



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**

EFECTO DE LA ESPIRONOLACTONA SOBRE EL COMPORTAMIENTO
DE BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN LESIÓN RENAL AGUDA
EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER:
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

Dra. Leticia Mirell Tapia Silva
Residente de tercer año de Nefrología INCICH

ASESORA DE TESIS:

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefa del Departamento de Nefrología INCICH



México, D.F Agosto 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefa del Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

II. MARCO TEÓRICO

1. Definición de lesión renal aguda
2. Estratificación de riesgo en pacientes con lesión renal aguda
3. Uso de biomarcadores en diagnóstico de lesión renal aguda
4. Lesión renal aguda en pacientes hospitalizados
5. Lesión renal aguda postcirugía cardiaca
6. Uso de biomarcadores en lesión renal aguda postcirugía cardiaca
7. Papel de la aldosterona en enfermedad renal y cardiovascular
8. Bloqueo de receptor de mineralocorticoides en lesión renal aguda postcirugía cardiaca

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

V. JUSTIFICACIÓN

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo general
2. Objetivos específicos

VII. HIPÓTESIS

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio
2. Población de estudio
3. Criterios de selección
4. Tamaño de la muestra
5. Mediciones
6. Definición de variables
7. Análisis estadístico

IX. RESULTADOS

X. DISCUSIÓN

XI. CONCLUSIONES

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I. INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos y aquellos sometidos a cirugía cardiaca es una complicación seria observada de forma frecuente en pacientes en unidades de terapia intensiva. El tipo de lesión renal aguda más frecuentemente observada es aquella secundaria a la lesión por isquemia-reperusión habiéndose encontrado distintos mediadores fisiopatogénicos de esta.

La aldosterona juega un papel primordial en el desarrollo y progresión de enfermedad renal crónica a través de múltiples mecanismos tales como la fibrosis, estrés oxidativo, disfunción endotelial e inflamación. Aunado a esto, la aldosterona actúa como vasoconstrictor potente principalmente a nivel de la vasculatura renal, identificándola como un mediador importante de daño en la isquemia renal.

Diversos estudios en modelos animales señalan al bloqueo de receptor de mineralocorticoide con espironolactona como potencial estrategia de intervención en la prevención de lesión renal aguda cuyo mecanismo de daño es la isquemia-reperusión.

Recientemente en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se llevó a cabo un estudio para determinar el efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona sobre la incidencia de lesión renal aguda postcirugía cardiaca. Entre los datos más relevantes, se encontró una tendencia a menor necesidad de terapia de sustitución renal y una reducción significativa en los días de estancia hospitalaria en terapia intensiva en el grupo de pacientes que recibieron este medicamento en comparación con los pacientes que no lo recibieron.

Lo anterior hace suponer que si bien existe un beneficio clínico de la espironolactona sobre la lesión renal aguda que ocurre posterior a cirugía cardiaca, también puede verse reflejado un efecto protector a nivel bioquímico a través del comportamiento de biomarcadores urinarios de lesión renal aguda.

En las últimas décadas, se ha logrado un progreso significativo en la identificación y validación de nuevos biomarcadores con funciones biológicas de importancia en la patogénesis de la lesión renal aguda. Entre los biomarcadores reconocidos actualmente se encuentran aquellos funcionales, aquellos que son enzimas tubulares y finalmente existen otros que son proteínas reguladas al alza cuando existe lesión renal aguda.

La microalbuminuria se reconoce como una herramienta diagnóstica de bajo costo crítica en el desarrollo y progresión de enfermedad renal ya que es un indicador de que existe

alteración en la función y estructura glomerular aunque también puede alterarse cuando existe lesión tubular. Como biomarcador ha demostrado ser un predictor de desarrollo de lesión renal aguda en población pediátrica sometida a cirugía cardíaca.

La N-acetil-beta-D glucosaminidasa (NAG) es otro biomarcador de lesión tubular renal que se correlaciona con un peor pronóstico en pacientes críticamente enfermos que desarrollan lesión renal aguda.

NGAL es uno de los biomarcadores de daño tubular en respuesta a isquemia mayormente estudiados en lesión renal aguda. Se considera no sólo útil en el diagnóstico temprano o subclínico de AKI, sino también para diferenciar entre distintas causas de lesión renal aguda, en la estratificación de riesgo en pacientes críticamente enfermos y como predictor de desenlaces adversos como días de estancia intrahospitalaria, mortalidad y necesidad de inicio de diálisis en este grupo de pacientes.

Actualmente el uso de biomarcadores de daño renal se considera una de las estrategias más prometedoras en el diagnóstico temprano y pronóstico de lesión renal en pacientes críticos. De acuerdo a lo observado en estudios previos, el efecto protector renal ante el fenómeno de isquemia-reperfusión mediante el bloqueo del receptor de mineralocorticoide puede tener un impacto sobre la prevención, tratamiento y pronóstico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto que tiene el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona sobre el comportamiento de biomarcadores urinarios de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

II. MARCO TEÓRICO

1. Definición de lesión renal aguda.

La lesión renal aguda se define como la pérdida o disminución aguda del funcionamiento renal, con la consecuente retención de urea y de productos nitrogenados, acompañado de una alteración en la regulación del volumen extracelular y electrolitos. Existen diversos tipos de lesión renal aguda que pueden manifestarse desde pequeñas elevaciones de creatinina sérica hasta la insuficiencia renal aguda franca que puede o no ir acompañada de oliguria.

Entre los diversos tipos de lesión renal aguda descritos (isquemia/reperfusión, medio de contraste, sepsis y estados prerrenales), el más frecuentemente observado (hasta en el 45% de los casos) es aquel que se produce tras la isquemia/reperfusión renal y que puede manifestarse desde una elevación mínima de creatinina sérica, hasta la insuficiencia renal aguda franca lo que puede ir o no acompañado de oliguria. Del mismo modo, existen una amplia variedad de respuestas a este tipo de lesión que pueden ir desde la total recuperación de la función renal o la progresión hacia enfermedad renal crónica y muerte [1].

2. Estratificación de riesgo en pacientes con lesión renal aguda.

La ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), fue creada por un grupo de especialistas relacionados con la medicina crítica, para desarrollar lineamientos a partir de medicina basada en evidencia, que pudieran convertirse en guías de práctica clínica para la prevención y tratamiento de la lesión renal aguda [2].

De esta forma se propuso una definición de lesión renal aguda basada en grados de acuerdo a su severidad, los llamados criterios de RIFLE por sus siglas en inglés (Risk, Injury, Failure, Lost of function y End stage); 3 años más tarde se propuso una modificación de estos criterios por la Acute Kidney Injury Network (AKIN) que son lo que se utilizan mayormente en la actualidad [3].

Los criterios RIFLE clasifican la lesión renal aguda en 3 grados (riesgo R, lesión I y falla F) y en 2 grados a la lesión renal aguda que persiste (pérdida L, enfermedad estadio terminal E). Estos criterios se correlacionan con pronóstico, ya que existe un incremento progresivo en la mortalidad de aquellos pacientes clasificados en R, I y F respectivamente [4].

Tabla 1. Criterios de Lesión Renal Aguda (RIFLE).

Categoría	Criterios de CrS o filtrado glomerular	Criterios de volumen urinario
Riesgo	Aumento creatinina x 1.5 o FG disminuido > 25%	< 0.5ml/Kg/hr x 6 horas
Injuria (Lesión)	Aumento creatinina x 2 o FG disminuido > 50%	< 0.5ml/kg/hr x 12 horas
Falla	Aumento creatinina x 3 o FG disminuido > 75%	<0.3ml/Kg/hr por 24 horas o anuria por 12 horas
Pérdida de función	Insuficiencia renal aguda persistente o pérdida completa de función renal por > 4 semanas	
Estadio terminal	Insuficiencia renal en estadio terminal por > 3 meses	

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure-definition, outcome, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004; 8(4): R204-R212.

Tabla 2. Criterios de Lesión Renal Aguda (AKIN).

Estadio	Creatinina sérica	Volumen urinario
1	Aumento de creatinina sérica \geq 0.3mg/dl o aumento \geq al 150-200% (1.5 veces) de la basal.	<0.5ml/Kg/hr por más de 6 horas
2	Aumento de creatinina sérica \geq al 200% a 300% (2 a 3 veces) de la basal.	<0.5ml/Kg/hr por más de 12 horas
3	Aumento de creatinina sérica > 300% (> 3 veces) de la basal o CrS > 4.0mg/dl con un incremento agudo de al menos 0.5mg/dl o necesidad de terapia de sustitución de la función renal	<0.3ml/Kg/hr por 24 horas o anuria por 12 horas

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et. al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11:R31

El riesgo de desarrollar lesión renal aguda se constituye por el efecto acumulativo de factores premórbidos que aumentan la susceptibilidad al daño renal y disminución de la función renal además del tipo y severidad del proceso intercurrente al que se expone el riñón.

Entre los factores de riesgo cuya asociación está descrita al desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes hospitalizados se encuentran la edad mayor a 65 años, presencia de Diabetes Mellitus, falla hepática/cirrosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o tasa de filtrado glomerular estimada $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, albuminuria tanto en enfermedades glomerulares como en pacientes postrasplantados y la desnutrición proteico-calórica. Entre los estresores renales que se asocian al desarrollo de lesión renal aguda los más relevantes son la presencia de choque, sepsis, hipoxemia, depleción de volumen, uso de bomba de circulación extracorpórea, exposición a nefrotóxicos, medio de contraste yodado, ventilación mecánica invasiva y falla multiorgánica [5].

Se han desarrollado numerosas escalas predictoras para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar lesión renal aguda posterior a la exposición a un estresor renal. Los escenarios más comúnmente estudiados son los que implican a la cirugía cardíaca, la exposición a medio de contraste u otras nefroxinas y el paciente críticamente enfermo en el origen de la lesión renal.

3. Uso de biomarcadores en diagnóstico de lesión renal aguda.

El diagnóstico de lesión renal aguda ha recaído durante los últimos 50 años en marcadores de filtración glomerular como la creatinina sérica y el gasto urinario, sin embargo, estos marcadores son poco sensibles y cambian de forma lenta posterior a la lesión renal lo que ocasiona diagnósticos tardíos e inexactos de lesión renal aguda con desenlaces adversos.

Mucho antes de que se presente la lesión celular isquémica existen alteraciones en la microcirculación renal y en la oxigenación tisular que hacen susceptibles a las células epiteliales a la lesión. De forma concomitante durante la lesión renal existen mecanismos autoreguladores renales que son evocados en respuesta a estos insultos y juegan un papel importante en la homeostasis de este órgano. El estado renal previo y la reserva renal efectiva son determinantes importantes para la respuesta autoreguladora que modifica la función renal en respuesta a la lesión. Los biomarcadores permiten identificar la generación, el desarrollo y curso de la lesión renal aguda evaluando el daño a nivel funcional y estructural del riñón.

Los biomarcadores de daño renal han probado ser sensibles y específicos en el diagnóstico y pronóstico de lesión renal aguda en diversos escenarios. Estos biomarcadores son

indicadores bioquímicos de lesión celular temprana que pueden ser medidos al liberarse de las células dañadas hacia el plasma o la orina.

Un biomarcador se define como un parámetro biológico medible y cuantificable que puede servir como un índice de salud o patología. Un biomarcador de lesión renal aguda ideal debe ser órgano específico, ser capaz de diferenciar entre los diversos subtipos de lesión renal aguda (prerenal, renal y postrenal), determinar la localización así como severidad de la lesión y finalmente permitir una detección temprana de AKI o la utilización de potenciales agentes terapéuticos. De forma adicional estos biomarcadores deben ser de bajo costo, no invasivos, precisos, exactos y rápidos de cuantificar.

Las técnicas de proteómica han identificado distintos marcadores de lesión renal de los cuáles los más relevantes son la lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos (NGAL), la molécula de lesión renal 1 (KIM1), la interleucina 18 (IL-18), la cistatina C (CysC) y la proteína de tipo hepático de unión de ácidos grasos (L-FABP). La CysC y NGAL se incrementan mucho tiempo antes que la creatinina principalmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y aquellos críticamente enfermos [6].

La cistatina C es una proteína de 13.3KDa, compuesta por 122 aminoácidos y que se produce de forma constante en todas las células nucleadas, tiene un papel protector a nivel intracelular como inhibidor de cisteína proteasa y de forma extracelular como un inhibidor de proteinasa lisosomal, se distribuye en espacio extracelular y se excreta por filtración glomerular, tiene una vida media de 1.5hrs. La CysC se reabsorbe en el túbulo proximal a través de endocitosis facilitada por megalina para posteriormente ser catabolizada, por lo que la lesión renal a nivel de túbulo proximal reduce la reabsorción y produce un incremento urinario de este marcador.

El NGAL urinario es una proteína de 22kDa con un enlace covalente a la gelatinasa de los neutrófilos humanos, se expresa a bajas concentraciones en múltiples tejidos humanos como riñón, tráquea, pulmones, estómago y colon. Su expresión es inducida en epitelios dañados.

Posterior a la isquemia renal, el gen de NGAL se regula hacia la alta en múltiples segmentos de la nefrona y la proteína se acumula principalmente a nivel de túbulo proximal donde se colocaliza con células epiteliales en proliferación. Estos hallazgos sugieren que NGAL se expresa en túbulos dañados al inducir reepitelización [7]. Se considera a NGAL como un biomarcador específico, sensible y altamente predictor de LRA posterior a cirugía cardíaca ya que es una de las proteínas mayormente expresadas en el riñón posterior a la lesión por isquemia.

KIM-1 (por sus siglas en inglés kidney injury molecule 1) es una proteína transmembrana originalmente descrita como una molécula de adhesión epitelial celular cuyas concentraciones aumentan en la membrana apical de las células de túbulo proximal posterior a lesión. Esta molécula se considera un biomarcador sensible y específico para identificar lesión renal principalmente de tipo isquémico 24 horas posterior a que esta ocurre, además de que es un predictor pronóstico [8].

IL-18 (interleucina 18) es una citocina proinflamatoria cuya transcripción se induce en túbulo proximal posterior a la lesión renal aguda. En algunos estudios se ha sugerido como biomarcador útil en la diferenciación de necrosis tubular aguda de otros tipos de lesión renal, llegándose a elevar de 4 a 6 horas posterior a someterse a bomba de circulación extracorpórea, y manteniéndose elevado hasta 48 horas posteriores al procedimiento.

LFABP es una proteína cuya función radica en mantener niveles bajos de ácidos grasos libres en el citoplasma. Este biomarcador se eleva en lesión renal aguda secundaria a necrosis tubular aguda, en sepsis, cirugía cardíaca, nefrotoxinas y posterior a la administración de medio de contraste [9].

Otro biomarcador que vale la pena mencionar es la n-acetil-beta-d glucosaminidasa (por sus siglas en inglés NAG) ya que es un marcador que se eleva cuando existe lesión tubular proximal con pérdida de la integridad de los lisosomas, sus niveles elevados se correlacionan con lesión histológica a nivel de túbulo proximal, mientras que la disminución en sus niveles se correlaciona con la reparación celular a este nivel. Se ha descrito también al NAG como predictor de desenlaces adversos en pacientes con lesión renal aguda.

La albuminuria se considera un factor de riesgo importante en el desarrollo de lesión renal aguda en una variedad de escenarios clínicos. Entre los mecanismos que proponen a la albuminuria como biomarcador de la lesión renal se encuentran la alteración de la estructura y función glomerular posterior al daño isquémico o por nefrotoxicidad en AKI lo que a su vez incrementa la filtración de albumina, la lesión tubular proximal que disminuye la reabsorción de albúmina y la inducción de la transcripción del mRNA de gen de albúmina en la corteza renal durante la lesión renal aguda [10].

De forma independiente a la lesión tubular existe una competencia por el transporte mediado por receptores entre la albúmina y otras moléculas de bajo peso molecular que pudiera también participar en el incremento de marcadores urinarios como CysC y NGAL en presencia de albuminuria asociada a daño glomerular [11].

Actualmente se ha recomendado una modificación de los criterios de RIFLE/AKIN para incorporar el uso de biomarcadores de daño renal a la determinación de creatinina sérica, gasto urinario y filtrado glomerular. A partir de esta nueva aproximación, en el escenario clínico adecuado podrá diagnosticarse lesión renal aguda funcional o estructural incluso ante la ausencia de elevación de creatinina o disminución de gasto urinario.

4. Lesión renal aguda en pacientes hospitalizados.

La presencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados es una complicación seria ya que se asocia con mayor mortalidad y aumento en los días de estancia hospitalaria en la unidad de terapia intensiva. Actualmente se conoce que los episodios de AKI incluso aunque sean moderados, tienen impacto en la mortalidad a largo plazo y son un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica.

En cuanto a la mortalidad de la lesión renal aguda esta es variable y depende de la causa y la definición que se utilice para su diagnóstico. El estudio PICARD fue un estudio multicéntrico con una duración de 2 años que incluyó pacientes hospitalizados en terapia intensiva y reportó una mortalidad hospitalaria por necrosis tubular aguda de 2 a 62% [12]. El estudio BEST Kidney fue un estudio prospectivo multicéntrico con un seguimiento de 15 meses el cual incluyó pacientes con lesión renal aguda grave, este estudio reportó una mortalidad hospitalaria del 60% [13].

5. Lesión renal aguda postcirugía cardíaca.

La lesión renal aguda postcirugía cardíaca es el resultado de una interacción compleja entre los factores hemodinámicos, inflamatorios y tóxicos del paciente quirúrgico, que culminan en necrosis tubular. Estos eventos están estrechamente relacionados e influyen en el desenlace renal del paciente.

Los criterios de RIFLE y AKIN identifican y clasifican el 31.6% de los pacientes postoperados de cirugía cardíaca que presentan lesión renal aguda [14], sin embargo, estimar la incidencia de este padecimiento es difícil debido a diversas definiciones utilizadas en diferentes estudios. La incidencia de AKI posterior a cirugía cardíaca también varía de acuerdo a la severidad de la disfunción cardíaca o renal previa y al tipo de cirugía cardíaca realizado; se ha identificado a la cirugía de recambio valvular como la que conlleva mayor riesgo de complicaciones renales [15]. La lesión renal aguda postcirugía cardíaca se considera una complicación frecuente y se reconoce como un factor predictor independiente de morbilidad en pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva [16].

Factores de riesgo preoperatorios asociados a lesión renal aguda en cirugía cardíaca:

El periodo preoperatorio es crítico en el paciente, ya que existen eventos hemodinámicos, nefrotóxicos e inflamatorios que pueden provocar daño renal sin que se refleje esto en una disminución de la tasa de filtrado glomerular.

Los factores de riesgo asociados a lesión renal aguda en cirugía cardíaca incluyen el género femenino, una FEVI preoperatoria baja, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, enfermedad vascular periférica, uso preoperatorio de balón de contrapulsación aórtica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía urgente y nivel elevado de creatinina previo a la cirugía cardíaca. Esto último con un poder predictivo para requerimiento de terapia de reemplazo de la función renal del 10 al 20% en los pacientes con valores de creatinina basal de 2-4mg/dl. En pacientes con creatinina sérica arriba de 4mg/dl el riesgo de requerir diálisis puede incrementarse hasta el 25 al 80%.

El uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos generan mayor daño renal en el preoperatorio al alterar el flujo sanguíneo renal en pacientes con lesión renal aguda prerrenal. Estados de hipotensión arterial en el preoperatorios pueden ocasionar lesión endotelial, lo que causa a su vez liberación de sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico y vasoconstrictoras como endotelina, catecolaminas y angiotensina II [17]. Estos eventos en conjunto favorecen a la lesión tubular y a la isquemia [18].

Pacientes con poca reserva renal tienen mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda más grave ya que presentan una menor concentración de PaO₂ en la médula renal y son más susceptibles a las lesiones isquémicas o nefrotóxicas.

Factores de riesgo transoperatorios asociados a lesión renal aguda en cirugía cardíaca:

Dentro de los factores transoperatorios implicados en la aparición de lesión renal aguda secundaria a cirugía cardíaca se encuentran el tiempo de pinzamiento aórtico, el tiempo de bomba de circulación extracorpórea, el flujo del bypass hipotérmico y eutérmico, la cirugía de revascularización con bomba y el cambio valvular [19].

La bomba de circulación extracorpórea (CEC) altera el tono vascular y expone al riñón a una menor tensión de oxígeno, reduciendo por lo tanto la perfusión renal efectiva hasta en un 30%, contribuyendo a la lesión por isquemia-reperfusión. La CEC provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por la lesión isquemia-reperfusión, endotoxemia, y liberación de citocinas inflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8 y TNF-alfa). Los neutrófilos son activados junto con el endotelio con la subsecuente liberación de proteasas y citocinas lo cual favorece a una mayor activación plaquetaria. El uso posoperatorio de agentes vasoactivos, la inestabilidad hemodinámica, el uso de medicamentos nefrotóxicos, depleción de volumen y sepsis perpetúan el daño renal [20].

La hemólisis y la hemodilución también se encuentran implicadas como factores de riesgo asociados a lesión renal aguda durante la cirugía cardíaca.

Factores de riesgo postoperatorios asociados a lesión renal aguda en cirugía cardíaca:

Los factores posoperatorios que tradicionalmente se observan en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva también son relevantes en el pronóstico de la función renal como son el uso de fármacos vasoactivos, la estabilidad hemodinámica, el uso de nefrotóxicos y la sepsis. El uso de inotrópicos y de balón de contrapulsación aórtica incrementan de forma importante la posibilidad de desarrollar lesión renal aguda.

Tratamiento en lesión renal aguda postcirugía cardíaca:

El manejo de la lesión renal aguda postcirugía cardíaca se centra en medidas preventivas al identificar al paciente de alto riesgo y brindarle una adecuada hidratación, mantener la presión arterial, evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos, administrar diuréticos en caso de sobrecarga hídrica, modificación de las técnicas quirúrgicas y el inicio temprano de terapia de sustitución de la función renal [21].

El inicio de terapia de sustitución de función renal en pacientes con lesión renal aguda postcirugía cardíaca tiene una incidencia del 1 al 4% y en ocasiones esto puede incrementarse hasta el 10% en pacientes con algún grado de enfermedad renal crónica sin requerimiento dialítico previo a la cirugía [22]. En caso de que se presente recuperación de la función renal, existe una disminución aproximada del 20% del filtrado glomerular respecto al basal previo a la cirugía cardíaca [23].

En cuanto al tratamiento farmacológico, hasta la fecha no existen medicamentos efectivos para la prevención y tratamiento de la lesión renal aguda postcirugía cardíaca. Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos con diferentes medicamentos obteniendo datos inconsistentes. Una de las posibles explicaciones por el fracaso en el manejo farmacológico de la lesión renal aguda postcirugía cardíaca es debido a la fisiopatología tan compleja que tiene ya que se involucran múltiples vías que no pueden corregirse mediante una sola intervención. En algunos ensayos clínicos los pacientes estudiados fueron de riesgo bajo para lesión renal aguda postcirugía cardíaca enmascarando los efectos benéficos del tratamiento farmacológico en estudio. Otra explicación por la falta de respuesta clínica al manejo preventivo en lesión renal aguda postcirugía cardíaca está dada por la disociación que existe entre los modelos experimentales de lesión renal aguda en animales y la isquemia renal en los humanos.

Moguel y colaboradores realizaron un estudio prospectivo, longitudinal y observacional para definir la incidencia de lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca y los factores

de riesgo asociados a ella en pacientes postoperados de cirugía cardíaca sometidos a bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez [24].

Se incluyeron pacientes adultos que fueran sometidos a cirugía cardíaca, fueron excluidos aquellos pacientes que de forma previa presentaron enfermedad renal crónica con terapia de sustitución de la función renal o lesión renal aguda 24 horas previas a la cirugía, o que hubieran recibido medio de contraste yodado en dosis mayor de 5ml/kg por cada mg/dl de creatinina sérica en las 72hrs previas a la cirugía. Se eliminaron pacientes en quienes por cuestiones técnicas o logísticas no se obtuvieron muestras urinarias iniciales, pacientes que fallecieron a las 24hrs de la cirugía y pacientes que requirieron administración de medio de contraste o nueva intervención quirúrgica a la semana del evento quirúrgico inicial.

Posterior a la aplicación de criterios de inclusión y eliminación se analizaron 164 pacientes los cuáles fueron clasificados en 3 grados de acuerdo a la severidad de la lesión renal aguda propuesta por los criterios AKIN. En cuanto a las características basales de la población estudiada se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes que presentaron lesión renal aguda AKI 3 ($p=0.018$) y el valor de creatinina basal ($>1\text{mg/dl}$) en pacientes que presentaron AKI 3 ($p<0.001$), sin embargo, no fue posible determinar un valor predictivo de creatinina sérica que se asociara a lesión renal aguda en estos pacientes. Se encontró un nivel prequirúrgico mayor de ácido úrico ($>7\text{mg/dl}$) en pacientes con lesión renal aguda AKI 3 que requirieron terapia de reemplazo renal ($p=0.10$) así como un menor nivel de albúmina ($<4\text{mg/dl}$) sérica ($p=0.010$).

En cuanto a los días de estancia hospitalaria y la mortalidad en la unidad de terapia intensiva se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron AKI 3 a comparación de los otros grupos ($p<0.001$).

En este estudio se reportó una incidencia de lesión renal aguda (por criterio de creatinina sérica) en pacientes postoperados de cirugía cardíaca de 17%, y un requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal en 6% de los casos. En los pacientes a quienes se les inició terapia de reemplazo de la función renal se identificó que el 70% de ellos habían sido sometidos a cirugía de cambio valvular, mientras que el 30% había sido sometido a cirugía de revascularización coronaria. Se encontró una mortalidad de 6% en la población. En este estudio no se asociaron variables transoperatorias al desarrollo de lesión renal aguda.

6. Uso de biomarcadores en lesión renal aguda postcirugía cardíaca.

Los biomarcadores ayudan a identificar y estratificar el riesgo en pacientes con lesión renal aguda postcirugía cardíaca, sobretodo en cuanto a riesgo de progresión y mal pronóstico.

La elevación de NGAL tanto urinario como plasmático en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ha demostrado predisponer a los pacientes a la necesidad de inicio de terapia sustitutiva de la función renal, mayor tiempo de estancia hospitalaria y aumento en la mortalidad, incluso en ausencia de elevaciones significativas de creatinina [25].

El estudio TRIBE-AKI (por sus siglas en inglés Translational Research Involving Biomarkers and Endpoints) evaluó 1,219 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca y reportó que los niveles de IL-18 urinario y NGAL urinario y plasmático se elevaban a las 6 horas posteriores a la cirugía. Se encontró que niveles de IL-18 urinarios $>60\text{pg/ml}$ y de NGAL plasmático $>293\text{ng/ml}$ aumentan el entre 6.8 y 5 veces el riesgo respectivamente, de presentar lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca. Este mismo grupo de investigadores evaluó a 311 paciente pediátricos sometidos a cirugía cardíaca utilizando los mismos biomarcadores; encontrando que estos se elevan dentro del mismo intervalo de tiempo antes mencionado. La elevación urinaria tanto de NGAL como de IL-18 se asociaron de forma independiente a mayores días de estancia hospitalaria y en unidad de terapia intensiva, mayor riesgo de mortalidad y de requerimiento de terapia de sustitución de la función renal. En este mismo estudio también se encontró que niveles de albuminuria y proteinuria medida por tira reactiva a las 6 horas de la cirugía cardíaca se correlacionaban con el desarrollo de lesión renal aguda [26].

En un estudio realizado en niños postoperados de cirugía cardíaca y que desarrollaron lesión renal aguda se encontró que concentraciones de NGAL urinario aumentaron dramáticamente a las 2 horas posteriores a la bomba de circulación extracorpórea mientras que se observó un aumento en la creatinina hasta los 3 días posteriores al procedimiento. En este estudio se encontró una correlación entre lesión renal aguda y los niveles urinarios y séricos de NGAL, en el análisis multivariado los niveles urinarios de NGAL 2 horas posterior al CEC eran el factor independiente de mayor peso para predecir lesión renal aguda ($r: 0.76$, $p < 0.0001$) con un valor de corte de 50mcg , especificidad de 98%, sensibilidad de 100% [7].

De acuerdo al estudio de Huang et. al., se encontró que la presencia de albuminuria (definida como leve o severa por tira reactiva) estaba asociada con un aumento en el riesgo de presentar tanto lesión renal aguda postquirúrgica así como requerimiento de terapia de reemplazo renal durante el postoperatorio. Otros estudios han demostrado que la presencia de proteinuria basal está asociada con un aumento en el riesgo de presentar lesión renal aguda en un futuro [27].

Molnar y colaboradores en un estudio que incluyó 1198 pacientes demostraron que los niveles de albuminuria en las primeras 6 horas postquirúrgicas aumentan el riesgo de presentar lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca [28].

Los factores hemodinámicos, inflamatorios, y la liberación de hierro a la circulación durante la cirugía cardíaca y que contribuye a la oxidación de especies reactivas de oxígeno en el perioperatorio, son los principales determinantes de la lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca.

NGAL, LFABP y alfa 1 microglobulina predicen el desarrollo de lesión renal aguda postcirugía cardíaca mientras que isoformas de hepcidina se han descrito como protectoras hacia esta lesión. Los marcadores antes citados están implicados en el metabolismo de hierro. NGAL participa en el transporte local de hierro, LFABP y alfa 1 microglobulina funcionan como proteínas de alta afinidad a proteínas fijadoras de grupo heme en diferentes especies, mientras que hepcidina es clave en el secuestro de hierro y cuando se elevan sus concentraciones urinarias es protectora para la lesión renal asociada a cirugía cardíaca. Las especies reactivas de oxígeno relacionadas al metabolismo de hierro que median la lesión renal aguda parecieran ser la conexión entre los distintos biomarcadores en cirugía cardíaca [29].

En un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por López-Giacoman y colaboradores se estudiaron 347 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con una incidencia de lesión renal aguda (por criterio de uresis y creatinina) a las 96 horas posteriores a cirugía cardíaca del 41% (de estos pacientes el 16% presentaron lesión renal aguda AKI 3), se encontró que los cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal (creatinuria, uresis y albuminuria) durante el periodo posoperatorio son útiles como herramienta para predecir la lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva [30].

7. Papel de la aldosterona en enfermedad cardiovascular y renal.

Sin importar su etiología, la lesión renal aguda se induce por isquemia renal, que a su vez promueve la activación del sistema renina angiotensina aldosterona [31].

La aldosterona es una hormona con función mineralocorticoide sintetizada por las células de la zona glomerulosa de la corteza adrenal. Tradicionalmente se conoce que regula el equilibrio del líquido extracelular al promover la retención de sodio y la excreción de potasio a nivel del túbulo colector; sin embargo, también tiene efectos sobre la respuesta inflamatoria en las células endoteliales, vasculares y cardíacas al encontrarse receptores para los mineralocorticoides a este nivel. Tanto resultados obtenidos en estudios clínicos como en modelos animales demuestran que la aldosterona tiene un efecto hipertrófico,

protrombótico y profibrótico en órganos como el corazón y el riñón, y que los bloqueadores del receptor de mineralocorticoides disminuyen estos efectos deletéreos. Existen otros datos que implican a la aldosterona en el proceso de inflamación y remodelación de la pared vascular [32].

A nivel renal, el hiperaldosteronismo provoca vasoconstricción por diversos mecanismos, entre ellos se ha descrito el aumento en el activador de plasminógeno-1 (PAI-1), aumento del TGF-beta, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico en el músculo liso vascular y el aumento de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina en el músculo liso. La aldosterona promueve la proliferación de células musculares lisas, la actividad de NADPH oxidasa, provoca disfunción y aumento en las moléculas de adhesión en el endotelio así como adhesión leucocitaria e inflamación.

En los procedimientos cardiacos se exagera el hiperaldosteronismo como respuesta metabólica al trauma, generándose mayor vasoconstricción intrarrenal. Este efecto también se acentúa por la liberación de diversos agentes (angiotensina II, endotelina I, adenosina, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y D4) como respuesta a la disminución en la presión de perfusión renal por el procedimiento.

Existen datos experimentales que muestran que el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona previene la lesión renal inducida por isquemia-reperfusión [33].

La espironolactona es un medicamento cuyo uso habitual en la medicina incluye el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, en pacientes con ascitis, en hipokalemia y en hiperaldosteronismo primario por mencionar algunos. Se considera un medicamento seguro y ampliamente estudiado en diferentes escenarios clínicos con adecuada tolerancia y pocos efectos adversos.

8. Bloqueo de receptor de mineralocorticoides en lesión renal aguda postcirugía cardiaca.

La aldosterona juega un papel importante en el inicio y la progresión de la lesión renal secundaria a necrosis tubular aguda gracias a su efecto vasoconstrictor. Experimentos en modelos animales señalan a la aldosterona como mediador crucial en el desarrollo y progresión de lesión renal por isquemia-reperfusión.

Gamba y colaboradores evaluaron en estudios experimentales el efecto de el bloqueo del receptor de mineralocorticoide con espironolactona por 1, 2, o 3 días previos a la isquemia renal en ratas Wistar machos expuestas a isquemia renal bilateral por 20 minutos seguidas de 24 hrs de reperfusión. La administración profiláctica de

espironolactona se asoció a un aumento en la expresión y activación de la sintetasa de óxido nítrico, una disminución en la lipoperoxidación renal, una reducción en la tasa intrarrenal de apoptosis además de la ausencia de signos histológicos de lesión renal isquémica [34]. El efecto benéfico de la espironolactona parece estar relacionado al bloqueo del receptor mineralocorticoide ya que la remoción de las glándulas adrenales previo a la inducción de isquemia renal también ha demostrado ser protectora en la lesión renal [35]. Posteriormente el mismo grupo de investigadores demostró que la administración de espironolactona al mismo tiempo que se produce isquemia renal también previene o reduce la aparición de lesión renal aguda, incluso aunque hayan transcurrido 3 a 6 horas de isquemia [36].

En un estudio aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo realizado en el 2013, se evaluó el efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoide en pacientes postrasplantados de donadores vivos y se realizaron mediciones de biomarcadores urinarios como KIM1, IL-18 y proteína de choque térmico 72 así como de niveles urinarios de peróxido de hidrógeno. No se encontraron diferencias entre las características basales de la población estudiada, sin embargo la administración de espironolactona disminuyó de forma significativa el estrés oxidativo medido por la excreción urinaria de peróxido de hidrógeno a pesar de que no existieron diferencias entre la función renal o una reducción en los biomarcadores de lesión tubular, estos hallazgos sugieren que la aldosterona promueve el estrés oxidativo y que la administración de espironolactona reduce la producción de peróxido de hidrógeno urinario como resultado de una menor formación de especies reactivas de oxígeno secundarias al fenómeno de isquemia reperusión [37].

A partir de la información obtenida en estudios previos y tratando de extrapolar los resultados de modelos animales en cuanto al beneficio del bloqueo del receptor de mineralocorticoide con espironolactona hacia modelos con humanos, se decidió realizar en el Instituto Nacional de Cardiología un estudio prospectivo, comparativo y abierto para determinar el efecto de la espironolactona en la incidencia de lesión renal aguda en pacientes adultos sometidos a cirugía cardiotorácica electiva con circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico.

Para este efecto se administraron 100mg de espironolactona de 12-24hrs previas a la cirugía y posteriormente 3 dosis de 25 mg en los días 1,2 y 3 y se llevó seguimiento por 5 días. Los pacientes que no dieron su consentimiento para la administración del fármaco fueron considerados parte del grupo control. El desenlace primario fue la presencia de lesión renal aguda posterior a cirugía cardiaca y el desenlace secundario fueron los días de estancia hospitalaria en la unidad de terapia intensiva.

Posterior a la aplicación de criterios de selección, se estudiaron 259 pacientes. La incidencia de lesión renal aguda en el grupo que recibió espironolactona fue de 36.2% versus 46.2% ($p=0.02$) en el grupo control. La presencia de AKI 3 y el requerimiento de terapia de reemplazo renal fue menor en el grupo de espironolactona; aunque estos datos no resultaron estadísticamente significativos, si mostraron cierta tendencia. Los días de estancia hospitalaria en la unidad de terapia intensiva fueron menores en el grupo que recibió espironolactona (3.9 ± 2.2 versus 4.7 ± 3.1 días, $p= 0.03$). La mortalidad intrahospitalaria fue menor en el grupo que recibió espironolactona versus el grupo control sin embargo esta diferencia no logró significancia estadística. Finalmente el análisis de regresión logística mostró a la espironolactona como protectora frente la lesión renal aguda postcirugía cardíaca y en la reducción de días de estancia hospitalaria en la unidad de terapia intensiva. No existió diferencia en la incidencia de hiperkalemia ($> 5.5\text{mEq/Lt}$) postquirúrgica entre el grupo que recibió espironolactona y el grupo control (14.6% versus 12.6%, respectivamente).

En el análisis multivariado de regresión logística para predicción de lesión renal aguda las variables que mostraron asociación con mayor riesgo de presentar lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca fueron la tasa de filtrado glomerular estimada, sangrado transoperatorio y el uso de diuréticos. En el análisis univariado la espironolactona no mostró ser protectora para el desarrollo de lesión renal aguda (OR 0.66; CI 0.4-1.12), sin embargo, sí se encontró en efecto protector al ajustar al modelo con uso preoperatorio de diuréticos (OR 0.57, CI 0.3-0.99), al igual que al ajuste con el modelo de tasa de filtrado glomerular (0.55, CI 0.31-0.98), al modelo ajustado por edad (OR 0.54, CI 0.3-0.98) y en el modelo ajustado a uso crónico de espironolactona (OR 0.55, CI 0.33-0.99).

En el análisis univariado de regresión logística realizado para predecir una estancia hospitalaria prolongada en la unidad de cuidados intensivos definida como mayor a 5 días, el uso de espironolactona mostró un OR de 0.56 (CI 0.29-1.077), al ajustarse en el análisis multivariado con el uso de vasopresores, el uso crónico de espironolactona y la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo el OR disminuyó 0.47 (CI 0.23-0.95), en un segundo modelo se agregó la tasa de filtrado glomerular a estas variables y se encontró un efecto protector sostenido de la espironolactona (OR 0.47, CI 0.23-0.96).

En resumen, este estudio encontró una tendencia hacia la disminución de lesión renal aguda postcirugía cardíaca así como una disminución en los días de estancia intrahospitalaria en pacientes a quienes se les administró espironolactona. Además de documentar que la dosis de este fármaco utilizada para el bloqueo de receptor de mineralocorticoides en humanos es segura al no demostrar diferencias estadísticamente

significativas en la presencia de hiperkalemia entre el grupo de intervención y el grupo control [38].

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides con espironolactona capaz de producir un cambio en los biomarcadores de daño renal en pacientes con lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca?

IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En nuestro país hasta fecha reciente no se contaba con datos epidemiológicos acerca de la lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca. Actualmente se ha identificado como una complicación frecuente que ocurre hasta en la mitad de los casos posterior al procedimiento quirúrgico con impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes e incremento en los costos de atención médica.

El no contar con un tratamiento ideal en el contexto de lesión renal aguda postcirugía cardíaca obliga a que la principal estrategia terapéutica radique en la identificación temprana de esta, desgraciadamente los criterios diagnósticos vigentes en la actualidad que incluyen la determinación de creatinina sérica y la cuantificación de volumen urinario, han demostrado ser poco confiables y de aparición tardía por lo que los nuevos biomarcadores de daño funcional y estructural renal han cobrado fuerza en el diagnóstico temprano y progresión de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos. En México, el uso de biomarcadores de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca está poco extendido en la práctica clínica y en la mayoría de ocasiones está limitado para fines de investigación.

Desde hace algunos años se reconoce el papel de la aldosterona en el desarrollo y la progresión de lesión renal aguda secundaria a isquemia-reperfusión principalmente por sus efectos vasoconstrictores así como proinflamatorios a nivel del endotelio vascular; secundario a esto se ha propuesto al bloqueo del receptor de mineralocorticoides como estrategia eficaz en la prevención de la lesión renal secundaria a isquemia-reperfusión.

En base a lo anterior y tratando de extrapolar los resultados obtenidos en modelos experimentales recientemente en el Instituto Nacional de Cardiología se ha investigado el efecto de espironolactona sobre la incidencia de lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Aunque los resultados no han sido concluyentes, se ha observado una tendencia hacia la prevención de lesión renal aguda y una disminución de la mortalidad y días de estancia hospitalaria en pacientes en la unidad de terapia intensiva, lo cual tiene repercusión en la atención y pronóstico de estos últimos.

Si bien se ha estudiado el efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoide sobre biomarcadores y estrés oxidativo en lesión renal aguda en pacientes postrasplantados, no existe evidencia a la fecha de su efecto sobre biomarcadores en lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca. También se desconoce si el cambio en biomarcadores posterior a la administración de espironolactona resulta protector para la presencia de desenlaces adversos como requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva y mortalidad.

V. JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda ocurre hasta en el 50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la presencia de lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés *Acute Kidney Injury*) se relaciona con un aumento en la mortalidad además de que una parte importante de estos pacientes requerirán terapia de reemplazo renal entre otras intervenciones, una proporción de estos pacientes desarrollarán enfermedad renal crónica. Más aún, desde un punto de vista económico AKI está asociado con un mayor uso de recursos esto representado por una estancia intrahospitalaria mayor y los costos asociados debido a los efectos de AKI a largo plazo.

La presencia de lesión renal aguda postcirugía cardíaca es una complicación hospitalaria que requiere toma de decisiones y tratamiento oportuno.

En la actualidad el diagnóstico de lesión renal aguda en el paciente postoperado de cirugía cardíaca es complejo y depende de valores de creatinina sérica y volumen urinario de acuerdo a los criterios de AKIN. Desgraciadamente, estos parámetros resultan (en la mayoría de los casos) poco confiables durante los cambios agudos en la función renal y se ven afectados por distintos mecanismos y características del paciente. Debido a lo anterior el uso de biomarcadores de lesión renal se ha propuesto como herramienta

temprana, accesible, segura y de buen rendimiento diagnóstico en la prevención y tratamiento de esta complicación.

Muchos ensayos clínicos han propuesto intervenciones con el fin de reducir la incidencia de lesión renal aguda en cirugía cardíaca, sin embargo, estos estudios no han sido concluyentes y en la actualidad no existen intervenciones terapéuticas que prevengan esta complicación.

Con base en estudios experimentales sobre el efecto protector del bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona en la lesión renal por isquemia-reperfusión en modelos animales se han desarrollado estudios en pacientes en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que demuestran la seguridad y eficacia de la espironolactona en la disminución de días de estancia hospitalaria en terapia intensiva así como menor requerimiento de terapia de soporte renal en lesión renal aguda postcirugía cardíaca. Sin embargo, aún se requiere de mayor investigación en torno al tema y de la realización de estudios clínicos aleatorizados con mayor número de pacientes para emitir una recomendación.

Actualmente no se conoce el efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoides sobre biomarcadores funcionales y estructurales de lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca y debido a los resultados previamente obtenidos se piensa que es posible que el empleo de espironolactona tenga impacto de forma temprana en la prevención, detección y seguimiento de lesión renal aguda en este grupo de pacientes.

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo general:

- Describir comportamiento de biomarcadores urinarios en pacientes que desarrollaron lesión renal aguda con y sin bloqueo de receptor de mineralocorticoide con espironolactona de forma basal y posterior a cirugía cardíaca.

2. Objetivos específicos:

- Determinar valores basales de los biomarcadores urinarios albuminuria, proteinuria total, NGAL y NAG en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

- Evaluar a los biomarcadores urinarios como predictores de lesión renal aguda (así como de la gravedad de esta) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca durante el postoperatorio temprano entre el grupo que recibió espironolactona y el que no la recibió.

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Existe un cambio en biomarcadores urinarios de daño renal en pacientes con lesión renal aguda secundaria a cirugía cardíaca posterior al bloqueo de mineralocorticoides con espironolactona.

Hipótesis nula

No existe un cambio en biomarcadores urinarios de daño renal en pacientes con lesión renal aguda secundaria a cirugía cardíaca posterior al bloqueo de mineralocorticoides con espironolactona.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio:

Descriptivo, analítico, prospectivo y longitudinal.

Se estudiaron 98 pacientes de una cohorte histórica inmediata de Marzo a Octubre del 2013 de adultos mayores de 18 años que se sometieron a cirugía cardíaca electiva o de urgencia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que requirieron del uso de bomba de circulación extracorpórea además de pinzamiento aórtico y que presentaron lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca de acuerdo a los criterios de AKIN. Se evaluaron dos grupos, el primero en donde los pacientes que así lo consintieron recibieron espironolactona 100mg vía oral a través de un médico investigador entrenado de 12 a 24 horas antes de la cirugía y de forma subsecuente 3 dosis de 25mg de espironolactona vía oral cada 24 horas en los días postquirúrgicos 1,2 y 3. El segundo grupo que no consintió la administración del fármaco fue considerado como grupo control. Ambos grupos llevaron

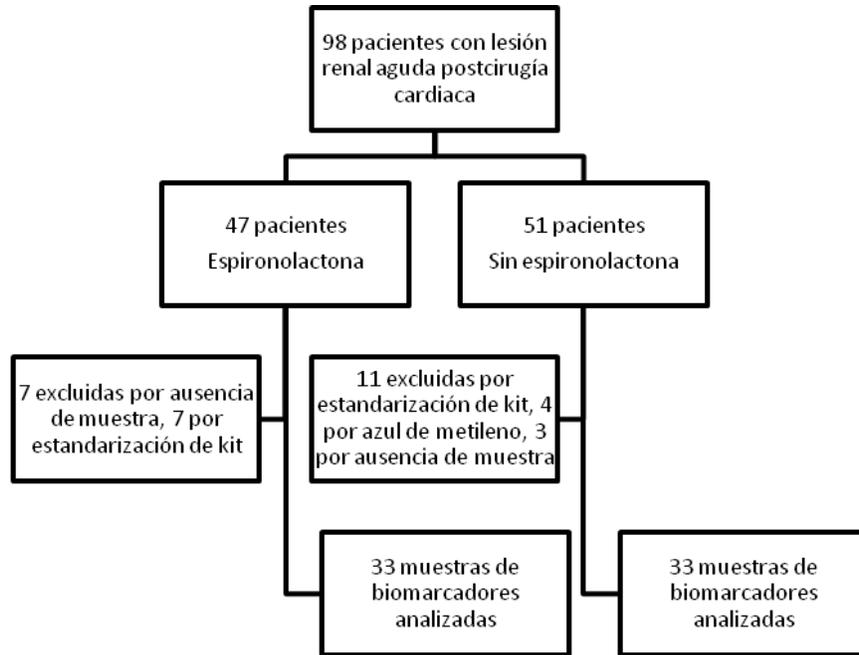
seguimiento de forma similar por parte del equipo de médicos investigadores. La decisión de continuar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina 2, diuréticos u otros antagonistas de receptor de mineralocorticoide quedaron a consideración del médico tratante en la unidad de terapia intensiva.

Se realizaron mediciones de creatinina y nitrógeno ureico en sangre, así como uresis cada 8 horas durante los primeros 4 días postquirúrgicos. Al estudiar esta cohorte histórica inmediata, el desenlace primario fue el cambio en los biomarcadores urinarios de lesión renal aguda en ambos grupos de forma basal (12-24 horas previo a cirugía cardiaca) y en las 24hrs posteriores a la cirugía cardiaca. Se evaluaron desenlaces secundarios que incluyeron el requerimiento de terapia de reemplazo renal, los días de estancia hospitalaria en terapia intensiva postquirúrgica y la mortalidad en ambos grupos. Se analizaron los factores de riesgo de preoperatorios y transoperatorios que se relacionaron con lesión renal aguda postcirugía cardiaca y los pacientes llevaron seguimiento en la unidad de terapia intensiva por 96 horas.

Del grupo de pacientes que recibieron espironolactona, 47 desarrollaron lesión renal aguda, mientras que en el grupo que no recibió el fármaco se presentaron 51 casos de lesión renal aguda.

Se realizaron en cada grupo mediciones de los biomarcadores urinarios NGAL, NAG, albuminuria y proteinuria. Del grupo de espironolactona se debieron eliminar 14 muestras y del grupo de no espironolactona 18 muestras debido a que fueron utilizadas para la estandarización del kit de medición, debido a la presencia de azul de metileno en ellas o a que no se contaba con material suficiente (orina) para el análisis. En total se analizaron un total de 66 muestras (33 en cada grupo) para los biomarcadores NGAL, albuminuria y proteinuria con una determinación basal (12 a 24 horas previo a la cirugía cardiaca) y una determinación en el postquirúrgico inmediato (a las 24 horas del procedimiento). Debido a la existencia de cantidades limitadas del reactivo del kit para NAG se analizaron únicamente 15 muestras de cada grupo, del mismo modo con una determinación basal y otra postquirúrgica.

Figura 1. Distribución de pacientes incluidos en el estudio para medición de biomarcadores.



2. Población de estudio:

Población objetivo: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva o de urgencia con requerimiento de bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico.

Población elegible: Pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca electiva o de urgencia con requerimiento de bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico de 1° de Marzo al 31 de Octubre del 2013 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

3. Criterios de selección:

- *Criterios de inclusión:* pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca conectados a bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico que presentaron lesión renal aguda por criterio de creatinina sérica y/o uresis.
- *Criterios de exclusión:* enfermedad renal prequirúrgica (creatinina sérica >1.6mg/dl), pacientes en terapia de reemplazo renal con diálisis, pacientes que recibieron medio de contraste 72 horas previas al procedimiento quirúrgico y

pacientes que no requirieron bomba de circulación extracorpórea durante el procedimiento quirúrgico.

- *Criterios de eliminación:* pacientes que fallecieron durante el procedimiento o en las primeras 24 horas posteriores a cirugía cardíaca, pacientes que requirieron una nueva intervención quirúrgica a los siete días de la primera cirugía, pacientes en quienes no se cuente con muestras de orina suficientes para realizar el análisis de biomarcadores, pacientes cuyas muestras de orina estén contaminadas con azul de metileno.

4. Tamaño de la muestra:

Muestreo no probabilístico y por conveniencia.

5. Mediciones:

Se recolectaron muestras de orina de los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico de la cohorte histórica previa de marzo a octubre del 2013 en donde se dividió a la población en dos grupos, uno que recibió espironolactona perioperatoria y otro que no la recibió. La toma de muestras de orina inició en las primeras 4 a 6 horas postquirúrgicas, posteriormente entre las 10 a 12 horas postquirúrgicas y finalmente a las 16-18 horas postquirúrgicas para lograr una curva de fijación. Posterior a esto se tomaron muestras con una periodicidad de cada 24 horas durante el tiempo de estancia del paciente en la unidad de terapia intensiva. La orina fue almacenada en tubos Eppendorf de 2 mililitros y se congeló a -80°C en el refrigerador farmacéutico Revco Thermo Scientific.

La medición de albuminuria se realizó por un investigador único con tiras reactivas observando la reacción colorimétrica de la tira la cual está graduada en 0, 20, 50 y 100mg/L (*Micral-Test Accu-Chek, Roche Diagnostics SL*), sensibilidad para punto corte >20mg/L >95%, especificidad para punto de corte >20mg/L de >80%. Para el análisis estadístico únicamente se considero como determinación positiva o negativa.

Para la determinación de la excreción urinaria de NGAL se utilizó el kit ab113326-Lipocalin 2 (NGAL) human ELISA Kit de ABCAM el cual usa un método de detección colorimétrico con sensibilidad de <4pg/ml (rango de 4.1pg/ml-1000pg/ml). El procedimiento se realizó siguiendo las recomendaciones del proveedor. Este ensayo emplea una placa de 96 pozos recubierta con un anticuerpo específico para lipocalina 2 de humano. 100 µL de estándar o muestra son pipeteados dentro de cada pozo y la lipocalina 2 en la muestra se une al anticuerpo inmovilizado dentro el pozo. Los pozos son lavados y se adiciona un anticuerpo biotinilado. Posteriormente se lava el anticuerpo biotinilado y se adiciona un anticuerpo

estreptavidina conjugado con HRP. Nuevamente se lava el pozo y se adiciona la solución sustrato TM a cada pozo para que se desarrolle color en forma proporcional a la cantidad de lipocalina. Se adiciona solución de paro, para que haya un cambio de color de azul a amarillo y la intensidad de color es cuantificada a 450 nm.

La determinación de proteinuria se realizó a través del método de Bradford (Bradford, M. Anal. Biochem., 72:248, 1976) que está basado en el cambio de color del colorante Coomassie brilliant blue G-250, en respuesta a diferentes concentraciones de proteínas. Este compuesto interacciona con aminoácidos básicos (especialmente arginina) y aromáticos. Esta unión del colorante con las proteínas provoca un cambio en el máximo de absorción del colorante desde 465 a 595 nm. Por lo tanto, este método se basa en la propiedad del Azul Brillante de Coomassie G-250 de presentarse en dos formas con colores diferentes, rojo y azul. La forma roja se convierte en azul cuando el colorante se une a la proteína. Este método permite diferenciar las absorbancias entre 595 y 465 nm (595-465nm).

El método convencional para medir la N-acetil b-D glucosaminidasa (NAG), usa p-nitrofenil- β -D-glucosamínido y produce resultados confiables. Tras un período de incubación de 15 min a 37 °C, se produce la hidrólisis enzimática y la liberación del ion p-nitrofenolato. La enzima NAG libera paranitrofenol del sustrato p-nitrofenil-N-acetil-b-D-glucosamínido que a pH ácido se encuentra protonado y es incoloro. El carbonato de sodio a pH 10.4 alcaliniza el medio, permitiendo alcanzar el pKa del p-nitrofenol para que se transforme en su forma aniónica que absorbe a 405 nm. 1 unidad de enzima = cantidad de enzima que libera 1 μ mol de p-nitrofenol/min en las condiciones del ensayo. La actividad de la NAG es expresada en U/L. La curva estándar va de 0 a 175 nmoles de p-nitrofenol y las muestras fueron diluidas 1:10 antes de ser cuantificadas.

Todas las mediciones se realizaron bajo protocolos establecidos en el inserto de cada prueba diagnóstica por un investigador del laboratorio de Nefrología y se realizaron curvas de estandarización por duplicado de los kits utilizados.

6. Definición de variables:

Variable independiente:

Niveles biomarcadores urinarios en pacientes con lesión renal aguda secundaria a cirugía cardíaca que recibieron espironolactona y en el grupo que no la recibió. Variable categórica, cuantitativa continua.

Variables dependientes:

Lesión renal aguda definida por criterios de AKIN tanto por uresis y/o creatinina (1,2 y 3) así como por severidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Variable categórica, cualitativa ordinal.

Muerte posterior a las 24 horas del procedimiento quirúrgico y hasta los 7 días de seguimiento en unidad de cuidados intensivos. Variable categórica, cualitativa dicotómica nominal.

Días de estancia hospitalaria desde el procedimiento quirúrgico hasta el egreso del paciente de la unidad de cuidados intensivos. Variable categórica, cuantitativa discreta.

Necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal en los 7 días posteriores al procedimiento quirúrgico. Variable categórica, cualitativa dicotómica nominal.

7. Análisis estadístico:

En cuanto a estadística descriptiva, las variables cuantitativas se reportaron como media \pm desviación estándar en el caso de aquellas con distribución normal y como mediana y rangos intercuartílicos (RIQ 25-75%) a las variables de distribución no normal. Para evaluar la distribución de las variables se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresaron como número de casos y proporciones. Para comparación de variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba t de student de muestras independientes, en el caso de variables cuantitativas de distribución no normal se empleó la prueba de U de Mann Whitney. El comparativo entre variables cualitativas se realizó a través de la prueba de chi cuadrada.

Para el análisis de las mediciones de biomarcadores basales y postquirúrgicos (a las 24hrs) en el grupo de espironolactona y en el grupo sin espironolactona se realizó prueba no paramétrica de 2 muestras relacionadas con la prueba de Wilcoxon. El análisis de biomarcadores entre ambos grupos (espironolactona y no espironolactona) se realizó mediante análisis de 2 muestras independientes con la prueba de U de Mann Whitney.

Se realizaron curvas ROC para cálculo de área bajo la curva (AUC) para los biomarcadores NGAL, NAG, microalbuminuria y proteinuria con los distintos desenlaces de severidad de AKIN (1,2, y 3), AKI uresis, AKI creatinina y muerte.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v22.0.0.

IX. RESULTADOS

En cuanto a las características de la población estudiada (66 pacientes), 50% fueron hombres, con una mediana de edad de 61 años. Dentro de las comorbilidades se encontró diabetes en el 31.8% de los casos e hipertensión en el 48.5% sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos. El 54.5% de los pacientes estudiados presentaron una clase funcional NYHA II, con una mediana de fracción de eyección de ventrículo izquierdo del 55%, sin diferencia en ambos grupos. Sólo en el 7.6% de los casos se realizó cirugía cardiaca con carácter de urgente. El 80.3% de la población estudiada fue sometida a cambio valvular, mientras que en el 19.7% de los casos se realizó cirugía de revascularización coronaria lo que coincide con lo reportado previamente en estudios realizados dentro de este Instituto. No existieron diferencias entre el tiempo de circulación extracorpórea en minutos entre el grupo que recibió espironolactona y el que no la recibió [132(102.5-154) versus 130(106-166.5), $p= 0.94$], de la misma manera el tiempo de pinzamiento aórtico en minutos no difirió en ambos grupos (80.03±38.9 versus 89±38.93, $p=0.35$) No se encontraron diferencias en la cantidad de sangrado quirúrgico en ambos grupos.

En cuanto a la función renal previa a la cirugía cardiaca, no se encontraron diferencias en la tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula CKD-EPI (ml/min) entre los pacientes que recibieron espironolactona de los que no la recibieron (78.09±18.18 versus 71.69±18.77, $p=0.165$).

Entre los parámetros de laboratorio obtenidos previo a la cirugía, se observó que existió una diferencia estadísticamente significativa entre la creatinina (mg/dl) del grupo que recibió espironolactona del grupo que no la recibió siendo la de este último grupo mayor [0.9±0.19 versus 1.04±0.28, $p=0.024$], sin embargo, no se encontraron diferencias en las cifras de nitrógeno de urea en sangre (mg/dl) en ambos grupos [19.2(16.15-25 versus 19.5(15.95-23.65), $p=0.83$] así como de ácido úrico (mg/dl) [7.01±2.01 versus 6.67±1.62, $p=0.44$]. La población estudiada presentó una media de albúmina (mg/dl) de 3.72±0.55 y una media de hemoglobina (gr/dl) de 13.63±1.68 De manera basal no se observaron diferencias entre la concentración de potasio sérico (mg/dl) en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona versus el grupo que no la recibió [4(4-4.3) versus 4(4-4.76), $p=0.37$].

No se encontraron diferencias en ambos grupos en cuanto a la administración preoperatoria de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de receptor de angiotensina 2 ni estatinas. Se

observó una tendencia a la mayor administración de diuréticos en el grupo de los pacientes que recibieron espironolactona en comparación de los que no la recibieron sin que esto presentara diferencia estadísticamente significativa ($p=0.08$). De la población estudiada el 27.3% de los pacientes en el grupo de espironolactona y 18.2% de los pacientes en el grupo que no recibió espironolactona tomaban este medicamento de forma crónica previo a la cirugía, sin que existiera una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos ($p=0.37$).

Tabla 3. Características basales de pacientes estudiados

Características	Todos (n=66)	Espironolactona (n=33)	Controles (n=33)	Valor p
Edad (años)	61(55.75-69)	60(57-67)	65(54.5-70.5)	0.47
Hombres n (%)	33(50)	14(42.4)	19(57.6)	0.21
Mujeres n (%)	33(50)	19(57.6)	14(42.4)	0.21
IMC (Kg/m ²)	26.9 _± 4.97	27.12 _± 5.02	26.69 _± 4.98	0.72
Diabetes n (%)	21(31.8)	11(33.3)	10(30.3)	0.79
Hipertensión n (%)	32(48.5)	15(45.5)	17(51.5)	0.62
NYHA n (%)				
Clase I	20(30.3)	9(27.3)	11(33.3)	0.62
Clase II	36(54.5)	20(60.6)	16(48.5)	
Clase III	9(13.6)	4(12.1)	5(15.2)	
Clase IV	1(1.5)	0(0)	1(3)	
Creatinina (mg/dL)	0.97 _± 0.25	0.9 _± 0.19	1.04 _± 0.28	0.024
TFG (CKD-EPI) ml/min	74.89 _± 18.61	78.09 _± 18.18	71.69 _± 18.77	0.165
FEVI (%)	55(50-60)	55(50-60)	58(47.5-65)	0.51
Glucosa (mg/dL)	94(87-108.25)	93.7(87.5-102.05)	94(85.45-113)	0.41
Nitrógeno de urea en sangre (mg/dL)	19.35(16.22-23.8)	19.2(16.15-25)	19.5(15.95-23.65)	0.83

Ácido úrico (mg/dL)	6.84 \pm 1.82	7.01 \pm 2.01	6.67 \pm 1.62	0.44
Albúmina (mg/dL)	3.72 \pm 0.55	3.74 \pm 0.59	3.7 \pm 0.53	0.76
Potasio (meq/L)	4(4-4.5)	4(4-4.43)	4(4-4.76)	0.37
Hemoglobina (g/dL)	13.63 \pm 1.68	13.45 \pm 1.91	13.82 \pm 1.41	0.38
CEC (min)	131.5(104.7-157.2)	132(102.5-154)	130(106-166.5)	0.94
Pinzamiento aórtico (min)	84.51 \pm 38.88	80.03 \pm 38.9	89 \pm 38.93	0.35
Sangrado (ml)	750(495-1027.5)	800(480-990)	730(550-1155)	0.88
Reemplazo valvular n (%)	53(80.3)	27(81.8)	26(78.8)	0.75
Bypass coronario n (%)	13(19.7)	5(15.2)	8(24.2)	0.35
Cirugía urgente n (%)	5(7.6)	3(9.1)	2(6.1)	0.64
Diuréticos n (%)	33(50)	20(60.6)	13(39.4)	0.08
AINE n (%)	6(9.1)	1(3)	5(15.2)	0.087
IECA/ARA2 n (%)	38(57.6)	18(54.4)	20(60.6)	0.61
Espironolactona previa n (%)	15(22.7)	9(27.3)	6(18.2)	0.37
Estatinas n (%)	21(31.8)	10(30.3)	11(33.3)	0.79

De la población conformada por 66 pacientes con lesión renal aguda postcirugía cardíaca, el 53% (35 pacientes) cumplió AKI por criterio de creatinina mientras que el 84.8% (56 pacientes) cumplió criterio de AKI por urea. El 37.8% de la población cumplió AKI por ambos criterios (25 pacientes). No existieron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 4. Lesión Renal Aguda (AKI) en ambos grupos.

Tipo AKI	Todos (n=66)	Espironolactona (n=33)	Controles (n=33)	p
AKI criterio de creatinina n (%)	35(53)	18(54.5)	17(51.5)	0.79
AKI por criterio de uresis n (%)	56(84.8)	29(88.75)	27(81.8)	0.74
AKI por ambos criterios n (%)	25(37.87)	14(42.4)	11(33.3)	0.44
AKI gravedad n (%)				
AKI 1	43(65.2)	22(66.7)	21(63.6)	0.74
AKI 2	15(22.7)	8(24.2)	7(21.2)	
AKI 3	8(12.1)	3(9.1)	5(15.2)	

Gráfico 1. Lesión Renal Aguda (AKI) de acuerdo a gravedad en población estudiada.

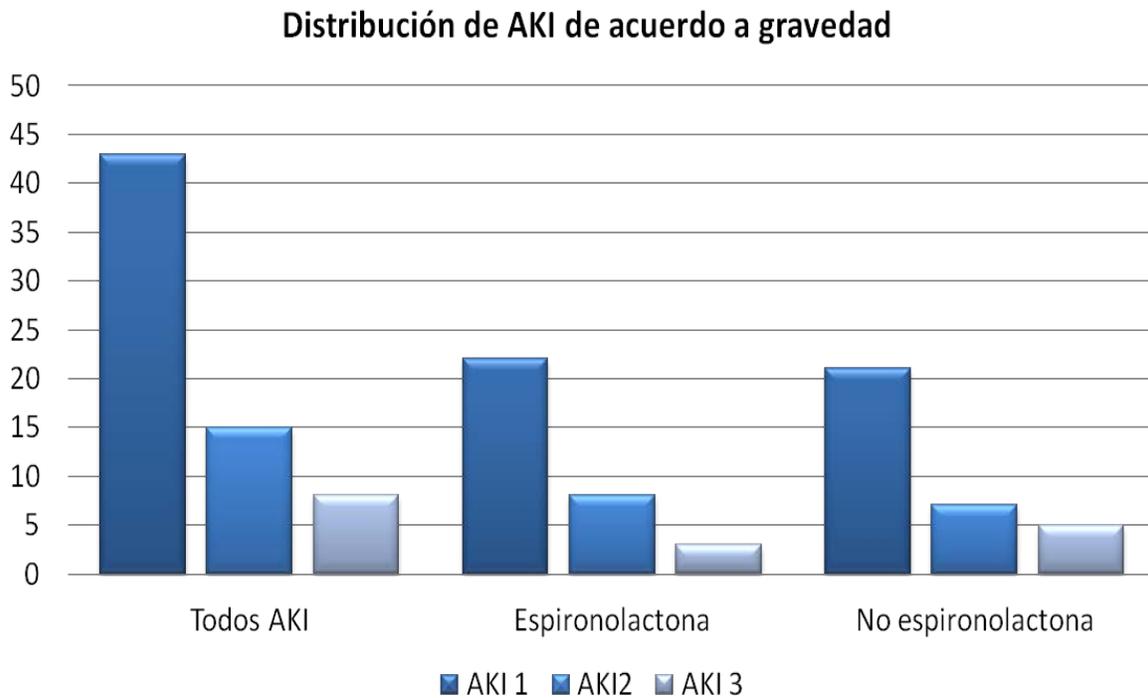
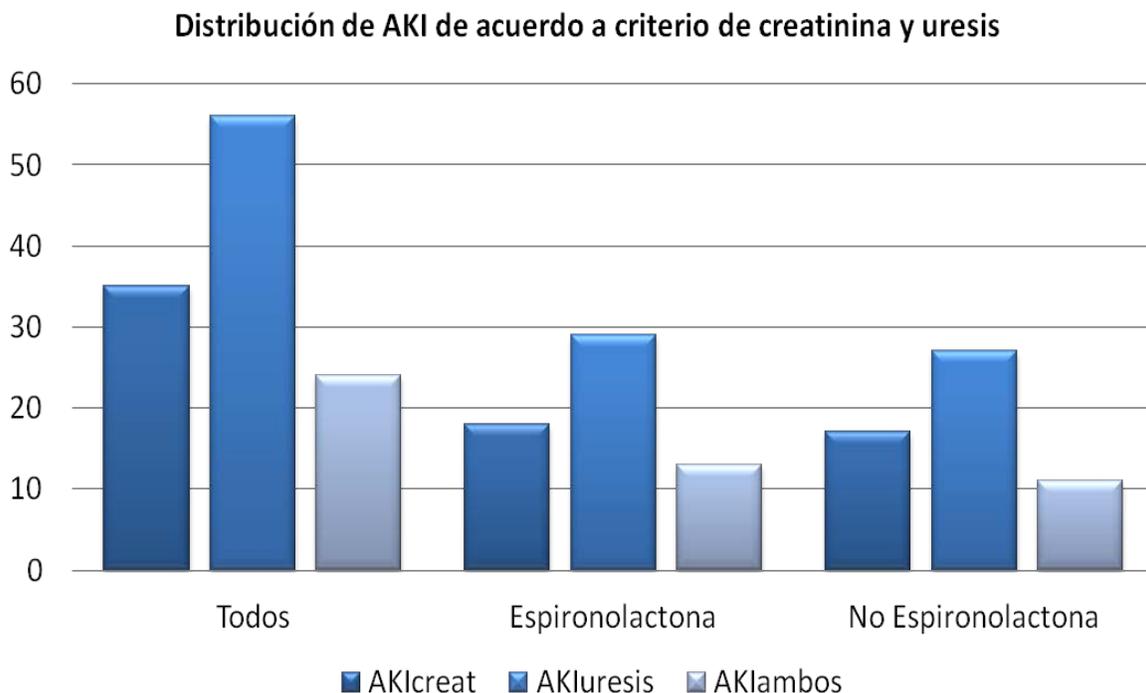


Gráfico 2. Lesión renal aguda (AKI) de acuerdo a criterio de uresis y criterio de creatinina sérica en población estudiada.



El kit utilizado para NGAL comprende un rango de detección de (4.1 a 1000 pg/ml, o bien de 0 a 1ng/ml). El rango de niveles de NGAL para la población sana tiene una gran variabilidad de acuerdo a la prueba diagnóstica que sea aplicada y de las unidades de medición en las que se reporta.

Del total de la población estudiada (66 pacientes), se encontró una medición basal de NGAL (ng/ml) con una mediana de 0.63 (0.42-0.83), una mediana de proteinuria basal de 0.42mg/ml (0.26-0.58), el 59% de la población estudiada presentó microalbuminuria por tira reactiva previo a la cirugía. En el subgrupo de pacientes en los que se midió NAG (30 pacientes) se encontró una determinación basal (en U/L) de 130.59 (97.38-220).

En cuanto a las determinaciones postquirúrgicas de biomarcadores en toda la población estudiada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de microalbuminuria por tira reactiva, sin embargo, se observó una reducción en los niveles de proteinuria [0.42(0.26-0.58) versus 0.29(0.14-0.45)] y NAG [130.59(97.38-220) versus 99.56(64.85-127.52)] en el postquirúrgico la cual fue estadísticamente significativa en ambos casos (p=0.011 y p=0.006 respectivamente).

Al comparar la medición basal y postquirúrgica de NGAL (ng/ml) en toda la población, se encontró un incremento en los niveles del 17% respecto al basal 0.74 (0.5-1.15) este cambio fue estadísticamente significativo (p=0.012).

Tabla 5. Mediciones basales y postquirúrgicas de biomarcadores en el total de la población.

Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=66	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=66	p
Microalbuminuria (n, %)	39(59.1)	30(45.5)	0.602
Proteinuria (mg/ml)	0.42(0.26-0.58)	0.29(0.14-0.45)	0.011
NGAL (ng/ml)	0.63(0.42-0.83)	0.74(0.5-1.15)	0.012
Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=30	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=30	p
NAG (U/L)	130.59(97.38-220)	99.56(64.85-127.52)	0.006

Al comparar los niveles de biomarcadores postquirúrgicos en toda la población estudiada de acuerdo a gravedad de AKI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6. Mediciones postquirúrgicas en el total de población de acuerdo a gravedad de AKI.

Biomarcador	AKI 1 (n=43)	AKI 2 (n=15)	AKI 3 (n=8)	p
Microalbuminuria (n, %)	23(53.5)	9(60)	4(50)	0.87
Proteinuria (mg/ml)	0.27(0.14-0.4)	0.45(0.4-0.76)	0.16(0.7-0.32)	0.24
NGAL (ng/ml)	0.79(0.51-1.06)	0.72(0.49-1.21)	0.69(0.51-1.27)	0.52
Biomarcador	AKI 1(n=22)	AKI 2(n=6)	AKI 3(n=2)	p
NAG (U/L)	96.02(49.36-129.67)	89.9(67.94-132.9)	113.73	0.37

*Para NAG sólo se analizaron 30 pacientes.

En cuanto a los niveles basales (prequirúrgicos) de biomarcadores analizados entre grupos de estudio, no se encontraron diferencias entre los niveles de NGAL expresados en ng/ml entre el grupo que recibió espironolactona 0.62 (0.415-0.79) versus el que no la recibió 0.67 (0.40-0.92), $p=0.54$. Por el contrario, se encontró un nivel basal de proteinuria menor en el grupo de espironolactona 0.32 (0.16-0.49) comparado con el grupo que no recibió el fármaco 0.50 (0.345-0.735), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Aunque no se observó una diferencia significativa en los niveles de NGAL postquirúrgicos entre ambos grupos, si existió una tendencia hacia un valor menor de NGAL en ng/ml en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona 0.71 (0.535-0.915) versus los que no recibieron el fármaco 0.90 (0.485-1.34), $p=0.135$.

En relación a los niveles postquirúrgicos de proteinuria en ambos grupos expresados en mg/ml no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con espironolactona 0.38 (0.14-0.48) versus el grupo sin el fármaco 0.250(0.145-0.395)], $p=0.267$.

Las mediciones prequirúrgicas y postquirúrgicas de microalbuminuria por tira reactiva en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, de igual forma no existieron cambios en los niveles de NAG en ambos grupos tanto de forma basal como postquirúrgica.

Tabla 6. Mediciones basales y postquirúrgicas de biomarcadores por grupos.

Biomarcador	Basal		p	Postquirúrgico		p
	Espiro (n=33)	No espiro (n=33)		Espiro (n=33)	No Espiro (n=33)	
Microalbuminuria						
Positivo	12(36.4)	15(45.5)	0.45	17(51.5)	13(39.4)	0.32
Negativo	21(63.6)	18(54.5)		16(48.5)	20(60.6)	
Proteinuria (mg/ml)	0.32(0.16-0.49)	0.50(0.345-0.735)	0.001	0.38(0.14-0.48)	0.250(0.145-0.395)	0.267
NGAL (ng/ml)	0.62(0.415-0.795)	0.67(0.405-0.925)	0.547	0.71(0.535-0.915)	0.90(0.485-1.34)	0.135
	Espiro (n=15)	No espiro (n=15)		Espiro (n=15)	No espiro (n=15)	
NAG (U/L)	127.12(72.8-157.1)	172.28(98.4-249.96)	0.206	99.56(69.9-157.11)	99.56(45.22-119.79)	0.648

Gráfico 3. Niveles basales de NGAL en ambos grupos expresado en ng/ml

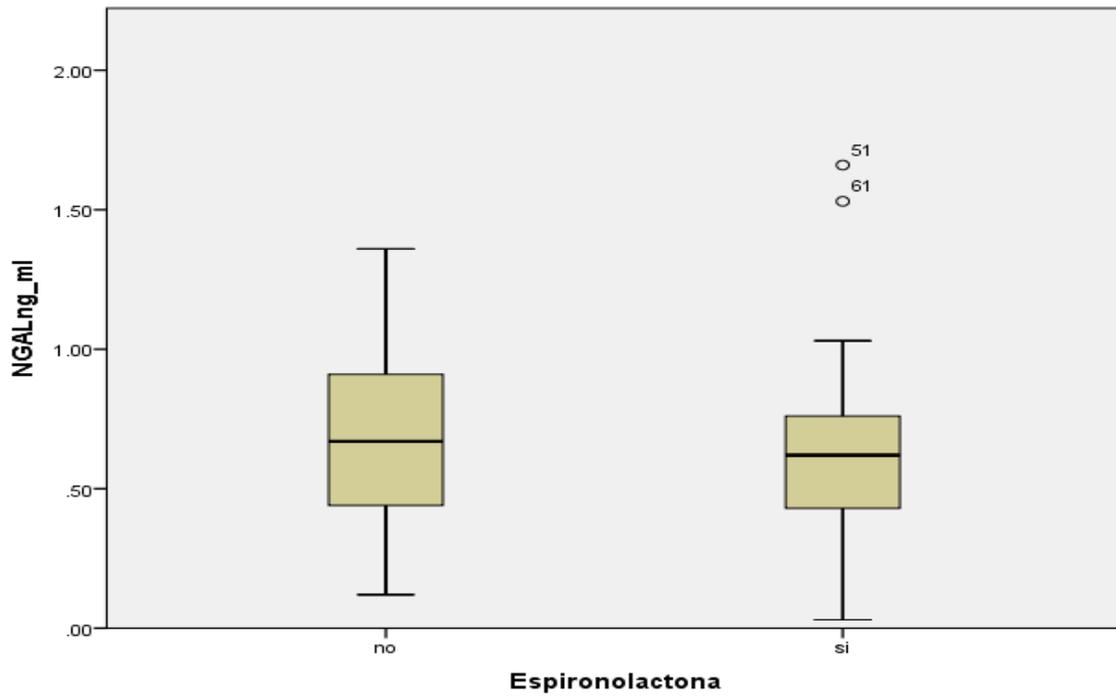


Gráfico 4. Niveles basales de proteinuria en ambos grupos, medida en mg/ml

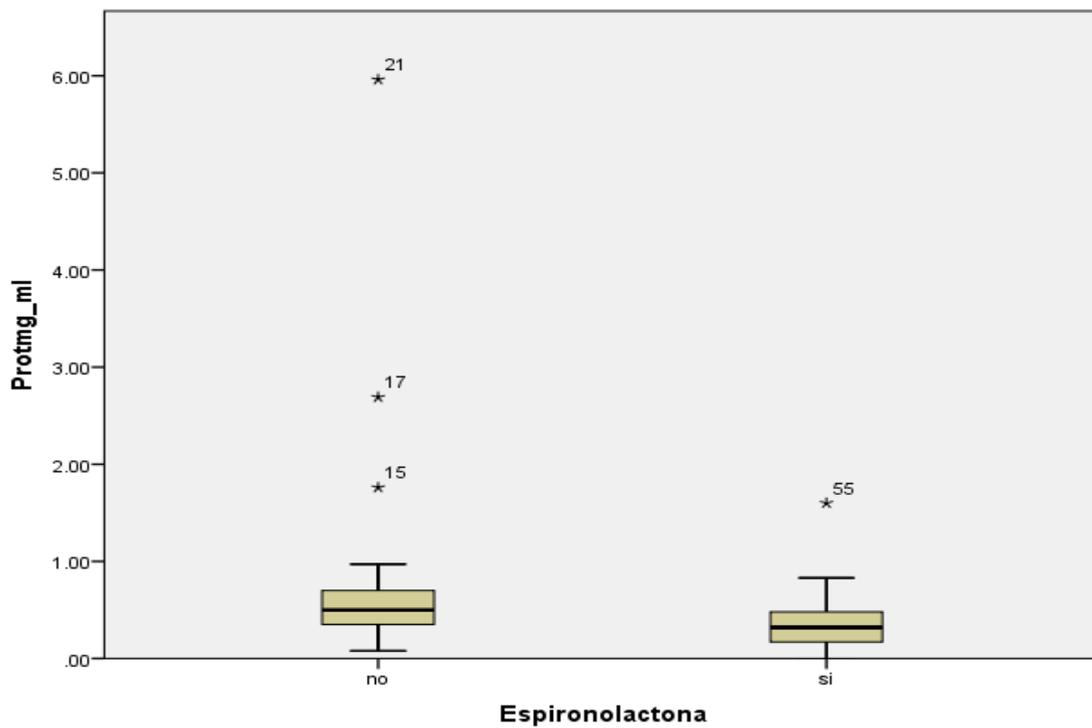


Gráfico 5. Niveles basales de NAG en ambos grupos, medida en U/L.

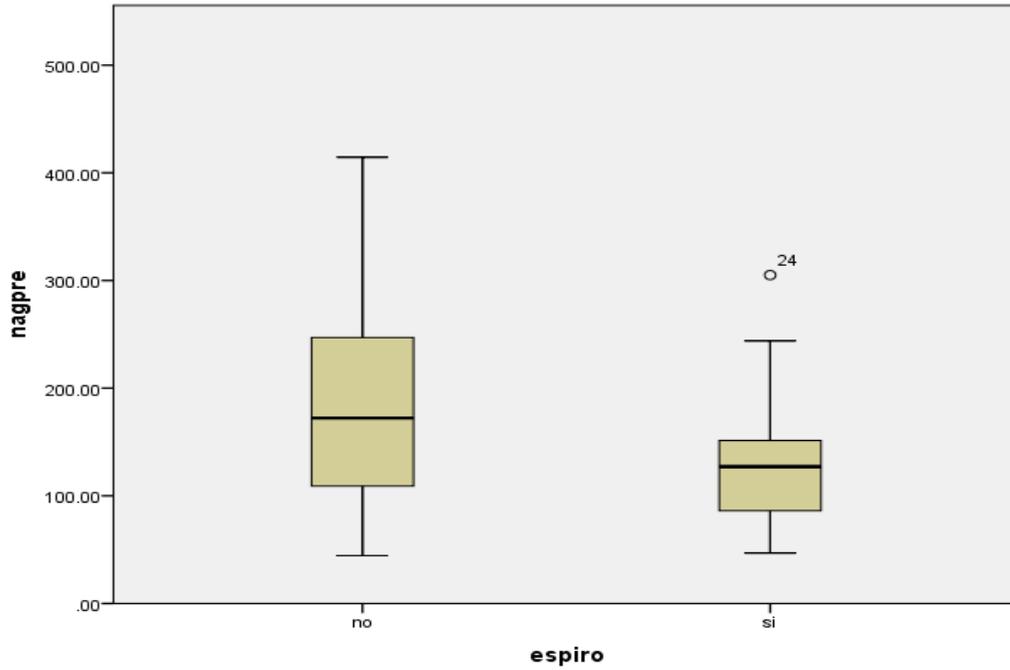
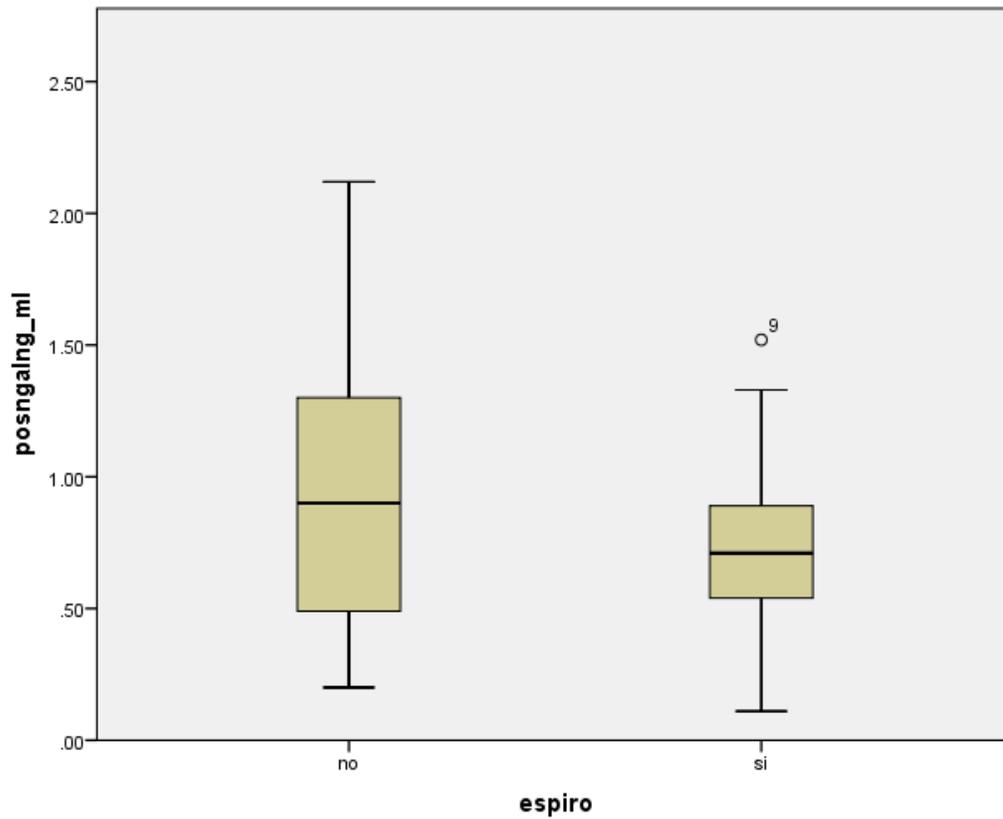


Gráfico 6. Niveles postquirúrgicos de NGAL en ambos grupos en mg/ml.



Cuando se analizó el cambio (delta) de las mediciones prequirúrgicas y postquirúrgicas de NGAL en ng/ml y ajustado a la uresis registrada en 24hrs (ng/24hrs) se encontró un menor incremento de los niveles de biomarcador en el grupo de espironolactona comparado con el grupo que no la recibió, sin que esto presentara significancia estadística aunque si una tendencia.

	Espiro	No espiro	p
Delta NGAL ng/24hrs	75.1(-296.4-984.7)	749.79(-81.3-1788)	0.12
Delta NGAL ng/ml	0.06(-0.13-0.17)	0.17(-0.15-0.74)	0.31

Al analizar los biomarcadores únicamente en la población que recibió espironolactona (33 pacientes) no se encontraron cambios entre los niveles pre y postquirúrgicos de NGAL en ng/ml ($p=0.143$), proteinuria mg/ml ($p=0.359$), microalbuminuria por tira reactiva ($p=0.19$) ni para los niveles de NAG ($p=0.17$).

Tabla 7. Biomarcadores basales y postquirúrgicos sólo en el grupo de espironolactona.

Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=33	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=33	p
Microalbuminuria (n, %)	12(36.4)	17(51.5)	0.19
Proteinuria (mg/ml)	0.32(0.16-0.49)	0.38(0.14-0.48)	0.35
NGAL (ng/ml)	0.62(0.415-0.795)	0.71(0.535-0.915)	0.14
Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=15	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=15	p
NAG (U/L)	127.12(72.8-157.1)	99.56(69.9-157.11)	0.17

En el grupo de pacientes que no recibieron espironolactona se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones basales y postquirúrgicas de NGAL ng/ml ya que los niveles de NGAL en estos pacientes fueron mayores en el postquirúrgico

(p=0.031), sin embargo, se observó una reducción en cuanto a proteinuria en mg/ml (p<0.001) y en NAG (p=0.20) postquirúrgico en este grupo de pacientes. No se observaron diferencias en cuanto a la microalbuminuria.

Tabla 8. Biomarcadores basales y postquirúrgicos sólo en el grupo sin espironolactona.

Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=33	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=33	p
Microalbuminuria (n, %)	15(45.5)	13(39.4)	0.63
Proteinuria (mg/ml)	0.50(0.345-0.735)	0.250(0.145-0.395)	< 0.001
NGAL (ng/ml)	0.67(0.405-0.925)	0.90(0.485-1.34)	0.031
Biomarcador	Nivel basal (12-24hrs prequirúrgico) n=30	Nivel postquirúrgico (24hrs) n=30	p
NAG (U/L)	172.28(98.4-249.96)	99.56(45.22-119.79)	0.020

Al realizar curvas ROC para determinar área bajo la curva de los diversos biomarcadores (NGAL, proteinuria, microalbuminuria y NAG) como predictores de mortalidad, lesión renal aguda por severidad (AKI 1, 2 y 3), lesión renal aguda por criterio de creatinina y por criterio de uresis en el total de la población estudiada, se encontró únicamente una asociación estadísticamente significativa con la presencia de proteinuria postquirúrgica en mg/ml y AKI 2 (por severidad) con un AUC de 0.77, IC95% (0.692-0.911), Se 93% y Sp 80% para un corte de 0.115mg/ml. De igual forma se encontró una asociación entre la proteinuria en mg/ml y la presencia de AKI 2 por criterio de uresis con un AUC de 0.78, IC95% (0.641-0.921), Se 92% y Sp 81% para un punto de corte de 0.115mg/ml.

Gráfico 4. Proteinuria postquirúrgica (mg/ml) y AKIN 2 por cualquier criterio.

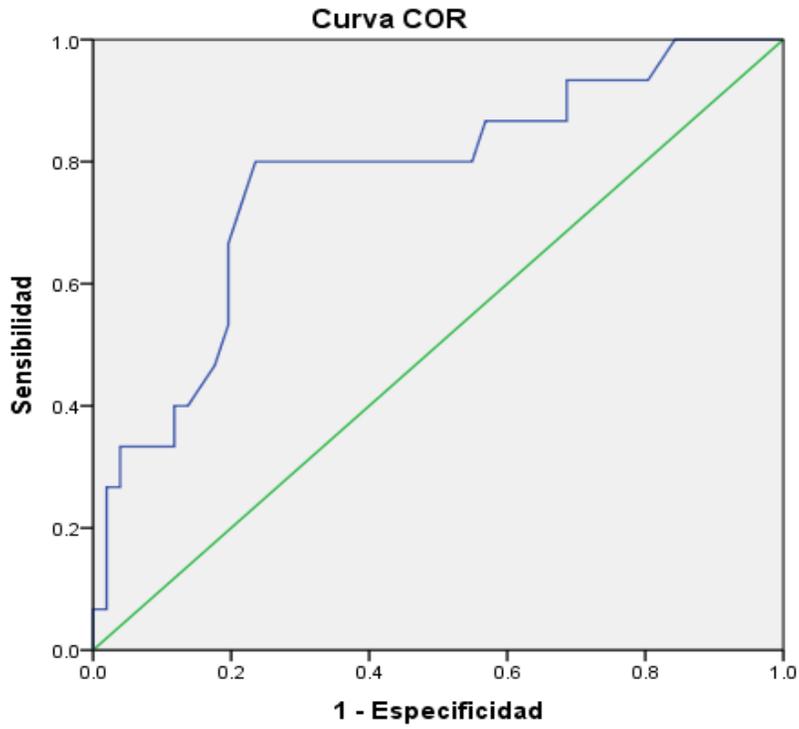
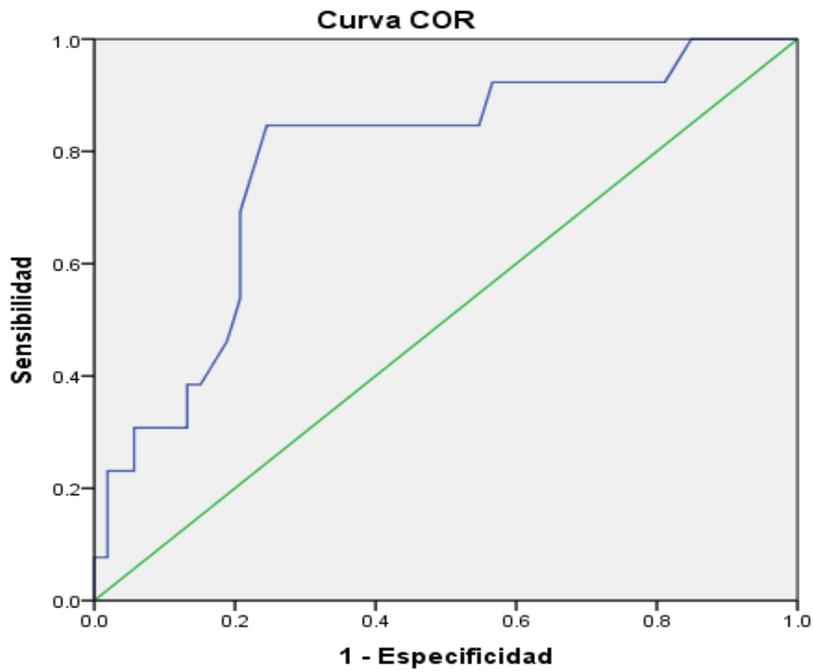


Gráfico 2. Proteinuria postquirúrgica (mg/ml) y AKIN 2 por criterio de uresis.



X. DISCUSIÓN

En este estudio se incluyó una población homogénea de pacientes los cuales presentaron lesión renal posterior a cirugía cardíaca y a quienes se les realizó una determinación prequirúrgica y una postquirúrgica de biomarcadores urinarios.

La utilidad de los biomarcadores en lesión renal aguda depende del tiempo de la toma de muestra y del escenario clínico en el que se obtengan, para que esto permita el inicio de intervenciones terapéuticas tempranas.

Las muestras analizadas en este estudio fueron tomadas 12-24 horas antes de que se presentara el factor predisponente para presentar lesión renal aguda, en este caso cirugía cardíaca y a las 24 horas posteriores al insulto renal con el fin de evaluar si existía alguna modificación en los biomarcadores cuando de forma concomitante se administraba en el perioperatorio espironolactona con el fin de bloquear el receptor de mineralocorticoides.

La gran mayoría de estos pacientes cumplieron lesión renal aguda por criterio de uresis. Si bien la creatinina al inicio fue menor en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona, no se encontraron diferencias entre las mediciones de NGAL en ng/ml de forma basal en ambos grupos. En cuanto a la medición de NGAL en el postquirúrgico en el total de la población, si se observó un incremento en los niveles del biomarcador y aunque no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, existió una mayor estabilidad y menor aumento de los niveles de NGAL en el postquirúrgico del grupo de pacientes que recibieron espironolactona comparado con el grupo de pacientes que no recibieron el fármaco. Esto hace suponer que el incremento en los niveles de NGAL en el postquirúrgico del total de la población estudiada estuvo dado por el grupo de pacientes que no recibieron espironolactona.

La proteína NGAL es inducida en el riñón posterior a que se presenta lesión renal aguda de origen isquémico y su concentración urinaria incrementa en un lapso de horas posterior al insulto.

Está descrito que cuando se presenta lesión renal aguda los niveles de NGAL en orina que se elevan progresivamente se originan por 2 mecanismos, el primero que incluye la inducción de la síntesis de esta proteína a nivel de tubular renal y el segundo a una disminución en la reabsorción de la carga de NGAL filtrada que es producida por tejidos extrarrenales durante la inflamación. Otro mecanismo menos relevante incluye la infiltración renal por neutrófilos que también incrementa la producción de NGAL a este nivel.

En un estudio realizado por Gilet y Zou recientemente publicado, se encontró que la aldosterona regula al alza la síntesis de RNA mensajero del complejo NGAL (MMP-9) a través de distintas vías metabólicas implicadas en inflamación (p38, ERK1/2 y PI3K) al activar los receptores de mineralocorticoides en neutrófilos y que el uso de espironolactona contrarrestaba estos efectos [43].

Los hallazgos encontrados en el presente estudio sugieren que la espironolactona pudiera bloquear la producción extrarrenal de NGAL a través de mecanismos antiinflamatorios lo que pudiera explicar el porqué no se observó cambio en el biomarcador posterior a la cirugía cardíaca en el grupo de pacientes con espironolactona a pesar de haber presentado lesión renal aguda.

Otra explicación que pudiera darse al hecho de encontrar una mayor elevación de NGAL en los pacientes con lesión renal postcirugía cardíaca que no recibieron espironolactona es que si bien NGAL se considera un marcador aceptable de daño renal temprano, el valor predictivo de NGAL ha demostrado estar influenciado por múltiples factores como son la función renal basal, la severidad de lesión renal aguda y la edad. También hay que tomar en cuenta que NGAL es un reactante de fase aguda liberado de las células del sistema inmune y puede encontrarse elevado en condiciones inflamatorias como sepsis sin que esto traduzca específicamente afección tubular renal. Existe la posibilidad de que los pacientes que no recibieron el fármaco tuvieran más comorbilidades o bien una infección concurrente o bien tuvieran un estado de salud más grave que el grupo de pacientes que recibió el fármaco.

En cuanto al impacto clínico que esto pudiera tener, se conoce que de acuerdo a lo publicado en el estudio TRIBE-AKI la medición de biomarcadores tanto urinarios como en sangre en el perioperatorio y en el momento de elevación de creatinina sérica en el contexto de cirugía cardíaca tienen la habilidad de mejorar la estratificación de riesgo para una serie de desenlaces adversos en pacientes críticamente enfermos así como para predecir el desarrollo temprano de lesión renal aguda, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad en este grupo de pacientes.

En el estudio TRIBE-AKI los niveles de NGAL urinario en el postquirúrgico predijeron AKI 2 y necesidad de terapia de reemplazo renal en población pediátrica mientras que el NGAL plasmático demostró utilidad en la población adulta [44].

En nuestro estudio no se encontró un buen rendimiento diagnóstico de los niveles de biomarcadores NGAL urinarios en ng/ml (AUC de 0.5) para la predicción de distintos desenlaces adversos, lo cual es contrario a lo descrito previamente en la literatura ya que en un metaanálisis realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca se encontró un

AUC de 0.775 al medir NGAL en las 6 horas posteriores a la cirugía [45]. Lo anterior puede estar en relación al hecho de que el número de pacientes y muestras de biomarcadores analizados en este estudio fue mucho menor que lo reportado en la literatura y esto explica la falta de asociación entre las variables estudiadas y los desenlaces previamente descritos.

En cuanto a la medición de proteinuria, se observó que el grupo de espironolactona presentó de forma basal menor grado de proteinuria que el grupo contrario. Lo anterior pudiendo reflejar la presencia de un sesgo en la selección de pacientes. En el postquirúrgico, ambos grupos presentaron reducción de proteinuria siendo de mayor magnitud en el grupo que no recibió espironolactona.

En este estudio también se encontró una asociación entre la presencia de proteinuria postquirúrgica y lesión renal aguda AKIN 2. Previamente Coca y colaboradores, encontraron que la presencia de proteinuria en el preoperatorio de cirugía cardíaca era un importante predictor de lesión renal aguda AKI 1 [46]. Esto señala a la proteinuria como una herramienta práctica y costo-efectiva en la detección temprana de lesión renal aguda en cirugía cardíaca. La proteinuria como tal puede ser reflejo disfunción endotelial, así como de lesión túbulo-intersticial [47].

Existen pocos estudios que sugieren la utilidad de la albúmina como marcador de lesión renal aguda, sin embargo, diversas investigaciones han encontrado que esta proteína se eleva en las primeras 4 horas posteriores a lesión renal aguda intrínseca. Una de las razones por las que esto ocurre implica el daño a nivel glomerular y de túbulo proximal que limita la reabsorción de albúmina y aunado a esto se han descrito mecanismos fisiopatológicos que incluyen la transcripción del gen de albúmina en la corteza renal en modelos animales con lesión renal aguda.

El efecto de la espironolactona sobre la albuminuria ha sido estudiado en múltiples escenarios clínicos principalmente en enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos, hipertensos, obesos y en falla cardíaca aguda, sin embargo no existía información al respecto en el contexto de falla renal aguda postcirugía cardíaca.

En el estudio TRIBE-AKI, la presencia de albuminuria en el prequirúrgico predijo la presencia de AKI 1 y la presencia de albuminuria en el postquirúrgico predijo el desarrollo de AKI 2 y necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en microalbuminuria entre los pacientes que recibieron el fármaco y los que no lo recibieron. De igual forma, la microalbuminuria no predijo de forma significativa en el total de la población la probabilidad de muerte

postquirúrgica, la ocurrencia de lesión renal aguda posterior a cirugía cardiaca, la necesidad de terapia de soporte renal o la estancia hospitalaria prolongada.

En nuestro estudio los niveles de NAG basales y postquirúrgicos no mostraron cambios entre ambos grupos y tampoco predijeron la ocurrencia de lesión renal aguda o desenlaces adversos. En el estudio de Gomley en el año 2000 se describió el incremento de NAG en lesión renal aguda postcirugía cardiaca además de que en el 2007 en el estudio de Liangos y colaboradores se encontró su utilidad como predictor pronóstico para inicio de terapia de reemplazo renal y mortalidad en pacientes con lesión renal aguda establecida. Sin embargo, en un estudio posterior del 2009 se encontró una utilidad limitada de este biomarcador si bien se documentó adecuado rendimiento diagnóstico a las 48 horas posteriores a la cirugía cardiaca [48]. En un estudio posterior realizado en el 2012 por el grupo de Katagiri e investigadores, encontró un mejor desempeño diagnóstico al combinar NAG con KIM1 en pacientes con lesión renal aguda posterior a cirugía cardiaca, obteniendo un área bajo la curva de 0.81, cuando se utilizó únicamente NAG como biomarcador de lesión renal aguda se encontró un área bajo la curva de 0.75 [49].

Fortalezas y limitaciones:

En este estudio se documentó la estabilidad de los biomarcadores de lesión renal aguda en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona, si bien no podemos asegurar que este fenómeno biológico sugiera la protección de daño renal gracias al efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoide, aún está por determinarse el impacto clínico que esto puede representar sobretodo en términos de mortalidad, días de estancia hospitalaria y necesidad de terapia de reemplazo renal.

Este estudio es uno de los pocos realizados en población mexicana con lesión renal aguda postcirugía cardiaca, si bien no se encontró asociación entre los niveles de biomarcadores y predicción de desenlaces duros, se considera que esto va más en relación al tamaño de muestra analizada, ya que existe evidencia en la literatura de que la combinación de múltiples biomarcadores puede ser de utilidad para detectar de forma temprana lesión renal aguda postcirugía cardiaca y para predecir desenlaces adversos.

Debe tenerse en consideración que en la actualidad no existe alguna definición de lesión renal aguda que no esté basada en el cambio en los niveles de creatinina sérica por lo que el cambio de los biomarcadores en este sentido requiere ser validado con más estudios en el futuro.

Dentro de las principales limitantes del estudio se encuentra el hecho de que los pacientes no fueron aleatorizados a recibir el fármaco o no y esto puede implicar un sesgo de selección importante.

No está descrito en la literatura actual un tiempo estandarizado de recolección de muestras de orina para toma de biomarcadores además de que existe mucha heterogeneidad en los protocolos de recolección de muestras entre los diversos estudios, otra cuestión a considerar es que desconocemos el efecto del almacenamiento prolongado de muestras de orina a menos de -80°C. Aunque en un estudio realizado por Han y colaboradores se observó que el congelamiento de las muestras a -80°C por tiempo prolongado (12 meses) no tenía un efecto significativo en la estabilidad de los biomarcadores urinarios.

Otra limitante en este sentido es que no se analizó el cambio en los biomarcadores posterior a las 24 horas de cirugía cardíaca lo cual puede explicar que pacientes con lesión renal postquirúrgica tardía no presenten cambios en los biomarcadores independientemente de si recibieron el fármaco o no.

XI. CONCLUSIONES

Los biomarcadores urinarios han demostrado su utilidad en la predicción y estratificación de riesgo en pacientes con lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca. La alta prevalencia de esta entidad en pacientes críticamente enfermos obliga a la búsqueda de nuevas estrategias preventivas.

De acuerdo al presente estudio, el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona es protector para la elevación de NGAL urinario aunque aún está por determinarse si la elevación de NGAL posterior a lesión renal aguda representa AKI subclínico o bien es una expresión de inflamación sistémica en el paciente críticamente enfermo y la espironolactona actúa bloqueando mecanismos inflamatorios de la aldosterona más que a nivel tubular renal explicando este efecto.

Para contestar esta interrogante se requieren en un futuro de estudios aleatorizados con mayor número de pacientes para determinar el impacto del uso de espironolactona en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en relación a desenlaces a corto y largo plazo como estancia hospitalaria prolongada, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonverntre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am soc Nephrol* 2003; 14:2199-2210.
2. Ronco C, Kellum JA, Mehta RL. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et. al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31
4. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538
5. Goldstein SL, Chawla LS: Renal angina. *Clin J am Soc Nephrol* 2010; 5:943-949.
6. McCullough PA, Kellum Ja, Mehta RL, Murray PT, Ronco C. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp13-29.
7. Mishra J, Dent C, Ridwan T, et. al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal failure after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38
8. Shao X, Tian L, Xu W, et. al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e84131.
9. Ghatanatti R, Teli A, Sanjivan S, et. al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2014, Vol. 22(2) 234–241.
10. Ware B. L, Ali C. M J, Zager R. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 300: F628-F638, 2011.
11. Nejat M, Hill J, Pickering J, Edelstein C, et. al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27(3).
12. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et. al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1613-1621.
13. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et. al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294(7): 813-818.
14. Dean M. Bagshaw, Carol George, Bellomo Rinaldo; ANZICS Database Management Committee; a comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients; *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23:1569-1574.

15. Gailunas P Jr, Chawla R, Lazaru JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP. Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:241-243, 1980.
16. Mehta, RL, Chertow, GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change?, *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2178.
17. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 90. 133-138, 2002. Goligorsky MS, noiri E, Tsukahara H, et. al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 168:33-40,2000.
18. Coppolino G. et. al. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Nephrol*; 2013; 26(01):32-40.
19. Schawnn NM, Horrow JC, Strond MD, Guerraty A, Wechsler AS: Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 99:959-964, 2004.
20. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, et. al. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68(2).493-498.
21. Mourad M. Alsabbagh, Abdo Asmar, et. al. Update on clinical trials for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *The American Journal of Surgery* (2013) 206, 86-95
22. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104. 343-348, 1998.
23. De Morales Lobo EM, Burdmann EA, Abdulkader RC. Renal function changes alter elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2000; 22(4) 487-97.
24. Moguel B, Wasung M, et. al. Insuficiencia Renal Aguda en cirugía cardiaca. *Rev Invest Clin* 2013 65(6), 467-475.
25. Koyner J, Garg A, Coca S, et. al. Biomarkers Predict Progression of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 23. 905-914, 2012.
26. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et. al. for the TRIBE-AKI Consortium: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1748-1757.
27. Huang T, Vin-Cent W, Guang-Huanr Y, et. al. Preoperative Proteinuria Predicts Adverse Renal Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Soc Nephrol* 22:156-163, 2011.
28. Molnar AO, Parikh CR, Sint K, Coca SG, et. al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(11):1749-60.

29. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2024-33.
30. López-Giacoman S, Madero M, Rodríguez F.: S.O.S renal en Cirugía Cardíaca: Cambios mínimos en marcadores de función y/o daño renal en el periodo postoperatorio temprano predicen lesión renal aguda posterior a cirugía cardíaca electiva. *Biblioteca UNAM. Tesis de Nefrología* 2014.
31. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2199-210.
32. Gilet A, Zou F, Meriem B. Aldosterone up-regulates MMP-9 and MMP-9/NGAL expression in human neutrophils through p38, ERK1/2 and PI3K pathways. *Experimental Cell Research* 331 (2015) 152-163.
33. Sánchez-Pozos K, Barrera-Chimal J, Garzón-Muvdi, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R, Cruz c, Gamba G, Bobadilla N. Recovery from ischemic acute kidney injury by spironolactone administration. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27:3160-3169.
34. Mejía-Vilet JM, Ramírez V, Cruz C, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA. Renal ischemia-reperfusion Injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(1):F78-F86.
35. Ramírez V, Trujillo J, Valdes R, Uribe N, Cruz C, Gamba G, et. al. Adrenalectomy prevents renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(4): F932-F942.
36. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R, Reyna J, Uribe N, Gamba G, et. al. Spironolactone prevents chronic Kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83(1):93-103.
37. Ojeda-Cervantes M, Barrera-Chimal J, Alberú J, et. al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Reduced Oxidative Stress in Renal Transplant Recipients: A Double-Blind, Randomized Pilot Study. *Am J Nephrol* 2013;37:481-490.
38. Wasung M, Gamba G. Efecto del bloqueo del receptor de mineralocorticoides sobre la incidencia de lesión renal aguda asociada a cirugía cardíaca. *Biblioteca UNAM, Tesis de Nefrología*, 2013.
39. Charlton J, Portilla D, Okusa M. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29:1301.
40. Barrera-Chimal J, Bobadilla N. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers*, 2012; 17(5):385-395.
41. Ramírez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplantation Reviews*, July 2015, Vol. 29(3):139-144.

42. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase associated-lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014 May; 51(03):335-351.
43. Gilet A., Zou F, Boumenir M, et. al. Aldosterone up regulates MMP-9 and MMP-9/NGAL expression in human neutrophils through p38, ERK ½ and PI3K pathways. *Exp Cell Res.* 2015 Feb 1;331(1): 152-63.
44. Koyner J., Parikh C. Clinical Utility of Biomarkers of AKI in Cardiac Surgery and Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1034-1042, 2013.
45. Liangos O., Tighiouart H., Perianayagam M, et. al. Comparative Analysis of Urinary Biomarkers for Early detection of Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass. *Biomarkers* 2009 Sep: 14(6) 423-431.
46. Coca S., Jammalamadaka D., Sint K., et. al. Pre-operative Proteinuria predicts Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 February; 143(2):495-502.
47. Wasung M, Chawla L, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta* Vol 438,1 Jan 2015, 350-357.
48. Katagiri D., Doi K., Honda K., Negishi K., Fujita T., et. al. Combination of two urinary Biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012 Feb; 93(2):577-83.
49. Han W., Wagener G., Zhu Y., Wang S., Lee T. Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, May 4(5): 873-882.