

Secretaria:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Bioética y Derecho. Comité de Ética Asistencial.

Vocales:

Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.
Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.
Dra. Salut Brunet Mauri. Médico. Especialista en Hematología Clínica.
Dr. Josep Corbella Duch. Doctor en Derecho. Comité de Ética Asistencial.
Dr. José A. García García. Médico. Servicio de Atención al Usuario.
Sr. Antoni García Miravet. Diplomado en Enfermería.
Dr. Xavier León Vintró. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.
Dr. Jordi Mancebo Cortés. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.
Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Dr. Gerard Urrútia Cuchí. Médico. Especialista en Epidemiología.
Sra. Isabel Carbonell Sebarroja. Persona ajena a les profesions sanitàries y a la Institución.

Barcelona, a 9 de Marzo de 2011.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA


Dra. Milagros Alonso Martínez

Anexo 2. Documento de conformidad de la dirección del centro



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Salvador Benito Vales, en su calidad de Director Médico de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta del promotor **INSTITUT DE RECERCA HSCSP**, para que sea realizado en este Centro el estudio observacional titulado: **"NGAL como marcador precoz de Fracaso Renal Agudo en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Estudio observacional"**.

CÓDIGO: **IIBSP-NGL-2011-04**

Nº EUDRACT: **NO PROCEDE**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Dra. Mercedes García / S. Anestesiología.**

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio observacional.

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 4 de Mayo de 2011.

 FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA
DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
DIRECCIÓ MÈDICA

Anexo 3. Hoja de información al paciente



NGAL como marcador precoz de FRA

Promotor: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: NGAL como marcador precoz de Fracaso Renal Agudo en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Estudio observacional

CÓDIGO DEL PROMOTOR: IIBSP-NGL-2011-08

PROMOTOR: Institut de Recerca de l' Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau/ Sant Antoni Maria Claret, 167; 08025 Barcelona; Tel: 93 553 78 69

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mercedes García Álvarez, médico adjunta del Servicio de Anestesiología y Reanimación.

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional que pretende analizar las ventajas de un nuevo marcador (NGAL) de Fracaso Renal Agudo, para ello, utilizaremos los sobrantes de las muestras de sangre/orina que se le extraigan para las analíticas de control que se hacen de rutina en todos los pacientes postoperados. Con dicha muestras analizaremos el valor de NGAL y veremos su utilidad diagnóstica y pronóstica. No conlleva ningún riesgo para el paciente.

Incluiremos en este estudio todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el período de un año.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Anexo 4. Consentimiento informado



NGAL como marcador precoz de FRA

Promotor: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: IIBSP-NGL-2011-04

Investigadores responsables: Mercedes García, Antoni Betbesé

Don/Doña:

con DNI:

en calidad de:

- el propio paciente
- familiar responsable
- tutor

Declaro haber sido informado por el equipo sanitario que me atiende de que la extracción(es) sanguínea(s) y urinaria (s) de la(s) que seré objeto tiene(n) como objetivo la investigación biomédica en el área de las enfermedades cardiorenales.

He comprendido las explicaciones que he recibido y he podido formular las preguntas que me han parecido pertinentes, a las que he recibido explicaciones comprensibles. Los investigadores responsables garantizan la confidencialidad de mis datos personales.

Los datos objeto de la investigación pueden ser compartidos con otros profesionales para su estudio y aplicación al diagnóstico y terapéutica de otros pacientes. No obstante, mi identidad será preservada y sólo conocida por los facultativos que me atienden.

He sido informado que mi negativa a someterme a las extracciones sanguíneas solicitadas no modificará la actitud terapéutica ni la atención que recibiré del equipo asistencial hacia mi persona. Se me ha informado que mi aceptación a la solicitud tampoco variará la actitud terapéutica o atención que recibiré.

Por ello, autorizo a los investigadores responsables para la utilización de mis datos clínicos y de los datos bioquímicos derivados del análisis de la muestra sanguínea con fines de investigación, excluyendo cualquier dato relacionado con análisis genéticos. Igualmente autorizo la conservación de los sobrantes de la muestra para futuras investigaciones sobre las enfermedades cardiorenales.

Manifiesto mi aprobación con la firma del presente consentimiento informado

Firmado:

Barcelona, a de de 2011

Anexo 5. Hoja de recogida de datos

Caso nº: Nuevo caso

inicio
EuroScore
Otros AP
intraOp
Postop
Complicaciones

NHC:

Edad: Sexo: 0 Hombre 1 Mujer 9 9
 Peso: kg Talla: cm IMC: kg/m²

Fecha nacimiento:

Fecha ingreso hospital:

Fecha IQ:

Fecha ingreso Críticos:

Tipo IQ:

- 1 Valvular
- 2 Coronario
- 3 Combinada
- 4 Aorta
- 5 TC
- 6 Otros
- 9

CEC:

- 0 NO
- 1 Sí
- 2 MECC
- 9

Raza:

- 0 Blanca
- 1 Negra
- 2 Otras
- 9

DX:

IQ:

A) VARIABLES PREOPERATORIAS: EuroSCORE 2:

1. EUROSCORE: Euroscore logístico: Euroscore aditivo: Riesgo Quirúrgico:

a) Factores paciente: **b) Factores cardíacos:** **c) Factores quirúrgicos:**

Enf Pulmonar Crónica: 0 1 9

Arteriopatía extracardiaca: 0 1 9

Disfunción neurológica: 0 1 9

Creatinina preIQ (umol/L):

Endocarditis activa: 0 1 9

Situación crítica pre-IQ: 0 1 9

Reintervención: 0 1 9

Angor inestable: 0 1 9

IAM reciente (< 90 días): 0 1 9

PAP (mmHg):

FE (%):

Cirugía emergente: 0 1 9

Cx sobre Aorta torácica: 0 1 9

Cirugía diferente a Bypass: 0 1 9

Ruptura septal post-IAM: 0 1 9

Para CALCULAR el EUROSCORE marca el cuadro de verificación

2. OTROS ANTECEDENTES:

DM: 0 NO 1 ADO 2 INSULINA 3 ADO + INSULINA 9

Fumador: 0 1 9

HTA: 0 1 9

Tto IECA/ARA2: 0 1 9

Tto diuréticos: 0 1 9

Tto estatinas: 0 1 9

Tto AINES 7 d pre-IQ: 0 1 9

Hepatopatía avanzada (Child C): 0 1 9

NYHA clasificación pre-IQ: 0 1 2 3 4 9

FA pre-IQ: 0 1 9

BCPIAo pre-IQ: 0 1 9

Shock cardiogénico (pre-IQ): 0 1 9

Insuf. Renal Crónica (dx pre-IQ): 0 1 9

Dialisis pre-IQ: 0 1 9

Cateterismo reciente (< 7 días): 0 1 9

Hb basal (g/dL):

Hto basal:

Prot T basal:

Urea pre-IQ:

Creatinina pre-IQ:

FG (MDRD) pre-IQ:

FG (CKD-EPI) pre-IQ:

B) VARIABLES INTRAOPERATORIAS:

Tº CEC (min): 0 = NO CEC

Tº CI Aorta (min): 0 = NO CEC

Ácido TNX: 0 1 9

Tº nasof min en CEC/IQ:

Hto mínimo en CEC/IQ:

Hemoglobinuria: 0 1 9

Diuresis (ml) total: Diuresis en CEC/MECC:

Transfusión CH (nº CH): 0 = NO TRANSFUSION

Episodios de HipoTA: 0 1 9

PAM < 60 mmHg prolongada con necesidad F vasoactivos (bolus repetidos de NA +/- BIC de NA)

Desconexión CEC

- 0 sin drogas
- 1 DBT dosis bajas (<8 ug/Kg/min)
- 2 DBT dosis altas (>8 ug/Kg/min)+/- otro inotrópico +/- BCPIA
- 9

Anexo 6. EuroSCORE

4.1 Variables incluidas

a) Relacionadas con el paciente:

1. Edad
2. Sexo
3. Creatinina plasmática > 200 µmol/L
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que requiera tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides.
5. Arteriopatía extracardiaca: una o más de las siguientes:
 - Claudicación de miembros inferiores
 - Oclusión carotidea o estenosis > 50%
 - Cirugía vascular previa o prevista sobre aorta, carótida o arterias periféricas (aortoiliaca, femoropoplítea)
6. Disfunción neurológica: Daño neurológico que afecte severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana.
7. Cirugía cardíaca previa: cirugía cardíaca que haya requerido apertura del pericardio.
8. Endocarditis activa: el paciente está en tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía.
9. Situación crítica preoperatoria: una o más de las siguientes:
 - Taquicardia ventricular/FV o muerte súbita recuperada
 - Masaje cardíaco preoperatorio
 - Ventilación mecánica previa a la anestesia
 - Inotrópicos preoperatorios
 - Balón de contrapulsación preoperatorio (BCPIAo)
 - Disfunción renal agudo preoperatoria (oliguria/anuria < 10 ml/h)

b) Relacionadas con los antecedentes cardiológicos:

10. Angina inestable: angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano.
11. IAM reciente: IAM previo en los últimos 90 días
12. Fracción eyección ventrículo izquierdo.
13. Presión arterial pulmonar sistólica

c) Relacionadas con la cirugía:

14. Cirugía emergente: cirugía realizada antes del primer día de trabajo
15. Cirugía diferente a bypass
16. Cirugía sobre aorta torácica
17. Ruptura septal ventricular.

4.2 Factores de riesgo del EuroSCORE con sus pesos y coeficientes beta

Variable	Peso aditivo	Coefficiente β
Edad	1 por cada 5 años > 60	0,0666354
Sexo femenino	1	0,3304052
Creatinina sérica > 200 μmol/ L	2	0,6521653
Arteriopatía extracardiaca	2	0,6558917
EPOC	1	0,4931341
Disfunción neurológica	2	0,841626
Intervención cardiaca previa	3	1,002625
Endocarditis activa	3	1,101265
Estadio preoperatorio critico	3	0,9058132
Angina inestable	2	0,5677075
FEVI < 30%	3	1,094443
FEVI 30%-50%	1	0,4191643
Infarto de miocardio reciente	2	0,5460218
Presión sistólica de la AP > 60 mmHg	2	0,7676924
Intervención urgente	2	0,7127953
Rotura del septo interventricular	4	1,462009
Cx diferente de revascularización coronaria	2	0,5420364
Cx sobre la aorta torácica	3	1,159787

AP: arteria pulmonal; *EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *FEVI*: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; *Cx*: cirugía

12. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



12.1 BECA BAE (AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS EN EL EXTRANJERO) DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III: BA 12/00118

Objetivo: Investigación sobre el diagnóstico y tratamiento de la Disfunción Renal Aguda (DRA) en el paciente crítico. Colaboración internacional en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral

Centro: Unidad de Investigación de la Unidad de Cuidados Intensivos del Austin Hospital, Melbourne, Australia

Supervisor: **Profesor Rinaldo Bellomo**, Director del Centro de Investigación en Cuidados Intensivos de Australia y New Zeland y Jefe de la Unidad de Investigación de la UCI del Austin Hospital (Melbourne, Australia). Destaca por ser un experto en el área de la Disfunción Renal Aguda y nuevos biomarcadores, y es además, reconocido a nivel internacional por su extenso curriculum y por las numerosas publicaciones científicas en las que ha participado, entre ellas varias sobre NGAL.

Periodo de estancia: 1 de Diciembre 2012 hasta el 31 de Enero 2014

C) VARIABLES POSTOPERATORIAS: Creatinina preIQ (umol/L):

Creatinina (umol/L)	FG (MDRD4-IDMS) ml.min.1,73m ²	FG (CKD-EPI) ml.min.1,73m ²
Postop Inmediato	Postop Inmediato	Postop Inmediato
Día 1 post-IQ	Día 1 post-IQ	Día 1 post-IQ
Día 2 post -IQ	Día 2 post-IQ	Día 2 post-IQ
Día 3 post -IQ	Día 3 post -IQ	Día 3 post -IQ
Día 4 - 7 post-IQ (peor)	Día 4 -7 post-IQ	Día 4 - 7 post-IQ

Clasificación RIFLE:

Postop Inmediato R I F L E 0

Día 1 post-IQ R I F L E 0

Día 2 post-IQ R I F L E 0

Día 3 post -IQ R I F L E 0

Día 4 - 7 post-IQ (peor) R I F L E 0

Peor RIFLE (7 días postop) R I F L E 0

Si HDFVVC: no anotar RIFLE, sólo último RIFLE pre-inicio diálisis

Clasificación AKIN:

Postop Inmediato

Día 1 post-IQ

Día 2 post-IQ

NGAL SANGRE:

Pre-IQ

Post-IQ

Día 1 post-IQ

Día 2 post-IQ

NGAL ORINA:

Pre-IQ

Post-IQ

Día 1 post-IQ

Día 2 post-IQ

D) COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:

Síndrome vasodilatación post-CEC 0 1 9

Síndrome bajo GC 0 1 9

Shock cardiológico grave 0 1 9

Fármacos vasoconstrictores en el postop: 0 sin drogas
 1 NA < 6 = 0,3 ug/Kg/min
 2 NA > 0,3 ug/Kg/min
 9

Fármacos inotrópicos en el postop: 0 sin drogas
 1 DBT a dosis bajas (< 8 ug/Kg/min)
 2 DBT a dosis altas (> 8 ug/Kg/min) +/- otro inotropo +/- BCPIA
 9

Cateterismo urgente en el postop 0 1 9

Sangrado masivo en el postop 0 1 9

Reintervención por sangrado 0 1 9

FA DEBUT 0 1 9

SIRS 0 1 9

Sepsis 0 1 9

Sepsis Grave 0 1 9

Shock séptico 0 1 9

T° ventilación mecánica (h)

Re- IOT 0 1 9

Peor Hb mg/dl (72h)

Peor Hto (72h)

Peor ProtT (72h)

n° CH tx primeras 72h

0 = NO TRANSFUSION

D.1 COMPLICACIONES RENALES: AKI: 0 1 9

Diuresis < 0,5 ml/Kg/h: 0 no
 1 > 6 = 6 horas
 2 > 6 = 12 horas
 9

Administración Furosemida 0 no
 1 bolus
 2 bolus + BIC
 9

Fecha Inicio TCRR

TCRR 28 d post IQ 0 1 9

Manejo oligo-anuria:

1. Volumen +/- diurético 0 1 9

2. Fármacos vasopresores 0 1 9

3. Fármacos inotrópicos 0 1 9

4. TCRR antes 48 h 0 1 9

Indicación TCRR:

1 hipervolemia
 2 urea-creatinina
 3 otras
 4 no TCRR
 9

Recovery renal en Ingreso:

0 no
 1 sí
 2 no procede
 9

E) EVOLUCIÓN:

Fecha alta críticos:

Fecha alta hospital:

Exitus: 0 No
 1 En críticos
 2 En sala
 3 Otros
 9

Fecha exitus:

Exitus antes 28 días: 0 1 9

Causa de exitus:

12.2 PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL 2015: “Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short or Long-term Outcomes in Cardiac Surgery Patients”

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

Mercedes Garcia-Alvarez, MD,^{a,b} Neil J Glassford, MBChB, MRCP,^{a,c} J Antoni Betbese, MD, PhD,^d Jordi Ordoñez MD, PhD,^e Victoria Baños MD,^b Marta Argilaga MD,^b Alfonso Martínez MD, PhD,^b Satoshi Suzuki MD, PhD,^a Antoine G. Schneider MD,^a Glenn M Eastwood BN, PhD,^a M. Victoria Moral MD,^b Rinaldo Bellomo MD,^{a,c,f}

^aDepartment of Intensive Care Medicine, Austin Hospital, Melbourne, Australia; ^bDepartment of Anesthesiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ^dDepartment of Intensive Care Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^eDepartment of Biochemistry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^fAustralian and New Zealand Intensive Care Research Centre

Corresponding Author:

Mercedes Garcia-Alvarez
Department of Anesthesiology
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Ref.: Ms. No. JCVA-D-15-00046R1

Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short or Long-term Outcomes in Cardiac Surgery Patients

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

Dear Dr. Garcia-Alvarez,

I am pleased to tell you that your work has now been sent to the publisher for publication. You should receive proof in about six weeks. You will be notified by e-mail when your article has been assigned to a particular issue of the Journal.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Amber Foss
Editorial Office
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia