



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P

El uso combinado de biomarcadores de daño funcional y estructural son mejores predictores diagnósticos y pronósticos de lesión renal aguda (LRA) en adultos operados de cirugía cardiaca (CC)

PROTOCOLO DE TESIS

Para obtener el título de especialista en Medicina Crítica

Presenta

Dr. Alfredo Aisa Alvarez
Medicina Interna

Asesor

Dr. Gilberto Camarena Alejo
Cardiología y Medicina Crítica

Asesor de Investigación

Dra. María Elena Soto López
Medicina Interna y Reumatología.
Doctora en Ciencias Biomédicas

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, agosto de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal y tesista:

Dr. Alfredo Aisa Álvarez

Medicina Interna y residente de la especialidad de Medicina del Enfermo en estado Crítico
Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. Ciudad de México, México.

Tel: 5585839499

Mail: alfredoaisa@hotmail.com

Investigadores:

Dra. María Elena Soto

Medicina Interna y Reumatología. Doctora en ciencias biomédicas.

Coordinador de investigación de la línea cardiovascular, Centro Médico A.B.C. Ciudad de México, México.

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Cardiología y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Maestro en dirección y administración de instituciones de salud. Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. campus Santa Fe. Ciudad de México, México.

Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez

Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Maestra en dirección y administración de instituciones de salud. Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. campus Observatorio. Ciudad de México, México.

Dr. Juvenal Franco Granillo

Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Jefe de la División de Medicina Crítica del Centro Médico A.B.C. Ciudad de México, México.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Marco Teórico.....	7
III.	Justificación	12
	Magnitud	12
	Trascendencia	12
	Vulnerabilidad	12
	Factibilidad	12
IV.	Planteamiento del Problema.....	13
V.	Pregunta de Investigación	14
VI.	Objetivos.....	15
	Objetivo General	15
	Objetivos Específicos	15
VII.	Hipótesis.....	16
VIII.	Material y Métodos.....	17
	Tipo de Estudio	17
	Lugar de Desarrollo	17
	Universo de Trabajo	17
	Tiempo de Estudio	17
	Criterios de Inclusión	17
	Criterios de Exclusión	17
	Variables	18
	Variable Independiente	18
	Variable dependiente	18

	VARIABLES DE RELEVANCIA	18
	DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
	TIPO DE MUESTREO	27
	TAMAÑO DE MUESTRA	27
	TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	29
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
X.	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
XI.	RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS.....	34
XII.	RESULTADOS.....	35
XIII.	DISCUSIÓN.....	55
XIV.	CONCLUSIONES.....	61
XV.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	62
XVI.	MODELO CONCEPTUAL.....	63
XVII.	REFERENCIAS	64

I. RESUMEN

Título: El uso combinado de Biomarcadores de daño Funcional y Estructural son mejores predictores diagnósticos y pronósticos de Lesión Renal Aguda (LRA) en adultos operados de Cirugía Cardíaca (CC).

Introducción: La prevalencia de LRA varía entre un 3% hasta un 30% en los enfermos sometidos a cirugía de corazón. Entre 1 y 5% de los pacientes analizados en las cohortes de cirugía cardíaca requieren terapia de remplazo renal. El 10º consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), recomienda combinar biomarcadores estructurales y funcionales para definir de manera más precisa las características de la LRA.

Justificación: Magnitud: La prevalencia de LRA varía entre un 3% y un 30% en los enfermos sometidos a cirugía de corazón. Entre 1 y 5% de los pacientes analizados en las cohortes de cirugía cardíaca requieren terapia de remplazo renal¹²³. **Trascendencia:** La lesión renal aguda se ha asociado con una mortalidad que va desde el 15 hasta el 60% en enfermos en terapia intensiva⁴.

Vulnerabilidad: La identificación de LRA por la elevación de los niveles séricos de creatinina o disminución del volumen urinario ha demostrado ser inadecuados y tardíos. **Viabilidad:** El estudio se realizará en los dos departamentos de terapia intensiva del Centro Médico ABC los cuales reciben 40 post-operados de CC al año. El laboratorio de ambos hospitales cuenta con los biomarcadores de interés para la realización del presente estudio y cumple con los mayores estándares de calidad.

Pregunta de Investigación: ¿En enfermos operados de cirugía cardíaca la combinación de biomarcadores de daño renal estructural y funcional comparado con la elevación de creatinina sérica y volumen urinario predice de manera más temprana y certera la presencia de LRA y sus implicaciones pronósticas?

Objetivo: Investigar la capacidad diagnóstica y pronóstica del uso combinado de biomarcadores conocidos de daño tubular y daño funcional en enfermos operados de cirugía cardíaca.

Hipótesis: La combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en enfermos operados de CC NO predecirá de manera más temprana la presencia de LRA en pacientes sometidos a CC que los criterios actuales de KDIGO y sus implicaciones pronósticas.

Material y Método: Estudio de cohorte, prospectivo, comparativo y longitudinal. **Universo de estudio:** Pacientes sometidos a CC mayores de 18 años que ingresen al departamento de terapia intensiva. **Tiempo de estudio:** Se llevará a cabo en la unidad de terapia intensiva del Centro

Médico ABC de marzo del 2016 a marzo del 2018. **Criterios de Inclusión:** Pacientes sometidos a CC con circulación extracorpórea (CEC). Edad mayor o igual a los 18 años. Ambos géneros. Hospitalizados en el departamento de terapia intensiva de ambos campus para cuidado intensivo postoperatorio (POP) de CC. Consentimiento Informado. **Criterios de exclusión:** Pacientes operados sin circulación extracorpórea. Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica. Pacientes que hayan recibido medio de contraste ≤ 24 horas. Pacientes en hemodiálisis. Pacientes con infección. Pacientes con cáncer. Pacientes con enfermedades autoinmunes. Embarazadas. Pacientes que se nieguen a ser incluidos.

Análisis Estadístico: Las variables cualitativas o cuantitativas se reportarán como mediana y rango intercuartil o media y desviación estándar según sea el caso, frecuencias y porcentajes. Se utilizará *t de Student* o *u de Mann-Whitney* para comparar medias dependiendo la normalidad mediante Shapiro Wilks o Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas se utilizará *Chi cuadrada* o prueba exacta de Fisher. Se estimarán intervalos de confianza al 95% tanto para proporciones como para razones de momios. Se considerará un valor significativo de *p* menor o igual a 0.05. Se construirán tablas de 2x2 para realizar cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Se llevará a cabo el cálculo de *Likelihood Ratio* (LR) utilizando formatos de cálculo estándar en los cuales; $LR+ = (\text{Sensibilidad}/[1-\text{especificidad}])$; y $LR- = ([1-\text{sensibilidad}]/\text{especificidad})$. Se realizarán análisis de curvas ROC. Se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 21.

Consideraciones Éticas: El estudio respeta las normas Institucionales, Nacionales e Internacionales en materia de investigación en seres humanos.

Recursos: Físicos: Unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC y laboratorio clínico del Centro Médico ABC tanto campus observatorio como Santa Fe. **Financieros:** El proyecto se llevará a cabo con recursos del propio investigador. **Humanos:** Pacientes ingresados a la unidad de terapia operados de CC con bomba circulación extracorpórea. Médicos especialistas y residentes en medicina del enfermo en estado crítico, personal de laboratorio clínico y personal de enfermería de terapia intensiva del Centro Médico ABC. **Materiales:** equipo de cómputo Lenovo ideapad 100.

II. MARCO TEÓRICO

La prevalencia a nivel mundial de lesión renal aguda se ha reportado desde 1 a 26%, esto debido a las diversas modificaciones de su definición⁵. Dependiendo de la definición utilizada se ha reportado que entre 1 y 25% de los enfermos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sufren LRA⁶. En el contexto de CC, la prevalencia varía entre un 3% hasta un 30% en los enfermos sometidos a cirugía de corazón. Entre 1 y 5% de los pacientes analizados en las cohortes de cirugía cardíaca requieren terapia de remplazo renal (TSR)^{1,2,3}. En las últimas dos décadas la incidencia de LRA ha aumentado de manera exponencial y esta se ha asociado a desenlaces desfavorables. La LRA se ha asociado con una mortalidad que va desde el 15 hasta el 60% en enfermos en terapia intensiva⁴. En aquellos enfermos que no requieren TSR, la LRA se asocia a un aumento de la mortalidad de hasta 19 veces⁷.

En la actualidad, la piedra angular del manejo de la LRA incluye la prevención y el manejo de soporte de manera temprana. La identificación de LRA utilizando los niveles séricos de creatinina y/o la disminución del volumen urinario son inadecuados y tardíos, por lo que la detección e intervención temprana de LRA en enfermos sometidos a CC puede mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos. El 10º consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), recomienda combinar biomarcadores estructurales y funcionales para definir de manera más precisa las características de la LRA⁸.

Los biomarcadores en LRA son moléculas heterogéneas. Algunos se producen como respuesta directa a nivel renal posterior a un insulto o a daño tubular, como es el caso de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL⁹). Algunos otros marcadores aparecen de manera inadecuada en la orina secundario a una pérdida de la capacidad tubular de reabsorberlos (cistatina C urinaria), mientras que algunos otros simplemente son marcadores de afección en la tasa de filtrado glomerular (TFG) como la cistatina C plasmática los cuales conocemos como marcadores funcionales¹⁰.

En la actualidad, la clasificación de LRA (pre-renal, renal y post-renal) es problemática, confusa, simplista y errónea¹¹. Esta sugiere de manera errónea una fisiopatología específica, localización y/o gravedad de la lesión que consecuentemente ha llevado a una terapéutica errónea.

Los marcadores de daño tubular nos detectan de manera específica enfermos con LRA temprana y que tienen TFG preservada, mientras que los marcadores de daño funcional detectan cambios en la TFG mediados principalmente por cambios hemodinámicos sin daño tubular significativo. Es por esto por lo que la medición de diferentes biomarcadores ofrece un abordaje más fisiológico, información de la etiología, extensión y patogénesis¹² y no solo de la presencia o ausencia de LRA.

NGAL es una proteína pequeña expresada en una variedad de tejidos epiteliales asociados con la defensa antimicrobiana. En los riñones normales solo se expresa en los túbulos colectores y distales. En el año 2003, Mishra y cols¹³ demostraron que el NGAL se expresa en las células del túbulo proximal del riñón y que aumenta de manera significativa después de un insulto isquémico en ratas. El NGAL se ha propuesto como un marcador temprano de lesión renal aguda. En el 2005 el mismo grupo de investigadores estudiaron 75 niños sometidos a cirugía cardíaca y analizaron la capacidad del NGAL como marcador de lesión renal aguda (definida como una elevación del 50% de la creatinina basal). Reportaron que un 28% de los pacientes presentaron LRA y que el diagnóstico por creatinina únicamente fue posible 1 a 3 días después de la cirugía. Las concentraciones urinarias de NGAL incrementaron de 1.6 µg/L (DE 0.3) a 147 µg/L (DE 23) a las 2 horas de la cirugía. EL área bajo la curva ROC (AUC) para los niveles de NGAL urinario a las 2 horas fue de 0.988, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 98% para un valor de corte de 50 µg/L¹⁴.

En el 2008 Wagener y cols¹⁵ realizaron un estudio prospectivo en un solo centro en 426 pacientes adultos operados de cirugía de corazón. Definieron LRA según los criterios de AKI (aumento de la creatinina >50% de la preoperatoria o 0.3 mg/dL en las siguientes 48 horas). Reportaron niveles preoperatorios de NGAL promedio de 165±663 ng/mL los cuales incrementaron inmediatamente en el postoperatorio inmediato a 1490±102 ng/mL manteniéndose estables a las 3, 18 y 24 horas. El AUC como predictor de AKI inmediatamente después de la cirugía, a las 3, 18 y 24 horas del postoperatorio fue de 0.573 (IC95%, 0.506 a 0.640), 0.603 (IC95%, 0.533 a 0.674), 0.611 (IC95%, 0.544 a 0.679) y 0.584 (IC95%, 0.510 a 0.675), respectivamente. Demostraron que los niveles urinarios de NGAL tienen mejor correlación con los índices preoperatorios de hipoperfusión renal que los niveles de creatinina sérica. Los niveles urinarios de NGAL fueron mayores en los pacientes que desarrollaron AKI.

En otro estudio realizado por Heise y cols¹⁶ se compararon tres marcadores de daño tubular para predecir LRA según los criterios de AKIN. Midieron niveles urinarios de NGAL, α_1 -microglobulina (α_1 MG) y cistatina C en 50 pacientes sometidos a cirugía electiva. De los biomarcadores evaluados, únicamente NGAL urinario mostró diferencia significativa en los pacientes que presentaron LRA. El AUC para NGAL urinario fue de 0.773 para predecir LRA con un valor de corte de 168 ng/ml.

La cistatina C es una proteína no glucosilada de 13-kDa inhibidora de la cisteína proteasa. En individuos sanos es excretada a través del filtrado glomerular y metabolizada por los túbulos proximales. La excreción urinaria de cistatina C refleja de manera específica daño tubular ya que la producción sistémica de esta no se encuentra en orina.

Koyner y cols¹⁷ reportaron que el uso de NGAL urinario y cistatina C urinaria para el diagnóstico temprano de LRA posterior a cirugía de corazón son superiores a los marcadores convencionales. La mejor AUC para predecir LRA con NGAL urinario se observó cuando la medición se realizó tanto al ingreso como a las 6 horas siendo de; 0.705 (IC95%, 0.581 a 0.829) y 0.704 (IC95%, 0.579 a 0.829) respectivamente, con valores de corte de 1200 ng/mg. De igual manera, la mejor AUC para predecir LRA con cistatina C urinaria se observó cuando la medición se realizó tanto al ingreso como a las 6 horas siendo de 0.709 (IC95%, 0.573 a 0.845) y 0.724 (IC95%, 0.601 a 0.846) respectivamente, con valores de corte de 0.466 mg/g.

La utilidad diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores de LRA se evaluó en un estudio prospectivo en 123 pacientes adultos operados de cirugía cardíaca. Koyner y cols¹⁸ reportaron que la cistatina urinaria al ingreso a la unidad de cuidados intensivos detecto LRA temprana (AKI 1) con un AUC de 0.70 y una $p < 0.001$ con un valor de corte de 0.114 mg/L (0.027 a 0.23) y ajustado a creatinina urinaria de 0.101 mg/g (0.040 a 0.32). Los niveles de NGAL urinario a las 6 horas de ingreso a la UCI detecto a los pacientes con LRA más grave (AKI 3) con un AUC de 0.88 y una $p < 0.001$ con un valor de corte de 461 pg/ml (231 a 2047) y ajustado de 571 ng/mg (332 a 6273).

En cuanto a la cistatina c sérica, Haze Fielitz y cols¹⁹ realizaron un estudio de cohorte prospectivo de un solo centro en el cual compararon el valor de biomarcadores novedosos y convencionales para predecir LRA tomados al ingreso a UCI y a las 24 horas. Reportaron que al ingreso a UCI los biomarcadores con un buen valor predictivo fueron cistatina C y NGAL plasmáticos. El valor de

corte reportado para cistatina c plasmática excluyendo a los pacientes con alteración previa en la función renal fue de >1.1 mg/L (1.09 a 1.47) con un AUC de 0.78 (0.58 a 0.99). En el análisis de regresión logística, de los factores de riesgo para LRA la cistatina C plasmática mostró un coeficiente de regresión de 3.33 (1.23) con una $p=0.007$.

En otro estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, se evaluó la utilidad de la cistatina C sérica como marcador de LRA a las 2 horas del postoperatorio (definida como elevación de creatinina de $\geq 50\%$ o ≥ 0.3 mg/dl en los tres días posteriores a la cirugía). Reportaron que los niveles plasmáticos de cistatina C se encontraron más elevados en el grupo de enfermos con LRA a las 2, 24 y 48 horas²⁰. En cuanto a los pacientes con LRA grave (AKI II y III), en un estudio consecutivo de 141 pacientes sometidos a cirugía de corazón se reportó una diferencia significativa entre los enfermos con AKI 1 y AKI grave (0.87 mg/L (0.71 a 1.11) y 1.14 mg/L (0.91 a 1.45); $p = 0.03$). El AUC para predecir LRA grave (II y III) para cistatina C sérica fue de 0.76 (0.65 a 0.94); $p<0.01$ ²¹.

La proteinuria es otro marcador tanto de integridad glomerular como tubular que se ha propuesto como otro marcador más de daño estructural y que es reconocida como factor de riesgo para desarrollar LRA^{22,23}. En diversos estudios se ha demostrado la pobre utilidad de la relación albúmina creatinina como predictor de LRA temprana. En la población pediátrica la relación albúmina creatinina es un buen marcador temprano de LRA que tiene similar desempeño a los demás biomarcadores, siendo mejor en mayor de 2 años y en combinación con cistatina C²⁴. En población adulta de pacientes operados de CC, niveles mayores de albuminuria identificaron aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar LRA durante su estancia hospitalaria. Sin embargo, la relación albúmina/creatinina urinaria no mostró diferencia, esto probablemente relacionado con las variaciones conocidas de la excreción urinaria de creatinina en pacientes operados de cirugía cardíaca y sobre todo cuando la función renal no se encuentra estable²⁵. En un estudio realizado por Ralib y cols²⁶ utilizando un modelo de regresión logística multivariado se reportó que tanto los niveles de NGAL como de albúmina ajustados a la creatinina fueron marcadores independientes de mortalidad y de necesidad de terapia de sustitución renal [OR 2.87 (1.32 a 6.26) y 2.72 (1.14 a 6.48) respectivamente].

La combinación de biomarcadores de LRA se ha descrito en diversas publicaciones^{27,28,29}. La utilidad diagnóstica de un panel de seis biomarcadores medidos antes y después de cirugía de

corazón para predecir LRA en los 5 días del postoperatorio en pacientes de alto riesgo fue evaluada en un estudio realizado por Prowle y cols³⁰. Reportaron que de 93 pacientes estudiados, 25 presentaron LRA y que los marcadores que mejor predijeron LRA fueron; π -GST (AUC = 0.75), niveles disminuidos de relación urinaria de hepcidina/creatinina a las 24 horas (AUC = 0.77), niveles elevados de NGAL/creatinina urinaria en el postoperatorio inmediato (AUC= 0.73) y niveles elevados de cistatina c sérica a las 24 horas (AUC= 0.72). Cuando evaluaron la capacidad para detectar pacientes de bajo y alto riesgo de LRA utilizando la combinación de estos no encontraron mejoría, sin embargo, cuando utilizaron un análisis de comparación de árboles de regresión y clasificación (CART) utilizando la relación NGAL/Cr en el postoperatorio más hepcidina:Cr a las 24 horas, lograron identificar enfermos con riesgo alto, intermedio y bajo de LRA.

Posteriormente, la capacidad pronóstica de 32 biomarcadores urinarios de LRA fue estudiada en 95 pacientes operados de cirugía cardíaca. En este estudio, la combinación de KIM-1 (marcador de daño tubular) e IL 18 (mediador inflamatorio) fueron los que mejor predijeron LRA grave o muerte³¹.

En la actualidad, la prueba terapéutica con diurético de asa es la que ha demostrado predecir de manera más certera aquellos pacientes que presentaran LRA grave y persistente (AUC 0.87 ± 0.09 ; $P=0.001$)³². En un estudio realizado por Koyner y cols³³ se reportó que la prueba de estrés con furosemida (1 o 1.5 mg/kg) en aquellos pacientes con niveles elevados de biomarcadores mejoró el AUC a 0.90 ± 0.6 para predecir la progresión a estadio 3 y de 0.91 ± 0.08 para predecir la necesidad de TSR.

El valor de combinar un marcador de daño tubular con uno de daño funcional como predictor de las características fisiopatológicas de la LRA ha sido evaluada únicamente en niños en un estudio retrospectivo. Basu y cols³⁴ reportaron que la combinación de un marcador tubular (NGAL urinario) más uno funcional (cistatina c) se asoció a una mayor probabilidad de LRA grave (LR+: 34.2 [13.0:94.0] vs. 3.8 [1.9:7.2]) y persistente (LR+: 15.6 [8.8:27.5] versus 4.5[2.3:8.8]). También demostraron que la presencia de un marcador funcional sin un marcador tubular se asoció a LRA transitoria. Con estos resultados, podemos concluir que la utilización combinada de biomarcadores tubulares con funcionales es superior a la creatinina sérica para identificar el pronóstico de los enfermos con LRA y probablemente que tenga fines terapéuticos.

III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

Magnitud: La prevalencia a nivel mundial de lesión renal aguda se ha reportado desde 1 hasta 26%, esto debido a las diversas modificaciones de su definición¹. Dependiendo la definición utilizada se ha reportado que desde 1 a 25% de los enfermos en la unidad de cuidados intensivos desarrollan lesión renal aguda². La incidencia de lesión renal aguda se ha reportado desde 3 hasta 30% en los enfermos sometidos a cirugía cardíaca. Entre un 1 y 5% de las cohortes de cirugía cardíaca requieren terapia de remplazo renal³⁻⁵.

Trascendencia: En las últimas dos décadas la incidencia de lesión renal aguda ha aumentado de manera exponencial y se ha asociado con desenlaces desfavorables. La lesión renal aguda se ha asociado con una mortalidad que va desde el 15 hasta el 60% en enfermos en terapia intensiva⁶.

Vulnerabilidad: En la actualidad, la piedra angular del manejo de la LRA incluye la prevención y manejo de soporte de manera temprana. La identificación de LRA por la elevación de los niveles séricos de creatinina y/o disminución del volumen urinario ha demostrado ser inadecuados y tardíos. La detección e intervención temprana de LRA en enfermos sometidos a CC puede mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos.

Viabilidad: El estudio se llevará a cabo en los dos departamentos de terapia intensiva del Centro Médico ABC la cual es una terapia de atención general (medica, quirúrgica, cuidados especiales, etc.) y aproximadamente 40 enfermos son post-operados de CC al año. Ambos departamentos han sido catalogados en nuestro país como centros de referencia en el cuidado de enfermos post-operados de CC. El laboratorio de ambos hospitales cuenta con los biomarcadores de interés para la realización del presente estudio y cumple con los mayores estándares de calidad a nivel mundial.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una alta prevalencia de LRA en los enfermos que ingresan a la unidad de terapia intensiva, independientemente de la causa (médica, quirúrgico o cuidados especiales). La mortalidad de los pacientes que desarrollan LRA en terapia intensiva se ha reportado hasta en un 60%. Actualmente la piedra angular para el tratamiento de la LRA es la prevención y soporte aparentemente de inicio oportuno, por lo que, una identificación temprana de los pacientes con LRA es fundamental en este grupo de pacientes. En cuanto al tratamiento de sustitución renal, en la actualidad existe controversia sobre el tiempo ideal para el inicio de la terapia de reemplazo renal, ya que no se ha logrado identificar aquellos pacientes que desarrollaran lesión renal persistente o grave. La prueba terapéutica con diurético de asa combinada o no con biomarcadores es en la actualidad la que ha demostrado predecir de manera más certera a aquellos pacientes que presentaran LRA grave y severa. En un estudio realizado en pacientes que la mayoría recibieron TSR el inicio temprano demostró una disminución de la mortalidad³⁵. En otro estudio en el que algunos pacientes requirieron TSR se prefirió una terapéutica más conservadora; sin embargo, aquellos pacientes que requirieron TSR de manera tardía tuvieron peor desenlace³⁶.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En enfermos operados de cirugía cardíaca la combinación de biomarcadores de daño renal estructural y funcional comparado con la elevación de creatinina sérica y volumen urinario predice de manera más temprana y certera la presencia de LRA, así como sus implicaciones pronósticas?

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

- Investigar la capacidad diagnóstica y sobre todo pronóstica mediante una evaluación por combinación de biomarcadores conocidos para definir daño estructural (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL], albuminuria, cistatina C urinaria [uCisC], cilindros urinarios y daño funcional (creatinina sérica, cistatina plasmática [pCisC] y depuración de lactato) en enfermos operados de cirugía cardíaca.

Objetivos Específicos

- Evaluar la incidencia de lesión renal aguda en paciente sometidos a cirugía cardíaca en un período de dos años.
- Evaluar la combinación de factores de riesgo clínicos y biomarcadores para predecir LRA en enfermos operados de CC.
- Evaluar la capacidad diagnóstica de LRA mediante la combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en enfermos operados de CC.
- Evaluar la incidencia de LRA grave (AKIN 2 o 3) en cualquier día del postoperatorio en un período de dos años.
- Evaluar la incidencia de LRA persistente (>48 horas).
- Evaluar la relación de los biomarcadores cardíacos con el diagnóstico y pronóstico de LRA.
- Evaluar la relación de la hipercloremia con el diagnóstico y pronóstico de LRA.
- Evaluar la relación del balance de líquidos con el desarrollo de LRA en el postquirúrgico.
- Determinar la capacidad del volumen urinario en el postquirúrgico para predecir el desarrollo de LRA y sus implicaciones pronosticas.
- Evaluar la capacidad de predecir LRA grave mediante la combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en pacientes sometidos a CC.
- Evaluar la capacidad de predecir LRA persistente mediante la combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en pacientes sometidos a CC.

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo (H1)

La combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en enfermos operados de cirugía cardíaca predice de manera más temprana y certera la presencia de LRA en pacientes sometidos a CC así como sus implicaciones pronósticas, comparado con los criterios actuales de KDIGO.

Hipótesis Nula (H0)

La combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural en enfermos operados de cirugía cardíaca NO predice de manera más temprana y certera la presencia de LRA en pacientes sometidos a CC así como sus implicaciones pronósticas comparado con los criterios actuales de KDIGO.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohorte, observacional, comparativo, prospectivo y longitudinal.

Lugar y duración

Se llevará a cabo en la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC campus Observatorio y Santa Fe, hospitales privados de la Ciudad de México en un período de tiempo comprendido entre marzo del 2016 a marzo del 2018.

Universo del estudio

Se incluirán pacientes sometidos a CC mayores de 18 años que ingresen al departamento de terapia intensiva del Centro Médico ABC Campus Observatorio y Santa Fe en el período de marzo del 2016 a marzo del 2018.

Tiempo de Estudio

Marzo del 2016 a marzo del 2018.

Unidades de observación – participantes

Criterios de inclusión

1. Pacientes sometidos a CC con circulación extracorpórea (CEC).
2. Edad mayor o igual a los 18 años.
3. Ambos géneros.
4. Hospitalizados en el departamento de terapia intensiva de ambos campus para cuidado intensivo postoperatorio (POP) de CC.
5. Consentimiento Informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes operados sin circulación extracorpórea.
2. Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica.
3. Pacientes que hayan recibido medio de contraste ≤ 24 horas.

4. Pacientes en hemodiálisis.
5. Pacientes con infección.
6. Pacientes con cáncer.
7. Pacientes con enfermedades autoinmunes.
8. Embarazadas.
9. Pacientes que se nieguen a ser incluidos.

VARIABLES

Variable independiente:

- Cirugía cardiaca

Variable dependiente:

- Lesión renal aguda

Variables relevantes

- Edad
- Género
- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Agua corporal total
- EuroScore
- Tipo de cirugía
- Cirugía realizada
- Complicaciones
- Clase NYHA
- Clase AHA
- Tiempo de Circulación Extracorpórea
- Tiempo de Pinzamiento Aórtico
- Hemo filtración
- Sangrado
- Enfermedad vascular periférica
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia
- Arritmias
- EPOC
- Tabaquismo
- SAOS
- Uso de diuréticos
- Crisis Convulsivas
- Hipotiroidismo
- FEVI
- Utilización de balón de contra pulsación
- Cirugía cardiaca previa
- IAM reciente
- Lactato Arterial al Ingreso
- Lactato arterial a las 6 horas
- Lactato arterial a las 6 horas
- Tasa de depuración de lactato
- Aspartato amino transferasa (AST)
- Alanina transaminasa (ALT)
- Bilirrubina total (BT)
- Bilirrubina indirecta (BD)
- Bilirrubina Directa
- Fosfatasa alcalina
- Gama Glutamil Transpeptidasa
- Péptido Natriurético tipo B

- Troponina I ultrasensible
- CPK al ingreso
- CPK MB al ingreso de la UTI
- Mioglobina
- Sodio al Ingreso
- Sodio a las 24 horas
- Cistatina C sérica.
- Cistatina C urinaria
- NGAL urinario
- NGAL/Cr urinaria
- Creatinina urinaria
- Cilindros
- Microalbuminuria
- Creatinina Basal
- Creatinina sérica al ingreso
- Creatinina sérica a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas
- Creatinina Ajustada al balance a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas
- Balance de líquidos a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas
- Lesión Renal Aguda
- Estadio AKI
- AKI persistente
- AKI por criterio de uresis
- AKI por criterio de creatinina
- AKI durante su hospitalización
- Terapia de sustitución renal
- Recuperó función renal
- Días de ventilación mecánica invasiva
- Días de estancia en la UTI
- Días de estancia hospitalaria

Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Valor
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en años.	Cuantitativa discreta Numérica	Años
Género	Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer dentro de un género.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Mujer 2) Hombre
Peso	Peso de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Kg
Talla	Estatura de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Metros
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (Peso/Talla ²). Normal 20 a 25, sobrepeso 25 a 30, obesidad >30.	Cuantitativa continua Numérica	kg/m ²
Agua corporal total	Cantidad de agua corporal calculada por el peso, género y la edad.	Cuantitativa continua	Litros
EuroScore	Método para predecir la mortalidad operatoria de los enfermos operados de cirugía cardiaca en porcentaje.	Cuantitativa continua Numérica	%
Tipo de Cirugía	Si se trata de una cirugía de urgencia o programada	Cualitativa Nominal	1) Electiva 2) Urgencia 3) Emergencia
Cirugía Realizada	Procedimiento quirúrgico que se llevó a cabo	Cualitativa Nominal	1) Puente Coronario 2) Reemplazo valvular

			3) Cirugía de aorta
Complicaciones	Si se presentó alguna complicación durante el procedimiento quirúrgico	Cualitativa Nominal	1) Lesiones vasculares 2) Lesión de otras estructuras, 3) Sangrado 4) Choque 5) Infarto
Clase NYHA	Estadio de la NYHA previo a la cirugía.	Cualitativa Ordinal	1) I 2) II 3) III 4) IV
Clase AHA	Estadio de la AHA previa a su ingreso.	Cualitativa ordinal	1) A 2) B 3) C 4) D
Tiempo de Circulación Extracorpórea.	Minutos de circulación extracorpórea.	Cuantitativa continua numérica	Minutos
Tiempo de Pinzamiento Aórtico	Minutos de pinzamiento aórtico durante la CC.	Cuantitativa continua Numérica	Minutos
Hemofiltración	Mililitros de hemo filtración durante el procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa continua Numérica	Mililitros
Sangrado	Mililitros de sangrado durante la cirugía.	Cuantitativa continua	Mililitros
Enfermedad vascular periférica	Antecedente de enfermedad vascular periférica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Diabetes Mellitus	Antecedente de DM o tratamiento con HGO o Insulina	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Hipertensión arterial sistémica	Antecedente de HAS o tratamiento con antihipertensivos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No

Dislipidemia	Antecedente de dislipidemia o tratamiento con estatinas o fibratos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Arritmias	Antecedente de cualquier tipo de arritmia o trastorno de la conducción AV	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
EPOC	Antecedente de EPOC o tratamiento con esteroides inhalados, B2 agonistas, anticolinérgicos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
SAOS	Antecedente de SAOS o tratamiento con CPAP nocturno	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Uso de diuréticos	Utilización de diuréticos de ASA, tiazidas, antagonistas de aldosterona o ahorradores de K	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Crisis Convulsivas	Antecedentes de crisis convulsivas o tratamiento con anticomieles	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Hipotiroidismo	Antecedente de hipotiroidismo o tratamiento con hormona tiroidea	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo previa a la cirugía medida por ecocardiograma o algún otro método	Cuantitativa discreta Numérica	%
Utilización de balón de contra pulsación	Tratamiento con balón de contra pulsación aórtico durante el procedimiento quirúrgico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Cirugía cardiaca previa	Tratamiento con CC previa	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
IAM reciente	Infarto agudo al miocardio en los últimos tres meses	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Lactato Arterial al Ingreso	Lactato arterial al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mmol/L

Lactato arterial a las 6 horas	Lactato arterial a las 6 horas del ingreso a la UTI.	Cuantitativa continua Numérica	mmol/L
Tasa de depuración de lactato	Porcentaje de depuración de lactato a las seis horas	Cuantitativa discreta numérica	Porcentaje
Aspartato amino transferasa (AST)	Niveles de aspartato amino transferasa al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L
Alanina transaminasa (ALT)	Niveles de alanina transaminasa al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L
Bilirrubina total (BT)	Niveles de bilirrubina total al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Bilirrubina indirecta (BD)	Niveles de Bilirrubina Indirecta al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Bilirrubina Directa	Niveles de bilirrubina directa al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Fosfatasa alcalina	Niveles de fosfatasa alcalina al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L
Gama Glutamil Transpeptidasa	Niveles de gama Glutamil transpeptidasa al ingreso a UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L
Péptido natriurético tipo B	Niveles de péptido natriurético tipo B al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	pg/ml
Troponina I ultrasensible	Niveles de troponina I ultrasensible al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	pg/ml
CPK al ingreso	CPK al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L
CPK MB al ingreso de la UTI	CPK MB al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	UI/L

Mioglobina	Niveles de mioglobina al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	ng/ml
Sodio al Ingreso	Niveles de sodio al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mEq/L
Sodio a las 24 horas	Niveles de sodio a las 24 horas	Cuantitativa continua Numérica	mEq/L
Cistatina C sérica.	Niveles de cistatina C al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/L
Cistatina C urinaria	Niveles de cistatina C urinaria al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/L
Cistatina C urinaria/Creatinina urinaria	Ajuste de la cistatina C urinaria a los niveles de creatina urinaria	Cuantitativa continua Numérica	mg/g
NGAL urinario	Niveles de NGAL urinario al ingreso de la UTI	Cuantitativa continua Numérica	ng/ml
NGAL/Cr urinaria	NGAL urinario en ng/ml entre creatinina urinaria en mg/ml	Cuantitativa continua Numérica	ng/mg
Creatinina urinaria	Creatinina urinaria al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Cilindros	Presencia de cilindros granulosos o hialinos en el sedimento urinario	Cualitativa ordinal	1) Hialinos 2) Granulosos 3) Eritrocitarios
Microalbuminuria	Cantidad de microalbuminuria en orina	Cuantitativa continua Numérica	mg/g
Creatinina Basal	Niveles basales de Cr por estudios 3 meses previos a la cirugía o nivel más bajos de Cr en la estancia en la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL.
Creatinina sérica al ingreso	Creatinina sérica al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL

Creatinina sérica a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas	Creatinina sérica medida a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Creatinina Ajustada al balance a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas	Creatinina sérica medida y ajustada al balance de líquidos de las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas	Cuantitativa continua Numérica	mg/dL
Balance de líquidos a las 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas	Diferencia entre los ingresos en mililitros y los egresos en mililitros	Cuantitativa continua Numérica	Mililitros
Lesión Renal Aguda	Presentó o no lesión renal aguda por elevación de 0.3 mg/dl de la creatinina basal en 48 horas, aumento de la creatinina sérica 1.5 veces la basal en un lapso de 7 días, volumen urinario menor a 0.5 ml/kg/hr por 6 horas.	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Estadio AKI	Estadio 1: Cr sérica ≥ 0.3 mg/dL o de 1.5 a 2 veces la basal y/o diuresis < 0.5 ml/kg/hr por 6 a 12 horas. Estadio 2: Cr sérica de 2 a 2.9 veces la basal y/o diuresis < 0.5 ml/kg/hr por ≥ 12 horas. Estadio 3: Cr sérica > 3 veces la basal o Cr sérica > 4 mg/dL o inicio de TSR y/o diuresis < 0.3 ml/kg/hr por ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas.	Cualitativa Ordinal	1) I 2) II 3) III
AKI persistente	Lesión renal aguda por más de 48 horas	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
AKI por criterio de uremis	Lesión renal por oliguria por más de 6 horas.	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
AKI por criterio de creatinina	Lesión renal por criterio de elevación ≥ 0.3 mg/dL	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No

AKI durante su hospitalización	Durante su hospitalización presentó lesión renal aguda	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Terapia de sustitución renal	Requirió hemodiálisis intermitente o terapia de sustitución renal continua	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Recupero función renal	Presentó criterios de recuperación posterior a TSR	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Días de ventilación mecánica invasiva	Número de días de ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa discreta Numérica	Días
Días de estancia en la UTI	Número de días en la unidad de terapia intensiva	Cuantitativa discreta Numérica	Días
Días de estancia hospitalaria	Número de días de estancia en el hospital incluyendo los días de UTI	Cuantitativa discreta Numérica	Días
Defunción	Si el enfermo falleció o no durante su estancia en la UTI	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No

Tipo de Muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra se realizará una determinación del tamaño de muestra (dos colas) tomando en cuenta las medias y desviación estándar (DE) de los artículos que corresponden a cada uno de los biomarcadores. Se considerarán a todos los pacientes que al evaluarse cubran los criterios de inclusión ya descritos, en el periodo comprendido durante los años 2016-2018.:

$$n = \frac{\sigma^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2}$$

Tamaño de la Muestra

NGAL urinario^{14,15}

Pacientes sin LRA: 16.5 ± 66.3 ng/mL

Pacientes con LRA: 149 ± 102 ng/mL

Pacientes con LRA, I y II: 98.3 ng/mL (17.0 a 324)

Pacientes con LRA III: 461 pg/ml (231 a 2047)

Por lo tanto, el cálculo para esta por diferencia de medias es:

NGAL urinario = DE 103

$$= \frac{103^2 (Z_{0.8} + Z_{.975})^2}{(122)^2} = \frac{10609(0.84 + 1.96)^2}{14884} = 6$$

NGAL/CR urinaria^{17,18}

Pacientes sin LRA: 3 ng/mg (2.3 a 7.2)

Pacientes con LRA I o II: 79.7 ng/mg (14.6 a 37.6)

Pacientes con LRA III: 571 ng/mg (332 a 6273)

Por lo tanto, el cálculo para esta por diferencia de medias es:

NGAL/CR urinaria = DE 21

$$= \frac{21^2 (Z_{0.8} + Z_{.975})^2}{(12)^2} = \frac{441(0.84 + 1.96)^2}{144} = 24$$

Cistatina C urinaria¹⁸

Pacientes sin LRA: 0.05 mg/L (0.03–0.07)

Pacientes con LRA, I y II: 0.114 mg/L (0.027 a 0.23)

Pacientes con LRA III: 0.272 mg/L (0.22 a 0.72)

Por lo tanto, el cálculo para esta por diferencia de medias es: DE 0.11

$$= \frac{0.11^2 (Z_{0.8} + Z_{.975})^2}{(0.07)^2} = \frac{0.0121(0.84 + 1.96)^2}{0.004} = 24.5$$

Cistatina C urinaria/creatinina urinaria¹⁸

Pacientes sin LRA: 0.06 mg/d (0.04 a 0.09)

Pacientes con LRA: 0.92 mg/g (0.23 a 1.76)

Pacientes con LRA I o II: 0.101 mg/g (0.040 a 0.32)

Pacientes con LRA III: 0.725 mg/g (0.51 a 1.17)

$$= \frac{0.32^2 (Z_{0.8} + Z_{.975})^2}{(0.13)^2} = \frac{0.1024(0.84 + 1.96)^2}{0.0169} = 47.5$$

Cistatina C Sérica^{19, 21}

Pacientes sin LRA: 0.95 mg/L (0.88 a 1)

Pacientes con LRA I: 0.87 mg/L (0.71 a 1.11)

Pacientes con LRA II y III: 1.14 mg/L (0.91 a 1.45)

$$= \frac{0.47^2 (Z_{0.8} + Z_{.975})^2}{(0.19)^2} = \frac{0.2209(0.84 + 1.96)^2}{0.03} = 57.8$$

Técnica de recolección de la información

Se consideran marcador de daño estructural renal a la NGAL, microalbuminuria, cistatina C urinaria y a la creatinina sérica, cistatina C plasmática [pCisC] y depuración de lactato se les consideran marcadores de daño funcional.

A todos los enfermos se les evaluará clínicamente previo al procedimiento quirúrgico, se tomará la creatinina de ingreso al hospital o la creatinina más baja durante su estancia hospitalaria como la creatinina basal

Al ingreso a la unidad de terapia intensiva todos los pacientes participantes serán evaluados por un médico especialista en medicina crítica. Se realizará una historia clínica y exploración física detallada para la obtención de las características demográficas.

Se tomarán las muestras de sangre y urinarias en las primeras 6 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva. Se solicitará examen general de orina con evaluación del sedimento urinario, NGAL urinario, creatinina sérica y urinaria, cistatina C urinaria [uCisC] y plasmática [pCisC], microalbuminuria, lactato arterial al ingreso y a las 6 horas, pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, BT, BD, BI, FA, GGT) y electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio). Se tomarán enzimas cardiacas las cuales incluyen troponina I ultrasensible, CK, CK MB, BNP y mioglobina.

Para la medición de NGAL urinario se utilizará el sistema ARCHITECT urine NGAL de Abbot®. El ARCHITECT Urine NGAL consiste en un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia de macropartículas con protocolos de ensayos flexibles, denominados Chemiflex, para la determinación cuantitativa de NGAL en orina humana. En el primer paso, se combina la muestra y el Buffer de lavado para crear una dilución de la muestra 1:10. A continuación, se combinan macropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo anti-NGAL. La NGAL presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo anti-NGAL y se lava la mezcla de reacción. Después del lavado, se añade el conjugado de anticuerpo anti-NGAL marcado con acridina. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y son medidos con unidades relativas de luz (URL).

Todos los ensayos de ARCHITECT Urine NGAL son calibrados cada vez que se utiliza un equipo de reactivos con distinto número de lote y cuando los resultados de los controles no están dentro del intervalo de valores específicos.

Para el control de calidad del ensayo ARCHITECT Urine NGAL se analiza una muestra única de cada uno de los controles cada 24 horas, cada día de su uso. Si un control se encuentra fuera del intervalo de valores especificados los resultados del análisis no son válidos y se repite nuevamente. El intervalo de calibración para el ARCHITECT Urine NGAL va de 0.05 ng/ml a 1500 ng/ml.

Para ajustar el uNGAL con creatinina se realizará la división del uNGAL en ng/ml entre creatinina urinaria en mg/ml. Se considerará un nivel >149 ng/mL y ajustado a creatinina de 300 ng/mg como indicador de daño estructural.

Para la medición de cistatina C se utilizará el sistema BNII/BN PoSpec[®] de SIEMENS para medición de N Látex Cistatina C. El N Látex Cistatina C es un kit para diagnóstico *in-vitro*, conteniendo reactivos para la determinación cuantitativa de cistatina C en suero humano y en plasmas con heparina, por medio de inmunonefelometría con partículas intensificadoras usando los sistemas BN. Las partículas de poliestireno cargadas con anticuerpos específicos contra cistatina C humana forman agregados al mezclarse con las muestras que contienen cistatina C. Estos agregados dispersan la luz incidente. La intensidad de la dispersión es proporcional a la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace mediante comparación con un estándar de concentración conocida.

Se tomará como valor de corte para daño funcional un valor de cistatina C sérica de > 1.1 mg/L. Para la cistatina c urinaria se tomará un valor de corte de 0.114 mg/L no ajustado a la creatinina y de 0.101 mg/g cuando se ajuste a los valores urinarios de creatinina.

Se solicitará un examen general de orina para evaluar el sedimento urinario en búsqueda de cilindros. A todos los enfermos se les solicitará la medición de microalbuminuria en orina al ingreso a la unidad. Se realizará una medición del cociente de albúmina creatinina dividiendo la albúmina urinaria entre la creatinina urinaria. Se tomarán los siguientes valores de corte para microalbuminuria en mg/g como; de 0 a 30 normal, de 30 a 100 como leve, de 100 a 300 como moderada y mayor de 300 como grave.

Se realizará la medición de creatinina sérica al ingreso y a las 24 horas. Posteriormente se medirá la creatinina sérica a las 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas. Se cuantificará el balance de líquidos por turno y cada 24 horas, y se llevará una cuantificación del balance global para ajustar la creatinina sérica con el balance.

Para ajustar la creatinina sérica con el balance de líquidos se utilizará la siguiente fórmula: Cr sérica $(1 + (\text{Balance de líquidos acumulado} / \text{agua corporal total del peso ideal}))$. Para el peso ideal se utilizará la siguiente fórmula: $(\text{Talla} - 154.2) \cdot 0.91 + 45$ en mujeres y 50 en hombres.

Mediremos el volumen urinario durante su estancia hospitalaria desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos. La vigilancia de la diuresis se lleva a cabo con la medición horaria a través de una sonda urinaria durante el tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos.

Para evaluar la depuración de lactato se tomará nuevamente niveles de lactato arterial a las 6 horas y se realizará el cálculo de la siguiente manera: $\text{lactato de ingreso} - \text{lactato a las 6 horas} / \text{lactato de ingreso} \times 100$.

Se tomarán niveles de sodio y cloro séricos tanto al ingreso como a las 24 horas de unidad de terapia intensiva.

A todos los enfermos se les dará seguimiento durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos y durante su estancia en hospitalización hasta ser egresados del hospital. Evaluaremos si durante su estancia hospitalaria presentan lesión renal aguda por alguno de los criterios comentados previamente.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La descripción de las variables de acuerdo con su condición de cualitativas o cuantitativas se reportarán como mediana y rangos intercuartil o media y desviación estándar según sea el caso, frecuencias y porcentajes.
- Para la evaluación comparativa, si las variables son cuantitativas se utilizará *t de Student* o *u de Mann-Whitney* lo cual dependerá de la evaluación previa de normalidad mediante Shapiro Wilks o Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas, se utilizará *Chi cuadrada* o prueba exacta de Fisher de acuerdo con una evaluación previa del valor esperado y se encuentra un valor menor a 5.
- Se estimarán intervalos de confianza al 95% tanto para proporciones como para razones de momios.
- Para el nivel de significancia se ha seleccionado para este proyecto que un valor de p menor o igual a 0.05 se considerará estadísticamente significativo.
- Para el comparativo de pruebas diagnósticas tomando en cuenta como Gold estándar la creatinina sérica, y como pruebas a evaluar NGAL, Cistatina C sérica, Cistatina C Urinaria, microalbuminuria, depuración de lactato y sedimento urinario. Se construirán tablas de 2x2 para realizar cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).
- Se llevará a cabo el cálculo de *Likelihood Ratio* (LR) utilizando formatos de cálculo estándar en los cuales; $LR+ = (\text{Sensibilidad}/[1-\text{especificidad}])$; y $LR- = ([1-\text{sensibilidad}]/\text{especificidad})$
- Se realizarán análisis de curvas ROC.
- Para el análisis estadístico se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 21.

X. ASPECTOS ÉTICOS

- Este estudio de investigación se apega a los principios emitidos de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).
- A todos los pacientes o a sus representantes legales se les explicará de manera detallada los objetivos del estudio, así como los procedimientos para realizar la medición de las variables por que se solicitará consentimiento informado por escrito.
- El protocolo será sometido a aprobación por el comité de ética de ambos hospitales.
- La información recolectada será utilizada para fines académicos y de investigación, manteniendo datos personales de manera confidencial.

XI. RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS

Recursos Físicos

Unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC tanto campus observatorio como Santa Fe.

Laboratorio clínico del Centro Médico ABC tanto campus observatorio como Santa Fe.

Recursos Financieros:

El proyecto se llevará a cabo con recursos del propio investigador.

Recursos Humanos

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC operados de cirugía de corazón con bomba de circulación extracorpórea. Médicos especialistas y residentes en medicina del enfermo en estado crítico, personal de laboratorio clínico y personal de enfermería de terapia intensiva del Centro Médico ABC.

Recursos Materiales

Papelería (hojas blancas, bolígrafos, engrapadora, grapas), equipo de cómputo Lenovo ideapad 100.

XII. RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas. *

	Total	Sin LRA	Con LRA	p
Características	n = 50	n=27	n=23	
Edad - (años)	66 ± 10	69 ± 10	64 ± 11	NS
Talla – (cm)	169 ± 9	167 ± 9	170 ± 9	NS
Peso – (kg)	73.6 ± 15	71 ± 14	76 ± 16	NS
Índice de masa corporal - (kg/m ²) †	26 ± 4	25 ± 4	26 ± 5	NS
Creatinina basal - (mg/dL)	0.86 ± 0.2	0.80 ± 10	0.93 ± 0.26	0.02
Tasa de filtrado glomerular - (mL/min/1.73m ²) ‡	85 ± 15	85 ± 11	83 ± 18	NS
Hombres – n. (%)	33 (66)	15 (56)	18 (78)	NS
Diabetes Mellitus - n. (%)	6 (12)	3 (11)	3 (13)	NS
Hipertensión – n. (%)	22 (44)	11 (41)	11 (48)	NS
Dislipidemia – n. (%)	18 (36)	13 (48)	5 (22)	0.04
Tabaquismo – n. (%)	25 (50)	15 (56)	10 (44)	NS
Síndrome de apnea obstructiva del sueño – n. (%)	2 (4)	0 (0)	2 (9)	NS
Hipotiroidismo – n. (%)	5 (10)	2 (7)	3 (13)	NS
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – n. (%)	4 (8)	1 (4)	3 (13)	NS
Tromboembolia pulmonar – n. (%)	2 (4)	1 (4)	1 (4)	NS
Enfermedad vascular cerebral – n. (%)	2 (4)	0 (0)	2 (9)	NS
Fibrilación auricular – n. (%)	6 (12)	3 (11)	3 (13)	NS
Asma – n. (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4)	NS
Artritis Reumatoide – n. (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4)	NS
Enfermedad vascular – n. (%)	2 (4)	0 (0)	2 (9)	NS
Crisis convulsivas – n. (%)	2 (4)	0 (0)	2 (9)	NS
Uso de diurético – n. (%)	8 (16)	4 (15)	4 (17)	NS
Infarto agudo al miocardio reciente – n. (%)	14 (28)	8 (30)	6 (26)	NS
* Los valores ± son medias con DE.				
† Peso dividido entre la raíz cuadrada de la talla em metros.				
‡ Calculada con la fórmula de CKD-EPI.				

Tabla 2. Características cardiovasculares basales. *

Características	n = 50
Clase Funcional de la NYHA – n. (%)	27 (54)
I	18 (36)
II	5 (10)
III	0
IV	
Clase AHA – n. (%)	4 (8)
A	35 (70)
B	10 (22)
C	0
D	
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	58 ± 10.8
Euro Score	2 ± 1.4

*Los valores ± son medias con DE.

La frecuencia del tipo de cirugía realizada fue:

Revascularización coronaria en 20 sujetos (41%); cambio valvular en 19 (39%); cambio valvular más revascularización en 4 (8%); sustitución de aorta ascendente más revascularización en 2 (4%); aortoplastia más colocación de puente en 1 (2%); sustitución aortica más cambio valvular en 1 (2%); resección de mixoma de aurícula izquierda en 2 (4%).

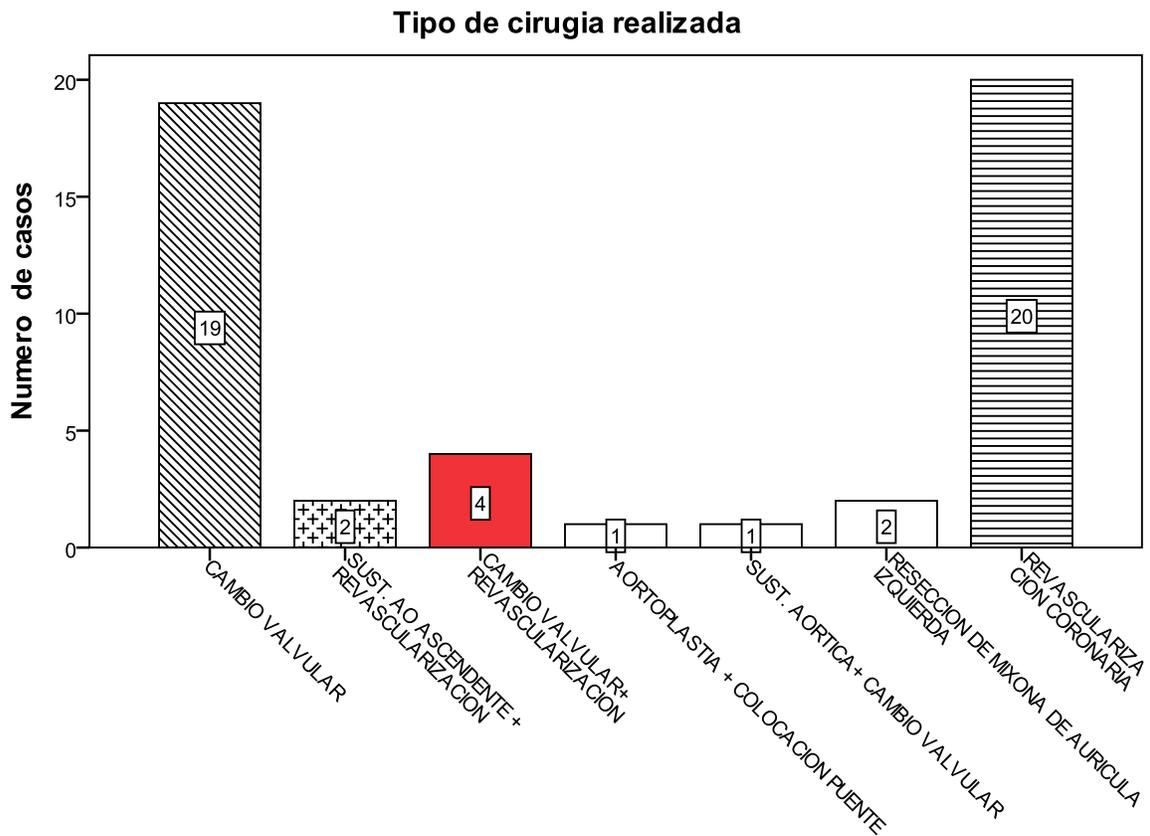


Tabla 4. Datos quirúrgicos. *†

	n = 50
Tipo de cirugía – n. (%)	
Electiva	39 (78)
Urgente	10 (20)
Emergente	1 (2)
Tiempo circulación extracorpórea - (min)	95 ± 32
Tiempo de pinzamiento aórtico - (min)	63 ± 28
Sangrado - mediana (min-max)	300 (0 – 1800)
Complicaciones Quirúrgicas – n. (%)	
Ninguna	39 (78)
Infarto agudo al miocardio	3 (6)
Sangrado	3 (6)
Tamponade cardiaco	1 (2)
Neumotórax	1 (2)
Reacción anafiláctica	1 (2)
Lesión de la confluencia de arterias pulmonares	1 (2)
Fibrilación ventricular	1 (2)
Balón de contrapulsación aortica – n. (%)	1 (2)
*Los valores ± son medias con DE. † Mediana (min-max).	

Tabla 5. Datos quirúrgicos de los pacientes sin y con LRA. *†

	n = 50	Sin LRA	Con LRA	p
Tiempo circulación extracorpórea - (min)	95 ± 32	83.2 ± 25	109.1 ± 34	0.004
Tiempo de pinzamiento aórtico - (min)	63 ± 28	57.8 ± 30	69.5 ± 23	NS
Sangrado – (ml)†	300 (0–1800)	300 (1-1100)	350 (0-1800)	NS

LRA = lesión renal aguda.

*Los valores ± son medias con DE.

† Mediana (min-max).

Los días de estancia en promedio de los pacientes en general fue de 9 ± 5 , en relación con el tipo de daño renal los días promedio de estancia se muestran en la tabla.

Tipo de lesión renal	Número de pacientes	Días de estancia*
Sin lesión renal	26	9±4
Lesión renal leve	13	9±5
Lesión renal persistente	4	14±9
Lesión renal Grave	3	10±4
Grave y persistente	3	7±2
*Los valores ± son medias con DE.		

Los días de ventilación mecánica tuvieron una mediana de 1 y un valor mínimo de 1 y máximo de 10.

Tipo de lesión renal	Número de pacientes	Días de estancia†
Sin lesión renal	26	1 (1-10)
Lesión renal leve	13	1 (1-1)
Lesión renal persistente	4	1 (1-5)
Lesión renal Grave	3	1 (1-1)
Grave y persistente	3	1 (1-1)
† Mediana (min-max).		

Los días de estancia en la UCI tuvieron una mediana de 2 con un mínimo de 1 y máximo de 12 días.

Tipo de lesión renal	Número de pacientes	Días de estancia†
Sin lesión renal	26	2 (1-12)
Lesión renal leve	13	2 (1-3)
Lesión renal persistente	4	2 (1-12)
Lesión renal Grave	3	2 (2-2)
Grave y persistente	3	2 (2-3)
† Mediana (min-max).		

Cuando comparamos a los pacientes sin lesión renal aguda con los de los diferentes grupos de lesión renal aguda, no encontramos diferencia estadísticamente significativa.

	Sin lesión renal	Lesión renal leve	p
Días de ventilación mecánica	1 (1-10)	1	NS
Días de estancia UCI	2 (1-12)	2 (1-3)	NS
Días de estancia hospitalaria	8 (4-20)	8 (3-22)	NS
	Sin lesión renal	Lesión renal persistente	
Días de ventilación mecánica	1 (1-10)	1 (1-5)	NS
Días de estancia UCI	2 (1-12)	2 (1-12)	NS
Días de estancia hospitalaria	8 (4-20)	11 (7-27)	NS
	Sin lesión renal	Lesión renal grave	
Días de ventilación mecánica	1 (1-10)	1	NS
Días de estancia UCI	2 (1-12)	2	NS
Días de estancia hospitalaria	8 (4-20)	10 (7-14)	NS
	Sin lesión renal	Lesión renal grave y persistente	
Días de ventilación mecánica	1 (1-10)	1	NS
Días de estancia UCI	2 (1-12)	2 (2-3)	NS
Días de estancia hospitalaria	8 (4-20)	7 (6-9)	NS
Todos los valores se expresan en mediana (min-max).			

Tabla 6. Laboratorios al ingreso a UCI. *

Estudio de laboratorio	n = 50
Lactato - (mmol/L)	2.3 ± 1
AST - (UI/L)	56 ± 43
ALT - (UI/L)	32 ± 24
BT - (mg/dL)	1.6 ± 0.92
BD - (mg/dL)	0.67 ± 0.46
BI - (mg/dL)	1 ± 0.61
Fosfatasa alcalina - (UI/L)	56 ± 31
GGT - (UI/L) †	22 (0.8 – 268)
Troponina I ultrasensible - (pg/mL) †	2992 (454 – 35749)
CPK - (UI/L)	419 ± 377
BNP - (pg/mL) †	183.5 (15 – 3881)
CPK MB - (UI/L)	17 ± 10
Mioglobina - (ng/mL)	403 ± 199
Glucosa - (mg/dL)	157 ± 61
Sodio - (mEq/L)	137 ± 4
Cloro - (mEq/L)	106 ± 3
*Los valores ± son medias con DE. † Mediana (min-max).	

Tabla 7. Laboratorios al ingreso a UCI en pacientes sin y con LRA. *†

Estudio de laboratorio	Total n = 50	Sin LRA n=27	Con LRA n=23	p
Lactato - (mmol/L)	2.3 ± 1	10.5 (0-66)	10 (0-71)	NS
AST - (UI/L)	56 ± 43	38 (14-93)	45 (15-266)	NS
ALT - (UI/L)	32 ± 24	22 (10-62)	24 (12-134)	NS
BT - (mg/dL)	1.6 ± 0.92	1.2 (0.5-2.1)	1.9 (0.5-5.1)	0.008
BD - (mg/dL)	0.67 ± 0.46	0.50 (0.2-0.8)	0.70 (0.2-2.5)	0.005
BI - (mg/dL)	1 ± 0.61	0.90 (0.3-1.5)	1 (0.3-4)	0.03
Fosfatasa alcalina - (UI/L)	56 ± 31	46 (5-88)	52 (3-191)	NS
GGT - (UI/L)	22 (0.8 – 268)	20 (0.8-53)	29.5 (9-268)	0.07
Troponina I ultrasensible - (pg/mL)	2992 (454 – 35749)	2139.75 (454-23955)	4394.57 (1121-35749)	NS
CPK - (UI/L)	419 ± 377	404.5 (40-1158)	488 (15-2216)	NS
BNP - (pg/mL)	183.5 (15 – 3881)	143.5 (39-3131)	270 (15-3881)	0.02
CPK MB - (UI/L)	17 ± 10	13 (1-38)	15 (10-61)	NS
Mioglobina - (ng/mL)	403 ± 199	321 (32-694)	459 (187-1000)	0.07
Glucosa - (mg/dL)	157 ± 61	148 (48-279)	171 (71-345)	NS
Sodio - (mEq/L)	137 ± 4	137 (131-143)	137 (131-156)	NS
Cloro - (mEq/L)	106 ± 3	106 (100-114)	107 (100-111)	NS

LRA= lesión renal aguda.

*Los valores ± son medias con DE.

† Los valores entre paréntesis se expresan en mediana con mínimo y máximo.

Tabla 8. Niveles de los diferentes biomarcadores en pacientes sin y con LRA al ingreso a UCI. *†

Biomarcador	LRA - (n=27)	LRA + (n=23)	p
Depuración de lactato - (%)	10.5 (0-66)	10 (0-71)	NS
Creatinina sérica - (mg/dL)	0.83 ± 0.12	1.14 ± 0.31	0.0001
Creatinina urinaria - (mg/dL)	16.15 (3.4-110.5)	24.1 (5-119.7)	NS
Δ Creatinina ≥0.3 mg/dl – n. (%)	1 (4)	9 (39)	0.003
Cistatina sérica - (mg/L)	0.69 (0.40-1.12)	0.81 (0.56-1.65)	0.001
NGAL urinario - (ng/mL)	6.9 (1.2-199.5)	40.7 (1-3103)	0.02
NGAL urinario/Creatinina urinaria - (ng/mg)	50.7 (5-725)	141 (6-9374)	0.07
Cistatina urinaria - (mg/L)	0.05 (0.02-0.42)	0.10 (0.04-2.3)	0.04
Cistatina urinaria/Creatinina urinaria - (mg/g)	0.29 (0.02-1.3)	0.49 (0.05-7.00)	0.04
Microalbuminuria - (mg/g)	32 (4-191)	40 (5-997)	NS

LRA= lesión renal aguda.

*Los valores ± son medias con DE.

† Los valores entre paréntesis se expresan en mediana con mínimo y máximo.

Tabla 9. Niveles de biomarcadores en pacientes sin y con LRA persistente y no persistente. †

	No LRA (n=27)	LRA no persistente (n=16)	LRA persistente (n=7)	<i>p</i>
Depuración de lactato - (%)	11 (0-66)	10 (0-71)	35 (0-50)	NS
Creatinina sérica al ingreso a UCI - (mg/dL)	0.80 (0.6-1.1)	1 (0.7-1.5)	1.5 (0.8-1.7)	0.02
Cistatina sérica - (mg/L)	0.69 (0.40-1.12)	0.76 (0.56-1)	1.14 (0.78-1.65)	0.003
NGAL urinario - (ng/ml)	7.1 (1.2-199.5)	25.3 (1-3103)	44 (4.2-344.9)	NS
NGAL urinario/creatinina urinaria - (ng/mg)	50.7 (4.9-725.4)	217.2 (5.6-9374.6)	123 (23.3- 1127.12)	NS
Cistatina urinaria - (mg/L)	0.05 (0.02-0.42)	0.06 (0.04-2.3)	0.20 (0.04-0.28)	NS
Cistatina urinaria/creatinina urinaria - (mg/g)	0.29 (0.02-1.30)	0.41 (0.05-7.00)	0.56 (0.05-0.97)	NS
Microalbuminuria - (mg/g)	32 (4-191)	29 (5-310)	88 (31-997)	0.05

LRA: lesión renal aguda.

NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

† Los valores entre paréntesis se expresan en mediana con mínimo y máximo.

Tabla 10. Niveles de biomarcadores en pacientes con LRA grave y no grave. †

	LRA estadio I (n = 17)	LRA estadio II/III (n= 6)	p
Depuración de lactato - (%)	11 (0-71)	11.5 (0-50)	NS
Creatinina sérica al ingreso a UCI - (mg/dL)	1.05 (0.7 -1.6)	1.2 (0.7-1.7)	NS
Cistatina sérica - (mg/L)	0.77 (0.56-1.14)	1.09 (0.74-1.65)	0.02
NGAL urinario - (ng/ml)	9.3 (1-344.9)	46 (38.5-3103)	0.08
NGAL urinario/creatinina urinaria - (ng/mg)	45 (5.06-1127.12)	309.9 (123.4-9374)	0.03
Cistatina urinaria - (mg/L)	0.06 (0.04-0.28)	0.20 (0.04-2.3)	NS
Cistatina urinaria/creatinina urinaria - (mg/g)	0.28 (0.05-4.6)	0.84 (0.41-7)	0.02
Microalbuminuria - (mg/g)	30.5 (5-310)	131 (25-997)	0.02

LRA: lesión renal aguda.

NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

† Los valores entre paréntesis se expresan en mediana con mínimo y máximo.

Tabla 11. Niveles de biomarcadores en pacientes por grupo de LRA. †

	Sin LRA (n=27)	LRA estadio I (n = 17)	LRA estadio II/III (n= 6)	p
Depuración de lactato - (%)	10 (0-66)	11 (0-71)	11.5 (0-50)	NS
Creatinina sérica al ingreso a UCI - (mg/dL)	0.8 (0.6-1.1)	1.05 (0.7 -1.6)	1.2 (0.7-1.7)	0.001
Cistatina sérica - (mg/L)	0.69 (0.4-1.12)	0.77 (0.56-1.14)	1.09 (0.74-1.65)	0.001
NGAL urinario - (ng/ml)	7.2 (1.2-199.5)	9.3 (1-344.9)	46 (38.5-3103)	0.01
NGAL urinario/creatinina urinaria - (ng/mg)	53.6 (4.9-2080)	45 (5.06-1127.12)	309.9 (123.4-9374)	0.01
Cistatina urinaria - (mg/L)	0.05 (0.02-0.42)	0.06 (0.04-0.28)	0.20 (0.04-2.3)	0.08
Cistatina urinaria/creatinina urinaria - (mg/g)	0.30 (0.02-2)	0.28 (0.05-4.6)	0.84 (0.41-7)	0.01
Microalbuminuria - (mg/g)	37 (4-278)	30.5 (5-310)	131 (25-997)	0.04

LRA: lesión renal aguda.

NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

† Los valores entre paréntesis se expresan en mediana con mínimo y máximo.

Distribución y frecuencias del volumen urinario por tipo de lesión renal

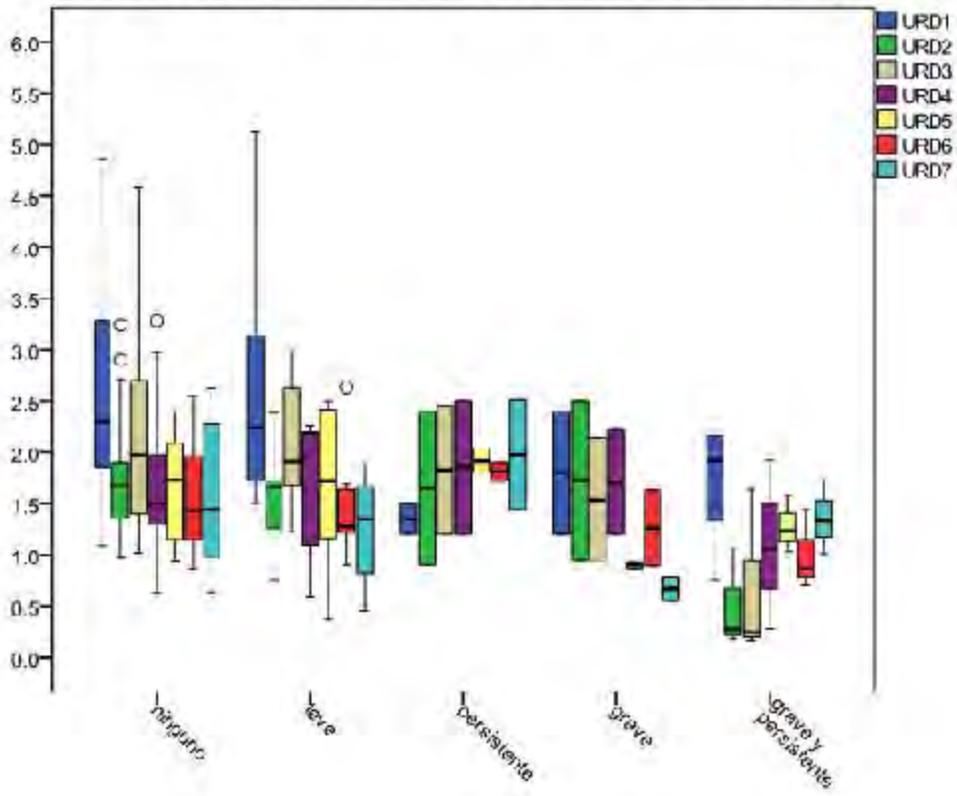


Tabla 12. Comparación de los diferentes volúmenes urinarios por día en los diferentes grupos de LRA. *

Uresis (ml/kg/hr)	Sin LRA	LRA leve	LRA Persistente	LRA Grave	LRA grave y persistente	<i>p</i>
Día 1	2.62±1.01	2.67±1.12	1.59±.44	1.80±.84	1.69±.84	0.225
Día 2	1.73±.61	1.41±.44	1.51±.78	1.72±1.09	0.50±.49	0.026
Día 3	2.10±.87	1.91±.64	1.78±.62	1.53±.85	0.68±.82	0.083
Día 4	1.77±.76	1.63±.75	1.86±.65	1.71±.72	1.08±.82	0.656
Día 5	1.62±.54	1.60±.70	2.32±.71	0.90±.04	1.28±.27	0.098
Día 6	1.55±.49	1.59±.58	1.55±.45	1.26±.52	1.00±.38	0.430
Día 7	1.55±.67	1.23±.54	1.97±.75	0.67±.16	1.35±.36	0.229

LRA: lesión renal aguda.

*Los valores ± son medias con DE.

Distribucion de la creatinina ajustada por día en relación al tipo de lesion renal

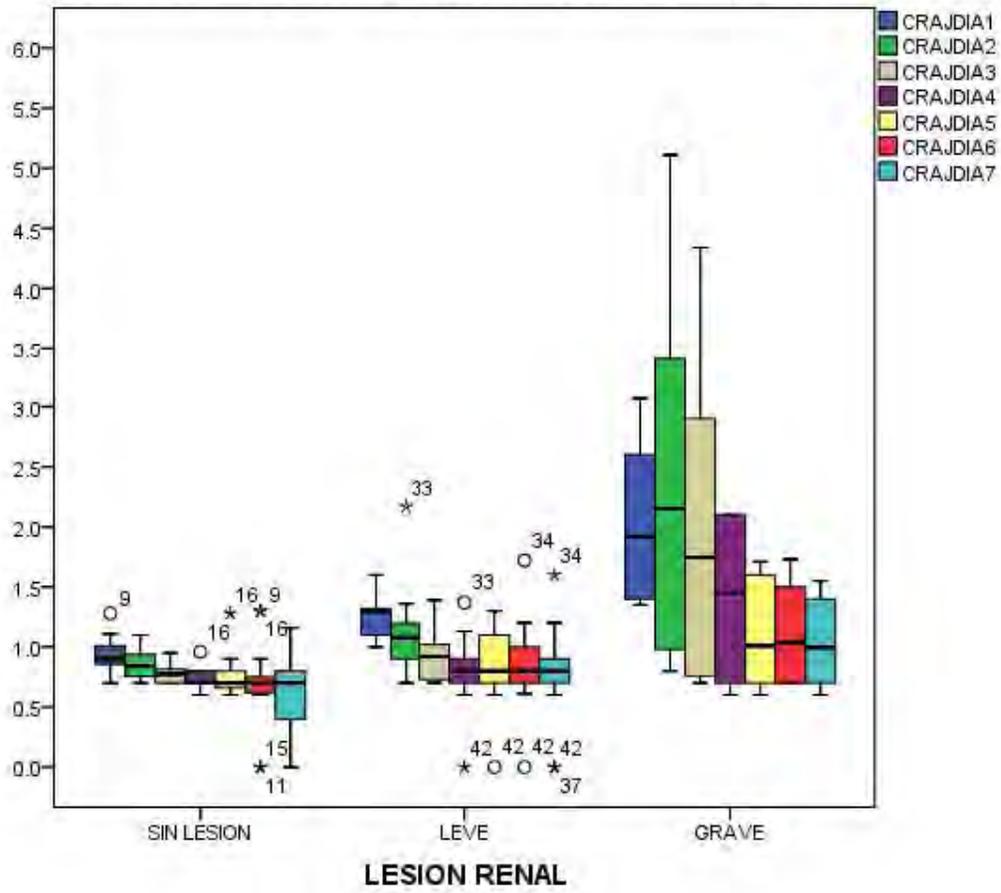


Tabla 12. Combinación de biomarcadores para detectar el tipo LRA.

	Funcional (F)	Estructural (E)								N (%)
SIN LRA (N=27) Punto de corte	sCistatina >0.86 mg/L	uCistatina >0.114 mg/L	uCistatina/uCr >0.101 mg/g	uNGAL >98.3 ng/ml	NGAL/uCr >79.7 ng/mg	Microalb >30 mg/g	Cil +/-	F (n)	E (n)	
8	-	-	-	-	-	-	-	0	0	2/27 (7.4)
1	-	-	-	-	-	-	+	0	1	
2	-	+	-	-	-	-	+	0	2	
2	-	+	-	-	-	+	-	0	2	
1	-	+	-	-	+	-	-	0	2	
4	-	-	-	-	+	+	+	0	3	
4	-	-	-	-	-	+	-	0	1	
1	+	-	-	-	-	+	-	1	1	
1	-	-	-	-	+	-	-	0	1	
1	+	+	+	-	-	+	-	1	3	
1	-	-	+	-	+	-	-	0	3	
1	-	-	-	+	+	+	-	0	3	
LRA LEVE (N=13) Punto de corte	sCistatina >0.86 mg/L	uCistatina >0.114 mg/L	uCistatina/uCr >0.101 mg/g	uNGAL >98.3 ng/ml	NGAL/uCr > 79.7 ng/mg	Microalb >30 mg/g	Cil +/-	F (n)	E (n)	
2	-	-	-	-	+	-	-	0	1	1/13 (7.6)
2	-	-	-	+	+	+	-	0	3	
1	+	+	+	-	-	-	-	1	2	
1	-	+	+	+	-	-	+	0	4	
1	+	-	-	-	-	-	-	1	0	
1	-	-	+	+	+	+	-	0	4	
LRA PERSISTENTE (N=4) Punto de corte	sCistatina >0.86 mg/L	uCistatina >0.114 mg/L	uCistatina/uCr >0.101 mg/g	uNGAL >98.3 ng/ml	NGAL/uCr > 79.7 ng/mg	Microalb >30 mg/g	Cil +/-	F (n)	E (n)	
1	-	+	-	-	-	+	-	0	2	3/4 (75)
2	+	-	-	-	-	+	-	1	1	
1	+	+	-	+	+	+	-	1	4	
LRA GRAVE (N=3) Punto de corte	sCistatina >0.86 mg/L	uCistatina >0.114 mg/L	uCistatina/uCr >0.101 mg/g	uNGAL >98.3 ng/ml	NGAL/uCr > 79.7 ng/mg	Microalb >30 mg/g	Cil +/-	F (n)	E (n)	
1	-	-	+	-	+	+	+	0	4	1/3 (33)
1	-	+	+	+	+	+	-	0	5	
1	+	+	+	+	-	-	-	1	3	
LRA GRAVE Y PERSISTENTE (N=3) Punto de corte	sCistatina >0.86 mg/L	uCistatina >0.114 mg/L	uCistatina/uCr >0.101 mg/g	uNGAL >98.3 ng/ml	NGAL/uCr > 79.7 ng/mg	Microalb >30 mg/g	Cil +/-	F (n)	E (n)	
1	+	+	+	-	+	+	+	1	5	3/3 (100)
1	+	+	-	-	+	+	+	1	4	
1	+	+	-	-	+	+	-	1	3	

LRA: lesión renal aguda; sCistatina: cistatina sérica; uCistatina: cistatina urinaria; uCistatina/uCr: cistatina urinaria ajustada a creatinina urinaria; uNGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria; uNGAL/uCr: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria ajustada a creatinina urinaria; Microalb: microalbuminuria; Cil: cilindros.

Tabla 13. Análisis de pruebas diagnósticas para los diferentes biomarcadores de acuerdo con el tipo de LRA.

	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	Conc
LRA leve - (n=13)							
sCistatina (mg/L), PC >0.86	18	93	50	69	2.5	0.88	67
uCistatina (mg/L), PC >0.11	44	81	40	70	2.3	0.69	62
uCistatina/uCr (mg/L), PC >0.10	31	93	67	74	4.8	0.74	73
uNGAL (ng/ml), PC >98	23	93	75	93	3.2	0.82	73
NGAL/uCr (ng/ml), PC >79.7	46	70	43	73	1.5	0.77	63
Microalb (mg/g), PC >30	28	50	27	72	0.5	1.44	46
Combinación	25	75	33	60	1	1	70
LRA persistente - (n=4)							
sCistatina (mg/L), PC >0.86	75	96	60	96	18.7	0.26	90
uCistatina (mg/L), PC >0.11	50	78	25	91	2.2	0.64	74
uCistatina/uCr (mg/L), PC >0.10	0	93	0	83	0	0	86
uNGAL (ng/ml), PC >98	25	96	50	90	6.2	0.78	87
NGAL/uCr (ng/ml), PC >79.7	25	86	11	86	1.7	0.87	64
Microalb (mg/g), PC >30	100	50	24	100	2	1	57
Combinación	100	75	60	100	4	0.33	82
LRA grave - (n=3)							
sCistatina (mg/L), PC >0.86	33	93	33	93	4.7	0.72	87
uCistatina (mg/L), PC >0.11	66	77	25	91	2.8	0.44	74
uCistatina/uCr (mg/L), PC >0.10	66	93	50	97	9.4	0.36	100
uNGAL (ng/ml), PC >98	66	97	33	89	22	0.35	93
NGAL/uCr (ng/ml), PC >79.7	100	70	27	100	3.3	0.42	70
Microalb (mg/g), PC >30	66	50	15	100	1.3	0.68	52
Combinación	100	75	33	100	4	0.33	78
LRA grave y persistente - (n=3)							
sCistatina (mg/L), PC >0.86	100	93	60	100	14.2	0.07	93
uCistatina (mg/L), PC >0.11	100	68	33	100	3.1	0.47	80
uCistatina/uCr (mg/L), PC >0.10	33	93	33	93	4.7	0.72	100
uNGAL (ng/ml), PC >98	0	96	0	96	0	0	87
NGAL/uCr (ng/ml), PC >79.7	100	70	27	100	4	0.42	70
Microalb (mg/g), PC >30	100	50	15	100	2	1	55
Combinación	100	75	60	100	4	0.33	82

LRA: lesión renal aguda; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud positivo; LR-: razón de verosimilitud negativo; Conc: concordancia; sCistatina: cistatina sérica; uCistatina: cistatina urinaria; uCistatina/uCr: cistatina urinaria ajustada a creatinina urinaria; uNGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria; uNGAL/uCr: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria ajustada a creatinina urinaria; Microalb: microalbuminuria; PC = punto de corte.

En el análisis Bivariado los biomarcadores y condiciones metabólicas que tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre LRA y no LRA en pacientes a los cuales se les realiza una cirugía cardiaca fueron: cistatina sérica, NGAL urinario, cistatina urinaria ajustada a creatinina urinaria, incremento de 0.3 mg/dl de la creatinina al ingreso con respecto a la basal, dislipidemia y tiempo de circulación extracorpórea por lo que fueron incluidos en el modelo de regresión logística binaria. Encontramos que los biomarcadores que tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre LRA renal y no LRA fueron: cistatina sérica y cistatina urinaria ajustada a la creatinina urinaria con una p de 0.04 y 0.04, respectivamente. También encontramos una tendencia al incremento del NGAL urinario y la Δ de la creatinina sérica con una p de 0.059 y 0.075, respectivamente. Los pacientes con dislipidemia mostraron menor LRA con significancia estadística ($p=0.03$). El tiempo de CEC fue irrelevante en el modelo multivariado.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
DIS	4.598	2.197	4.378	1	.036	99.236	1.338	7362.311
CEC	.054	.033	2.672	1	.102	1.056	.989	1.127
CISSER	8.309	4.156	3.996	1	.046	4059.497	1.176	14010594.104
NGAL	.030	.016	3.558	1	.059	1.030	.999	1.063
CISTUCRU	1.875	.928	4.088	1	.043	6.524	1.059	40.180
Δ CREAT>0.3	2.642	1.485	3.164	1	.075	14.044	.764	258.151
Constante	-21.722	8.765	6.142	1	.013	.000		

Para AKI persistente las variables que tuvieron significancia estadística en la evaluación del bivariado fueron la creatinina al ingreso, cistatina sérica, albuminuria y dislipidemia. Estas variables fueron incluidas en el modelo de un análisis de regresión logística en donde solo se obtuvo que el biomarcador de importancia fue la cistatina sérica con una $p= 0.003$.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	CISSER	-11.523	3.843	8.991	1	.003	.000
	Constante	11.877	3.567	11.090	1	.001	143949.435

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CISSER.

En AKI grave, las variables de importancia en el bivariado fueron la cistatina sérica, NGAL ajustado a creatinina urinaria, cistatina urinaria y albumina. Todos estas fueron incluidas en el modelo de regresión logística y se encontró que los biomarcadores de importancia fueron la cistatina sérica y el NGAL ajustado a creatinina urinaria con una $p=0.021$ y 0.030 , respectivamente.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	CISSER	7.985	2.929	7.433	1	.006	2937.937	9.439	914407.495
	Constante	-8.917	2.769	10.374	1	.001	.000		
Paso 2 ^b	CISSER	10.810	4.684	5.325	1	.021	49528.267	5.098	4.812E8
	NGALCRU	.002	.001	4.690	1	.030	1.002	1.000	1.003
	Constante	-12.871	5.056	6.480	1	.011	.000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CISSER.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: NGALCRU.

Una paciente de los 50 incluidos en la cohorte falleció, por lo que la mortalidad hospitalaria de nuestra cohorte de pacientes fue del 2%. La causa de la muerte fue choque séptico por neumonía intrahospitalaria tardía.

XIII. DISCUSIÓN

El presente estudio prospectivo de un solo centro realizado en 50 pacientes operados de cirugía de corazón pretende evaluar la utilización de un abordaje más fisiológico, para evaluar daño renal funcional y/o estructural. En la actualidad, la evaluación se lleva a cabo únicamente con el incremento de la creatinina sérica y/o disminución del volumen urinario. Nuestro abordaje actual fue compuesto por factores de riesgo y la combinación de biomarcadores de daño estructural y funcional en tres diferentes categorías: leve, persistente y grave.

La incidencia y pronóstico de LRA en este grupo de pacientes ha variado dependiendo la definición utilizada. En este estudio, decidimos utilizar los criterios de AKI propuestos por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)⁶, debido a que se ha demostrado que la elevación de 0.3 mg/dl de la creatinina se asocia a un incremento en la mortalidad³⁷. En los resultados mostramos que existe una prevalencia de LRA de 46%, de los cuales el 12% presentaron LRA grave y el 4% de los pacientes requirieron terapia de sustitución renal, resultados que concuerdan con los reportes de otras cohortes^{2,3}. En un estudio retrospectivo publicado por Lagny y cols³⁸ reportaron una prevalencia de LRA del 49.9%, utilizando como criterio de LRA la elevación de creatinina y la disminución del volumen urinario basados en la definición de RIFLE. Al contrastar esos resultados obtuvimos que nuestra incidencia fue mayor a las cohortes reportadas previamente, esto se puede explicar porque nosotros utilizamos los criterios de KDIGO los cuales son más sensibles, además consideramos evaluar un seguimiento de 7 días en el postoperatorio con creatinina, creatinina ajustada al balance y volumen urinario.

Encontramos que los pacientes con LRA presentaron creatinina basal mayor que los pacientes sin LRA y que la TFG para ambos grupos no mostro diferencia significativa, en base a estos hallazgos consideramos que probablemente algunos pacientes podrían haber presentado ya LRA previo al procedimiento quirúrgico o enfermedad renal aguda (ERA).

En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de pacientes con dislipidemia y antecedente de tratamiento con estatinas en el grupo que no presento LRA. Estos resultados concuerdan con un estudio observacional de 17,000 pacientes sometidos a cirugía cardiaca realizado por Layton³⁹ y cols quienes reportaron una reducción del 22% del riesgo relativo (RR) de presentar LRA en aquellos pacientes en tratamiento con estatinas. EL uso o el tratamiento con estatinas ha demostrado que disminuye la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, factores que se han

relacionado con el desarrollo de LRA⁴⁰. Se ha demostrado que la utilización de estatinas disminuye generación vascular de superóxido^{41,42}, también disminuye la disfunción endotelial secundaria a un aumento de la actividad del óxido nítrico sintasa durante la hipoxia⁴³ y que atenúan la activación de linfocitos⁴⁴. En un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego realizado por Billings y cols⁴⁵, evaluaron dosis altas de atorvastatina en el perioperatorio y lo compararon con placebo, no se demostró una disminución del riesgo de LRA tanto en pacientes candidatos a tratamiento como en aquellos que ya lo tomaban previamente. En otro estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, realizado por Zheng y cols⁴⁶, se evaluó la administración de rosuvastatina en el perioperatorio para prevenir fibrilación auricular y daño miocárdico, encontraron que la terapia con rosuvastatina se asoció a un incremento en el riesgo de 5.4±1.9% de presentar LRA en el posoperatorio (p=0.005). Probablemente el efecto protector de las estatinas esté relacionado con su uso crónico y no así con la administración aguda como se ha demostrado en estos trabajos, lo cual explicaría nuestros resultados.

En cuanto a los factores de riesgo para LRA, encontramos que el tiempo de circulación extracorpórea (CEC) mayor a 109 minutos se asocia a LREA. El tiempo de CEC genera un flujo sanguíneo no pulsátil que altera el balance entre la perfusión renal cortical y medular. El incremento de la perfusión cortical en los pacientes con CEC incrementa el consumo de oxígeno medular por incremento del transporte de solutos produciendo isquemia corticomedular⁴⁷. El pinzamiento aórtico y la canulación aortica incrementan el ateroembolismo hacia los riñones, lo cual provoca inflamación e isquemia. Nosotros no encontramos diferencia significativa en el tiempo de pinzamiento aórtico entre los pacientes con LRA y sin LRA, probablemente la asociación no esté dada por el tiempo y más bien este relacionada a la intervención per se, lo cual explicaría nuestros hallazgos⁴⁸. El efecto inflamatorio que se genera por la CEC es otro de los mecanismos que provocan LRA, existen diferentes mecanismos como son el contacto de la sangre con el circuito, la lesión por isquemia reperfusión y el daño oxidativo⁴⁹. También se ha demostrado un incremento de la producción de catecolaminas⁵⁰ y un incremento de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona⁵¹, los cuales pueden alterar la oxigenación a nivel renal durante la cirugía.

Los pacientes con LRA presentaron niveles más elevados de bilirrubinas con predominio de la indirecta, esto se explica por la hemólisis asociada a el circuito de CEC utilizado durante la cirugía. Sabemos que la bilirrubina es un pigmento tetrapirrol producto de la degradación de la ferroprotoporfirina 9, la cual proviene en su mayoría de la ruptura de la hemoglobina. EL circuito de

CEC contiene una bomba, un oxigenador, catéteres de succión y filtros los cuales lesionan los eritrocitos e incrementan la concentración plasmática de hemoglobina libre⁵². La hemoglobina libre disminuye la haptoglobina circulante y provoca LRA por la producción de radicales libres de oxígeno, se precipita con proteínas de Tamms Horsfall en el sistema colector y produce vasoconstricción arteriolar por eliminación del óxido nítrico⁵³. Además, los niveles de hierro libre en plasma incrementan las especies reactivas de oxígeno por la vía de reacción de Fenton y Haber Weis⁵⁴.

Encontramos que los biomarcadores que predicen LRA en pacientes operados de CC al ingreso a UCI son la cistatina sérica, el NGAL urinario y cistatina urinaria ajustada a creatinina urinaria. Nuestros resultados concuerdan con lo publicado por Heise y cols¹⁶ quienes compararon tres marcadores de daño tubular para predecir LRA según los criterios de AKIN, midieron niveles urinarios de NGAL, α_1 -microglobulina (α_1 MG) y cistatina C en 50 pacientes sometidos a cirugía electiva, encontraron que de los biomarcadores evaluados únicamente NGAL urinario mostró diferencia significativa en los pacientes que presentaron LRA con un AUC para NGAL urinario de 0.773. De igual forma, en otro estudio Koynér y cols¹⁷ reportaron que el uso de NGAL urinario y cistatina C urinaria para el diagnóstico temprano de LRA posterior a cirugía de corazón son superiores a los marcadores convencionales. El área bajo la curva reportada para la cistatina c sérica va de 0.68⁵⁵ a 0.76²¹ en diferentes estudios publicados.

La prevalencia de LRA grave y persistente en nuestra cohorte fue de 12 y 14% respectivamente. Demostramos que el abordaje basado en la combinación de biomarcadores de LRA incluyendo un biomarcador de daño funcional más uno de daño estructural tuvo mayor rendimiento para predecir tanto LRA grave como persistente. Basados en este abordaje se puede obtener información fisiopatológica, de la temporalidad y del pronóstico de la LRA en los pacientes operados de cirugía cardíaca. El incremento de la creatinina sérica al ingreso a la UCI no fue significativo como predictor de LRA grave a diferencia de la elevación de cistatina sérica.

La combinación de biomarcadores fue muy frecuente en los pacientes con LRA persistente (75%) y grave/persistente (100%) a diferencia del grupo de pacientes sin LRA (7.4%) y con LRA leve (7.6%), con significancia estadística. La cistatina sérica es un biomarcador principalmente de persistencia, pero también indica gravedad. Esto concuerda con un estudio consecutivo de 141 pacientes sometidos a cirugía de corazón en el cual se reportaron niveles más elevados de cistatina c sérica entre enfermos con AKI I y AKI grave (0.87 mg/L (0.71 a 1.11) y 1.14 mg/L (0.91 a 1.45); $p = 0.03$) con

una AUC para predecir LRA grave (II y III) de 0.76 (0.65 a 0.94); $p < 0.01^{21}$. Encontramos que la cistatina urinaria ajustada a la creatinina urinaria indica principalmente gravedad en los pacientes con LRA operados de CC al igual que el NGAL urinario ajustado a creatinina urinaria por encima del valor de corte (79.7). La microalbuminuria en nuestra cohorte de pacientes identifico a las formas persistentes y graves lo cual difiere con los estudios publicados previamente en donde no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la microalbuminuria y la presencia de LRA²⁵. Sin embargo, en el estudio realizado por Ralib y cols²⁶ utilizando un modelo de regresión logística multivariado se reportó que tanto los niveles de NGAL como de albúmina ajustados a la creatinina fueron marcadores independientes de mortalidad y de necesidad de terapia de sustitución renal con un OR de 2.87 (1.32 a 6.26) y 2.72 (1.14 a 6.48) respectivamente al igual que nuestros hallazgos.

De manera muy interesante, encontramos que el biomarcador que predice persistencia de la LRA por 48 horas o más fue la cistatina c sérica y que la presencia de cistatina c sérica más la elevación de NGAL ajustado a creatinina urinaria identifica a los pacientes con lesión más grave y persistente. En base a estos resultados, creemos que esta combinación puede identificar a aquellos pacientes con LRA irreversible y que probablemente puedan utilizarse como guía para iniciar terapia de sustitución renal. De igual forma, consideramos que la presencia de cistatina c sérica sin elevación de NGAL ajustado a creatinina urinaria identifica a los pacientes que pueden presentar LRA reversible.

En el análisis de pruebas diagnósticas para los diferentes biomarcadores en los diferentes grupos evaluados en nuestro estudio, encontramos que en el grupo de LRA leve NGAL urinario mostro un alto valor predictivo negativo (VPN) para un valor de corte de >98 ng/ml y que la combinación de un biomarcador de daño renal funcional con uno de daño tubular tuvo baja sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), VPN y concordancia. En el grupo de LRA persistente cistatina C sérica mostro la mejor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y concordancia al igual que microalbuminuria mostro una alta sensibilidad, pero baja especificidad con un VPN del 100%. El uso de la combinación demostró una alta sensibilidad y especificidad con un VPN del 100% y buena concordancia para predecir LRA persistente. En el caso de los pacientes con LRA grave NGAL urinario ajustado a creatinina urinaria fue el biomarcador que tuvo mejor sensibilidad (100%), especificidad (70%) y un VPN del 100% con buena concordancia. Los demás biomarcadores en el grupo de lesión renal grave mostraron muy alta especificidad, pero mala sensibilidad con altos VPN y buena

concordancia a excepción de microalbuminuria. El uso de la combinación también demostró una alta sensibilidad y especificidad con un VPN del 100% y buena concordancia para predecir LRA grave. En los pacientes con LRA grave y además persistente la cistatina sérica presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 93% con un VPN de 100% y concordancia del 93%. NGAL urinario sin ajustar a la creatinina urinaria también presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 70% con un VPN de 100% y concordancia del 70%. La cistatina urinaria fue muy sensible (100%) pero poco específica y mostró un VPN de 100%. La microalbuminuria fue muy sensible pero poco específica y presentó mala concordancia. El uso combinado de biomarcadores también incrementó la sensibilidad al 100% con una especificidad del 75%, VPN del 100% con buena concordancia del 82%.

En nuestra cohorte la elevación de creatinina se presentó en 48% y la disminución del volumen urinario solo en un 4%. Nuestros resultados difieren de los publicados en otros estudios, McIlroy y cols⁵⁶ demostraron que la utilización del criterio de volumen urinario en las 48 horas posteriores a la cirugía incrementó de manera dramática la incidencia de LRA, sin embargo, esta no se asoció a efectos adversos, lo cual sugiere que la utilización del criterio de volumen urinario sobre diagnóstica LRA verdadera. Consideramos que nuestros resultados son secundarios a la alta utilización de diuréticos de asa en las primeras horas del postoperatorio para evitar sobrecarga de líquidos en los pacientes operados en nuestro centro, y que esta es la causa por la cual disminuyó la incidencia de oliguria como criterio de LRA. Sin embargo, al comparar la uresis horaria en los diferentes grupos de LRA, encontramos que los pacientes que presentaron LRA grave y persistente tuvieron una uresis menor ($0.50 \pm .49$) que los otros grupos de LRA, por lo que una uresis de 0.5 ml/kg/hr en el segundo día del postoperatorio indica LRA grave y persistente. Interesantemente, en nuestro estudio los dos pacientes que cumplieron criterio de LRA por volumen urinario requirieron terapia de sustitución renal y no respondieron a la prueba de estrés con furosemida, esto confirma los hallazgos reportados por Chawla y cols³², quienes reportaron un AUC de 0.87 ± 0.09 para predecir progresión a estadio 3. Además, estos pacientes presentaron biomarcadores de daño estructural, como se propuso en el estudio realizado por Koyner y cols³³, quienes agregaron la presencia de un biomarcador a la prueba de estrés de furosemida, encontrando un incremento del AUC de 0.90 ± 0.6 para predecir la progresión a estadio 3 y de 0.91 ± 0.08 para predecir la necesidad de TSR.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben ser mencionadas. A pesar de ser un estudio de cohorte prospectivo, se llevó a cabo en un solo centro y no nos fue posible la medición de biomarcadores previos al procedimiento quirúrgico por las características de nuestro hospital que

es un centro de atención privado. No pudimos analizar otros biomarcadores más que los mencionados en nuestro estudio que pueden tener menor o mayor poder predictivo. Probablemente utilizar los nuevos biomarcadores de arresto de ciclo celular como son el inhibidor tubular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2) y la proteína de unión-7 del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-BP7) podría mejorar nuestros resultados⁵⁷. Otra limitación importante de nuestro estudio es que no se alcanzó por ahora el tamaño de muestra calculado de 58 pacientes lo cual pudo haber infra estimado nuestros resultados. No pudimos influir en el manejo con diuréticos en nuestros pacientes lo cual pudo modificar los criterios de LRA por volumen urinario.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas que también deben ser mencionadas. Se trató de un estudio de cohorte prospectivo en el cual seguimos a los pacientes durante toda su estancia hospitalaria. Utilizamos los criterios de KDIGO incluyendo el volumen urinario y la creatinina sérica la cual corregimos al balance de líquidos durante siete días posteriores al procedimiento quirúrgico. Utilizamos la medición de la creatinina de ingreso al hospital en todos los pacientes como la creatinina basal.

XIV. CONCLUSIONES

La combinación de biomarcadores de daño funcional y estructural permiten detectar de manera temprana persistencia y gravedad de LRA en pacientes operados de cirugía cardíaca. Los biomarcadores que se encontraron asociados con LRA son cistatina sérica, NGAL y cistatina urinaria ajustada a creatinina urinaria.

La presencia de cistatina sérica incrementada muestra alta sensibilidad y especificidad en pacientes que presentan persistencia de LRA.

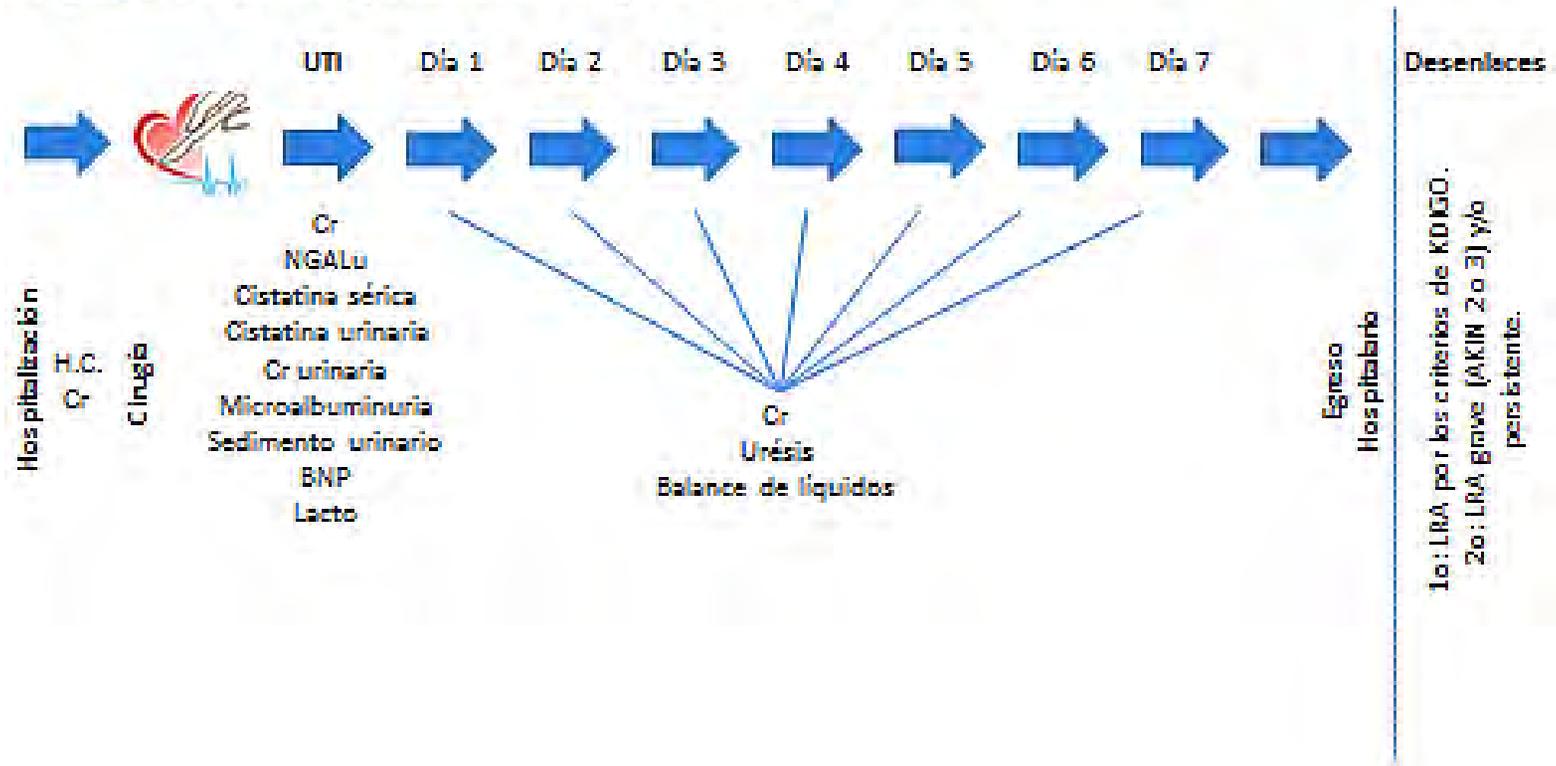
El NGAL ajustado a la creatinina urinaria predice LRA grave. La combinación de cistatina sérica más NGAL ajustado a la creatinina urinaria predice formas de LRA grave y persistente.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2017	Abril 2016	Mayo-diciembre 2017	Enero-diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018
Búsqueda de la información						
Elaboración de marco teórico						
Planteamiento del problema, elaboración de la justificación, pregunta de investigación, objetivos e hipótesis.						
Metodología						
Subir protocolo a la plataforma						
Recolección de los datos						
Procesamiento y análisis de los datos						
Presentación de tesis						

XVI. MODELO CONCEPTUAL

Figura 1. Pacientes Operados de Cirugía Cardíaca



XVII. REFERENCIAS

-
- ¹ Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *MethodistDeBakeyCardiovasc J* 2012; 8:31–6.
- ² Parida S, Badhe AS. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *JAnesth* 2013; 27:433–46.
- ³ Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *J ThoracCardiovascSurg* 2012; 143:676–81.
- ⁴ Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
- ⁵ Lakhmir S. Chawla, Paul W. Eggers, Robert A. Star, M., and Paul L. Kimmel. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371:58-66.
- ⁶ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney IntSuppl* 2012; 2:1.
- ⁷ Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128(3):194-203.
- ⁸ McCullough PA, et al. *Contrib Nephrol* 2013; 182:5–12.
- ⁹ Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med.* 2011; 17(2):216–222. [PubMed: 21240264].
- ¹⁰ Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(6):533–539. [PubMed: 20736828].
- ¹¹ Endre ZH, Kellum JA, Di Somma S, et al. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182:30–44.
- ¹² Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, et al. Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2013; 182:45–64.
- ¹³ Mishra J, Ma Q, Prada A, et al: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14:2534-2543, 2003.
- ¹⁴ Mishra J, Dent C, Tarabishi R Et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238.

-
- ¹⁵ Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:425-433.
- ¹⁶ Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2011;39(1):38-43.
- ¹⁷ Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008;74(8):1059-1069.
- ¹⁸ Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154-2165.
- ¹⁹ Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37(2):553-560.
- ²⁰ Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1373-1379.
- ²¹ Liebetrau C, Dörr O, Baumgarten H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013; 73:392-399.
- ²² James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet.* 2010; 376:2096-103.
- ²³ Huang TM, Wu VC, Young GH, Lin YF, Shiao CC, Wu PC, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:156-63.
- ²⁴ Zappitelli M, Coca SG, Garg AX. The Association of Albumin/Creatinine Ratio with Postoperative AKI in Children Undergoing Cardiac Surgery *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1761–1769, 2012.
- ²⁵ Molnar AO, Parikh CR, Sint K, et al. Association of Postoperative Proteinuria with AKI after Cardiac Surgery among Patients at High Risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1749–1760, 2012.
- ²⁶ Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, et al. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Critical Care* 2014, 18:601.
- ²⁷ Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(2):577–583. [PubMed: 22269724].

-
- ²⁸ Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 73(7):863–869. [PubMed: 18059454].
- ²⁹ Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5):873–882. [PubMed: 19406962].
- ³⁰ Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail.* 2015;37(3):408-416.
- ³¹ Arthur JM, Hill EG, Alge JL, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014; 85(2):431–438. [PubMed: 24005224].
- ³² Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Kimmel PL, Seneff MG: Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 17: R207, 2013.
- ³³ Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 26: 2023–2031, 2015.
- ³⁴ Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, et al. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 64:2753–62, 2014.
- ³⁵ Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315:2190-99, 2016
- ³⁶ Gaudry S, Hajage D, Schoortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Eng J Med* 375:122-133, 2016.
- ³⁷ Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* (2009) 35:1692–1702
- ³⁸ Lagny MG, Jouret F, Koch JN, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol.* 2015; 16:76.
- ³⁹ Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ Jr, et al. Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting
- ⁴⁰ Billings FT IV, PretoriusM, Schildcrout JS, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J AmSocNephrol.* 2012;23(7):1221- 1228.

-
- ⁴¹ Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450-1457.
- ⁴² Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2000;20(1):61-69.
- ⁴³ Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1997; 272(50):31725-31729.
- ⁴⁴ Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6(12):1399-1402.
- ⁴⁵ Billings IV F, Hendricks PA, Schildrout JS, et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *JAMA*. 2016;315(9):877-888.
- ⁴⁶ Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374:1744-53.
- ⁴⁷ Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(2):221.
- ⁴⁸ Granata A, Insalaco M, Di Pietro F, Di Rosa S, Romano G, Scuderi R. Atheroembolism renal disease: diagnosis and etiologic factors. *Clin Ter*. 2012;163(4):313–22.
- ⁴⁹ Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am SocNephrol*. 2015;26(12):3123–32.
- ⁵⁰ Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol*. 2003;481(2–3):241–8.
- ⁵¹ Fleming GA, Billings FT, Klein TM, Bichell DP, Christian KG, Pretorius M. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters the inflammatory and fibrinolytic response to cardiopulmonary bypass in children. *PediatrCrit Care Med*. 2011;12(5):532–8.
- ⁵² Billings FT, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery. *Cardiorenal Med*. 2014;4(1):12–21.
- ⁵³ Keene WRJJ. The sites of hemoglobin catabolism. *Blood*. 1965; 26:705–19.

⁵⁴ 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;55(19):2024–33.

⁵⁵ Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1373-1379.

⁵⁶ Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2012; 16: R200.

⁵⁷ Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17: R25.