



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

DETECCIÓN PRECOZ DEL FRACASO RENAL AGUDO TRAS CIRUGÍA CARDIACA Y EL USO DE NUEVOS BIOMARCADORES

Early detection of acute kidney injury after cardiac surgery and the use of new biomarkers.

Autora

Beatriz Pascual Rupérez

Directores

Lucía Gallego Ligorit
Ignacio Giménez López

Facultad de Medicina

Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Centro de Investigación Biomédica de Aragón

2020-2021

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. ABREVIATURAS.....	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1 Lesión renal aguda y nuevos biomarcadores	6
4.2 Justificación.....	16
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1 Diseño del estudio.....	18
6.2 Base de datos.....	22
6.3 Estudio estadístico	23
6.4 Aspectos legales y éticos.....	24
7. RESULTADOS	26
7.1 Análisis descriptivo.....	26
7.2 Análisis inferencial	41
8. DISCUSIÓN	59
9. CONCLUSIONES	67
10. BIBLIOGRAFÍA.....	68
11. ANEXOS.....	71
ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL CEICA	71
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	72

1. RESUMEN

OBJETIVO: cuantificar y seriar los niveles de los nuevos biomarcadores renales ST2, KIM-1, NGAL en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y relacionarlos con la aparición de lesión renal aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS: se trata de un estudio analítico observacional en una cohorte. El grupo a estudio fue la población adulta que fue sometida a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El objetivo principal fue medir y seriar los nuevos biomarcadores renales sST2, KIM-1, NGAL, relacionarlos con la aparición de LRA y compararlos con otras escalas y variables bioquímicas. sST2 se midió en sangre antes de la cirugía y KIM-1 y NGAL en orina en el intraoperatorio justo antes de finalizar la cirugía y 4 horas más tarde. Mediante muestreo por conveniencia se ofreció participar a 30 sujetos, de los cuales aceptaron 23 y finalizaron 21. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial mediante contraste de hipótesis (U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, test exacto de Fisher) y curvas COR.

RESULTADOS: Sólo encontró asociación estadística entre los nuevos biomarcadores NGAL/Cr a las 4h y la LRA con una $p=0,018$ y entre la diferencia de KIM-1 intraoperatorio y a las 4h con una $p=0,034$. El punto de corte de NGAL/Cr a las 4h de $38,8 \text{ pg}\cdot\text{ml/mg}\cdot\text{dL}$ ha obtenido una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de LRA. No se encontró asociación estadística entre las escalas pronósticas utilizadas y la LRA.

CONCLUSIONES: NGAL/Cr en orina a las 4h postoperatorias ha resultado ser el nuevo biomarcador renal más útil para pronóstico y diagnóstico de LRA en nuestro medio. Se necesitan más estudios con un mayor tamaño muestral para comprobar los resultados obtenidos.

PALABRAS CLAVE: lesión renal aguda, insuficiencia renal, creatinina, filtrado glomerular, sST2, KIM-1, NGAL, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea.

2. ABSTRACT

OBJECTIVE: to quantify and serialize the levels of the new renal biomarkers sST2, KIM-1, NGAL in patients undergoing cardiac surgery and relate them to the appearance of acute kidney injury.

MATERIAL AND METHODS: it is an analytical observational study in a cohort. The study group was the adult population that underwent cardiac surgery with extracorporeal circulation at the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza. The main objective was to measure and serialize the new renal biomarkers sST2, KIM-1, NGAL and to relate them to the appearance of AKI. sST2 was measured in blood before surgery and KIM-1 and NGAL in urine intraoperatively just before the end of surgery and 4 hours later. Through convenience sampling, 30 subjects were offered to participate, of which 23 accepted and 21 finished. A descriptive and inferential analysis was carried out using hypothesis testing (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Fisher's exact test) and ROC curves.

RESULTS: we only found a statistical association between the NGAL / Cr biomarker at 4h and AKI with a $p = 0.018$ and between the intraoperative KIM-1 difference and at 4h with a $p = 0.034$. The NGAL / Cr cut-off point at 4h of $38.8 \text{ pg} \cdot \text{ml} / \text{mg} \cdot \text{dL}$ has obtained a sensitivity of 88.9% and a specificity of 75% for the diagnosis of AKI. We was not found statistical association between the prognostic scales used and AKI.

CONCLUSIONS: NGAL / Cr in urine at 4h postoperatively has turned out to be the most useful new renal biomarker for the prognosis and diagnosis of AKI in our setting. More studies with a larger sample number are needed to verify the results obtained.

KEYWORDS: acute kidney injury, kidney failure, creatinine, glomerular filtration rate, sST2, KIM-1, NGAL, cardiac surgery, extracorporeal circulation.

3. ABREVIATURAS

- ♦ **ACFA:** Arritmia completa por fibrilación auricular.
- ♦ **AKI:** Acute Kidney Injury.
- ♦ **BPC:** Balón de contrapulsación.
- ♦ **CEC:** Circulación extracorpórea.
- ♦ **CEICA:** Comité de Ética e Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.
- ♦ **CIBA:** Centro de Investigación Biomédica de Aragón.
- ♦ **COR:** curvas operadoras para el receptor.
- ♦ **Cr:** Creatinina
- ♦ **DE:** Desviaciones estándar.
- ♦ **ECMO:** Oxigenación por membrana extracorpórea.
- ♦ **IAM:** Infarto agudo de miocardio.
- ♦ **INVOS:** Oximetría cerebral somática.
- ♦ **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes.
- ♦ **KIM-1:** Kidney injury molecule-1.
- ♦ **LRA:** Lesión renal aguda.
- ♦ **Lcn2:** lipocaína-2
- ♦ **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.
- ♦ **PAFI:** Presión arterial/Fracción inspiratoria de oxígeno.
- ♦ **RECEC:** Reentrada en Circulación Extracorpórea.
- ♦ **sST2:** Proteína transmembrana soluble en suero 2 subtipo de la interleukina 1.
- ♦ **TFG o FG:** Tasa de filtrado glomerular.

4. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster está integrado dentro de un proyecto en el que participan dos Grupos de Investigación:

- GIIIS008: Fisiopatología renal y cardiovascular.
- GIIIS083: Anestesia y protección orgánica. Ventilación de protección pulmonar.

Dentro de este proyecto he participado en el diseño, implementación del estudio, reclutamiento, recogida de muestras y datos, creación de la base de datos y en el análisis y valoración de los resultados obtenidos. Todo ello con el objetivo de estudiar la utilidad de los nuevos biomarcadores de función renal en la práctica clínica diaria y generar evidencia científica.

4.1 Lesión renal aguda y nuevos biomarcadores

La Lesión Renal Aguda (LRA) es el síndrome caracterizado por una disminución brusca, sostenida y potencialmente reversible de la velocidad de filtración glomerular y de las funciones tubulares, afectando de forma global a la función renal(1). Esto resulta en una elevación del nitrógeno ureico en sangre, creatinina y otros productos de desecho metabólicos que normalmente son excretados por el riñón(2).

La historia natural de la LRA se inicia con la presencia de factores de riesgo, continúa con las fases de estrés, lesión renal e insuficiencia renal, esta última fase debe sucederse en horas o días y afectar de forma global a la función renal. Puede causar alteraciones en la homeóstasis, la presión arterial, la función plaquetaria, la volemia, el equilibrio hidroelectrolítico, el equilibrio ácido base, alteraciones en la vida media de los fármacos, entre otros.

Entre sus causas más frecuentes se encuentran el shock y/o sepsis que constituye el 50% y la cirugía mayor o trauma entre el 25 y 30%(1).

Por otro lado, el padecer una LRA condiciona un riesgo incrementado de insuficiencia renal crónica, un 8% evolucionan a enfermedad renal crónica y un 5% a enfermedad renal crónica terminal, lo que compromete la calidad de vida en el futuro.

Los parámetros analíticos que se utilizan actualmente para definir la LRA determinados por la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en 2012 y que reafirmó en 2019 son:

- Un aumento en la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl en 48h
- Un aumento en la creatinina sérica de 1,5 veces respecto al valor basal
- Un volumen de orina inferior a 0,5ml/kg/h durante 6 horas

Esta sociedad también clasifica tres niveles de gravedad de la LRA según los siguientes parámetros, conocido como clasificación AKI (Acute Kidney Injury; *Tabla 1. Clasificación AKI según KDIGO(3)*):

<i>Tabla 1. Clasificación AKI según KDIGO</i>		
ESTADIO	CREATININA SÉRICA	PRODUCCIÓN DE ORINA
1	Aumento de 1,5-1,9 veces el valor basal Aumento de $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5ml/kg/h durante 6-12h
2	Aumento de 2,0-2,9 veces el valor basal	<0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	Aumento de 3 veces el valor basal Incremento de $\geq 4,0$ mg/dl Necesidad de terapia renal sustitutiva	<0,3ml/kg/h durante ≥ 24 h o anuria de ≥ 12 h

Todas las etapas de la gravedad de la IRA se asocian con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (4).

Disponemos de otros parámetros analíticos utilizados frecuentemente en la práctica clínica que nos pueden ayudar a diagnosticar la lesión renal aguda, como son, la tasa de filtrado glomerular estimado por fórmulas y la cistatina C. No obstante, estos parámetros y los anteriormente comentados, la creatinina y la producción de orina, tienen una serie de limitaciones:

- **Creatinina:** su elevación se produce cuando la tasa de filtrado glomerular ha descendido más del 50% y sólo es útil después de alcanzar un estado estacionario, esto puede diferirse a veces hasta 48 horas. Además, la creatinina no depende exclusivamente de la filtración glomerular si no que también se secreta en los túbulos renales y su excreción puede variar entre un 5-20% del total de creatinina. Estas características la convierten en un marcador tardío, que subestima el grado de insuficiencia renal en su instauración y sobreestima su recuperación (1).
- **Producción de orina:** el volumen absoluto de producción de orina es útil si está muy disminuido o se observa una clara tendencia hacia el aumento o la disminución, no obstante, un volumen normal de diuresis se puede mantener incluso con una tasa de filtrado glomerular baja, como por ejemplo en pacientes con una necrosis tubular aguda no oligúrica o en pacientes con enfermedad renal crónica.
- **Tasa de filtrado glomerular:** Las ecuaciones que se utilizan para estimar la tasa de filtrado glomerular fueron obtenidas en pacientes que tenían una función renal estable, por tanto su uso puede dar lugar a errores en su estimación si las utilizamos en pacientes no estables, como los son aquellos que tienen una LRA. Son pacientes en los cuales la tasa de filtrado glomerular a menudo se reduce notablemente en el momento de la presentación, pero no ha sucedido el tiempo adecuado para que se equilibre la concentración de creatinina de la que dependen en su fórmula (5).
- **Cistatina C:** es una proteína de bajo peso molecular que se filtra libremente, es metabolizada en su totalidad en los túbulos proximales y no se secreta por lo que se ha considerado más exacta que la creatinina para estimar la tasa de filtración glomerular. No obstante, no permite tampoco calcular directamente el aclaramiento ya que si que tiene metabolización tubular. A pesar de que la concentración sérica de cistatina C puede correlacionarse más estrechamente con la TFG que la concentración sérica de creatinina, al comparar las estimaciones de la TFG basadas en la cistatina C con las estimaciones de la TFG basada en la creatinina, no se han encontrado diferencia en el sesgo entre

las ecuaciones y la precisión puede ser peor con las estimaciones basadas en la cistatina C (6).

Es por esta serie de limitaciones por las que no parece que el uso de estos parámetros analíticos o urinarios sea el método más adecuado para diagnosticar una LRA, al menos para hacerlo de forma precoz. Por ello, en el año 2005 la Sociedad Americana de investigación en nefrología asignó la más alta prioridad a la investigación, descubrimiento y estandarización de nuevos biomarcadores de LRA(7). Desde entonces, han surgido varios; KIM-1, NGAL, IL-18, NAG, TIMP-2, IGFBP-7, sST2. Tres de los más importantes de acuerdo a la disponibilidad en nuestro medio son:

- **KIM-1 (Kidney injury molecule-1):** es una glicoproteína transmembrana que muestra una marcada regulación al alza en el túbulo proximal con LRA y puede medirse en la orina. Es un buen predictor de LRA con áreas bajo la curva variables según los artículos revisados (0.73-0,96)(8–11).
- **NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin o Lipocaína-2):** es un indicador temprano de isquemia renal que se eleva en suero y orina en casos de LRA. NGAL puede funcionar para amortiguar la toxicidad al reducir la apoptosis y aumentar la proliferación normal de las células del túbulo renal. Además, al mejorar el suministro de hierro, NGAL regula al alza la hemo-oxigenasa-1, lo que ayuda a proteger las células del túbulo renal. Es un buen predictor de LRA con áreas bajo la curva variables según los artículos revisados (0.72-0,96) (8–11).
- **sST2:** se trata de una proteína cuya expresión mayoritaria se encuentra en el tejido miocárdico, seguido de pulmones y riñones. Se ha demostrado su utilidad para determinar la severidad y pronóstico de la disfunción cardíaca y hay estudios recientes que determinan que podría ser útil para la predicción del riesgo de LRA entre otros procesos que implican inflamación y remodelado del parénquima. Según los artículos revisados puede tener un área bajo la curva entre 0,66 y 0,75 (12,13).

Con la incorporación de estos nuevos biomarcadores de daño renal, se abre la puerta a una nueva clasificación de los pacientes en 4 subgrupos *Tabla 2. Clasificación de pacientes por subgrupos.:*

Tabla 2. Clasificación de pacientes por subgrupos.		
	NUEVOS BIOMARCADORES NEGATIVOS	NUEVOS BIOMARCADORES POSITIVOS
MARCADORES CLÁSICOS NEGATIVOS	NO HAY DISFUNCIÓN NI DAÑO RENAL	DAÑO RENAL SIN DISFUNCIÓN
MARCADORES CLÁSICOS POSITIVOS	DISFUNCIÓN SIN DAÑO RENAL	DISFUNCIÓN Y DAÑO RENAL

Según esta clasificación, deberíamos centrar nuestra atención en el daño renal sin disfunción para tratar de evitar factores de riesgo que finalmente den lugar a la disfunción renal.

Con la aparición de nuevos biomarcadores, la Sociedad Americana de Nefrología también demanda la creación de una nueva definición de LRA no basada en los cambios en la creatinina(11).

Dadas las características de estos nuevos biomarcadores y su elevación más precoz respecto a los parámetros analíticos clásicos podemos deducir fácilmente su utilidad en la práctica clínica respecto al valor pronóstico y tratamiento precoz. La utilización de los marcadores clásicos como la creatinina puede estar retrasando el diagnóstico de LRA hasta 48 horas.

Otro punto a tener en cuenta es la población en la que los vamos a utilizar, ya que usarlos en una población no seleccionada podría conducir a intervenciones dañinas o innecesarias como ya pasó en el pasado con el antígeno prostático específico o el dímero D (7,14).

Dentro de las poblaciones susceptibles con las que podríamos iniciar su uso en la clínica, diversos autores **concluyen en su uso** en los pacientes sometidos a **cirugía de bypass cardiopulmonar o recambio valvular**(7). La cirugía proporciona un entorno único para el estudio de la LRA, ya que el estrés del riñón en el momento de

la cirugía brinda una oportunidad definida tanto para la estratificación del riesgo como para el inicio de estrategias de protección y prevención, y es la cirugía cardiaca el tipo de cirugía que más frecuentemente presenta esta complicación(4).

Si definimos la disfunción renal como un aumento en la creatinina sérica de 1,5 veces respecto al valor basal, el **30% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca presentan LRA**, y de ellos un 5% necesitarán terapia renal sustitutiva. También se ha asociado la LRA con la mortalidad a los 30 días situándose en un 64% en aquellos pacientes que tras la cirugía sufrieron una LRA en comparación con el 4% de los que no, por lo que podemos considerarlo un **importante factor pronóstico**.

Los **factores de riesgo** de padecer LRA tras la cirugía incluyen una baja capacidad cardiaca, inestabilidad hemodinámica perioperatoria, arterioesclerosis avanzada, larga duración del bypass cardiopulmonar, obesidad, diabetes, nitrógeno ureico en sangre elevado, uso de contraste inmediatamente tras la cirugía o tener un aclaramiento de creatinina previo bajo (15,16).

Los factores de riesgo prevenibles a menudo se subestiman antes de la cirugía, por lo que se debe realizar un mayor esfuerzo en identificar los factores de riesgo, estratificar el riesgo y predecir la LRA. Todo paciente quirúrgico debería tener una evaluación preoperatoria sistemática de la salud renal, con énfasis en la reserva renal del paciente y la susceptibilidad a una nueva lesión(4). Se han desarrollado escalas para su evaluación como la Escala CRATE(17), la escala Cleveland y el Índice Renal Simplificado y también han surgido nuevos biomarcadores como el sST2 cuyos niveles preoperatorios se han asociado con la LRA postoperatoria, por ello también puede ser útil para identificar a los pacientes de alto riesgo(12).

Tabla 3. Variables escala CRATE

Creatinina (mg/dL)	Puntuación
<0,97	18
0,97-1,26	25
1,26-1,49	30
>1,49	39
Ácido Láctico (mg/dL)	Puntuación
≤17,90	5
18-23,90	6
24-36,80	9
36,90-51	13
>51	21
Tiempo de CEC	Puntuación
≤ 81	7
82-104	9
105-138	12
139-181	15
≥ 182	20
EuroScore	Puntuación
≤ 2	7
3-4	10
5-7	20
8-10	30
≥ 11	40

Tabla 4. Puntuación y riesgo escala CRATE

Puntuación	Categoría de riesgo	% LRA
<50	3,6%	Muy bajo
50-70	27%	Bajo
70-80	46,7%	Moderado
80-90	63,5%	Alto
>90	100%	Muy alto

Tabla 5. Escala Cleveland modificada

Variables	Puntuación
Mujer	1
Insuficiencia cardiaca	1
BCP prequirúrgico	1
EPOC	1
DM insulino dependiente	1
Cirugía cardiaca previa	1
Cirugía emergente	2
Cirugía valvular única	1
Cirugía combinada (valvular + bypass)	2
Otra cirugía cardiaca	2
Cr prequirúrgica 1,2-2,1mg/dL	2
Creatinina prequirúrgica $\geq 2,1$ mg/dL	5

Tabla 6. Puntuación y riesgo escala Cleveland modificada

Puntuación	Categoría de riesgo
0-2	Muy bajo
3-5	Bajo
6-8	Medio
9-13	Alto
14-17	Muy alto

Tabla 7. Escala Índice Renal Simplificado

Variables	Puntuación
FG 31-60 ml/min	1
FG <30 ml/min	2
Diabetes mellitus que requiere medicación	1
FEVI <40%	1
Cirugía cardiaca previa	1
Cirugía diferente a coronaria aislada	1
BCP intraórtico prequirúrgico	1

<i>Tabla 8. Puntuación y riesgo Índice Renal Simplificado</i>	
Puntuación	Categoría de riesgo
0-4	Bajo riesgo
4-8	Alto riesgo

Económicamente, la LRA supone un gasto añadido, ya que puede llegar a duplicar los costes que normalmente conlleva una cirugía cardíaca y su postoperatorio(16).

El **mecanismo** por el que se produce un fracaso renal en la cirugía cardíaca se cree que es por la vasoconstricción arterial renal, hipotermia, pérdida del flujo pulsátil durante el bypass cardiopulmonar y/o ateroembolismos.

La mejor estrategia de **prevención durante la cirugía** es optimizar la perfusión renal, evitando la hipotensión y la hipovolemia y evitar agentes nefrotóxicos(15).

Respecto al **tratamiento** de la LRA se debe intentar actuar siempre sobre la causa que la ha desencadenado, en el caso de la LRA que se produce tras la cirugía cardíaca resulta complicado, ya que, la etiología por la que se produce es multifactorial, por lo que de cara al tratamiento tendríamos que plantearnos el uso de una terapia renal sustitutiva como la hemofiltración. Se deben considerar otros tratamientos no dialíticos como expansión de volumen, diuréticos, vasopresores, vasodilatadores y control hormono-metabólico y nutricional.

En todas las cirugías, deberíamos prestar atención a cualquier riesgo intraoperatorio de LRA para valorar el inicio del tratamiento y las medidas para prevenir una mayor lesión renal y promover su recuperación.(4)

Por otro lado, existe controversia en relación con los beneficios de tratar precozmente mediante terapia renal sustitutiva o de forma agresiva la LRA. Lo cierto es que, hasta el momento actual, el concepto de tratamiento precoz de la LRA, no lo era estrictamente, puesto que dependíamos del aumento de la creatinina y de otros marcadores que tardan en elevarse, aunque el daño se haya producido previamente. Los marcadores indirectos de daño renal han podido actuar en detrimento de la ventana terapéutica. Los nuevos biomarcadores podrían abrir la puerta a iniciar

tratamientos de forma más precoz y modificar los resultados hasta ahora obtenidos, para comprobarlo se necesitarán más estudios en el futuro.

Existen varios estudios retrospectivos en la literatura que apuntan la posibilidad de que un inicio precoz en el tratamiento pudiera tener un efecto positivo sobre la evolución de la LRA. Esto nos llevaría a plantear la terapia renal sustitutiva no como un tratamiento de mantenimiento si no para acortar la duración de la LRA y mejorar el pronóstico(2,18). Una revisión de Cochrane mostró que el inicio precoz de la terapia renal sustitutiva reducía la mortalidad pero aumentaba el riesgo de eventos adversos, con lo que los resultados obtenidos fueron poco concluyentes, necesitando estudios adicionales para reducir la baja precisión de los resultados(1), en cambio en otras revisiones más específicas para cirugía cardíaca sí se recomiendan para mejorar el pronóstico (18).

Actualmente la decisión de iniciar una terapia renal sustitutiva está basada en la presencia de síntomas urémicos, sobrecarga de fluidos o alteraciones hidroelectrolíticas más que en cifras de creatinina séricas o descenso de la tasa de filtrado glomerular.

Con la actual situación de pandemia en la que vivimos los niveles de estos biomarcadores también podrían ser útiles a nivel de **gestión de los recursos** en las unidades de críticos, para prever que pacientes es posible que vayan a necesitar un soporte renal sustitutivo.

Otras posibilidades tratamiento, que se han demostrado de utilidad en la práctica y algo más sencillas de implementar consisten en aplicar las recomendaciones de las guías KDIGO de forma estricta (19) a aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo según los biomarcadores renales, en este punto también resultan fundamental discernir de forma clara entre los pacientes de mayor y menor riesgo para poder realizar una adecuada gestión de los recursos, ya que se requiere un seguimiento más estrecho de algunos parámetros como la glucemia y la utilización de sistemas de optimización hemodinámica, entre otros (20).

4.2 Justificación

La decisión de iniciar un proyecto sobre el uso de los nuevos biomarcadores renales surge por tratarse de un tema de actualidad, ya que cada vez somos más conscientes de las limitaciones de los marcadores que utilizamos para definir la LRA y es un tema sobre el cual se están desarrollando actualmente más estudios y tenemos la posibilidad de estudiarlo en nuestro medio donde nunca se ha llevado a cabo, y en una de las condiciones que se han considerado óptimas para iniciarse en su uso como es la Cirugía Cardíaca.

Se decidió el uso de **KIM-1 y NGAL** en orina de acuerdo con la disponibilidad en nuestro medio y porque existen estudios que avalan esta combinación de marcadores, KIM-1 es más específico de la lesión renal isquémica de respuesta temprana en el primer día de postoperatorio y NGAL es más sensible, especialmente para la LRA más tardía, por lo que se trata de una buena combinación a considerar en la práctica clínica ya que además en la literatura se recomienda la combinación de varios biomarcadores. Técnicamente KIM-1 y NGAL también ofrecen ventajas ya que estos marcadores renales aguantan 24h a 4°C sin degradarse en orina. (11)

Por otro lado, también decidimos incorporar el biomarcador **sST2** ya que en recientes estudios se ha visto que una única determinación sanguínea preoperatoria puede predecir la LRA post cirugía cardíaca sin necesidad de seriación, por lo que podría ser más sencilla su incorporación en el futuro como parte del estudio preoperatorio habitual (12) .

En resumen, este proyecto resulta justificado porque la utilización de biomarcadores mejora la predicción de LRA después de una cirugía cardíaca, pero se necesitan más estudios para guiar las intervenciones y mejorar los resultados a corto y largo plazo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.(11,21) Los nuevos biomarcadores nos pueden ayudar a individualizar los cuidados intraoperatorios y postoperatorios de estos pacientes (12).

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Los nuevos biomarcadores renales sST2, KIM-1 y NGAL son útiles para la detección precoz o predicción de la LRA tras una cirugía cardiaca.

Objetivo principal:

Cuantificar y seriar los niveles de los biomarcadores renales sST2, KIM-1 y NGAL en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y relacionarlos con la aparición de LRA comparándolos con los niveles de creatinina (previa, postoperatorio inmediato, a las 24 horas y a las 48 horas), filtrado glomerular según fórmula CKD-EPI (previo, postoperatorio inmediato, a las 24 horas y a las 48 horas) y las escalas pronósticas CRATE, Cleveland, Índice Renal Simplificado.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la utilidad de los nuevos biomarcadores renales sST2, KIM-1 y NGAL como factor pronóstico en nuestro medio a través de las variables de complicaciones y mortalidad.
- Analizar si la elevación de los biomarcadores renales sST2, KIM-1 y NGAL puede considerarse como un factor de riesgo de LRA o fracaso renal.
- Analizar si los pacientes con niveles más elevados de sST2, KIM-1 y NGAL son los que acaban necesitando alguna terapia renal sustituta.
- Analizar que complicaciones (disfunción cardiaca, arritmias, infarto de miocardio, shock vasogénico, sangrado, trombosis, disfunción pulmonar, disfunción neurológica, mortalidad) de la cirugía cardiaca además de la LRA se asocian a la elevación de los biomarcadores renales sST2, KIM-1 y NGAL.
- Analizar que biomarcador puede ser más útil para implementar su uso en la práctica clínica diaria.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio analítico observacional en una cohorte. Este tipo de diseño se basa en un grupo con una característica común, en nuestro caso la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea y pretendemos para observar los efectos que suceden tras esta exposición, especialmente si se produce deterioro de la función renal.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Miguel Servet dentro del Área Quirúrgica, Consultas, Unidad de Cuidados Intensivos Post-Cardiacos y en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón.

Se reclutaron 22 pacientes entre el 26 de Abril de 2021 y el 4 de Noviembre de 2021

Cronograma:

Tabla 9. Diagrama de Gantt o cronograma del proyecto										
Actividad	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Sept 2021	Octubre 2021	Nov 2021	Dic 2021
Creación de un equipo promotor										
Búsqueda bibliográfica										
Diseño de la intervención										
Trámites: CEICA, universidad...										
Recogida de datos										
Desarrollo de la intervención										
Análisis de datos										
Desarrollo del proyecto como TFM										
Redacción TFM										
Presentación TFM										
Redacción y publicación de resultados										

Muestreo:

- Se llevó a cabo un **muestreo por conveniencia (no probabilístico) de casos consecutivos**.
- **Se previó un tamaño muestral de alrededor de 25 pacientes**, de acuerdo con criterios económicos en relación con los KITS de medición de los biomarcadores y cronograma de desarrollo el estudio.
- El reclutamiento se llevó a cabo observando las programaciones del parte quirúrgico entre Abril y Noviembre de 2021 ofreciéndoles participar a aquellos pacientes que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea una vez estuvieran ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet.
- Estimación de pérdidas: Se estimaron unas pérdidas en torno al 10% en relación con errores en la medición de las variables o pacientes que revoquen su deseo de participar en el estudio. Las pérdidas no fueron reemplazadas

Grupo a estudio:

Población adulta que vaya a ser sometida a una cirugía cardíaca tipo Bypass o recambio valvular con circulación extracorpórea en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Criterios de inclusión:

- Cirugía cardíaca tipo Bypass, recambio valvular o cirugía de aorta torácica con CEC.
- Aceptar la **participación en el proyecto**.
- **Comprender y firmar el consentimiento informado** (*Anexo 2*).

Criterios de exclusión:

- Ser menor de 18 años.
- Padecer una enfermedad renal crónica previa en estadio avanzado (FG<30ml/min).
- Cirugía urgente.

- Cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea.
- Negativa del sujeto a participar.

Para el análisis se han considerado las siguientes variables:

Preoperatorias:

1. Sexo
2. Edad
3. Talla
4. Peso
5. Índice de Masa Corporal
6. Comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, tabaquismo, infarto agudo de miocardio, FEVI deprimida, hipertensión pulmonar, angina de pecho.
7. Medicación que toma el paciente: Diuréticos, B-bloqueantes, Antihipertensivos, Inhaladores, Estatinas, Antiagregantes, Anticoagulantes, Antidiabéticos orales, Insulina, fármacos nefrotóxicos.
8. Tipo de cirugía: coronaria, combinada, válvula aórtica, válvula pulmonar, válvula mitral, aorta torácica, polivalvular.
9. Analítica preoperatoria: Niveles de Creatinina, filtrado glomerular, ácido láctico, **sST2**.
10. Riesgo de desarrollo de lesión renal (Escala CRATE, escala Cleveland, índice renal simplificado)

Intraoperatorias:

1. Diuresis intraoperatoria
2. Sueroterapia intraoperatoria
3. Duración de la circulación extracorpórea (CEC).
4. Duración del clampaje de aorta
5. Duración de la cirugía
6. **Niveles de KIM-1 y NGAL en orina intraoperatorios (al finalizar la cirugía).**
7. Complicaciones intraoperatorias (índice cardíaco <2,5, dependencia de marcapasos, ACFA de novo, PAFI <300, descenso de INVOS >20%, shock

vasogénico, sangrado masivo, reentrada en CEC, necesidad de ECMO, BCP o asistencia ventricular, mortalidad)

Postoperatorias

1. Analítica postoperatorio inmediato, a las 24 y 48 horas: Niveles de Creatinina, filtrado glomerular, ácido láctico, ácido úrico.
2. **Niveles de KIM-1 y NGAL en orina a las 4 horas tras la cirugía.**
3. Complicaciones postoperatorias (disfunción cardiaca (índice cardiaco <2,5) arritmias, infarto de miocardio, shock vasogénico, sangrado, disfunción pulmonar, disfunción neurológica, infecciones, **lesión renal aguda según criterios KDIGO**, oliguria, uso de furosemida, reintervención quirúrgica, reintubación, mortalidad)
4. Tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
5. Tiempo hasta la extubación.
6. Necesidad de dispositivos de soporte circulatorio: balón de contrapulsación, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), asistencia ventricular.
7. Necesidad de terapia renal sustitutiva: hemofiltración, hemodiafiltración.

Instrumentos de medida:

- Tallímetro y báscula
- Escala Acute Kidney Injury
- Escala CRATE
- Escala Cleveland
- Escala Índice Renal Simplificado
- Historia Clínica Electrónica
- Hoja de Anestesia
- Protocolo Quirúrgico
- KITs de detección de sST2, KIM-1 y NGAL en orina.

Procesamiento y extracción de muestras biológicas:

En el quirófano, tras la canalización de una arteria radial para su uso intraoperatorio se les extrajo una muestra sanguínea para determinar los niveles de sST2.

La muestra de orina para la detección de KIM-1 y NGAL se extrajo de la bolsa urinaria de los pacientes.

El resto de los datos analíticos se obtuvieron de la labor asistencial habitual sin realizar ninguna determinación que no se contemplara en la práctica clínica del postoperatorio de cirugía cardíaca.

En el Centro de Investigación Biomédica de Aragón se llevó a cabo la cuantificación de sST2 en sangre y KIM-1 y NGAL en orina.

Desde la obtención de las muestras hasta su traslado y procesamiento en el CIBA fueron almacenadas de forma refrigerada en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet.

El restante de las muestras biológicas fue incorporado a una colección del grupo de investigación FISIOPREN con fines de investigación en las líneas propias del grupo, que se encuentra registrada en el Registro Nacional de Biobancos y Colecciones (Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III) con el número C. 0006851.

Análisis de las muestras: Consideramos que lo más rentable de acuerdo a los recursos humanos, materiales y económicos fue la realización de dos determinaciones de KIM-1 y NGAL en orina; la primera, en el postoperatorio inmediato; y la segunda, a las 4 horas, ya que según se ha visto en estudios previos estas determinaciones podrían ser suficientes, a la vista de que todavía no existen unos tiempos estandarizados de recolección de la orina para la detección de biomarcadores(11,18). Por otro lado, se llevó a cabo la determinación preoperatoria de sST2 en sangre. Las variables NGAL y KIM-1 se expresarán normalizadas con la creatinina como recomienda la literatura al respecto, de forma que se mostrarán como KIM-1/Cr y NGAL/Cr (22).

6.2 Base de datos

Previamente a la recogida de las variables a estudio, se diseñó una tabla Excel codificada y anonimizada con las variables consideradas para el análisis, así como un código de identificación.

6.3 Estudio estadístico

Tras la recogida de los datos en una base de Excel codificada y anonimizada, se exportó a SPSS Versión 25 para llevar a cabo el análisis estadístico.

El análisis estadístico se ha dividido en análisis descriptivo y análisis inferencial:

Análisis descriptivo:

- En un primer momento realizamos la estadística descriptiva de la muestra y su representación gráfica. Las variables cuantitativas continuas se han expresado mediante media, mediana, desviación típica y rango. Las variables cualitativas se han expresado mediante frecuencias absolutas y porcentajes. En algunos casos los datos se han apoyado de diagramas de barras y/o diagramas de sectores e histogramas.

Análisis inferencial:

- **Análisis comparativo o contraste de hipótesis:** establecimos un nivel de significación estadística de p menor de 0,05 para todas las variables. Utilizamos tests estadísticos no paramétricos debido a la baja muestra ($n < 30$) para la comparación de medias como el test de U de Mann Withney o Kruskall-Wallis para las variables cuantitativas y el test exacto de Fisher para variables cualitativas.
- **Curvas COR:** como análisis complementario se realizó un análisis de curvas COR para determinar si se pueden establecer puntos de corte en los nuevos biomarcadores que puedan ser útiles para adelantar el diagnóstico de LRA tras cirugía cardíaca. Las curvas COR se obtienen representando el valor de la sensibilidad en ordenadas y 1-especificidad en abscisas y nos proporciona una representación de la exactitud diagnóstica. Cuando la prueba no permite discernir entre grupos la curva queda situada en la diagonal que une el vértice inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza hacia el vértice izquierdo superior. El vértice superior izquierdo es el punto de discriminación perfecta con 100% de sensibilidad y 100% de especificidad, si una curva pasa por este punto, su área

bajo la curva es de 1, siendo esta la máxima área bajo la curva posible. El mínimo área bajo la curva posible es de 0,5 que correspondería a la diagonal de referencia. La elección del punto de corte debe basarse en aquel punto más próximo al vértice superior izquierdo, ya que será en ese punto en el que obtengamos la mejor relación entre sensibilidad y especificidad.

6.4 Aspectos legales y éticos

Durante el desarrollo de este proyecto el equipo investigador y los colaboradores han respetado **los principios de la Declaración de Helsinki** que guían a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos.

En lo que respecta al **balance riesgo-beneficio**, los riesgos han sido nulos para los pacientes que han aceptado participar ya que no se ha llevado a cabo ninguna actuación que haya podido poner en peligro mínimamente su integridad física ni se ha variado la práctica clínica habitual. Lo más importante que han debido tener en cuenta los participantes es que se han recogido varias muestras de orina y una muestra de sangre que se ha llevado al Centro de Investigación Biomédica de Aragón y que se ha accedido a su Historia Clínica Electrónica en varias ocasiones, para ello se les solicitó su Consentimiento Informado que fue recogido por el Investigador Principal. En lo que respecta al beneficio, siendo mucho mayor que los riesgos, se pretende con los resultados que se obtengan del proyecto, aportar información a cerca del uso de los nuevos biomarcadores renales en la práctica clínica en nuestro medio para intentar describir en el futuro nuevas medidas que puedan proteger a los pacientes de la LRA.

Puesto que no se han realizado procedimientos invasivos no contemplados en el proceso quirúrgico habitual no se ha contado con una póliza de seguros.

El estudio no ha interferido con la labor asistencial de los centros implicados.

Se les dará a conocer a los participantes, si así lo desean, los resultados del estudio. Deberán tener en cuenta que un valor elevado de los nuevos biomarcadores renales sin repercusión clínica ni analítica a otros niveles si que podría conllevar un riesgo incrementado a largo de plazo de padecer una lesión renal si se vuelve a exponer a

una situación de riesgo, no obstante, esto es algo que se pretende estudiar en el proyecto, ya que no está claro.

No se compensará económicamente a los participantes.

El proyecto **no ha interferido en la labor asistencial**, ni en los cuidados de los participantes ni del resto de pacientes del Hospital Miguel Servet.

Se seguirá la normativa legal sobre la **confidencialidad** de los datos según **La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales**. Se ha informado adecuadamente a todos los participantes de los datos que se van a recoger, que sólo han sido utilizados para el estudio y que sólo han tenido acceso a ellos los investigadores, además, ellos tienen derecho al acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación.

Los datos han sido manejados de forma confidencial mediante una **base de datos codificada y anonimizada** sin incluir datos identificativos. La relación del paciente con el código en ningún momento ha sido ni será conocida por ningún miembro que no pertenezca al equipo investigador. Dichos datos son y serán custodiados por el investigador principal.

No se ha almacenado información en redes sociales ni herramientas online no autorizadas por las instituciones en las que se ha llevado a cabo el proyecto.

Se solicitó el permiso del Hospital Universitario Miguel Servet para acceder a las Historias Clínicas Electrónicas de los participantes con el objetivo de llevar a cabo la investigación.

Los costes se cubrieron con los fondos propios de los grupos de investigación con los que se lleva a cabo el estudio: Grupo de investigación GIIS008: Fisiopatología renal y cardiovascular (FISIOPREN) y Grupo de investigación GIIS083: Anestesia y protección orgánica. Ventilación de protección pulmonar.

7. RESULTADOS

7.1 Análisis descriptivo:

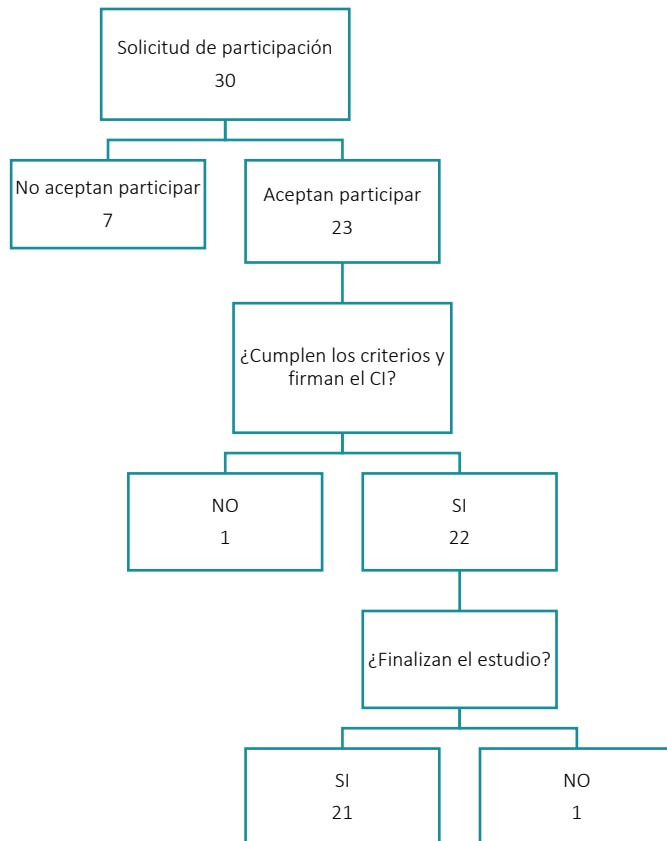


Figura 1. Diagrama de Gantt o diagrama del árbol de evolución de la muestra.

Tras la aprobación por el CEICA el 07/04/21 (*Anexo 1*) se inició el reclutamiento de los pacientes para llevar a cabo el estudio.

Se les ofreció participar a un total de 30 pacientes, de los cuales 23 aceptaron la participación y 7 la rechazaron.

Un paciente fue excluido por no cumplir los criterios de inclusión en el estudio.

Otro paciente no finalizó la recogida de muestras debido a que falleció intraoperatoriamente.

Finalmente completaron el estudio 21 pacientes.

7.1.1 Estadísticos demográficos:

La descripción de las características de la muestra la he llevado a cabo mediante las siguientes tablas:

<i>Tabla 10. Distribución por sexos en la muestra inicial.</i>		
SEXO	n	%
Hombres	11	50
Mujeres	11	50
Total	22	100

<i>Tabla 11. Estadísticos descriptivos según edad, peso, talla, IMC.</i>				
	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango
Edad (años)	67,99	68,82	9,40	35,67
Talla (m)	1,64	1,61	0,10	0,31
Peso (kg)	72,32	70,50	13,39	52
IMC (kg/m²)	26,70	25,90	5,26	18,86

7.1.2 Comorbilidades y tratamientos crónicos de los pacientes:

A continuación, se representan las frecuencias y porcentajes de las comorbilidades y tratamientos crónicos de la muestra.

Tabla 12. Comorbilidades de los pacientes

COMORBILIDADES	No		Si	
	n	%	n	%
Hipertensión arterial	4	18,2	18	81,8
Hipertensión pulmonar	17	77,3	5	22,7
Diabetes	16	72,7	6	27,3
Dislipemia	8	36,4	14	63,6
Arteriopatía periférica	20	90,9	2	9,1
Insuficiencia cardiaca	10	45,5	12	54,5
EPOC	22	100,0	0	0,0
Angina de pecho	17	77,3	5	22,7
IAM previo	20	90,9	2	9,1
FEVI deprimida	19	86,4	3	13,6
Fumadores	20	90,9	2	9,1

Tabla 13. Tratamientos crónicos de los pacientes

TRATAMIENTOS	No		Si	
	n	%	n	%
Diuréticos	10	45,5	12	54,5
Betabloqueantes	7	31,8	15	68,2
Antihipertensivos	5	22,7	17	77,3
Inhaladores	22	100,0	0	0,0
Antidiabéticos	17	77,3	5	22,7
Insulina	20	90,9	2	9,1
Estatinas	8	36,4	14	63,6
Fármacos nefrotóxicos	22	100,0	0	0,0
Anticoagulantes	13	59,1	9	40,9
Antiagregantes	14	63,6	8	36,4

La comorbilidad más frecuente fue la **hipertensión**, un 81,82% la padecían, seguida de la **dislipemia** (63,64%) y la **insuficiencia cardiaca** (54,55%).

Entre los tratamientos más frecuentes prescritos a los pacientes se encuentran los **antihipertensivos**, 77,3% de los pacientes de la muestra los tomaban seguido de los **betabloqueantes** (68,2%), las **estatinas** (63,6%) y los **diuréticos** (54,5%). Por el contrario, ningún paciente estaba tomando **inhaladores** ni fármacos **nefrotóxicos** en el momento del estudio.

7.1.3 Tipos de cirugía:

Tabla 14. Tipos de cirugía		
CIRUGÍA	n	%
Coronaria	6	27,27
Combinada	1	4,55
Válvula mitral	3	13,64
Polivalvular	6	27,27
Válvula aórtica	4	18,18
Válvula pulmonar	1	4,55
Aorta torácica	1	4,55
Total	22	100,00

En la muestra, un 27,27% de los pacientes fueron intervenidos de cirugía coronaria aislada (doble o triple bypass coronario), otro 27,27% fueron intervenidos de varias válvulas cardíacas, un 18,8% fue intervenido de válvula aórtica aislada, un 13,64% de válvula mitral aislada, un 4,55% de válvula pulmonar aislada y un 4,55% de cirugía de aorta torácica. *Figura 2. Distribución sectorial de los tipos de cirugía.*

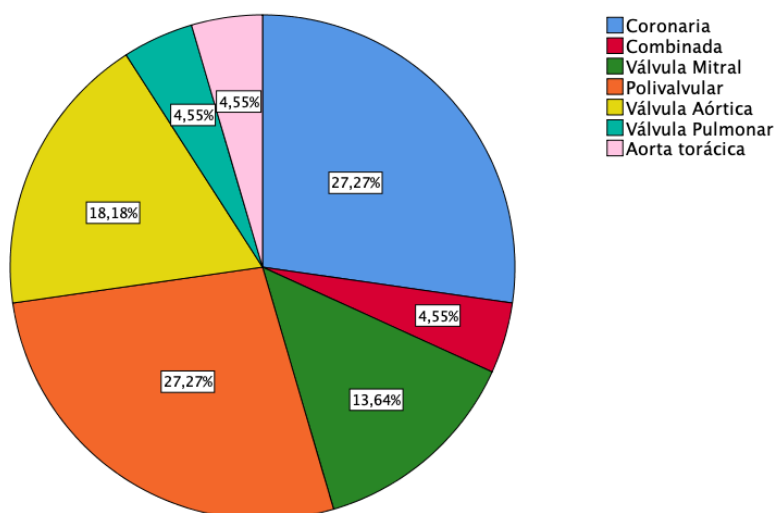


Figura 2. Distribución sectorial de los tipos de cirugía.

7.1.4 Variables bioquímicas preoperatorias:

Tabla 15. Variables bioquímicas preoperatorias				
	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango
Creatinina (mg/dL)	0,98	0,95	0,24	0,90
Filtrado Glomeurlar (ml/min/m²)	71,77	73,36	18,60	75,11
Lactato (mg/dL)	10,84	9,01	7,13	35,10
sST2 (ng/ml)	13,12	12,70	6,17	22,30

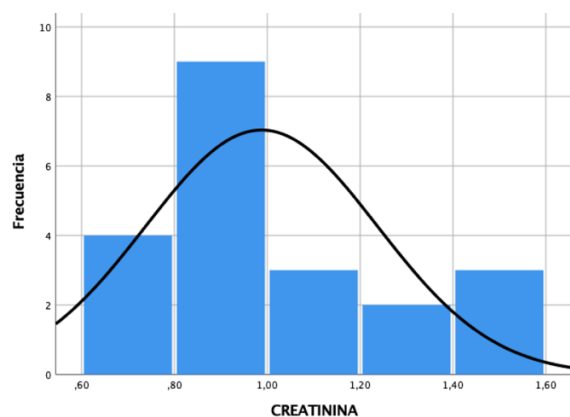


Figura 3. Histograma de Creatinina mg/dL preoperatoria.

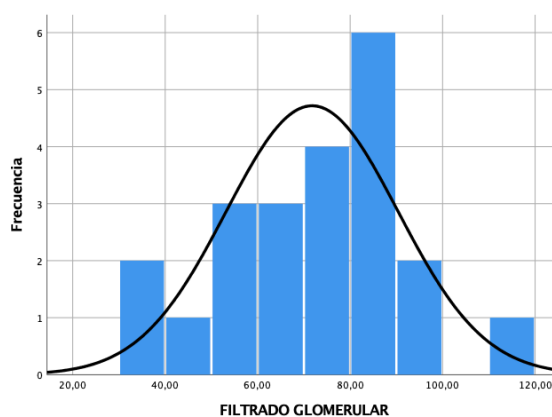


Figura 4. Histograma de Filtrado Glomerular estimado por fórmula CKD-EPI en ml/min/m2.

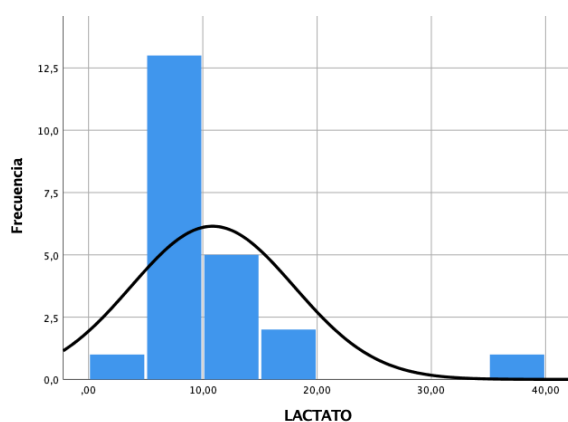


Figura 5. Histograma del lactato preoperatorio en mg/dL.

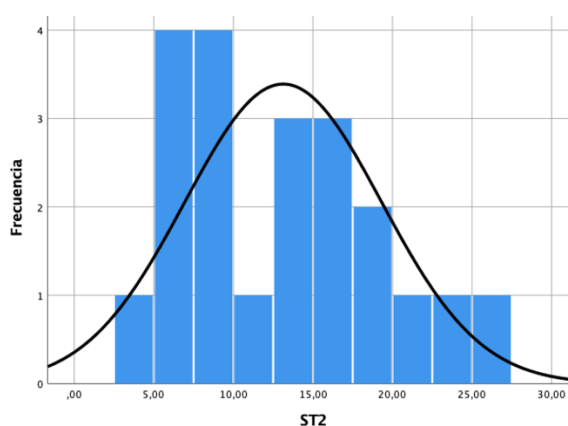


Figura 6. Histograma de sST2 preoperatorio pg/ml.

7.1.5 Escalas pronósticas preoperatorias de LRA:

Se utilizaron tres escalas pronósticas en el estudio:

- La **escala CRATE** identificó al 50% (n=11) como pacientes de bajo riesgo de LRA y al otro 50% (n=11) como pacientes de muy bajo riesgo de desarrollar LRA. *Figura 7. Escala CRATE para el riesgo de desarrollo de LRA.*
- La **escala Cleveland** identificó al 40,91% (n=9) como pacientes de muy bajo riesgo de LRA, al 54,55% (n=12) como pacientes de bajo riesgo y a un 4,55% (n=1) como pacientes de riesgo moderado de LRA. *Figura 8. Escala Cleveland para el riesgo de desarrollo de LRA.*
- El **Índice Renal Simplificado** identificó a todos los pacientes 100% (n=22) como de bajo riesgo de LRA. *Figura 9. Índice Renal Simplificado para el riesgo de desarrollo de LRA.*

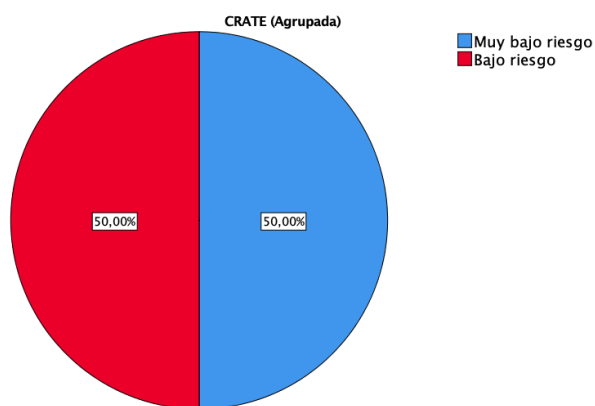


Figura 7. Escala CRATE para el riesgo de desarrollo de LRA.

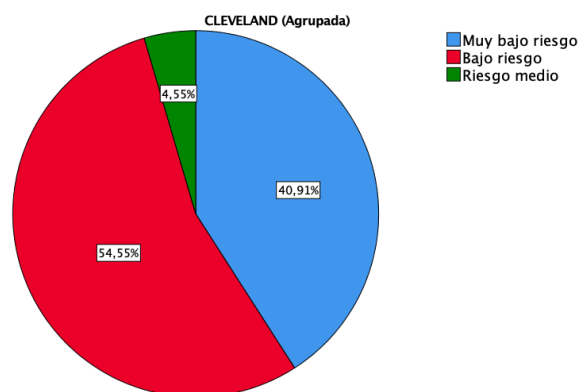


Figura 8. Escala Cleveland para el riesgo de desarrollo de LRA.

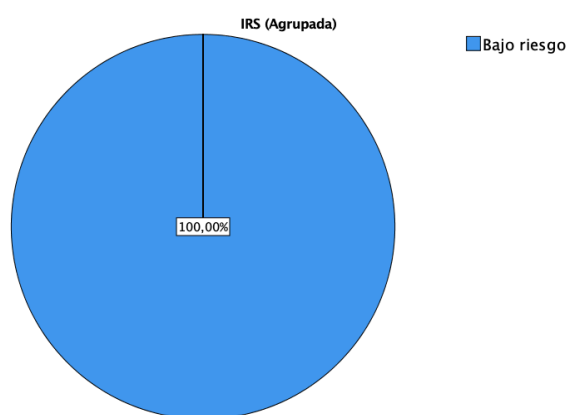


Figura 9. Índice Renal Simplificado para el riesgo de desarrollo de LRA.

7.1.6 Variables y complicaciones intraoperatorias:

Tabla 16. Variables bioquímicas, sueroterapia, diuresis, tiempos quirúrgicos intraoperatorios

	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango
Sueroterapia (ml)	1220,45	1125,00	379,74	1500
Diuresis (ml)	845,68	765,00	375,73	1500
Tiempo de CEC (min)	109,86	114,50	35,19	146
Tiempo de clampaje de Aorta (min)	85,86	87,50	37,70	180
Tiempo quirúrgico total (min)	316,91	300,00	72,57	300
KIM1/Cr (pg·dL/mg·ml)	387,34	331,30	280,78	854,70
NGAL/Cr(pg·dL/mg·ml)	108,36	53,70	158,25	674,70

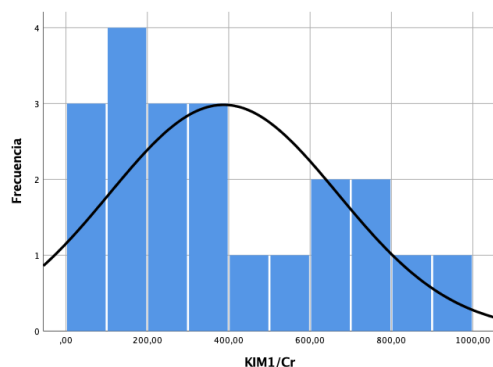


Figura 10. KIM1/Cr intraoperatorio

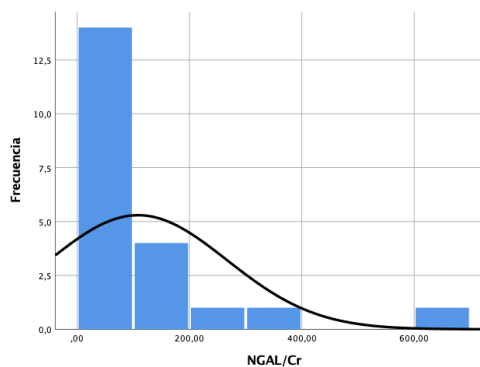


Figura 11. NGAL/Cr intraoperatorio

Tabla 17. Complicaciones intraoperatorias

COMPLICACIONES	No		Si	
	n	%	n	%
Índice cardiaco <2	20	90,9	2	9,1
Marcapasos dependiente	20	90,9	2	9,1
ACFA de novo	19	86,4	3	13,6
Shock vasogénico	19	86,4	3	13,6
Sangrado masivo	22	100,0	0	0,0
PAFI <300	20	90,9	2	9,1
Descenso INVOS >20%	20	90,9	2	9,1
ECMO	22	100,0	0	0,0
Re-CEC	20	90,9	2	9,1
BCP	22	100,0	0	0,0
Asistencia ventricular	22	100,0	0	0,0
Mortalidad	21	95,45	1	4,54

Entre las complicaciones intraoperatorias registradas, las más frecuentes fueron la **fibrilación auricular de novo** tras circulación extracorpórea (13,6%) y el **shock vasogénico** (13,6%). Por el contrario, ningún paciente requirió ECMO, BCP o asistencia ventricular.

7.1.7 Variables bioquímicas en el postoperatorio:

Tabla 18. Variables bioquímicas del postoperatorio

	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango
Creatinina postop. Inmediato(mg/dL)	0,99	0,98	0,28	0,97
Creatinina 24h (mg/dL)	1,00	0,91	0,39	1,45
Creatinina 48h (mg/dL)	1,25	1,01	0,65	2,40
FG postop. Inmediato(ml/min/m²)	74,16	79,45	19,83	72,59
FG 24h (ml/min/m²)	74,43	84,19	23,79	84,29
FG 48h (ml/min/m²)	63,64	68,80	27,20	101,09
Lactato (mg/dL)	18,04	16,20	9,66	35,80
Urea postop. Inmediato (mg/dL)	42,52	44,00	11,48	44
Urea 24h (mg/dL)	43,33	40,00	15,13	60
Urea 48h (mg/dL)	49,71	46,00	19,71	70
KIM-1/Cr (pg·dL/mg·ml)	267,96	185,30	186,08	648
NGAL/Cr (pg·dL/mg·ml)	46,70	39,50	29,52	101,10

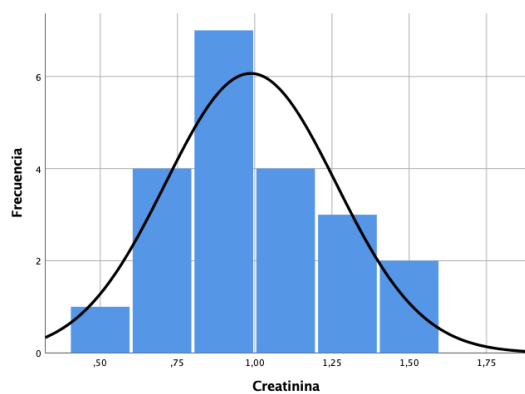


Figura 12. Histograma de la Creatinina en el postoperatorio inmediato en mg/dL.

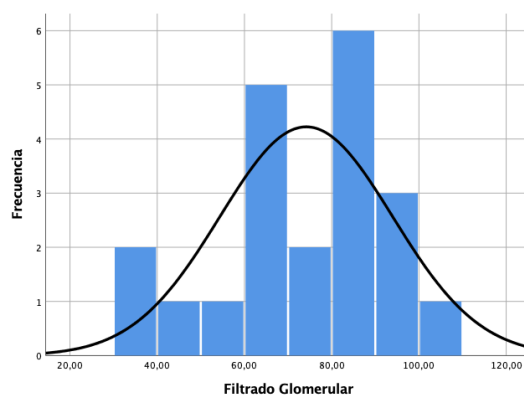


Figura 13. Histograma del Filtrado Glomerular en el postoperatorio inmediato ml/min/m².

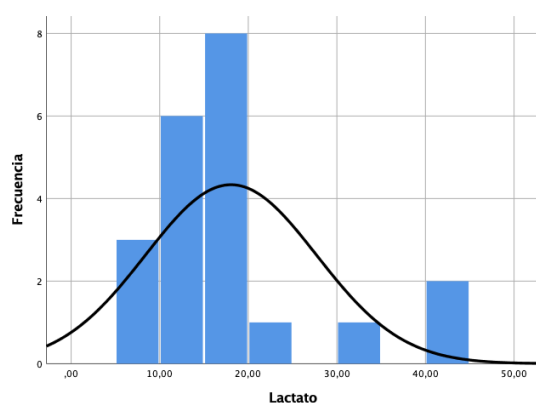


Figura 14. Histograma del Lactato en el postoperatorio inmediato mg/dL.

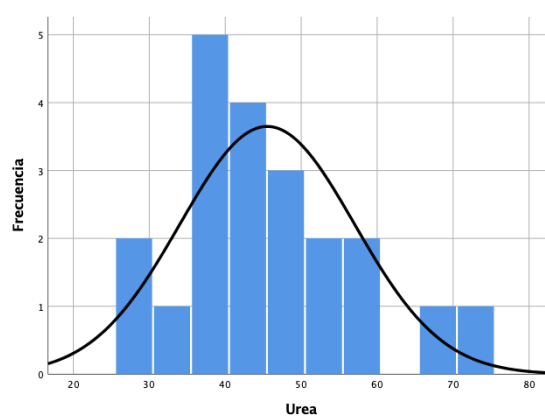


Figura 15. Histograma de la Urea en el postoperatorio inmediato mg/dL.

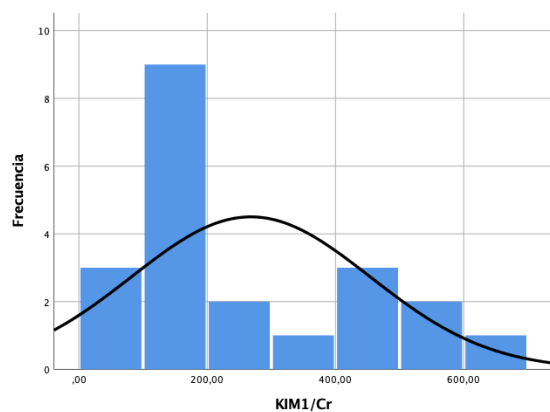


Figura 16. Histograma de KIM-1/Cr a las 4 horas tras la cirugía.

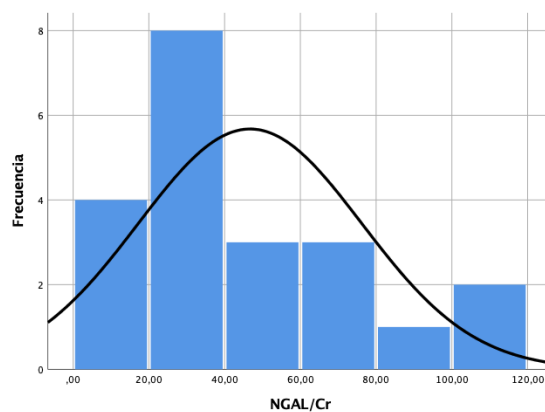


Figura 17. Histograma de NGAL/Cr a las 4 horas de la cirugía.

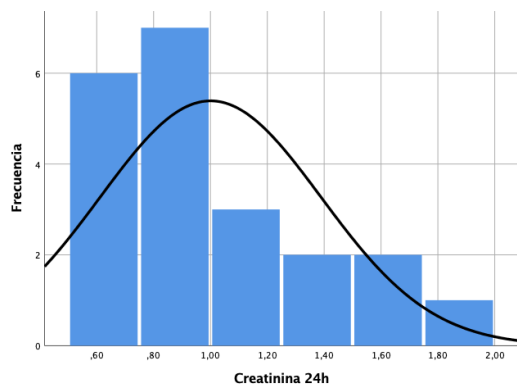


Figura 18. Histograma de la Creatinina a las 24 horas.

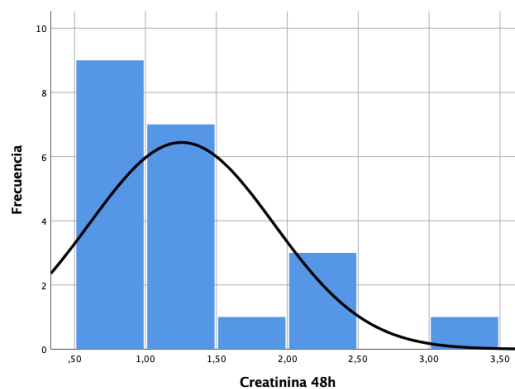


Figura 19. Histograma de la Creatinina a las 48 horas.

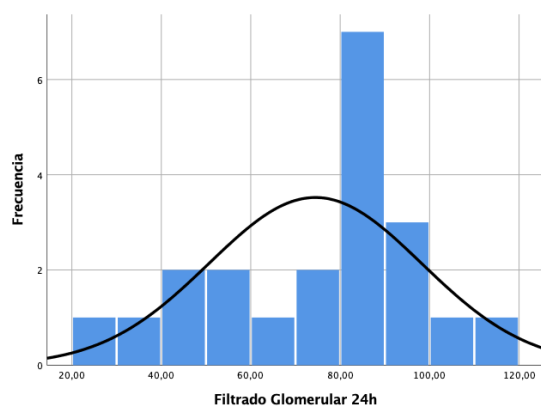


Figura 20. Histograma del Filtrado Glomerular a las 24 horas.

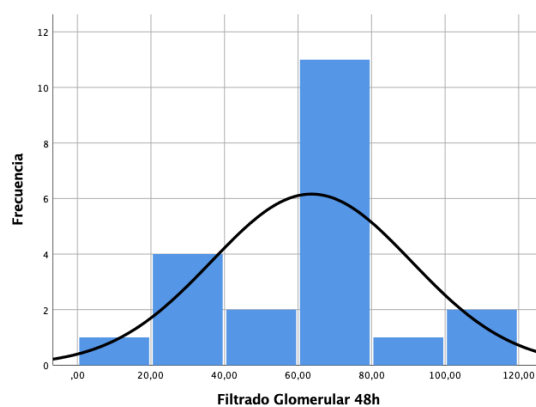


Figura 21. Histograma del Filtrado glomerular a las 48 horas.

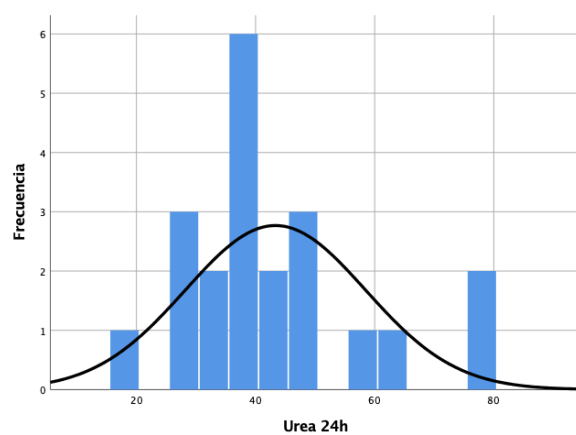


Figura 22. Histograma de la urea a las 24 horas.

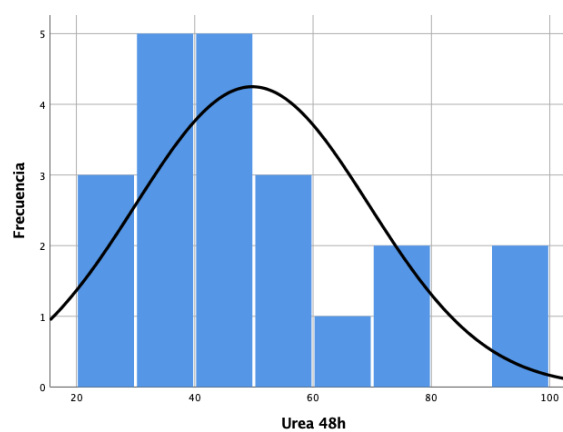


Figura 23. Histograma de la urea a las 48 horas.

7.1.8 Complicaciones durante la estancia en UCI, necesidad de dispositivos de soporte circulatorio, tiempo de estancia en UCI y tiempo hasta extubación:

Tabla 19. Complicaciones postoperatorias y dispositivos de soporte circulatorio y renal

COMPLICACIONES	No		Si	
	n	%	n	%
Lesión renal aguda	12	57,14	9	42,86
Oliguria	6	28,6	15	71,4
Necesidad de Furosemida	4	19,0	17	81,0
Índice cardiaco <2,5	21	100,0	0	0,0
Arritmias	13	61,9	8	38,1
IAM	21	100,0	0	0,0
Shock vasogénico	18	85,7	3	14,3
Sangrado	18	85,7	3	14,3
Reintervención quirúrgica	19	90,5	2	9,5
Infección	18	85,7	3	14,3
Alteración neurológica	21	100,0	0	0,0
Complicación pulmonar	9	42,9	12	57,1
Reintubación	19	90,5	2	9,5
Mortalidad postoperatoria	20	95,23	1	4,7
Asistencia ventricular	21	100,0	0	0,0
ECMO	19	90,5	2	9,5
BCP	21	100,0	0	0,0
Hemofiltración	18	85,7	3	14,3

Las complicaciones más frecuentes durante la estancia en UCI fueron las **complicaciones pulmonares**, que padecieron un 57,1%. Entre las complicaciones pulmonares registradas la más frecuente fue el **derrame pleural que requirió drenaje**. Otras fueron: disfunción diafragmática, insuficiencia respiratoria hipoxémica, neumotórax o sangrado pulmonar. El siguiente tipo de complicación más frecuente

fueron **las arritmias** (38,1%) entre las que destaca la fibrilación auricular rápida. Murió un paciente en el postoperatorio (4,7%).

Un total de 3 pacientes (14,3%) requirieron terapia renal sustitutiva mediante **hemofiltración**. El 71,4% tuvieron **oliguria** en algún momento de su estancia en UCI y el 81% requirió aporte diurético con **furosemida** para mantener o forzar la diuresis.

Como **dispositivos de soporte circulatorio**, dos pacientes (9,5%) requirieron el uso de ECMO. Ninguno precisó asistencia ventricular o balón de contrapulsación durante su estancia en UCI.

Tabla 20. Estancia en UCI y tiempo hasta la extubación

	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango
Estancia en UCI (días)	11,52	3,00	20,62	70
Horas hasta la extubación (horas)	115,90	11,00	309,84	1313

La **estancia media en UCI** fue de $11,52 \pm 20$ DE días (mínimo 2, máximo 72 días). En este caso cabe destacar que la mediana fue de 3 días.

La media de horas hasta que se pudo **extubar** a los pacientes fue de $115,90 \pm 309,84$ DE horas (mínimo 7 horas, máximo 1320 horas). En este caso cabe destacar que la mediana fue de 11 horas.

7.1.9 Incidencia de LRA y estadios según la KDIGO en la muestra:

Según los criterios de la KDIGO, un 57,14% de los pacientes de la muestra no presentaron LRA, en cambio un **42,86% si tuvieron LRA**, de los cuales un 14,29% fueron estadio I, un 4,76% fueron estadio II y un 23,81% fueron estadio III. *Figura 24. Incidencia de LRA en la muestra y estadios según KDIGO.*

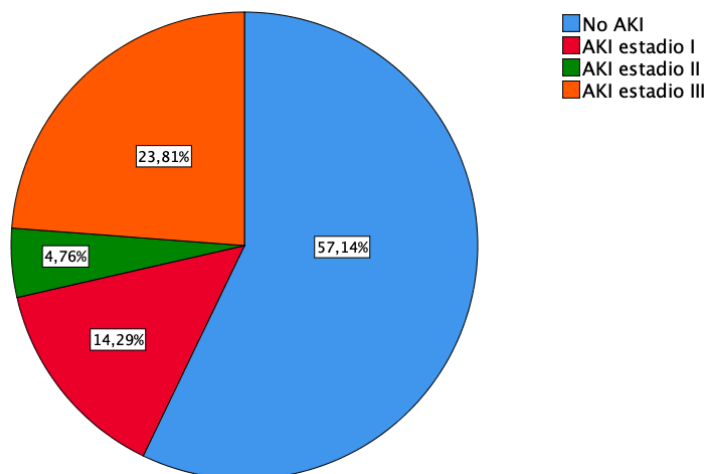


Figura 24. Incidencia de LRA en la muestra y estadios según KDIGO.

7.1.14 Diferencia entre las creatininas analizadas y los biomarcadores KIM-1 y NGAL.

A continuación, se representan las variaciones entre la creatinina basal preoperatoria y la creatinina máxima alcanzada y las variaciones de KIM-1/Cr y NGAL/Cr intraoperatoria respecto a la toma postoperatoria a las 4 horas.

Tabla 21. Diferencia entre las variables bioquímicas Creatinina, KIM-1 y NGAL					
	Media	Mediana	Desv. Típica	Rango	Unidad
Cr basal – Cr max	0,30	0,15	0,50	2,24	mg/dL
ΔKIM-1/Cr	-119,38	-80,20	317,66	1299,00	pg·ml/mg·dL
ΔNGAL/Cr	-61,64	-33,30	139,96	621,10	pg·ml/mg·dL

Respecto a los valores de creatinina analizados (postoperatorio inmediato, a las 24 horas y a las 48 horas), 5 pacientes tuvieron la creatinina más elevada en la analítica del postoperatorio inmediato, 2 la obtuvieron a las 24 horas y 14 la obtuvieron a las 48 horas.

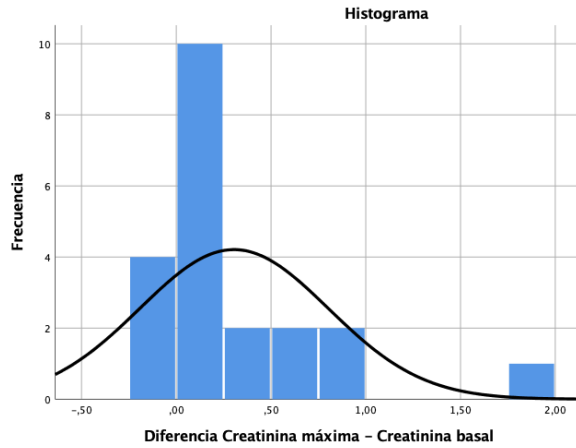


Figura 25. Histograma de las diferencias de Creatinina máxima alcanzada respecto a la basal.

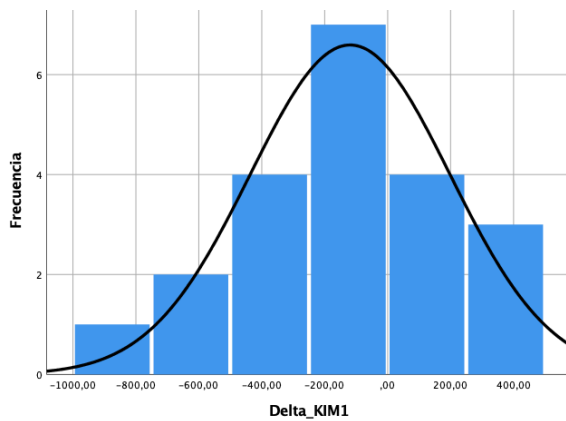


Figura 26. Histograma de la variación de KIM-1.

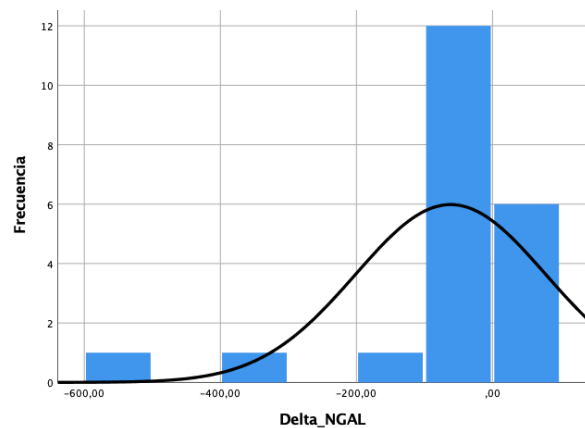


Figura 27. Histograma de la variación de NGAL.

7.2 Análisis inferencial

7.2.1 Relación de las variables con LRA:

Tabla 22. Relación de las variables con la LRA

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
Edad	0,129
Talla	0,058
Peso	0,277
IMC	0,702
sST2	0,702
KIM1/Cr intraoperatoria	0,111
KIM1/Cr a las 4h	0,129
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,034
NGAL/Cr intraoperatoria	0,129
NGAL/Cr a las 4h	0,018
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,219
Lactato previo basal	0,808
Lactato postoperatorio	0,422
Urea postoperatoria	0,464
Urea 24h	0,464
Urea 48h	0,277
Creatinina previa basal	0,193
Creatinina postoperatoria	0,169
Creatinina a las 24h	0,058
Creatinina a las 48h	0,001
Diferencia Creatinina basal y Creatinina máxima	0,001
Filtrado Glomerular previo basal	0,018
Filtrado Glomerular postoperatorio	0,095
Filtrado glomerular a las 24h	0,034
Filtrado Glomerular a las 48h	0,001
Diuresis total intraoperatoria	1
Sueroterapia intraoperatoria	0,219
Minutos de CEC	0,111
Minutos de Cirugía	0,464
Minutos de Clampaje de aorta	0,034

Escala CRATE	0,111
Escala Cleveland	0,345
Índice Renal Simplificado	0,464

Tabla 23. Relación de las variables cualitativas con la LRA

Variables Cualitativas	Significación Test de Fisher
Sexo	0,198
Tipo de cirugía	0,560

7.2.2 Relación del tipo de cirugía con los nuevos biomarcadores:

Tabla 24. Tipo de cirugía

Variables Cuantitativas	Significación Kruskal-Wallis
sST2	0,849
KIM1/Cr intraoperatoria	0,105
KIM1/Cr a las 4h	0,212
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,364
NGAL/Cr intraoperatoria	0,162
NGAL/Cr a las 4h	0,610
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,105

7.2.3 Relación de las comorbilidades con los nuevos biomarcadores:

Tabla 25. Hipertensión arterial

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,897
KIM1/Cr intraoperatoria	0,957
KIM1/Cr a las 4h	0,462
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,829
NGAL/Cr intraoperatoria	0,120
NGAL/Cr a las 4h	0,275
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,052

Tabla 26. Hipertensión pulmonar

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	1,000
KIM1/Cr intraoperatoria	0,472
KIM1/Cr a las 4h	0,897
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,275
NGAL/Cr intraoperatoria	0,517
NGAL/Cr a las 4h	0,172
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,763

Tabla 27. Hipertensión diabetes

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,850
KIM1/Cr intraoperatoria	0,267
KIM1/Cr a las 4h	0,340
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,622
NGAL/Cr intraoperatoria	0,470
NGAL/Cr a las 4h	0,622
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,381

Tabla 28. Dislipemia

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,336
KIM1/Cr intraoperatoria	0,860
KIM1/Cr a las 4h	0,268
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,336
NGAL/Cr intraoperatoria	0,500
NGAL/Cr a las 4h	0,860
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,414

Tabla 29. Arteriopatía periférica

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,190
KIM1/Cr intraoperatoria	0,952
KIM1/Cr a las 4h	0,152
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,152
NGAL/Cr intraoperatoria	0,238
NGAL/Cr a las 4h	0,343
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,400

Tabla 30. Insuficiencia cardíaca

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,704
KIM1/Cr intraoperatoria	0,705
KIM1/Cr a las 4h	1,000
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	1,000
NGAL/Cr intraoperatoria	0,251
NGAL/Cr a las 4h	0,605
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,654

Tabla 31. Angina de pecho

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,719
KIM1/Cr intraoperatoria	0,603
KIM1/Cr a las 4h	0,208
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,719
NGAL/Cr intraoperatoria	0,445
NGAL/Cr a las 4h	0,842
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,603

Tabla 32. IAM previo

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,686
KIM1/Cr intraoperatoria	1,000
KIM1/Cr a las 4h	0,343
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,533
NGAL/Cr intraoperatoria	0,238
NGAL/Cr a las 4h	0,343
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,400

Tabla 33. FEVI deprimida

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	1,000
KIM1/Cr intraoperatoria	0,185
KIM1/Cr a las 4h	0,017
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,887
NGAL/Cr intraoperatoria	1
NGAL/Cr a las 4h	0,600
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,887

Tabla 34. Fumadores

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,343
KIM1/Cr intraoperatoria	0,086
KIM1/Cr a las 4h	0,610
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,086
NGAL/Cr intraoperatoria	0,086
NGAL/Cr a las 4h	1,000
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,086

7.2.4 Relación de las complicaciones intraoperatorias con los nuevos biomarcadores:

Tabla 35. Índice cardiaco <2,5

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	1,000
KIM1/Cr intraoperatoria	0,533
KIM1/Cr a las 4h	0,686
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,343
NGAL/Cr intraoperatoria	0,086
NGAL/Cr a las 4h	0,152
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,114

Tabla 36. Marcapasos dependiente

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,152
KIM1/Cr intraoperatoria	0,952
KIM1/Cr a las 4h	0,238
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,686
NGAL/Cr intraoperatoria	0,952
NGAL/Cr a las 4h	0,400
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,857

Tabla 37. ACFA de novo

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	1,000
KIM1/Cr intraoperatoria	0,307
KIM1/Cr a las 4h	0,887
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,669
NGAL/Cr intraoperatoria	0,740
NGAL/Cr a las 4h	0,600
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,534

Tabla 38. Shock vasogénico

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,400
KIM1/Cr intraoperatoria	0,467
KIM1/Cr a las 4h	1,000
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,771
NGAL/Cr intraoperatoria	0,610
NGAL/Cr a las 4h	0,086
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,771

Tabla 39. PAFI <300

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,686
KIM1/Cr intraoperatoria	0,857
KIM1/Cr a las 4h	0,610
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,857
NGAL/Cr intraoperatoria	0,771
NGAL/Cr a las 4h	0,610
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,114

Tabla 40. Descenso INVOS >20%

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,114
KIM1/Cr intraoperatoria	0,533
KIM1/Cr a las 4h	0,952
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	1,000
NGAL/Cr intraoperatoria	0,533
NGAL/Cr a las 4h	0,038
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,686

Tabla 41. RE-CEC

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	1,000
KIM1/Cr intraoperatoria	0,762
KIM1/Cr a las 4h	0,357
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,667
NGAL/Cr intraoperatoria	0,476
NGAL/Cr a las 4h	0,381
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,381

7.2.4 Relación de las complicaciones postoperatorias y los nuevos biomarcadores:

Tabla 42. Relación de las variables según oliguria

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
ssST2	0,876
KIM1/Cr intraoperatoria	1,000
KIM1/Cr a las 4h	0,697
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,938
NGAL/Cr intraoperatoria	0,697
NGAL/Cr a las 4h	0,697
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,815

Tabla 43. Relación de las variables según necesidad de furosemida

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,929
KIM1/Cr intraoperatoria	0,654
KIM1/Cr a las 4h	0,060
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,591
NGAL/Cr intraoperatoria	0,244
NGAL/Cr a las 4h	0,858
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,420

Tabla 44. Relación de las variables según necesidad de hemofiltración

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,740
KIM1/Cr intraoperatoria	0,471
KIM1/Cr a las 4h	0,101
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,153
NGAL/Cr intraoperatoria	0,047
NGAL/Cr a las 4h	0,080
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,062

Tabla 45. Arritmias

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,547
KIM1/Cr intraoperatoria	0,860
KIM1/Cr a las 4h	0,500
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,500
NGAL/Cr intraoperatoria	< 0,001
NGAL/Cr a las 4h	0,030
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	< 0,001

Tabla 46. Shock vasogénico

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,740
KIM1/Cr intraoperatoria	0,471
KIM1/Cr a las 4h	0,101
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,153
NGAL/Cr intraoperatoria	0,047
NGAL/Cr a las 4h	0,080
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,063

Tabla 47. Sangrado

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,740
KIM1/Cr intraoperatoria	0,471
KIM1/Cr a las 4h	0,101
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,153
NGAL/Cr intraoperatoria	0,047
NGAL/Cr a las 4h	0,080
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,062

Tabla 48. Reintervención quirúrgica

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,400
KIM1/Cr intraoperatoria	0,857
KIM1/Cr a las 4h	0,400
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,610
NGAL/Cr intraoperatoria	0,238
NGAL/Cr a las 4h	0,190
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,286

Tabla 49. Infección

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,062
KIM1/Cr intraoperatoria	1,000
KIM1/Cr a las 4h	0,740
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,740
NGAL/Cr intraoperatoria	0,307
NGAL/Cr a las 4h	0,740
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,221

Tabla 50. Complicación pulmonar

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,917
KIM1/Cr intraoperatoria	1,000
KIM1/Cr a las 4h	0,808
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,754
NGAL/Cr intraoperatoria	0,277
NGAL/Cr a las 4h	0,247
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,169

Tabla 51. Reintubación

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,610
KIM1/Cr intraoperatoria	1,000
KIM1/Cr a las 4h	0,686
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,952
NGAL/Cr intraoperatoria	0,286
NGAL/Cr a las 4h	1,000
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,238

Tabla 52. Necesidad de ECMO

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
sST2	0,400
KIM1/Cr intraoperatoria	0,857
KIM1/Cr a las 4h	0,400
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,610
NGAL/Cr intraoperatoria	0,238
NGAL/Cr a las 4h	0,190
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,286

Tabla 53. Relación de las variables según mortalidad total

Variables Cuantitativas	Significación U de Mann-Whitney
ST2	0,500
KIM1/Cr intraoperatoria	0,500
KIM1/Cr a las 4h	0,101
Diferencia entre KIM1/Cr intraoperatorio y KIM1/Cr a las 4h	0,153
NGAL/Cr intraoperatoria	0,047
NGAL/Cr a las 4h	0,080
Diferencia entre NGAL/Cr intraoperatorio y NGAL/Cr a las 4h	0,062

7.2.5 Curvas COR:

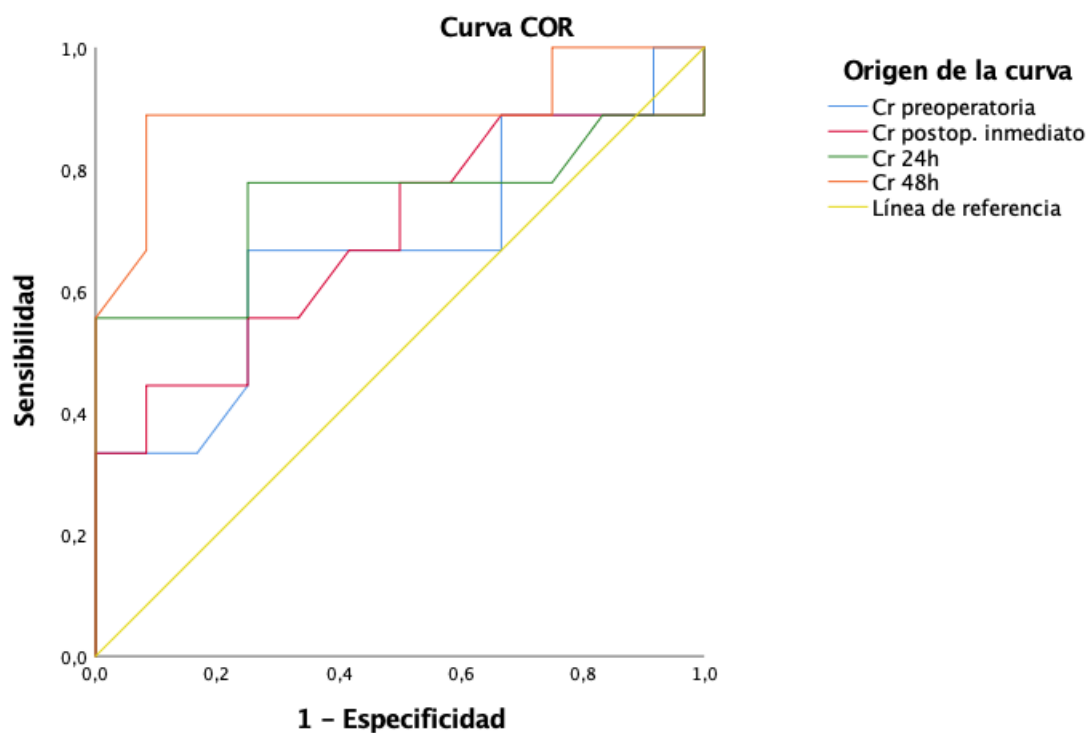


Figura 28. Curvas COR para las distintas variables de la Creatinina.

Tabla 54. Áreas bajo la curva de las variables de Creatinina.

	AUC	Significación	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Cr preoperatoria	0,671	0,189	0,424	0,919
Cr postop. inmediato	0,685	0,155	0,440	0,913
Cr 24h	0,745	0,060	0,497	0,993
Cr 48h	0,894	0,003	0,730	1,000

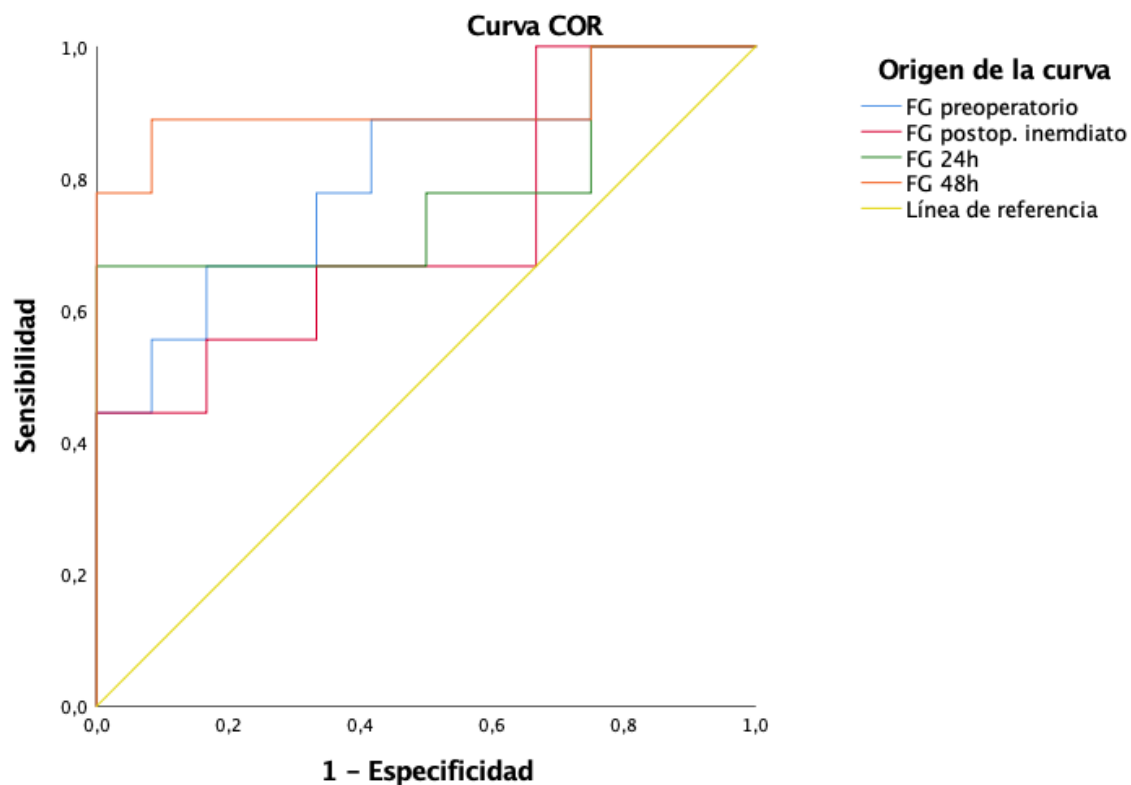


Figura 29. Curvas COR para las distintas variables del Filtrado Glomerular.

Tabla 55. Áreas bajo la curva de las variables de Filtrado Glomerular

	AUC	Significación	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
FG preoperatorio	0,806	0,019	0,611	1,000
FG postop. inmediato	0,722	0,088	0,491	0,954
FG 24h	0,778	0,033	0,550	1,000
FG 48h	0,907	0,002	0,748	1,000

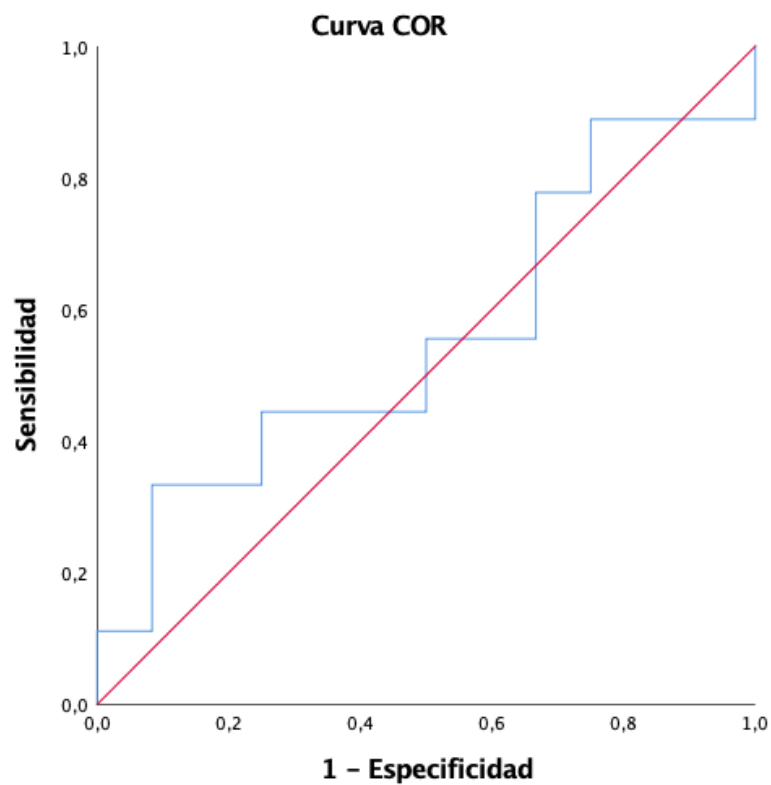


Figura 30. Curva COR para la variable ST2

Tabla 56. Área bajo la curva de ST2				
	AUC	Significación	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
ST2 preoperatoria	0,556	0,670	0,292	0,819

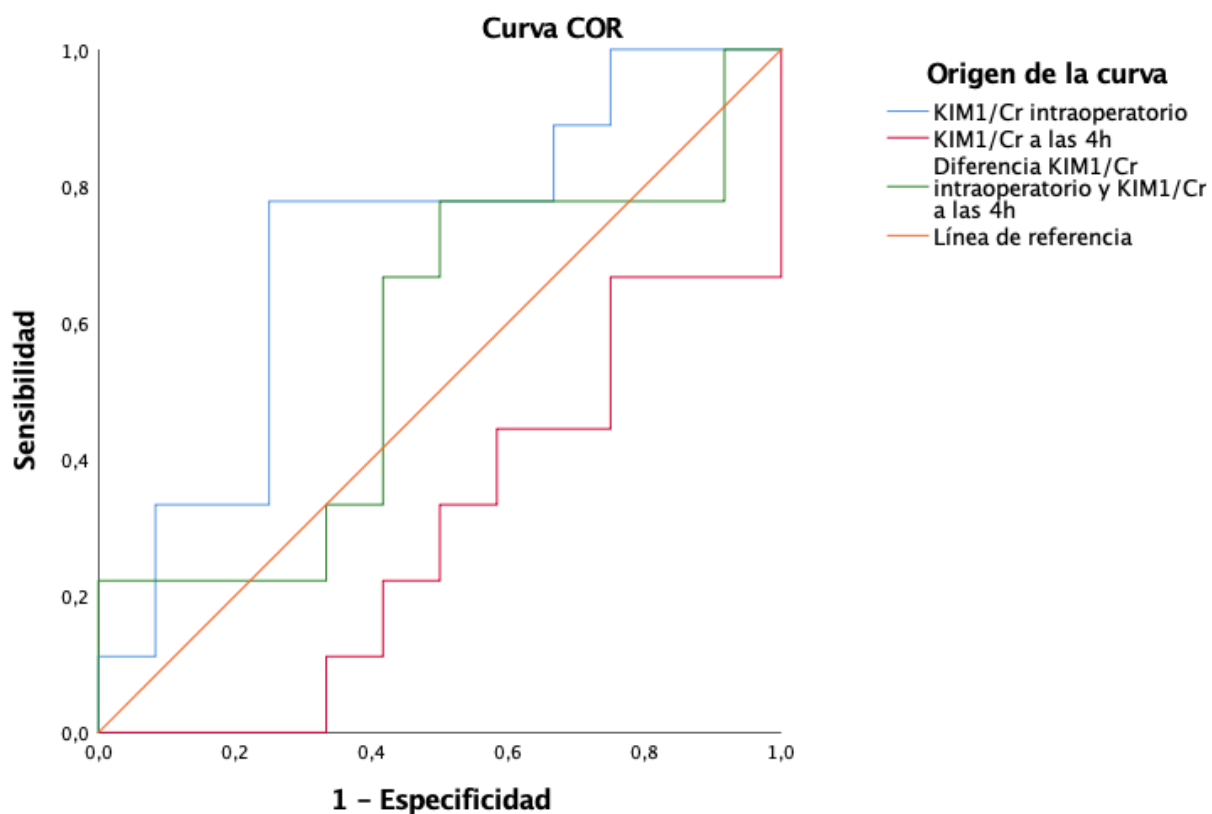


Figura 31. Curvas COR para las distintas variables de KIM-1

Tabla 57. Áreas bajo la curva de las variables de KIM-1.

	AUC	Significación	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
KIM1/Cr intraoperatorio	0,713	0,102	0,483	0,943
KIM1/Cr a las 4h	0,296	0,128	0,118	0,522
ΔKIM1/Cr	0,565	0,619	0,619	0,827

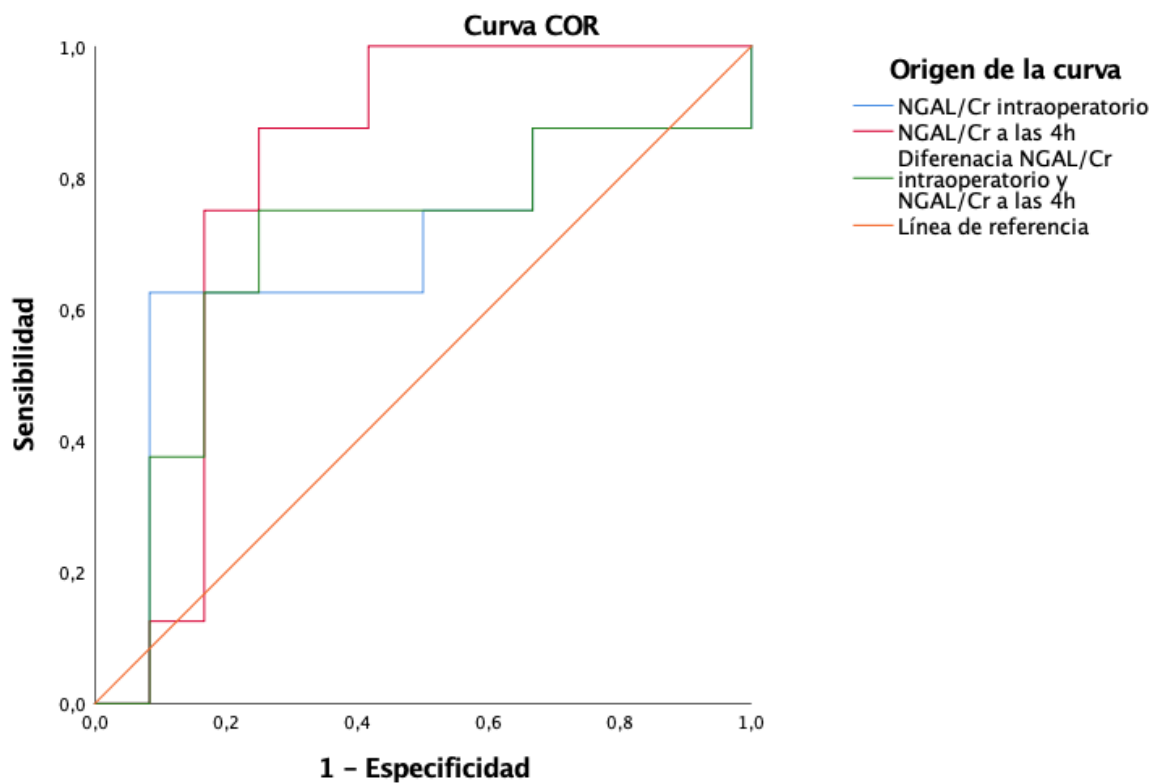


Figura 32. Curvas COR para las distintas variables de NGAL

Tabla 58. Áreas bajo la curva de las variables de NGAL.

	AUC	Significación	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
NGAL/Cr intraoperatorio	0,677	0,190	0,407	0,947
NGAL/Cr a las 4h	0,802	0,025	0,596	1,000
ΔNGAL/Cr	0,688	0,165	0,423	0,952

Tabla 59. Tabla de Contingencia para NGAL/Cr a las 4h según si los pacientes padecen LRA

		AKI		TOTAL
		NO	SI	
NGAL a las 4h	$\geq 38,8$	3	8	11
	$<38,8$	9	1	10
TOTAL		12	9	21

Tabla 60. Parámetros de NGAL/Cr a las 4h para el punto de corte de 38,8 pg·ml/mg·dL

Sensibilidad	88,9%
Especificidad	75%
Razón de verosimilitud positiva	3,56
Razón de verosimilitud negativa	0,15
Verdaderos positivos	8
Verdaderos negativos	9
Falsos negativos	1
Falsos positivos	3

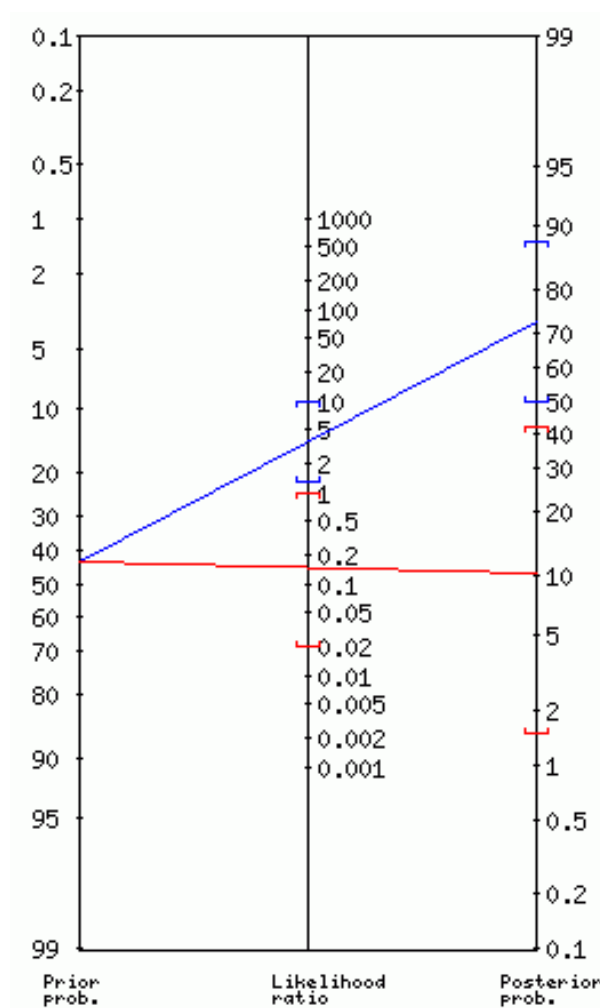


Figura 33. Nomograma de Fagan para NGAL/Cr a las 4h con el punto de corte de 38,8 pg·ml/mg·dL

8. DISCUSIÓN

8.1 Consideraciones sobre el diseño del estudio y el muestreo:

Se decidió realizar un estudio analítico observacional en una cohorte ya que es sencillo de aplicar en la práctica clínica y permite poder reclutar a un mayor número de sujetos que en otros tipos de estudios, así mismo se considera que es uno de los tipos de estudios que permite aportar una buena evidencia causal y es el indicado para comprobar hipótesis previas de causalidad, en nuestro caso, comprobar la elevación de los nuevos biomarcadores de fallo renal en aquellos pacientes que sufrirán LRA tras una cirugía cardiaca con CEC. Los estudios de cohortes también fueron los más comúnmente utilizados en otros estudios similares publicados (11,12,21,23–25). No obstante, este tipo de estudios requieren un número relativamente elevado de sujetos que no se consiguió en el estudio.

En lo que respecta al muestreo, se realizó un muestreo por conveniencia (no probabilístico) de casos consecutivos, se tuvo que recurrir a este tipo de muestreo ya que fue el único posible que garantizaba perder el menor número posible de sujetos durante el proceso que aceptaran participar, ya que se necesitaba que en el quirófano hubiera un Facultativo Especialista de Anestesiología y Reanimación que colaborara con el estudio, que ese día hubiera disponibilidad de almacenar las muestras en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet y que pudieran ser recogidas al día siguiente por un Técnico de Laboratorio para trasladarlas las CIBA y procesarlas posteriormente. Estas características técnicas, hicieron que el reclutamiento de los sujetos no llevara un ritmo constante ni se pudiera abarcar una gran muestra. Debemos tener en cuenta que al tratarse de un muestreo no probabilístico la muestra finalmente obtenida ha podido resultar no ser representativa de la población, lo que otorga limitada validez externa al estudio.

8.2 Consideraciones sobre los instrumentos de medida y recogida de muestras:

Se debe considerar la posibilidad de que hayan existido errores en el procesamiento de las muestras, en la medición de los datos o en los KITS de detección de biomarcadores que hayan podido alterar los resultados, ya que en algunos casos se han obtenido algunos valores extremos que modifican considerablemente la media de los biomarcadores como por ejemplo valores muy bajos y uno muy alto en NGAL intraoperatorio que hacen que este biomarcador, y la mayoría de ellos, no sigan una distribución normal *Figura 11. NGAL/Cr intraoperatorio*. Estas alteraciones pueden ser bastante relevantes considerando la baja muestra del estudio.

También se debe considerar que algunos valores han podido verse alterados durante el proceso de almacenamiento de las muestras o su traslado al realizarse la medición de los biomarcadores en otro centro, siendo esto especialmente relevante para el biomarcador sST2 en sangre que requiere una refrigeración más estricta para mantener su estabilidad que los otros marcadores KIM-1 y NGAL en orina.

8.3 Consideraciones sobre las características de la muestra:

La **edad media** de los sujetos del estudio es similar a la descrita en otras series de pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el Hospital Universitario Miguel Servet y a su vez también es similar respecto a otros centros y otros estudios. Tampoco hubo resultados llamativos en cuanto a **peso, talla o IMC** (23,26). La distribución por **sexos** también fue equilibrada y similar a lo descrito en otras series. *Tabla 10. Distribución por sexos en la muestra inicial. Tabla 11. Estadísticos descriptivos según edad, peso, talla, IMC.*

En lo que respecta a las **comorbilidades** de la muestra, si las comparamos con todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en 2016 encontramos resultados muy similares, únicamente destaca la incidencia ligeramente más elevada de hipertensión arterial, dislipemia e insuficiencia cardíaca y algo más baja de hipertensión pulmonar,

EPOC, IAM previo y FEVI deprimida. En la muestra si se ha encontrado un porcentaje significativamente muy bajo de pacientes fumadores respecto a lo descrito en otras series. En relación a los **tratamientos crónicos** de los pacientes no se ha encontrado ninguna cifra baja o elevada que pudiera condicionar el resto de resultados (26). *Tabla 12. Comorbilidades de los pacientes. Tabla 13. Tratamientos crónicos de los pacientes.*

8.4 Consideraciones sobre el análisis estadístico y sus resultados

Las **escalas pronósticas de LRA, CRATE, Cleveland y el IRS** infravaloraron en todos los casos el riesgo de LRA ya que prácticamente clasificaron a todos los pacientes como de bajo o muy bajo riesgo, siendo poco útiles para predecir que pacientes iban a desarrollar LRA. *Figura 7. Escala CRATE para el riesgo de desarrollo de LRA. Figura 8. Escala Cleveland para el riesgo de desarrollo de LRA. Figura 9. Índice Renal Simplificado para el riesgo de desarrollo de LRA.* Esto queda también reflejado en el contraste de hipótesis en la estadística inferencial al comparar los resultados en los grupos que desarrollaron LRA y los que no, obteniendo resultados no significativos *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA.* En otros estudios ya se pudo comprobar la infraestimación de las escalas de Cleveland y el IRS, no obstante la escala CRATE si había obtenido mejores resultados que no hemos podido observar en nuestra muestra (17,27).

En cuanto a las **complicaciones intraoperatorias y postoperatorias**, se encontraron la mayoría en una frecuencia similar a la descrita en la literatura, a pesar de que algunas complicaciones no se produjeron, presumiblemente por la baja muestra, como el sangrado masivo intraoperatorio, la disfunción cardiaca postoperatoria, IAM postoperatorio o alteración neurológica postoperatoria. Se produjeron arritmias postoperatorias en un porcentaje superior al habitual, en nuestra muestra 38,1%, cuando está descrito entre 15 y 25%. También se encontró una frecuencia algo superior de shock vasogénico (14,3% en la muestra vs 5-8% en la literatura) y de sangrado postoperatorio (14,3% en la muestra vs 3-5% en la literatura) *Tabla 17. Complicaciones intraoperatorias. Tabla 19. Complicaciones postoperatorias y dispositivos de soporte circulatorio y renal* (15,26).

La **incidencia de LRA** fue de un 42,86%, superior a lo descrito, que suele ser en torno a un 30%. De los pacientes que sufrieron LRA, un 33% requirieron terapia renal sustitutiva mediante hemofiltración, es decir, un 14,3% del total de sujetos del estudio, porcentaje también superior al habitual que suele ser en torno a un 5% (15). En cuanto a la clasificación de los estadios de LRA según la KDIGO, también se obtuvo una incidencia superior de estadios de mayor gravedad, acorde con la mayor necesidad de hemofiltración respecto a otras series (20). Estos hallazgos en los resultados pueden estar justificados por el tipo de muestreo utilizado y la baja muestra. *Tabla 19. Complicaciones postoperatorias y dispositivos de soporte circulatorio y renal. Figura 24. Incidencia de LRA en la muestra y estadios según KDIGO.*

Al realizar el **contraste de hipótesis entre los nuevos biomarcadores y la variable cualitativa dicotómica LRA** se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la diferencia de KIM-1/Cr intraoperatorio y KIM-1/Cr a las 4h y NGAL/Cr a las 4h. *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA.* En el resto de biomarcadores no se encontraron diferencias, presumiblemente por la baja muestra. Se debe considerar que de forma ideal podría haber sido más revelador, como han realizado en otros estudios, haber realizado más seriaciones de los marcadores y haberlos comparado con los niveles basales de los pacientes(11,12), situación que no contemplamos de acuerdo con las características técnicas y económicas del estudio. De cara a futuros estudios sería útil valorar más marcadores basales para atender o implementar medidas en ensayos clínicos a aquellos pacientes con biomarcadores positivos y marcadores clásicos negativos, lo que consideramos daño renal sin disfunción como queda descrito en la *Tabla 2. Clasificación de pacientes por subgrupos.*

El **biomarcador basal sST2** no obtuvo resultados significativos para ninguna de las variables analizadas, a pesar de estar descrita claramente en la literatura su asociación con la disfunción cardíaca y la LRA, esto ha podido ser debido a varias circunstancias, por un lado el hecho de que todos los pacientes presentan en mayor o menor medida patología cardíaca ha podido hacer que obtengamos unos valores similarmente elevados en todos los pacientes sin que esto haya permitido la asociación específica con la insuficiencia cardíaca o con la lesión renal aguda

postoperatoria, influido también este hecho por la baja muestra. *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA. Tabla 30. Insuficiencia cardíaca.* Su utilidad en este grupo de población está claramente descrita en varios artículos (12,28), sin embargo, otro artículo no encontró asociación con la LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (29). Por otro lado, debemos tener en cuenta, que, siendo que no ha aparecido asociación estadística con ningún parámetro, hay que considerar como posibilidad que se haya visto alterado en su procesamiento ya que como he descrito previamente que este marcador requiere unas condiciones más estables para obtener unos resultados adecuados. No obstante, para determinar finalmente si este biomarcador puede ser útil o no en la población aplicada se debería aumentar el tamaño muestral o realizar nuevos estudios.

En cuanto a los **marcadores clásicos** se confirma en nuestro estudio lo que ya describía la literatura, los niveles de **creatinina** no fueron significativos para LRA hasta las 48 horas tras la cirugía, reflejando el probable decalaje entre el inicio de la LRA y su diagnóstico a partir de este medio(1). Resulta lógica la p encontrada ($p=0,018$) teniendo en cuenta que los criterios diagnósticos que hemos utilizado en el estudio para diagnosticar LRA son los de las Guías KDIGO que están basados fundamentalmente en los valores de la Creatinina. Respecto a los nuevos biomarcadores cabe destacar en este punto que se encontró una p similar ($p=0,018$) en NGAL/Cr a las 4h, lo que nos podría indicar que este biomarcador resultara de utilidad en nuestro medio para detectar de forma precoz (hasta 44 horas antes) aquellos casos con LRA. *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA.*

A pesar de que la **tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula** se considera poco útil en pacientes inestables (5) en nuestro estudio ha resultado ser de mayor utilidad para discernir los pacientes que desarrollaron LRA de los que no, obteniendo un valor de p significativo en la TFG basal ($p = 0,018$), TFG a las 24h ($p=0,034$) y a las 48h ($p=0,001$), no obstante, no ha resultado significativo la TFG en el momento postoperatorio que es cuando más información nos podría aportar para contemplar iniciar o no medidas de soporte o protección renal. De acuerdo con los resultados, la predicción de la lesión renal en el preoperatorio deberíamos tener más en cuenta los valores del filtrado glomerular que los de la creatinina.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de LRA en cuanto a las **variables sociodemográficas** de edad, sexo, talla, peso o IMC a pesar de que algunas de ellas sí que se han considerado como factores de riesgo, como la edad avanzada y el sexo femenino. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros parámetros analizados como el lactato, la urea, los minutos de cirugía, los minutos de circulación extracorpórea, la diuresis o sueroterapia intraoperatoria. De nuevo, debemos tener en cuenta que aumentando la muestra puede que encontráramos una asociación estadística entre estos factores y la LRA(15,17). *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA.*

Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los **minutos de clampaje de aorta**, que sí se encuentra descrito como uno de los factores de riesgo de LRA(15). *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA.*

En la comparación de los nuevos biomarcadores renales con otras variables se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre:

- KIM-1/Cr a las 4h y la FEVI deprimida preoperatoria. *Tabla 33. FEVI deprimida*
- NGAL/Cr a las 4h y el descenso de INVOS>20%. *Tabla 40.Descenso INVOS >20%.*
- NGAL/Cr intraoperatoria y necesidad de hemofiltración. *Tabla 44.Relación de las variables según necesidad de hemofiltración*
- NGAL/Cr intraoperatoria, NGAL a las 4h y la diferencia entre ambas y la aparición de arritmias postoperatorias. *Tabla 45.Arritmias*
- NGAL/Cr intraoperatoria y shock vasogénico. *Tabla 46. Shock vasogénico.*
- NGAL/Cr intraoperatoria y sangrado. *Tabla 47. Sangrado.*
- NGAL/Cr intraoperatoria y mortalidad. *Tabla 53. Relación de las variables según mortalidad total.*

En un primer momento nos llamó la atención la asociación tan fuerte entre todos los parámetros del **biomarcador NGAL y las arritmias**, y, descubrimos revisando la bibliografía que, a pesar de ser una asociación poco conocida, las arritmias es uno de los factores que pueden hacer aumentar este biomarcador, encontrándose en otro estudio un nivel de significación similar ($p=0,001$) con la fibrilación auricular, que fue

la arritmia más frecuente detectada en nuestro estudio. La isquemia y acidosis que pueden ocasionar la situación de **shock** también pueden aumentar el marcador NGAL, así como la **anemia**. Respecto a la asociación entre NGAL y el **descenso del INVOS >20%** como indicador de hipoperfusión cerebral no se ha encontrado bibliografía que lo relacione específicamente, no obstante podría estar relacionado con la hipoperfusión global (30).

Respecto a la **asociación entre KIM-1 y la FEVI disminuida**, existen estudios en niños en los que se sugiere que los pacientes con una FEVI deprimida podrían padecer una lesión renal límite que no llega a ser detectada por los marcadores habituales como al creatinina y el filtrado glomerular pero que sí son capaces de detectar algunos biomarcadores como KIM-1(31).

Tras al análisis de contraste de hipótesis se realizaron **curvas COR con los parámetros y los nuevos biomarcadores**, ya que estos nuevos biomarcadores todavía no tienen unos intervalos globalmente establecidos que podamos considerar como normal o elevado ya que depende de las series estudiadas (8–13). Se realizaron también curvas COR con los parámetros de la creatinina y el filtrado glomerular para poder compararlos con los de los nuevos biomarcadores sin el objetivo de obtener sensibilidad y especificidad ya que estas determinaciones tienen ya unos puntos de corte establecidos como normalidad.

En el análisis de curvas COR se obtuvieron unos resultados significativos (aquellos en los que el intervalo de confianza no incluye el valor nulo de 0,5 de área bajo la curva) esperados en relación con el contraste de hipótesis de la *Tabla 22. Relación de las variables con la LRA*, que fueron:

- Creatinina a las 48h. *Figura 28. Curvas COR para las distintas variables de la Creatinina. Tabla 54. Áreas bajo la curva de las variables de Creatinina.*
- Filtrado Glomerular previo basal, a las 24h y a las 48h. *Figura 29. Curvas COR para las distintas variables del Filtrado Glomerular. Tabla 55. Áreas bajo la curva de las variables de Filtrado Glomerular.*
- NGAL/Cr a las 4h. *Tabla 58. Áreas bajo la curva de las variables de NGAL.*

De la misma forma que ya se comentó en el contraste de hipótesis, se observa también en las curvas COR como la creatinina sólo es útil para discriminar la LRA a las 48h, siendo el área bajo la curva muy cercana a 1 debido a que la definición de LRA está fundamentalmente basada en sus alteraciones. También comprobamos en las curvas COR como el filtrado glomerular podría ser de mayor utilidad para la predicción o diagnóstico con áreas bajo la curva superiores a 0,5.

De acuerdo con estos resultados se analizó la sensibilidad y especificidad de NGAL/Cr a las 4h, encontrando el mejor punto de corte en 38,8 pg·ml/mg·dL para un área bajo la curva de 0,802 con un intervalo de confianza entre 0,596-1,000, similar a lo reportado en la bibliografía (8–11). Sería conveniente aumentar el tamaño muestral para reducir este intervalo. Con este punto de corte obtuvimos una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 75%. Como se observa en la *Figura 33. Nomograma de Fagan para NGAL/Cr a las 4h con el punto de corte de 38,8 pg·ml/mg·dL* una vez el paciente adquiere un valor superior a 38,8 tiene una probabilidad de tener LRA superior a un 70%, en cambio si obtiene un valor inferior a 38,8 su probabilidad será inferior al 10%.

8.5 Principales limitaciones del estudio:

Cómo se ha comentado lo largo de toda la discusión las principales limitaciones del estudio fueron:

- Tamaño muestral bajo.
- Utilización de un muestreo por conveniencia no probabilístico.
- La realización de una única seriación de KIM-1 y NGAL.
- Posibilidad de errores en el procesamiento y almacenaje de las muestras.

9. CONCLUSIONES

1. El NGAL/Cr en orina a las 4h postoperatorias ha resultado ser el nuevo biomarcador renal más útil para pronóstico y diagnóstico de LRA en nuestro medio.
2. El punto de corte de NGAL/Cr a las 4h de 38,8 pg·ml/mg·dL ha obtenido una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 75% para el diagnóstico de LRA.
3. Se necesitan más estudios con un mayor tamaño muestral para determinar la validez del biomarcador sST2 como predictor de LRA en la población sometida a cirugía cardiaca.
4. La tasa de filtrado glomerular estimado por fórmula podría tener una mayor validez de diagnóstico y pronóstico que la creatinina a pesar de que los criterios diagnósticos de LRA se encuentren basados en esta última.
5. Se corrobora el decalaje existente entre la instauración de la LRA y el aumento de creatinina.
6. Las escalas actuales de estimación de riesgo de LRA tras cirugía cardiaca CRATE, IRS, Cleveland no han resultado útiles en la muestra analizada para discriminar a los pacientes de bajo u alto riesgo.

Como conclusión final, cabe destacar, que sería conveniente aumentar el tamaño muestral y realizar más estudios en nuestro medio para comprobar los resultados descritos, todo ello para poder llevar a la práctica clínica diaria de forma óptima y eficiente la determinación de los nuevos biomarcadores renales, hasta poder utilizarlos para instaurar medidas de protección o sustitución renal precozmente.

Queda pendiente como parte de continuidad del estudio analizar la mortalidad a largo plazo, evolución a insuficiencia renal crónica y la aparición de otros eventos agudos de daño renal en la muestra.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca Rozas B, Mestas Rodríguez M, Widerström Isea J, Lobos Pareja B, Vargas Urrea J. A current view on the early diagnosis and treatment of acute kidney failure. *Medwave*. 2020;20(05):e7928-e7928.
2. Gaínza de los Ríos FJ. Insuficiencia Renal Aguda OLD | Nefrología al día [Internet]. Nefrología la día. 2017. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158>
3. Kdigo. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury: Online Supplementary Tables. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1).
4. Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):379-96.
5. Pedram Fatehi CH. Diagnostic approach to the patient with subacute kidney injury in an outpatient setting. *UpToDate*. 2019;1-18.
6. Vervoort G, Wetzels JFM. Assessment of kidney function [1]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;151(31):1753-4.
7. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿ paradigma o evidencia? *Nefrología*. 2016;36(4):339-46.
8. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* [Internet]. 2014;85(2):431-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.333>
9. Erdbruegger U, Okusa M. Investigational biomarkers and the evaluation of acute kidney injury . *UpToDate* [Internet]. 2020;1-18.
10. Gavrić A, Kališnik JM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol*. 2016;13(1):31-8.
11. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. Vol. 4, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. p. 873-82.
12. Lobdell KW, Parker DM, Likosky DS, Rezaee M, Wyler von Ballmoos M, Alam SS, et al. Preoperative serum ST2 level predicts acute kidney injury after adult

- cardiac surgery. Vol. 156, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018. p. 1114-1123.e2.
13. Miftode R-S, Petriș AO, Onofrei Aursulesei V, Cianga C, Costache I-I, Mitu O, et al. The Novel Perspectives Opened by ST2 in the Pandemic: A Review of Its Role in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Heart Failure and COVID-19. Vol. 11, Diagnostics. 2021. p. 175.
14. Rizo-Topete LM, Rosner MH, Ronco C. Acute Kidney Injury Risk Assessment and the Nephrology Rapid Response Team. Blood Purif. 2017;43(1-3):82-8.
15. Silvestry FE. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery. 2019;1-29. Disponible en: www.uptodate.com
16. Elghoneimy YA, AL Qahtani A, Almontasheri SA, Tawhari Y, Alshehri M, Alshahrani AH, et al. Renal Impairment After Cardiac Surgery: Risk Factors, Outcome and Cost Effectiveness. Cureus. 2020;12(11):10-4.
17. Monjas PJ. Predicción de Lesión Renal Aguda asociada a Cirugía Cardíaca: la Escala CRATE. 2016;30-50.
18. Yuan SM. Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers. Brazilian J Cardiovasc Surg. 2019;34(3):352-60.
19. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012;2(1).
20. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1551-61.
21. Neyra JA, Hu MC, Minhajuddin A, Nelson GE, Ahsan SA, Toto RD, et al. Kidney Tubular Damage and Functional Biomarkers in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. Kidney Int Reports [Internet]. 2019;4(8):1131-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.005>
22. Latoch E, Konończuk K, Taranta-Janusz K, Muszyńska-Roslan K, Szymczak E, Wasilewska A, et al. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. Vol. 86, Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2020. p. 741-9.
23. Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, Koyner JL, Thiessen-Philbrook H,

- McArthur E, et al. Relationship of kidney injury biomarkers with long-term cardiovascular outcomes after cardiac surgery. Vol. 28, Journal of the American Society of Nephrology. 2017. p. 3699-707.
24. Elmedany SM, Naga SS, Elsharkawy R, Mahrous RS, Elnaggar AI. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries. J Crit Care [Internet]. 2017;40:171-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.029>
 25. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. First post-operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort. PLoS One. 2016;11(8):1-11.
 26. Martínez Nuez S. Insuficiencia renal aguda en el perioperatorio de cirugía cardíaca: factores predictivos y pronósticos e implicaciones en la morbilidad y mortalidad. 2016.
 27. Candela-Toha A, Elías-Martín E, Abaira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: External validation of two new clinical scores. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1260-5.
 28. Brinkman R, HayGlass KT, Mutch WAC, Funk DJ. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Pilot Observational Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. octubre de 2015;29(5):1212-9.
 29. Wozolek A, Jaquet O, Donneau A-F, Lancellotti P, Legoff C, Cavalier E, et al. Cardiac Biomarkers and Prediction of Early Outcome After Heart Valve Surgery: A Prospective Observational Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. junio de 2021;5:13-25.
 30. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, Špinarová L, Málek F, Špinarová M, et al. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Kidney Blood Press Res. 2018;43(6):1865-77.
 31. Kaddourah A, Goldstein SL, Basu R, Nehus EJ, Terrell TC, Brunner L, et al. Novel urinary tubular injury markers reveal an evidence of underlying kidney injury in children with reduced left ventricular systolic function: a pilot study. Pediatr Nephrol. octubre de 2016;31(10):1637-45.

11. ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL CEICA



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI21/191

7 de abril de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 07/04/2021, Acta Nº 07/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Detección precoz del fracaso renal agudo tras cirugía cardiaca y el uso de nuevos biomarcadores.

Alumna: Beatriz Pascual Rupérez

Directores: Lucía Gallego Ligorit e Ignacio Giménez López

Versión protocolo: v3, 31/03/2021

Versión documento de información y consentimiento: v3, 31/03/2021

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ

HINJOS MARIA -

DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2021.04.09
14:25:51 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: DETECCIÓN PRECOZ DEL FRACASO RENAL AGUDO TRAS CIRUGÍA CARDIACA Y EL USO DE NUEVOS BIOMARCADORES.

Investigador Principal: BEATRIZ PASCUAL RUPÉREZ **Tfno:** 628620996

Mail: beatrizpascualruperez@gmail.com

Centro: Hospital Universitario Miguel Servet

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Universitario Miguel Servet. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted va a ser intervenido de una cirugía de corazón y queremos estudiar la detección precoz de una de sus complicaciones, que es el fallo en la función de sus riñones.

En total en el estudio participarán alrededor de 70 pacientes de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El objetivo del estudio es comprobar si las determinaciones de unos nuevos marcadores de daño renal en la orina son útiles para la detección precoz del fracaso renal tras la cirugía cardiaca y de cara al pronóstico de la intervención. Esperamos con este estudio obtener más información de como se comporta el fallo renal tras la cirugía cardiaca.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Solicitamos su participación en el estudio para obtener dos muestras de orina durante su postoperatorio para determinar los valores de dos nuevos marcadores de daño renal (las muestras serán recogidas de su bolsa urinaria mientras se encuentre con sondaje urinario, sin perjuicio para usted) este análisis será llevado a cabo en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón) y revisar posteriormente su historia clínica para comprobar si ha padecido alguna complicación tras su intervención de cirugía cardiaca.

La duración aproximada del estudio es de hasta 1 año desde la recogida de sus muestras.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

No está previsto que usted sufra ningún riesgo ni en la recogida de las muestras de orina ni por la consulta de su Historia Clínica.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: BEATRIZ PASCUAL RUPÉREZ

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección dpd@salud.aragon.es.

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras biológicas: dos muestras de orina y una muestra de sangre. Dichas muestras serán analizadas en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón y se estudiarán los resultados de unos nuevos marcadores de fallo renal en orina y sangre.

Sus muestras o el material sobrante se incorporarán a una colección propia del grupo de investigación FISIOPREN con fines de investigación en las líneas propias del grupo.

Si decide dejar de participar en el estudio, sus muestras se destruirán, pero se podrán utilizar los datos recogidos hasta ese momento.

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con los medios propios de los grupos de investigación GIIS008: Fisiopatología renal y cardiovascular (FISIOPREN) y GIIS083: Anestesia y protección orgánica. Ventilación de protección pulmonar.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador, los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

¿Puedo cambiar de opinión?

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. Si decide retirarse del estudio se podrán utilizar los datos obtenidos hasta ese momento.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: DETECCIÓN PRECOZ DEL FRACASO RENAL AGUDO TRAS CIRUGÍA CARDIACA Y EL USO DE NUEVOS BIOMARCADORES

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Si procede: Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: