

Máster Universitario en Investigación en Ciencias de la Salud

**ESTUDIO DE LA CISTATINA – C COMO
MARCADOR DE FRACASO RENAL AGUDO
TRAS CIRUGÍA CARDÍACA CON
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

Memoria presentada por:

D^a. ELENA FERNÁNDEZ VIZÁN

Memoria dirigida por:

Dr. D. TOMÁS BELZUNEGUI OTANO

Pamplona, Junio de 2013.



UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
ESCUELA UNIVERSITARIA DE ESTUDIOS SANITARIOS

**ESTUDIO DE LA CISTATINA – C COMO
MARCADOR DE FRACASO RENAL AGUDO
TRAS CIRUGÍA CARDÍACA CON
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Memoria de Trabajo Fin de Máster presentada por
la Licenciada en Farmacia:

ELENA FERNÁNDEZ VIZÁN

Pamplona, Junio de 2013



TÍTULO DEL TRABAJO:

Estudio de la Cistatina – c como marcador de fracaso renal agudo tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Trabajo presentado por:
D^a ELENA FERNÁNDEZ VIZÁN

Dirigido por:
Dr D. TOMÁS BELZUNEGUI OTANO

Fdo. Director/a:

Fdo. Alumno/a:

Pamplona, a 10 de Junio de 2013

AGRADECIMIENTOS

Este Trabajo de Fin de Máster se realizó gracias al esfuerzo y la dedicación de numerosas personas que se merecen ser citadas demostrando mi más sincero agradecimiento:

A la **Universidad pública de Navarra** por su labor académica y personal.

A mi director de proyecto, **Dr. Tomás Belzunegui Otano**, por su ejemplo profesional y apoyo siempre positivo. Su capacidad de dedicación en cualquier momento, disponible siempre cuando lo necesitaba. Gracias a él ha sido posible este trabajo.

A mi directora académica del Máster, **Dra. Ana Insausti Serrano** por la aceptable asignación del Dr. Tomás Belzunegui Otano como director del proyecto.

A todos los **facultativos especialistas, enfermeras y residentes** de Cirugía Cardíaca, Cardiología y U.C.I del Antiguo Hospital de Navarra que comprendieron y me facilitaron el acceso a los pacientes, a la información y consultas relacionadas.

En especial al Dr. Juan Pedro Tirapu León, jefe de sección de U.C.I por el aporte que proporcionó en la elección del tema para el TFM así como las enseñanzas sobre los diferentes aspectos clínicos y la toma de recogida de datos.

A todos los **facultativos, residentes, técnicos de laboratorio, enfermeras, administrativos** del laboratorio de urgencias del Antiguo Hospital de Navarra y del laboratorio de bioquímica del Antiguo Hospital Virgen del Camino sobre su constante colaboración en la recogida y realización de las muestras así como el permanente apoyo y el escucharme todos los días sobre el mismo tema.

A mis **amigas de Pamplona**, por aceptar el no poder salir algunos días o tenerme que escuchar sin apenas entender de los que les hablaba.

A vosotros, **mi familia**, en especial mi madre por esa educación humana y personal. Por esas ganas de estudiar, trabajar y aguantar hasta el final. Cómo te lo agradezco mamá.

A ti **Juan Carlos**, él que me ha dado las ganas de seguir y la felicidad constante.

Y por supuesto y que gracias a ellos este trabajo no hubiera sido posible; ellos son los **pacientes**, los que en su momento firmaron el consentimiento para que yo pudiera trabajar. A ellos les deseo una salud infinita.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Marco teórico e incidencia de la IRA. Sistema RIFLE.

2.2. Causas fisiológicas de la IRA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca.

2.3. Utilidad clínica de la Cistatina – c en cirugía cardíaca.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Tipo de estudio.

3.2. Población.

3.3. Recogida de datos.

3.4. Procedimientos clínicos.

3.5. Métodos de laboratorio.

3.6. Análisis estadístico.

4. RESULTADOS.

5. DISCUSIÓN.

6. CONCLUSIONES.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

8. ANEXOS.

1. RESUMEN

1. RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad clínica de la Cistatina - c en el postoperatorio de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea para la detección precoz de fracaso renal agudo.

Material y métodos: Estudio prospectivo de cohortes observacional. Se incluyeron pacientes (64 varones y 38 mujeres; edad media: $66,86 \pm 12,25$) intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. En todos ellos se analizó la concentración de Cistatina - c y de creatinina plasmática.

Resultados: Los niveles de Cistatina - c fueron significativamente más altos en pacientes con fracaso renal agudo (p - valor = 0,000). El área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para la predicción de fracaso renal agudo fue de 0,806 (p - valor = 0,000) para la Cistatina - c.

Conclusiones: La Cistatina - c es un buen predictor de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

PALABRAS CLAVE: cistatina - c: *cystatin c*; cirugía cardíaca: *cardiac surgery*, circulación extracorpórea: *cardiopulmonary bypass*; postoperatorio: *postoperative*; fracaso renal agudo: *acute renal failure*.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN.

2.1 Marco teórico e incidencia de la IRA. Sistema RIFLE.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome que se caracteriza por un rápido deterioro de la filtración glomerular (FG) con fallo de la homeostasis, que se manifiesta clínicamente por un aumento brusco de urea y creatinina en sangre, y que frecuentemente se asocia a un descenso brusco de la diuresis.

La incapacidad del riñón para mantener el balance hidroelectrolítico produce situaciones potencialmente letales como sobrecarga de volumen, hiperpotasemia y acidosis metabólica.

Dado que se trata de una entidad que va progresando en el tiempo, su reconocimiento precoz es crucial para intentar prevenir la pérdida progresiva de la función renal.

Constituye un problema de considerable importancia por su frecuencia, gravedad y coste económico.

Los numerosos estudios multicéntricos desarrollados en los últimos años han aumentado nuestro conocimiento epidemiológico del síndrome y de su heterogeneidad, al estudiarse en circunstancias específicas (asociada a contrastes, en la sepsis o en el postoperatorio) **(1)**.

Su incidencia varía entre 172 a 620 casos por millón de adultos y año dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico, con una necesidad de diálisis de 22 a 131 por millón y año.

Las causas más frecuentes de la insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad son las de etiología pre – renal, seguido de la uropatía obstructiva. Entre el 0,4 – 0,9 % de los pacientes ingresados lo hacen por fracaso renal agudo adquirido fuera del hospital **(2-7)**. La incidencia de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital es de 5-10 veces más alta y lógicamente en pacientes críticos aumenta. Así del 5 al 25% de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) presentan un episodio de FRA generalmente en el seno de un Fracaso Multiorgánico **(8-12)** y un 4-9% precisan de técnicas de reemplazo renal (TERR) **(10,13-15)**.

La IRA es muy frecuente en el postoperatorio de cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea (CEC) por sus características especiales, alcanzando una prevalencia de hasta el 30%, con una alta necesidad de diálisis y mortalidad **(16)**.

Su incidencia en el postoperatorio de cirugía cardiovascular es muy variable y depende de las características de los pacientes como la edad, el fallo renal previo y las alteraciones cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, que comprometan el gasto cardíaco, además del estado de hidratación, patologías asociadas (EPOC, diabetes mellitus...), administración preoperatorio de medios de contraste y enfermedad aórtica.

Otros factores de riesgo son el tipo de intervención quirúrgica, la duración de la circulación extracorpórea, los tiempos de isquemia renal en la cirugía aórtica, el tiempo de parada con hipotermia profunda, los períodos de hipotensión intraoperatorios ó el requerimiento de transfusión de hemoderivados. Se han encontrado después de la cirugía complicaciones relacionadas con la aparición de fracaso renal agudo tales como sepsis, estados de choque y medicamentos nefrotóxicos (17).

Otro aspecto importante son las muchas definiciones de IRA que pueden encontrarse pero todas tienen en común el carácter brusco del cuadro, el deterioro de la filtración glomerular y la consiguiente retención de productos nitrogenados y su frecuente asociación con oliguria.

En los últimos años, diferentes grupos, conscientes de las limitaciones de la definición y las clasificaciones existentes de IRA han estado trabajando en un intento de homogeneizar conceptos.

El término AKI (Acute Kidney Injury) se ha propuesto para definir el espectro del deterioro de la función renal limitando el término de IRA a los estadios más avanzados del mismo, si bien términos como FRA, AKI, IRA, fallo o deterioro renal agudo siguen usándose indistintamente.

El grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ha desarrollado un nuevo modelo para definir la IRA (18-22), basado en una clasificación en distintos niveles de severidad en los que un amplio espectro de la enfermedad puede ser incluido.

La citada clasificación se denomina RIFLE, acrónimo que indica Risk/Riesgo de disfunción renal, Injury/Lesión, Failure/Fallo, Loss/pérdida de función renal y End stage Kidney disease/Insuficiencia renal terminal.

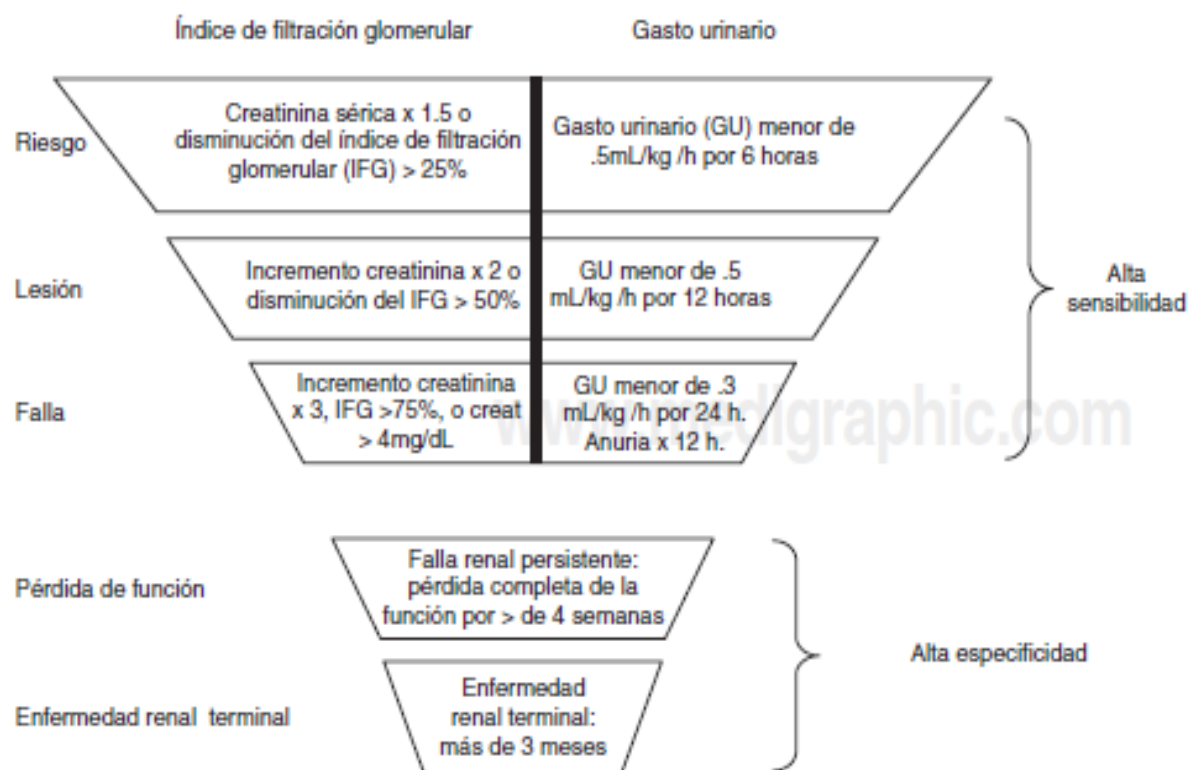
Clasificación aprobada por numerosos intensivistas y nefrólogos y que empieza a ser de uso habitual en numerosas unidades para evaluar a los pacientes con IRA.

Se han publicado numerosos trabajos que evalúan la sensibilidad y la especificidad de la clasificación RIFLE en pacientes con IRA hospitalizados en UCI general así como su capacidad de predecir la mortalidad (7, 20, 23-30). La clasificación RIFLE se considera actualmente una herramienta útil para definir la IRA. Según ella hasta dos tercios de los

2. INTRODUCCIÓN

pacientes ingresados en UCI lo desarrollan. Además las clases I (Injury/Lesión) y F (Failure/Fallo) son factores independientes de mortalidad hospitalaria. Así mismo la clase R (Risk/Riesgo) tiene mayor probabilidad de evolucionar a clases de mayor gravedad y por tanto mayor riesgo de fallecer (26).

La inclusión de la diuresis como criterio diagnóstico se debe a que los pacientes críticos desarrollan frecuentemente oliguria/anuria antes que la elevación de la creatinina sérica (31,32).



2.2 Causas fisiológicas de la IRA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca.

La cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea es una causa importante de alteraciones relacionadas con la perfusión, el intercambio gaseoso, la hipotermia, las alteraciones metabólicas y la activación de los sistemas hemostáticos e inmunológicos.

Estas reacciones pueden potenciarse por la agresión quirúrgica y un síndrome de reperfusión post-isquémico al finalizar la CEC.

Inicialmente se identificaron como problemas pulmonares manifestados tras la CEC, pero pronto se hallaron en otros órganos como el riñón, intestino, sistema nervioso y sistema hematológico.

Dependiendo de las condiciones del paciente o duración del procedimiento, las alteraciones pueden ser subclínicas, como ocurre en la mayoría de pacientes, o evolucionar a un “síndrome post-perfusión”, que puede manifestarse con signos clínicos de disfunción pulmonar, renal, diátesis hemorrágica, hemólisis con fracaso multiorgánico.

Estos procesos son provocados por una respuesta inflamatoria de los componentes sanguíneos, activados por el contacto de la sangre con las superficies no biológicas de los circuitos y membranas de la CEC, y acentuados tras situaciones de mala perfusión tisular.

Durante la CEC, los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y los no formes (proteínas plasmáticas), están sometidos a distintas fuerzas generadas por los rodillos de la bomba, las cánulas de aspiración y también por las presiones que se generan en el extremo de la cánula arterial. Así, al actuar sobre los eritrocitos reducen su capacidad de deformación y de transporte de O₂ a los tejidos. Se producen cambios en las bombas de intercambio iónico de las membranas, con entrada de cationes a la célula, lo que disminuye la vida media de los eritrocitos y aparece Hb libre por hemólisis. Esta Hb libre aumenta la presión oncótica tisular y la viscosidad, pudiendo llegar a producir una disfunción renal. Finalmente, la auto-oxidación de la Hb puede liberar radicales de O₂, que son tóxicos celulares.

Estos mecanismos descritos conllevan a una posible insuficiencia renal aguda multifactorial en el postoperatorio coexistiendo lesiones vasculares y tubulares.

La necrosis tubular aguda es la causa más común del fallo renal, debido principalmente a la hipoxia de la médula renal. Los riñones reciben cerca de 20 a 25% del gasto cardíaco total en el adulto sano, cerca de 90% del flujo sanguíneo renal se dirige hacia

la corteza y el 10% restante hacia la médula donde se lleva a cabo aproximadamente 90% de la extracción de oxígeno.

La combinación de bajo flujo sanguíneo y alta demanda metabólica hace que la médula se vuelva muy susceptible a la hipoxia y a la insuficiencia renal durante y después de la cirugía.

El tono vascular intrarrenal depende del balance entre varios mediadores neurohumorales. Los mediadores vasodilatadores son el óxido nítrico, prostaglandinas, dopamina, adenosina, y los mediadores vasoconstrictores son la endotelina, angiotensina II y vasopresina.

Durante la cirugía, la pérdida de fluidos conduce a isquemia renal con la consecuente disminución de la producción del óxido nítrico y la liberación de adenosina.

La adenosina causa vasoconstricción en la corteza renal y disminución del FG con incremento en la reabsorción tubular renal. Este proceso activo causa aumento en los requerimientos de oxígeno medular, condicionando la aparición de insuficiencia renal aguda.

Además la anestesia, en especial los agentes volátiles, producen vasodilatación periférica y depresión miocárdica, favoreciendo la caída en la presión de perfusión con la posible aparición posterior de IRA.

La presión intraabdominal (normal: de 0 a 17 mmHg), se puede incrementar por sangrado intraabdominal, distensión, peritonitis, íleo o ascitis; valores > 20 mmHg, ocasionan reducción de 75% de la FG y >40 mmHg son causa de anuria, siendo indispensable la descompensación urgente para mejorar las presiones de perfusión esplácnica y renal.

2.3 Utilidad clínica de la Cistatina – c en cirugía cardíaca.

En la Unidad de cuidados intensivos existe la experiencia clínica del infarto agudo de miocardio, que ha experimentado una importante mejoría en su pronóstico en los últimos años, hecho atribuido a la creación de Unidades Coronarias, al uso de trombolíticos, antiagregantes, betabloqueantes y más recientemente, a la generalización del uso de las técnicas de repermeabilización coronaria percutánea.

Y sin duda, y asociado a todo este progreso, está la generalización del uso de marcadores de necrosis miocárdica (creatinfosfoquinasa, troponina) que ha permitido no sólo un diagnóstico precoz de la enfermedad, sino su asociación temporal y evolutiva del cuadro.

Sin embargo, con esto queremos decir que en el fracaso renal agudo y con la generalización de las técnicas de reemplazo renal no se ha observado una variación significativa en su mortalidad porque no sólo carecemos de un tratamiento específico para el fracaso renal agudo, sino que el marcador considerado “patrón oro” para su diagnóstico, la CREATININA SÉRICA, es tardío.

Este hecho cobra especial importancia si asumimos, como se intuye, que la mejoría de la morbimortalidad del fracaso renal agudo, va a depender de un diagnóstico precoz, para instaurar de manera temprana el tratamiento e intentar evitar la progresión del cuadro (33).

Queda la duda por ello de cómo sería la evolución en el caso de que dispusiéramos de un marcador más precoz que el tradicional, para identificar el fracaso renal agudo y justificar la utilización temprana de las técnicas de reemplazo renal.

Así mismo, no hay un indicador claro, ni clínico ni analítico, que nos permita la retirada con suficientes garantías de éxito del dializador.

Si como pasa con los marcadores de necrosis miocárdica, dispusiéramos de un marcador evolutivo bien correlacionado con el grado de fracaso renal agudo, podríamos basarnos en él para retirar las técnicas de reemplazo renal con éxito y minimizar las complicaciones, muchas de ellas graves, que llevan aparejadas.

El marcador ideal de filtración glomerular sería:

- Endógeno, no tóxico con una determinación, fácil, rápida y barata.
- Filtrarse libremente por el glomérulo y no presentar fenómenos de reabsorción o secreción tubular.
- No afectarse por sustancias endógenas.

- Presentar una mínima asociación a proteínas plasmáticas.
- Diferenciar entre los distintos tipos fisiopatológicos.
- Identificar la etiología del fracaso renal agudo, diferenciándolo de otras enfermedades renales agudas.
- Predecir la severidad del fracaso renal agudo.
- Monitorizar su curso y la respuesta al tratamiento.
- No deber sustituir a los marcadores ya existentes, sino incluirse en un panel nefrológico que aumente la sensibilidad y la especificidad que hasta ahora tienen los marcadores tradicionales en el diagnóstico del fracaso renal agudo.

Hasta el momento el aclaramiento (volumen de plasma que es liberado de una sustancia por los riñones en la unidad de tiempo) de inulina son ideales para medir el filtrado glomerular, pero son técnicas engorrosas, caras y de mucho tiempo que además precisan de la administración de sustancias exógenas. Por eso en la práctica clínica se estima la tasa de filtración glomerular midiendo sustancias endógenas como es el caso de la creatinina habitualmente utilizada.

El inconveniente que presenta es que el cálculo del aclaramiento implica concentración estable de la sustancia en plasma, lo que evidentemente no ocurre en el fracaso renal agudo.

Por ello en la práctica clínica y sobre todo en UCI, los aclaramientos no sirven; más importante es detectar precozmente el deterioro de la función renal o saber si es estable o se está modificando.

La determinación de la creatinina y la urea plasmática son los indicadores clásicos, pero son tardíos por lo que cuando aparecen elevados en sangre suele existir una capacidad renal muy deteriorada y se reducen las posibilidades terapéuticas. Además factores como la masa muscular, la edad y la ingesta proteica con la dieta pueden modificarla (34,35).

La urea fue la primera sustancia que se estudió; presenta el inconveniente de que hasta el 40-70% es reabsorbido por los túbulos renales, por lo que su concentración infraestima el filtrado glomerular en las situaciones de hipoperfusión renal.

En los últimos 40 años la creatinina se ha convertido en el marcador más usado para estimar el filtrado glomerular. Es un derivado del metabolismo muscular de la creatina y la fosfocreatina, por lo que su aparición en la sangre depende de la masa muscular, siendo, por tanto su variación intraindividual baja. Circula por el plasma sin unirse a proteínas y se filtra libremente por el glomérulo. No sufre procesos de reabsorción, pero del 10-40% es secretada por el túbulo, lo que le confiere una considerable variación interindividual.

2. INTRODUCCIÓN

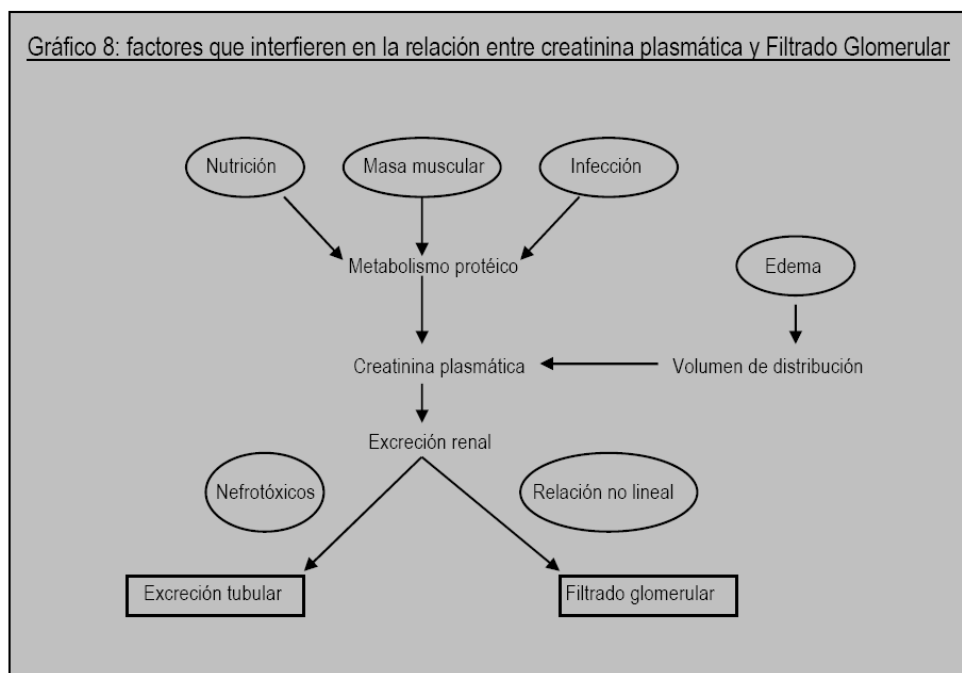
A medida que se incrementa la creatinina aumenta su secreción, lo que conduce a una infraestimación del deterioro moderado-severo de la función renal (23).

Además, dado que no existe una relación lineal entre el filtrado glomerular y la creatinina, no se considera un buen indicador del deterioro leve de la función renal.

En definitiva presenta inconvenientes tales como:

- Una producción y liberación al plasma variables.
- Variabilidad según sexo, raza, masa muscular, dieta.
- Situaciones como la rabdomiolisis pueden aumentar la creatinina.
- Eliminación de hasta el 40% por secreción tubular.
- Secreción artefactuada por diversas drogas.

Además la creatinina se ve limitada por factores extra-renales fundamentalmente su tasa de producción y su volumen de distribución para monitorizar el curso del daño renal en el fracaso renal agudo.



En resumen, la creatinina refleja pobremente la verdadera situación funcional del riñón por tres motivos:

1. Una gran cantidad de parénquima renal puede estar dañado sin que necesariamente se refleje en la creatinina en sangre (concepto que se describe como reserva glomerular, y que se constata clásicamente en la invariabilidad de la misma en donantes vivos de riñón en los que se elimina el 50% de las nefronas funcionantes).

2. La cinética de la creatinina en cada paciente con fracaso renal agudo depende tanto de la conversión en músculo esquelético de creatina y fosfocreatina en creatinina, como de su liberación a la sangre y su transporte, filtración y excreción en la orina; es decir la elevación de la de los músculos hasta su acúmulo en sangre.

3. Finalmente, la creatinina sérica se afecta por numerosos factores como la edad, peso y volumen corporal, sexo, raza, ingesta proteica y uso de fármacos **(35 – 38)**.

Por todo ello y conscientes del impacto humano y económico del fracaso renal agudo, en los últimos años se investigan marcadores más sensibles y específicos, marcadores secuenciales para determinar el momento exacto del fallo renal, la duración del fracaso renal agudo y la morbimortalidad así como predecir la necesidad de TERR.

La CISTATINA – C es una proteína no glicosilada compuesta por 122 aminoácidos y que pertenece al grupo de los inhibidores de las proteasas de la cisteína. Se codifica por el gen CST3 en el cromosoma 20p112 y se produce a un ritmo constante por las células nucleadas.

Se encuentra en altas concentraciones en muchos fluidos corporales **(39 – 42)** y su peso molecular es bajo (13,3kDa); su carga es positiva, por lo que a pH adecuado se filtra por el glomérulo con facilidad.

Se reabsorbe y se metaboliza casi por completo en el túbulo proximal, por lo que no vuelve a la circulación ni se secreta salvo en pacientes hipertensos **(43)** sin que se pueda descartar una imprecisión analítica **(44)**.

Su concentración sérica constante es determinada por la tasa de filtración glomerular y no está condicionada por infecciones, masa muscular, edad, respuestas inflamatorias, ingesta proteica o hepatopatías.

Fue aislada por primera vez en el líquido cefalorraquídeo en 1961 por Jorgen Clausen (inicialmente se llamó gamma-CSF) y desde entonces se ha encontrado en orina, plasma, semen, leche, líquido ascítico y líquido pleural.

Su genoma se determinó en 1981 por Grubb y Lofberg **(45)**. La superfamilia de los inhibidores de la cistein – proteasa se subdivide en tres familias **(46)**:

Familia 1	Familia 2	Familia 3
<i>Cistatinas intracelulares</i>	<i>Cistatinas extracelulares y/o transcelulares</i>	<i>Cistatinas intravasculares</i>
Cistatina A	Cistatina C	Quininógeno de baja masa molar
Cistatina B	Cistatina D	Quininógeno de alta masa molar
	Cistatina E	
	Cistatina F	
	Cistatina G	
	Cistatina S	
	Cistatina SA	
	Cistatina SN	

No tiene ritmo circadiano y su función parece ser la protección del tejido conectivo de la destrucción por enzimas intracelulares del tipo de las proteasas de cisteína que se liberan como resultado de una agresión, además de cierta actividad antibacteriana y antivirica (47, 48).

Durante las primeras semanas de vida las concentraciones plasmáticas de cistatina - c se elevan hasta el doble de los valores normales para posteriormente descender hasta concentraciones estables de 0,95 mg/L durante el segundo mes, aunque los valores de cistatina - c son mayores en el primer año de vida normalizándose posteriormente (42,49).

Su concentración plasmática no se ve afectada por la edad, sexo, raza o la masa muscular y no se detecta en orina en ausencia de tubulopatía (40, 41, 50, 51).

Los rangos de referencia para valores de cistatina- c se han publicado para adultos con mínimas diferencias entre hombres y mujeres; el rango normal de cistatina - c en suero es de 0,51 – 0,96 mg/L.

La variación intraindividual alcanza el 13,3% (en comparación con el 4,7% de la creatinina). Sin embargo, la variación interindividual para la cistatina - c es mucho más baja que la de la creatinina. El cociente entre la variación intraindividual y la interindividual para la cistatina - c es de 1,64 (en comparación con 0,47 para la creatinina) (42,52-54). Por eso, algunos señalan que la cistatina C es más útil para el diagnóstico inicial del deterioro renal y la creatinina para el seguimiento del mismo individuo.

Una de las ventajas teóricas de la cistatina - c sobre la creatinina es el incremento precoz de su concentración plasmática en el FRA.

Herget-Rosenthal y colaboradores realizaron 2 determinaciones diarias a 85 pacientes en riesgo de desarrollar FRA (44 de los cuales lo hicieron según la clasificación RIFLE), constatando que la cistatina – c plasmática precedía en 1 ó 2 días a la creatinina, con un alto valor diagnóstico (área bajo la curva COR de 0,82 y 0,97 en los dos días previos al diagnóstico del fracaso renal agudo RIFLE-R con una sensibilidad y especificidad del 55 y 82% respectivamente). No detectaron interferencias en la determinación analítica en los estados de déficit glucocorticoideo o alteraciones tiroideas (55).

El desarrollo de fracaso renal agudo tras circulación extracorpórea también se puede detectar antes usando la cistatina – c (a las 12 horas tras la intervención ya es un predictor independiente para desarrollo de fracaso renal agudo) (56).

Villa y colaboradores de la UCI del Hospital de La Paz de Madrid encontraron una buena asociación entre la cistatina – c y el aclaramiento de creatinina ($r = 0,832$ con $p < 0,001$), con una mayor utilidad diagnóstica que la cifra de creatinina en plasma para detectar el fracaso renal agudo (área bajo la curva de 0,927 vs 0,694) (57).

El **objetivo principal** de este estudio es analizar los niveles de Cistatina - C después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea y evaluar su utilidad clínica en la detección precoz del fracaso renal agudo comparando su capacidad diagnóstica con la escala RIFLE que utiliza la creatinina basal previa a la cirugía para su determinación y estratificación de los pacientes según la gravedad de la insuficiencia renal aguda.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes observacional para valorar la utilidad de la CISTATINA - C en el diagnóstico precoz de complicaciones renales postoperatorias en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC. Se hizo un seguimiento temporal de los pacientes, registrando los datos demográficos, perioperatorios y los resultados de las variables a medida que se producían. No se modificó el tratamiento o intervención a la que podían estar sometidos los pacientes y no se les prescribió otras pautas que pudieran afectar a su integridad personal (*art. 3 ley14/2007 de Investigación Biomédica, LIB*).

Se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resultaron de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la *ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)*. Parte de los datos se obtuvieron de forma anonimizada o irreversiblemente disociada, no pudiendo asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identificaba al paciente (*art. 3 de la LIB*). Los datos anonimizados se extrajeron a través del programa informático “Omega 3000” del Servicio de Información Sanitaria del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital de Navarra – Complejo A. Otros datos se recogieron a partir de las historias clínicas en soporte papel, localizadas a pie de cama de cada uno de los pacientes ingresados en la UCI ó a través de la historia clínica informatizada. Se pidió el consentimiento informado (CI) a todos los pacientes que participaron en el estudio, conforme indica el *art.12 de la Ley Foral 11/2002* que regula los accesos a las historias clínicas y los motivos de esos accesos. El modelo de CI *cumplió los requisitos establecidos en la ley 41/2002 de autonomía del paciente, derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*; fue revisado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Navarra.

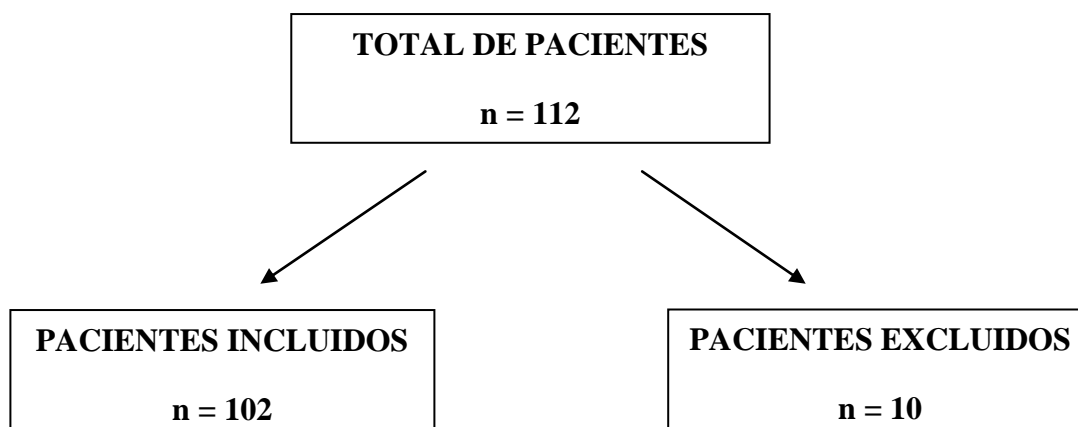
La memoria fue revisada también por el Director del Complejo Hospitalario de Navarra informando favorablemente su realización en el Centro.

El estudio se realizó respetando las normas éticas de Helsinki como se refleja en la aprobación por El Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. *Anexo III*.

3.2 Población:

El estudio se realizó en la U.C.I del Complejo Hospitalario de Navarra - A (antiguo Hospital de Navarra). Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes de edades comprendidas entre 16 y 82 años intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea que ingresaron en UCI durante el período de estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con fallo renal agudo y shock séptico preoperatorio.

En el período de estudio comprendido entre el 17 de Enero de 2013 y el 16 de Mayo de 2013, se realizaron 112 intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se excluyeron del estudio 10 pacientes, 8 de ellos no firmaron el consentimiento, 1 fue trasladado a la CUN por requerimiento de un trasplante inmediato y 1 falleció en la operación quirúrgica. En total se seleccionaron 102 pacientes (64 varones y 38 mujeres; edad media: $66,86 \pm 12,25$) intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea: 54 pacientes de cirugía de reparación y/o sustitución valvular (aórtica, mitral y/o tricúspide) con circulación extracorpórea convencional; 25 pacientes de cirugía coronaria, CABG (Coronary Artery Bypass Graft); 13 pacientes de cirugía combinada, coronaria y valvular con circulación extracorpórea convencional y 10 pacientes intervenidos de otros tipos de cirugía cardíaca (cierre de comunicación interauricular, entre otras), todas ellas con circulación extracorpórea convencional.



En todos los pacientes se separaron muestras de suero para determinar los niveles de CISTATINA – C. Citado parámetro fue medido en el momento del ingreso en UCI (< 1 h) tras el postoperatorio de la cirugía cardíaca.

3.3 Recogida de datos.

Se registraron los datos demográficos y perioperatorios de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

- Datos demográficos: edad y sexo.

- Datos pre-operatorios: comorbilidades asociadas (únicamente se incluyeron como tales hipertensión, diabetes, dislipemia y/o fumador), presencia de insuficiencia renal crónica previa y creatinina basal (se consideró como creatinina basal, la última creatinina medida antes de la cirugía, normalmente durante las 24 – 48 horas previas a la cirugía).

- Datos intraoperatorios: tipo de cirugía, tiempo de perfusión, tiempo de isquemia o de clampaje.

- Datos postoperatorios: gasto cardíaco o débito cardíaco, presión arterial media, lactato arterial, soporte inotrópico (dopamina, dobutamina) y vasoactivo (noradrenalina), duración de la ventilación mecánica, requerimiento de técnicas de reemplazo renal (diálisis), estancia en U.C.I, complicaciones, escala RIFLE, creatinina máxima presentada durante la estancia en U.C.I, exitus y los resultados de la variable: CISTATINA – C.

Algunas variables presentaron valores perdidos como es el caso del gasto cardíaco ó débito cardíaco ya que si los pacientes no precisaban en quirófano catéter de Swan – Ganz, no se obtenían resultados de la misma.

Los pacientes fueron controlados en UCI durante 48 horas si su evolución postoperatoria era favorable. El tiempo de estancia fue mayor para los pacientes cuya evolución no fue favorable o presentaban un riesgo mayor de desarrollar complicaciones.

Cuando la situación era estable, el paciente era trasladado a planta de hospitalización para seguir su evolución de forma general a cirugía cardíaca y en diversas ocasiones a planta de cardiología.

Posteriormente se recogen las diversas complicaciones que desarrollaron los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea incluidos en nuestro estudio, registrados en la historia clínica informatizada:

Parada cardíaca, reintervención quirúrgica, taponamiento, sangrado excesivo, shock cardiogénico, infarto de miocardio, bloqueo aurículo-ventricular (dependencia de marcapasos), pericarditis, fibrilación auricular y ventricular, encefalopatía post – CEC, fracaso renal agudo, insuficiencia respiratoria aguda, derrame pleural, neumonía, SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), SDMO (síndrome de disfunción multiorgánico), e infección de herida quirúrgica.

3.4. Procedimientos clínicos.

Todas las cirugías cardíacas incluidas en el estudio se realizaron bajo circulación extracorpórea, es decir, se estableció una circulación artificial mientras el corazón estaba parado.

Precisaron condiciones de hipotermia, con una temperatura sistémica de 32 – 34°C y la administración de heparina para evitar la formación de coágulos.

Durante el bypass, el hematocrito se mantuvo entre 20 – 25%, el flujo de bomba alrededor de 2,4 L/min/m² y la presión arterial media entre 50 y 70 mmHg (dato que se registró a su llegada a UCI).

La protección miocárdica se conseguía con la administración intermitente de solución cardioplégica a un flujo de 200 – 250 mL / min. En algunas intervenciones se produjo salida de bomba en fibrilación ventricular. Al finalizar la cirugía, se mantenía al paciente sedoanalgesiado y conectado a ventilación mecánica para ser trasladado posteriormente a UCI. En el posoperatorio inmediato se prescribió tratamiento antibiótico profiláctico, siguiendo pauta de cefazolina 1g/6h/iv.

En todas las cirugías cardíacas (con alguna excepción) se utilizaron los siguientes procedimientos: marcapasos epicárdico temporal, catéter de Swan – Ganz (quirófano), dosis de drogas vasoactivas, intubación O.T (oro-traqueal), ventilación mecánica y tubo pleural.

En las intervenciones quirúrgicas y postoperatorios complicadas se recurrió a otros procedimientos: tratamiento con dosis altas de drogas vasoactivas; ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico y abdominal, TAC (tomografía axial computarizada) torácico, TAC craneal, diuréticos en perfusión, técnicas de reemplazo renal, cardioversión eléctrica, hemofiltración, reintervención, traqueostomía, politransfusión sanguínea, corticoides.

En las cirugías de reemplazo valvular se utilizaron prótesis valvulares biológicas o mecánicas.

Las prótesis biológicas (Perimount Magna, Mitroflow Medtronic, Perimount, Mosaic) están confeccionadas con tejidos animales (válvulas de cerdo o fabricadas con pericardio de ternera). Su principal ventaja es que no necesitan anticoagulación pero su duración está limitada a una media de unos 10 años para las válvulas mitrales y unos 15 años para las válvulas aórticas. Las prótesis mecánicas (Carbomedics, St Jude) están hechas con aleaciones especiales y carbón pirolítico.

Los pacientes con prótesis mecánicas deben recibir tratamiento anticoagulante y su mayor ventaja es que pueden durar indefinidamente. La implantación de una u otra válvula depende de varios factores, el fundamental es la edad.

3.5 Métodos de laboratorio.

La muestra se obtuvo en el momento de ingreso del paciente en UCI, es decir, en un período inferior a 1h desde su llegada y la finalización de la operación.

La muestra se recogió en tubos de suero (suero fresco humano) que no presentan gel de separación donde previo a la centrifugación se produjo la coagulación de la sangre in vitro así evitando restos de fibrina después del proceso de centrifugación (3500g durante 10min). Posteriormente se analizó la Cistatina – C en un período mínimo de 18 horas y en un máximo de 72 horas en el Laboratorio de Bioquímica por lo que su almacenamiento se produjo a 2°C – 8°C hasta su procesamiento.

La creatinina basal (previo a la cirugía) y la creatinina máxima obtenida durante su estancia en UCI se analizaron en tubos con heparina – litio como anticoagulante y tras su centrifugación se obtenían muestras de plasma del paciente. Dichas determinaciones se realizaron inmediatamente después de su extracción, en el Laboratorio de Urgencias.

La Cistatina – C se midió en un analizador BN II prospect utilizando inmunonefelometría como técnica instrumental desarrollado por Siemens.

Las partículas de poliestireno cargadas con anticuerpos específicos contra Cistatina - c humana forman agregados al mezclarse con las muestras que contienen Cistatina - c. Estos agregados van a dispersar la luz incidente. La intensidad de la dispersión es proporcional a la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace mediante comparación con un estándar de concentración conocida.

La determinación del rango de referencia se hizo en base a un colectivo de 413 personas evidentemente sanas, que no presentaban ningún tipo de enfermedad renal. Este colectivo estaba compuesto por 194 hombres y 219 mujeres en edades entre 1 y 78 años. El rango de referencia se calculó de forma no paramétrica y fue de 0,53 a 0,95 mg/l. Este representa el 95 % central de la población estudiada.

La sensibilidad de la determinación se fijó con el límite inferior de la curva de referencia. Un límite típico de determinación para el N Látex Cistatina - c es 0,05 mg/l. La sensibilidad analítica, calculada a partir del valor promedio de 20 replicaciones del N Diluyente más dos veces la desviación estándar fue de 0,005 mg/l.

En cuanto a la especificidad, no se conocen reacciones cruzadas entre los anticuerpos utilizados.

La cuantificación de la creatinina se realizó en un analizador bioquímico DXC 600i de Beckman Coulter (Izasa) durante los primeros dos meses y posteriormente en un i8000 Architect (Abbott) hasta finalizar el proyecto. En ambos su determinación se basa en la reacción de Jaffé utilizando ácido pícrico como desproteinizante. Se mide fotocolorimétricamente a 510 nm la absorbancia del cromógeno formado por la reacción de creatinina y el picrato alcalino previa desproteización con ácido pícrico. Los valores de referencia para la creatinina sérica oscilan entre 0,6 y 1,2 mg/dl.

3.6 Métodos estadísticos.

Para alcanzar los diversos objetivos establecidos en el estudio se realizó el siguiente análisis estadístico:

- Estudio descriptivo de las variables aquellas que fueron cualitativas o categóricas a través de proporciones y las cuantitativas con la media y desviación estándar (análisis univariado).
- En el análisis bivariado para saber si existían diferencias estadísticamente significativas se realizó previamente, en las variables cuantitativas pruebas de normalidad para comprobar si los datos de las variables se ajustaban a distribuciones normales (Kolmogorv-Smirnov o Shapiro-Wilks).
- Y posteriormente la comparación entre grupos se realizó, para las variables cuantitativas las correspondientes pruebas no paramétricas (Mann – Whitney) ya que no se adaptaban a la normalidad, y en el caso de las variables cualitativas se realizaron las correspondientes tablas de contingencia y la prueba de Chi cuadrado.
- Una vez realizado este análisis se elaboró un modelo de regresión logística cuya variable dependiente dicotómica fue la presencia o no de insuficiencia renal en nuestros pacientes. Como variables independientes para corregir el efecto confusor y cuantificar el peso de cada variable implicada en el resultado final se introdujo a través de la estrategia “ENTER” aquellas que resultaron

3. MATERIAL Y MÉTODOS

significativas en el análisis bivalente y las que tenían interés epidemiológico, prestando especial atención a la cistatina –c , objeto del presente estudio.

- Para saber la calidad del modelo generado por regresión logística binaria, se realizaron las curvas ROC (Receiver operating characteristic) de las cifras de
- cistatina-c en relación con la presentación o no de insuficiencia renal así como de algunas variables que resultaron también significativas en el análisis bivalente generado y las correspondientes áreas bajo la curva (AUC). ; así determinamos si eran capaces de predecir de forma fiable la presentación de una insuficiencia renal en nuestros pacientes.
- Se realizaron asimismo estudios de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, para los valores con mayor poder de discriminación.

Se utilizó el programa estadístico SPSS 18.0. El nivel de significación estadística se estableció en $p - \text{valor} < 0,05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS:

4.1 Descripción de la muestra:

En el presente estudio se seleccionaron 102 pacientes de edades comprendidas entre 16 y 82 años (64 varones y 38 mujeres; edad media: $66,86 \pm 12,25$) intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea que ingresaron en la UCI del antiguo Hospital de Navarra, Complejo Hospitalario de Navarra – A entre el 17 de Enero y el 16 de Mayo de 2013.

Posteriormente observaremos las diferentes variables recogidas, de las que la obtención de sus correspondientes resultados fue en cualquier caso total a excepción y único valor no obtenido referente a una cistatina – c por problemas de identificación y rechazo de muestra en el laboratorio de recogida.

De las diversas variables recogidas, la **tabla 1** que se muestra a continuación, refleja las variables cualitativas con sus correspondientes frecuencias y proporciones (%):

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de variables cualitativas: frecuencia y porcentaje.

	Etiquetas	Frecuencia	Porcentaje
SEXO	Varón	64	62,7
	Mujer	38	37,3
COMORBILIDADES	0comorbilidades	20	19,6
	1comorbilidad	34	33,3
	2comorbilidades	34	33,3
	3comorbilidades	8	7,8
	4comorbilidades	6	5,9
TIPO DE CIRUGÍA	Valvular	54	52,9
	CABG	25	24,5
	Valvular/CABG	13	12,7
	Otras	12	9,8
IONOTRÓPICOS	Presencia	97	95,1
	Ausencia	5	4,9

4. RESULTADOS

VASOPRESORES	Presencia	35	34,3
	Ausencia	67	65,7
HORAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	< 24 horas	89	87,3
	> 24 horas	13	12,7
TÉCNICAS DE REEMPLAZO RENAL	SI	6	5,9
	NO	96	94,1
COMPLICACIONES	SI	51	50,0
	NO	51	50,0
ESCALA RIFLE	NO IRA	74	72,5
	RIFLE R	13	12,7
	RIFLE I	14	13,7
	RIFLE F	1	1,0
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA PREVIA	SI	10	9,8
	NO	92	90,2
EXITUS	SI	1	1,0
	NO	101	99,0

La **tabla 2** representa los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas: mínimo, máximo, media y desviación estándar.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de variables cuantitativas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	16	83	66,86	12,25
CREATININA BASAL	0,53	3,86	1,04	0,48
TIEMPO DE PERFUSIÓN	41	303	133,02	48,13
TIEMPO DE ISQUEMIA	25	230	90,00	39,07
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	30	121,6	72,91	15,97

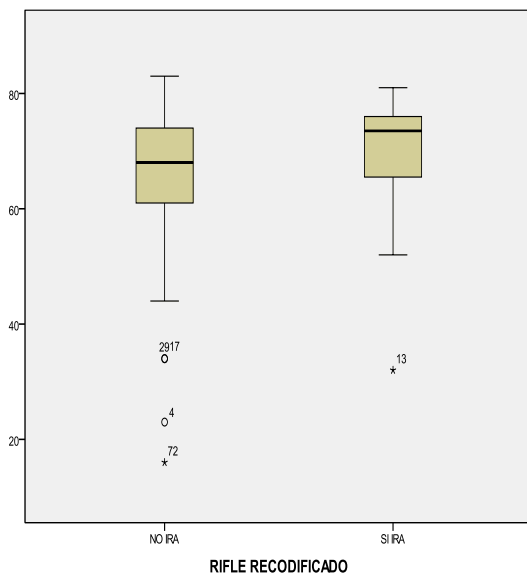
4. RESULTADOS

LACTATO	5	59	19,53	10,61
CISTATINA – C	0,42	2,54	0,92	0,35
ESTANCIA EN UCI	1	115	5,74	14,72
CREATININA MÁXIMA	0,62	5,85	1,43	0,90

Posterior al análisis univariado y descripción de las diferentes variables realizamos pruebas de normalidad para comprobar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal y cuyo resultado será expuesto a continuación:

Como nota muy importante: en este momento reagrupamos a los pacientes clasificados según el RIFLE (RIFLE 0: no desarrollaron IRA; RIFLE 1: riesgo (R); RIFLE 2: daño (I); RIFLE 3: fallo (F)) en dos únicas categorías (RIFLE 1: no IRA; RIFLE 2: si IRA), llamándose la nueva variable RIFLE RECODIFICADO.

Figura 1. Edad en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.

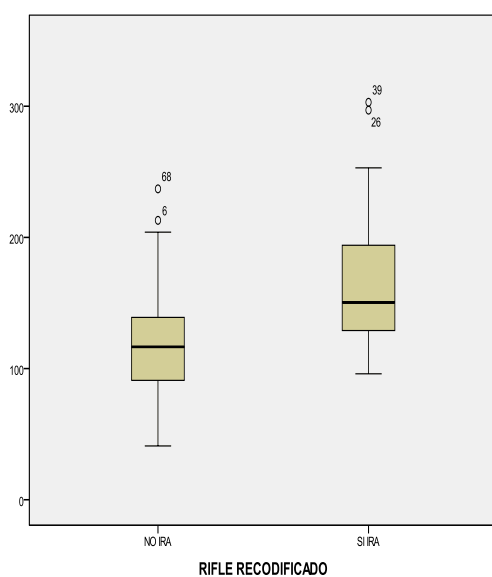


La edad media entre la cohorte de pacientes con IRA fue de 69,50 años, superior a la media de edad de los pacientes que no sufrieron IRA siendo ésta de 65,86 años.

Gráficamente cabría resaltar una mayor dispersión de los datos entre los pacientes que no hicieron IRA.

Haciendo referencia a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos decir que la edad no sigue una distribución normal en ambos grupos (p – valor de 0,000 en pacientes NO IRA y p – valor de 0,006 en pacientes SI IRA) aceptando un nivel de significación estadística del 5%. Se concluye así que la edad de los pacientes sin IRA y con IRA requieren una comparación mediante pruebas no paramétricas (dos muestras independientes: Mann – Whitney).

Figura 2. Tiempo de perfusión (min) en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.

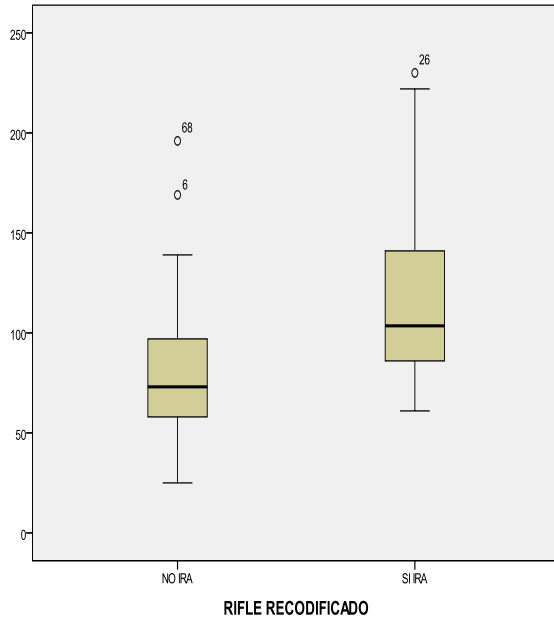


El tiempo medio de perfusión es de 167,39 min en los pacientes con IRA. Los pacientes que no la padecieron presentaron un tiempo medio de perfusión de 120,01min.

En el diagrama de cajas observamos que no existen a penas diferencias importantes respecto a la dispersión de los resultados entre ambos grupos de pacientes.

Al realizar las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos decir que el tiempo de perfusión sigue una distribución normal en los pacientes NO IRA (su p – valor fue de 0,080) mientras que el tiempo de perfusión en los pacientes con IRA no sigue una distribución normal (p – valor = 0,029) aceptando un nivel de significación estadística del 5%. Se concluye por tanto que la comparación del tiempo de perfusión de los pacientes sin IRA y con IRA debe realizarse a través de pruebas no paramétricas (dos muestras independientes: Mann - Whitney).

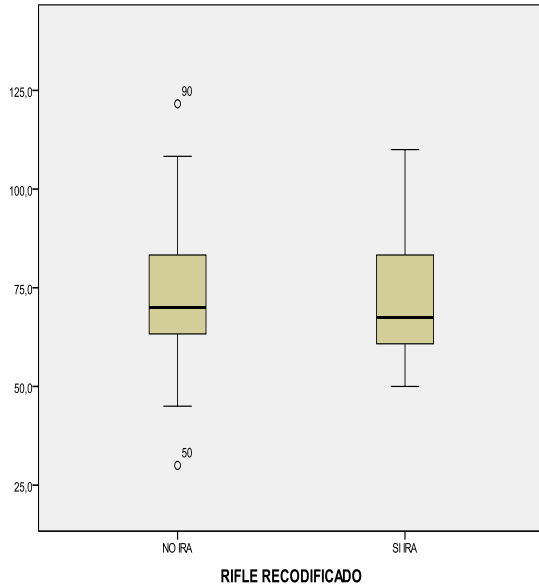
Figura 3. Tiempo de isquemia (min) en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.



El tiempo medio de isquemia fue muy superior (116,96 min) en los pacientes que sufrieron IRA respecto a los que no presentaron IRA (79,80 min).

En cuanto a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos establecer que el tiempo de isquemia sigue una distribución normal (p – valor = 0,079) en pacientes NO IRA mientras que los pacientes SI IRA (p – valor = 0,023) no siguen una distribución normal aceptando un nivel de significación estadística del 5%. Se concluye así un tratamiento de los resultados a través de pruebas no paramétricas (dos muestras independientes: Mann – Whitney).

Figura 4. Presión arterial media (mmHg) en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.

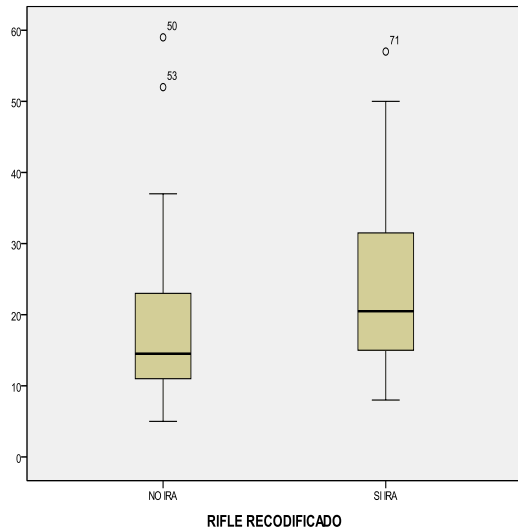


En este caso, no existen diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Los pacientes con IRA presentaron una PAM de 73,197 mmHg y en los pacientes SI IRA fue de 72,168 mmHg.

Gráficamente no observamos dispersión de los resultados obtenidos.

Con las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos establecer que la presión arterial media no sigue una distribución normal (p – valor = 0,044) en pacientes NO IRA mientras que en pacientes SI IRA siguen una distribución normal (p – valor = 0,145) aceptando un nivel de significación estadística del 5%. Se concluye así una comparación de los resultados mediante pruebas no paramétricas (dos muestras independientes: Mann – Whitney).

Figura 5. Niveles de lactato en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.

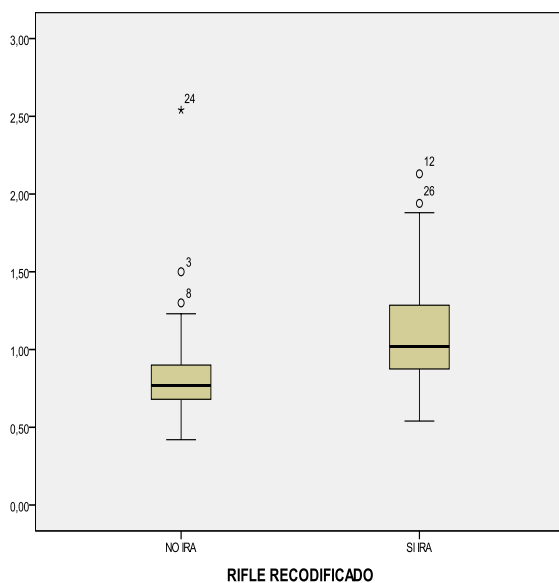


Los valores medios de lactato fueron de 24,71 en pacientes SI IRA, superiores significativamente respecto a los pacientes NO IRA (17,57).

Gráficamente observamos mayor dispersión de los datos en los pacientes SI IRA.

En cuanto a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos decir que el lactato no sigue una distribución normal (p – valor = 0,000) en pacientes NO IRA. En paciente SI IRA, su p – valor es de 0,072, aceptando así la normalidad con un nivel de significación estadística del 5%. En este caso requerimos igualmente un contraste de comparación con datos no normales (Pruebas no paramétricas: Mann – Whitney).

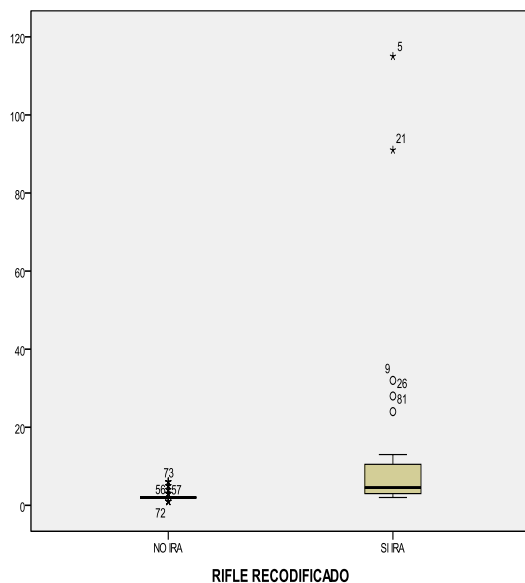
Figura 6. Niveles de Cistatina – c en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda



En cuanto a los valores de Cistatina – c, variable de máximo interés, se observó valores medios de cistatina – c superiores en el caso de pacientes con IRA (1,1579 mg/L) respecto a los que no padecieron IRA (0,8262 mg/L). Si es, que la dispersión de los datos obtenidos es superior en los pacientes con IRA, dato observado gráficamente.

En cuanto a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos decir que la cistatina - c no sigue una distribución normal en ninguno de los dos grupos presentes (p – valor = 0,000 en pacientes NO IRA y p – valor de 0,004 en pacientes SI IRA) aceptando un nivel de significación estadística del 5%. La comparación entre grupos se realizará mediante pruebas no paramétricas (dos muestras independientes: Mann – Whitney).

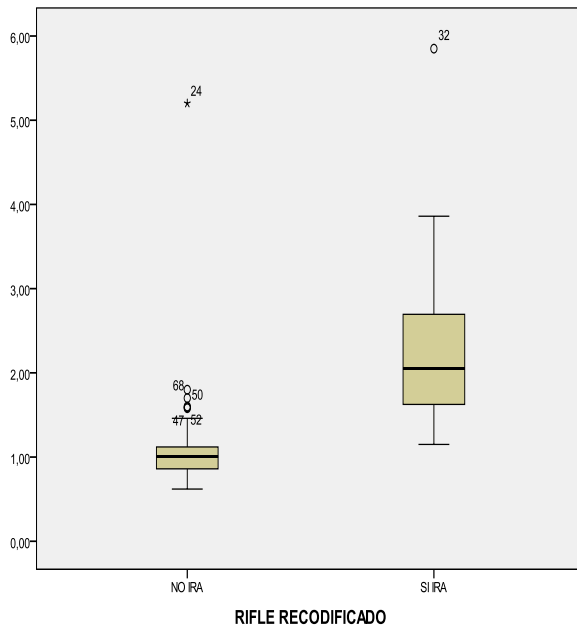
Figura 7. Estancia en UCI en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.



La media de estancia en UCI fue muy superior (14,57 días) entre los pacientes que sufrieron IRA respecto a los que no la tuvieron (2,39 días). Asimismo la dispersión de los datos obtenidos es bastante mayor en los pacientes SI IRA como observamos en la figura 7 con una amplitud intercuartil de 8 (siendo en los pacientes NO IRA de 0).

En cuanto a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos establecer que los días de estancia en UCI no siguen una distribución normal en ninguno de los dos grupos (p – valor = 0,000 en pacientes NO IRA y p – valor = 0,000 en pacientes SI IRA). Realizaremos por tanto y de forma similar a los casos anteriores un contraste no paramétrico para datos no normales (Mann – Whitney).

Figura 8. Niveles de creatinina máxima en función de la presencia o no de insuficiencia renal aguda.



Finalmente destacaremos valores bastante superiores de creatinina máxima en los pacientes con IRA. La dispersión de los datos igualmente en este grupo de pacientes es superior.

En cuanto a las pruebas de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos decir que la creatinina máxima no sigue una distribución normal en ninguno de los dos grupos establecidos (p – valor = 0,000 en pacientes NO IRA y p – valor = 0,014 en pacientes SI IRA). El análisis bivariado será igual que en el resto de las variables cuantitativas.

De tal manera y como resultado de lo expuesto, se procedió hacer el análisis bivariado de las diferentes variables.

La comparación entre grupos se realizó, para las variables cuantitativas las correspondientes pruebas no paramétricas (Mann – Whitney) ya que como hemos ido observando no se adaptaban a la normalidad.

La **tabla 3** muestra la significación estadística de cada una de las variables cuantitativas obtenidas por la prueba de Mann – Whitney:

Tabla 3. Prueba de Mann – Whitney (variables cuantitativas).

VARIABLE CUANTITATIVA	SIG.ASINTÓT (BILATERAL)
Edad	0,104
Tiempo de perfusión	0,000
Tiempo de isquemia	0,000
Presión arterial media	0,696
Lactato	0,002
Cistatina - C	0,000
Estancia en uci	0,000
Creatinina máxima	0,000

Las variables cuantitativas que han presentado una significación estadística han sido remarcadas en gris.

Posteriormente para las variables cualitativas se realizaron las correspondientes tablas de contingencia y coeficiente de chi – cuadrado remarcándose en gris las que resultaron estadísticamente significativas considerando un nivel de significación estadística del 5% ($p - \text{valor} \leq 0,05$).

Tabla 4. Prueba de Chi – cuadrado (variables cualitativas).

	VALOR CHI - CUADRADO DE PEARSON	SIG.ASINTÓTICA (BILATERAL)
Sexo	2,480	0,115
Comorbilidades	6,629	0,157
Tipo de cirugía	21,469	0,000

4. RESULTADOS

P. ionotrópicos	1,989	0,158
P. vasopresores	15,382	0,000
Horas de ventilación mecánica	24,446	0,000
Técnicas de reemplazo renal	9,996	0,002
Complicaciones	33,278	0,000
Insuficiencia renal crónica	2,831	0,092
Exitus	2,669	0,102

Una vez realizado este análisis se elaboró un modelo de regresión logística cuya variable dependiente dicotómica fue la presencia o no de insuficiencia renal en nuestros pacientes. Como variables independientes para corregir el efecto confusor y cuantificar el peso de cada variable implicada en el resultado final se introdujo a través de la estrategia “ENTER” aquellas que resultaron significativas en el análisis bivariante y las que tenían interés epidemiológico, prestando especial atención a la cistatina –c , objeto del presente estudio.

Tras la realización de los diferentes modelos de regresión logística posibles, se llegó a la conclusión que un modelo que sólo incluiría la cistatina – c, el lactato ó la cistatina - c y el tiempo de isquemia predecirían de forma significativa y precoz la aparición de insuficiencia renal aguda en pacientes de cirugía cardíaca circulación extracorpórea.

Para predecir si estos tres modelos generados eran buenos predictores de la aparición de IRA se hizo un análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus correspondientes curvas ROC.

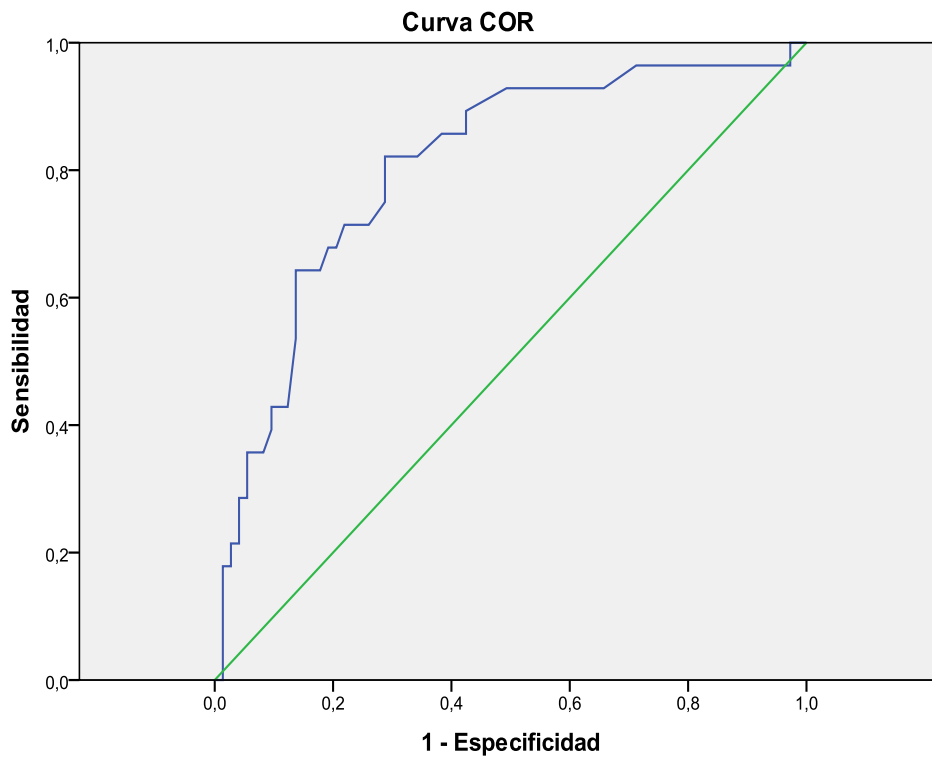
CISTATINA - C

Tabla 5. Modelo de Cistatina – c. Nivel de significación estadística.

Observado			Pronosticado		
			RIFLE RECODIFICADO		Porcentaje correcto
			NO IRA	SI IRA	
Paso 1	RIFLE RECODIFICADO	NO IRA	70	3	95,9
		SI IRA	20	8	28,6
	Porcentaje global				77,2

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	CISTATINA	3,004	,877	11,743	1	,001	20,165
	Constante	-3,800	,859	19,590	1	,000	,022

Figura 9. Curva ROC de Cistatina – c.



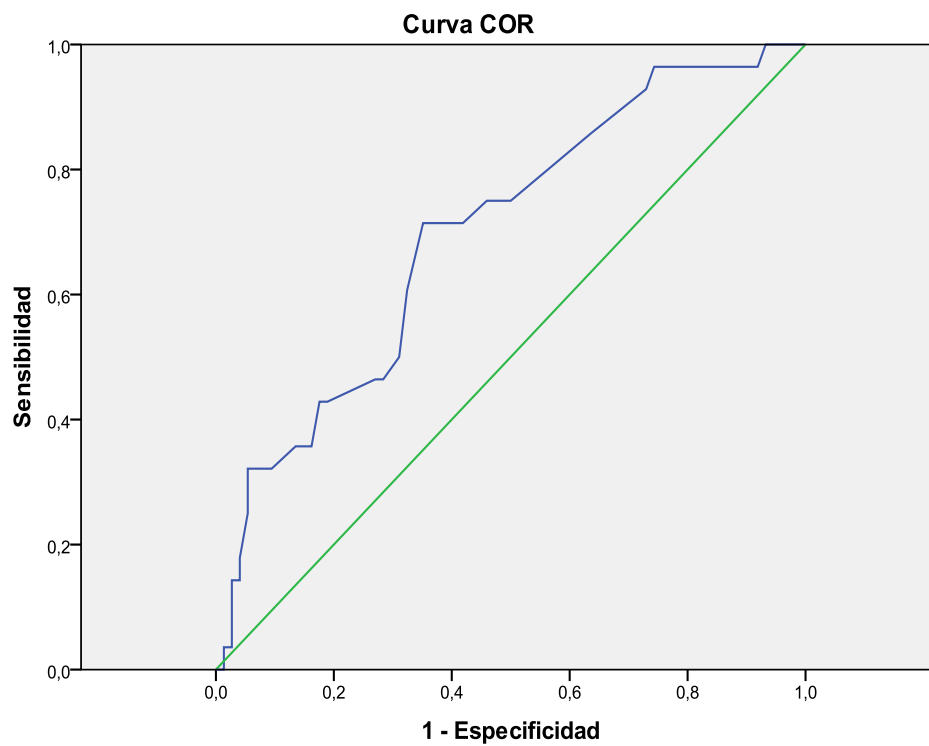
LACTATO

Tabla 6. Modelo de Lactato. Nivel de significación estadística.

Observado			Pronosticado		
			RIFLE RECODIFICADO		Porcentaje correcto
			NO IRA	SI IRA	
Paso 1	RIFLE RECODIFICADO	NO IRA	71	3	95,9
		SI IRA	24	4	14,3
	Porcentaje global				73,5

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	LACTATO	,061	,022	7,716	1	,005	1,063
	Constante	-2,239	,522	18,363	1	,000	,107

Figura 10. Curva ROC de Lactato.



TIEMPO DE ISQUEMIA / CISTATINA – C

Tabla 7. Modelo T. Isquemia /Cistatina – c. Nivel de significación estadística.

Observado			Pronosticado		
			RIFLE RECODIFICADO		Porcentaje correcto
			NO IRA	SI IRA	
Paso 1	RIFLE RECODIFICADO	NO IRA	67	6	91,8
		SI IRA	19	9	32,1
Porcentaje global					75,2

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	ISQUEMIA	,022	,008	8,097	1	,004	1,023
	CISTATINA	2,209	,875	6,378	1	,012	9,110
	Constante	-5,196	1,075	23,352	1	,000	,006

Figura 11. Curva ROC de Tiempo de isquemia / Cistatina – c.

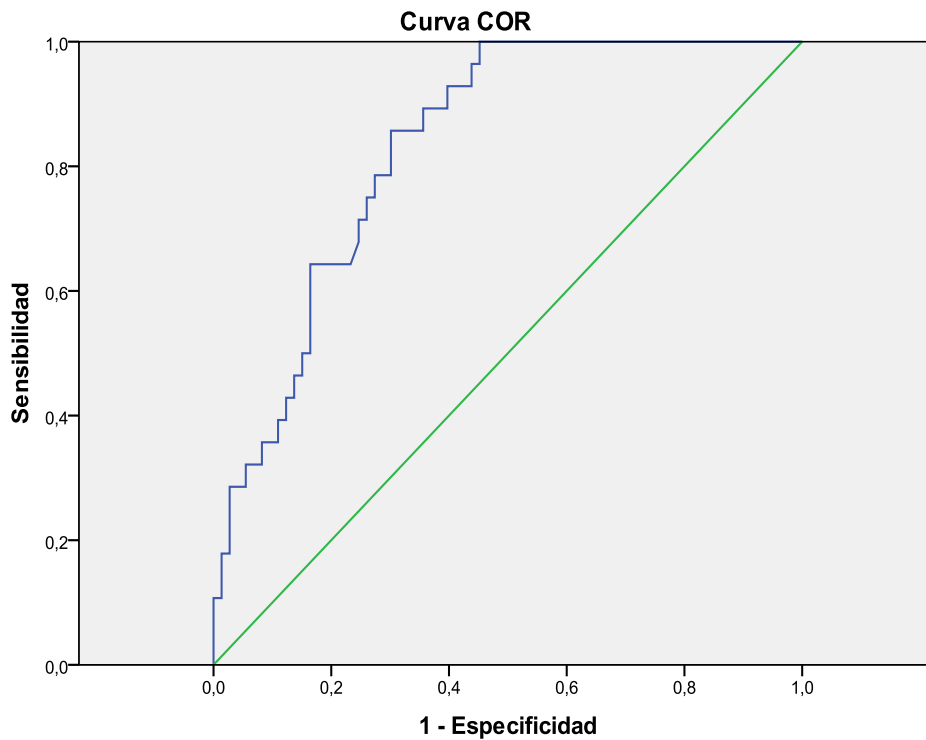


Tabla 8. Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN y AUC de cada uno de los tres modelos generados.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUC
Cistatina - c	28,6	95,9	72,7	77,7	0,806
Lactato	14,3	95,9	57,1	74,7	0,698
Cistatina – c / Tiempo de isquemia	32,1	91,8	60,0	78,0	0,832

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente tras la cirugía cardiovascular, con una incidencia comunicada variable, que depende tanto de la definición de FRA utilizada como de la población estudiada, pero que en la mayoría de las estimaciones se acerca al 30%. El FRA prolonga la estancia hospitalaria y aumenta el riesgo de mortalidad entre tres y nueve veces en función de la gravedad del mismo. Se ha demostrado que incluso pequeños aumentos de la creatinina empeoran el pronóstico de estos pacientes. Los mecanismos que contribuyen al fracaso renal incluyen toxinas exógenas y endógenas, factores metabólicos, isquemia y reperfusión, activación neurohumoral, inflamación y estrés oxidativo. El diagnóstico del FRA se basa en la detección del aumento de la creatinina sérica, que es tardío y no refleja bien el filtrado glomerular en el paciente agudo. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que, aunque el FRA se puede prevenir o tratar con distintas intervenciones, éstas deben iniciarse precozmente tras la lesión renal. La falta de eficacia de estas intervenciones en los ensayos clínicos con humanos se ha atribuido al retraso significativo en el diagnóstico del FRA. Por tanto, está claro que el tratamiento del FRA, para ser eficaz, debería ser precoz (95).

De esta forma, el objetivo de este estudio fue determinar si la Cistatina – c podría ser un buen marcador de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca circulación extracorpórea. Se elaboraron diferentes modelos con las distintas variables recogidas pudiendo resultar significativas en la predicción de la misma.

La identificación de pacientes que tienen alto riesgo de presentar IRA, permite analizar mejor el comportamiento clínico y ofrece la opción de adoptar nuevas medidas preventivas al igual que instaurar tratamientos específicos y tempranos para este grupo de pacientes.

De forma objetiva y exhaustiva, nuestro estudio presentó una proporción de hombres (62,7%) operados de cirugía cardíaca superior al de mujeres (37,3%) (Edad media: $66,86 \pm 12,25$)

FJ. Lavilla publicó un registro sobre FRA en un Centro Hospitalario de Navarra que la edad media de estos pacientes operados de cirugía cardíaca fue de 60 años siendo varones el 71.2%. La IRA aparece con más frecuencia en el sexo masculino con una relación de 2:1. Se piensa que existe algún factor vascular, ligado al sexo y/o una mayor afectación de las luces arteriales y capilares en los varones, que los condiciona a una peor respuesta de los mecanismos adaptativos renales ante las agresiones.

Y sin duda la cirugía de recambio valvular mitral / aórtico (52,9%) fue la más realizada entre la cohorte de pacientes. Cabe resaltar este dato, pues según la bibliografía, el CABG ó bypass es la cirugía cardíaca más comúnmente realizada.

Prácticamente todos ellos precisaron de la necesidad de agentes inotrópicos (95,1%, dobutamina) y en menores situaciones se requirió establecer agentes vasopresores (34,3%, noradrenalina), dato que resultó posteriormente significativo en el análisis bivariado; los pacientes que habían requerido noradrenalina intra y posoperatoria, posteriormente sufrieron complicaciones como fracaso renal agudo.

L. H Atehortúa et. al ponen de manifiesto como en cirugía cardíaca se reporta el empleo de vasopresores en un 40% y de inotrópicos hasta en un 20% de los pacientes. El soporte inotrópico positivo o cardiotónico se puede requerir ya sea, desde el preoperatorio, en el transoperatorio para revertir el aturdimiento miocárdico y facilitar la liberación de la circulación extracorpórea (CEC) o durante el postoperatorio para el tratamiento del síndrome de bajo gasto, todo con el fin de mejorar la función de bomba. Dentro de las posibles causas de dificultad en la liberación de la CEC están la función ventricular izquierda preoperatoria disminuida < 35%, tiempo del bypass cardiopulmonar prolongado (principalmente si es > 120 minutos) y el aturdimiento miocárdico. En el posoperatorio de cirugía cardíaca, la fracción de eyección presenta mejoría una hora después del bypass cardiopulmonar, un deterioro máximo en 4-5 horas y una recuperación paulatina a las 24 horas. Esto se explica por el aturdimiento miocárdico, reflejo de una disfunción ventricular transitoria, la cual puede progresar a un síndrome de bajo gasto. El síndrome de bajo gasto tiene una prevalencia del 10%, con una mortalidad del 17%. Su fisiopatología se basa en la lesión de isquemia reperfusión por el pinzamiento aórtico que produce una disfunción ventricular transitoria debida a la producción de radicales libres, depleción de fosfatos de alta energía, sobrecarga intracelular de calcio, estimulación de la apoptosis celular, liberación de citocinas proinflamatorias que son depresoras miocárdicas directas, alteraciones de la microcirculación coronaria y pérdida de miofilamentos, lo que hace necesario el empleo de agentes inotrópicos positivos (96).

Muy importante destacar, que sólo un 12,7% de los pacientes estuvieron más de 24 horas conectados a ventilación mecánica, dato relevante y altamente asociado a las complicaciones ya que aunque hemos podido observar que un 50% hizo complicación y la otra mitad no, la gran mayoría de éstas fueron transitorias y se resolvieron sin incidencias.

De todas ellas, nuestro centro de atención es el fracaso o insuficiencia renal aguda.

De todos los pacientes, 74 (72,5%) no presentó insuficiencia renal aguda en el posoperatorio de la cirugía cardíaca mientras que el resto, 28 pacientes (27,4%) sufrieron fracaso renal agudo, dato que se asemeja a lo establecido en la bibliografía. Según la clasificación RIFLE, 13 (12,7%) fueron RIFLE R, 14 (13,7%) RIFLE I y 1 (1%) RIFLE F. Nuestro estudio no excluyó a los pacientes con insuficiencia renal crónica preoperatoria. El porcentaje de los mismos no llegaba al 10% y un empeoramiento de su función renal en el posoperatorio se establecía como una reagudización de su insuficiencia renal.

J.G. Vargas et al. ponían de manifiesto que el requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) después de una cirugía cardiovascular oscila entre 0.33 y 9.5% **(88)**.

En nuestro estudio, la necesidad de técnicas de reemplazo renal en pacientes con FRA fue del 5,9%, dato que resultó estadísticamente significativo en el análisis bivariado.

Sólo un 1% de nuestros pacientes murió y no fue la insuficiencia renal la causa primordial de la misma; éste paciente presentaba comorbilidades y consecuencias perioperatorias importantísimas.

Según M.A. Montes et al. la mortalidad en pacientes con cirugía cardíaca aumenta exponencialmente en quien desarrolla insuficiencia renal aguda (IRA) en el periodo postoperatorio temprano, con una mortalidad mayor del 60% **(85)**, algo que no ocurría en nuestro estudio.

De las diferentes variables incluidas en el estudio, existen diferencias significativas importantes entre el grupo de pacientes sin fracaso renal agudo y los pacientes que si sufrieron fracaso renal agudo.

En los pacientes con fracaso renal agudo se observaron mayores tiempos de perfusión y de isquemia durante la circulación extracorpórea. Además se presentaron niveles elevados de lactato en estos pacientes probablemente porque la combinación de bajo flujo sanguíneo y la alta demanda metabólica hicieron que la médula se volviera muy susceptible a la hipoxia tisular, fenómeno que se caracteriza primordialmente por una hiperlactacidemia (trastornos en el equilibrio ácido – base).

Otro dato estadísticamente significativo y que ya se comentó son los días de estancia en U.C.I, superior en los pacientes que sufrieron fracaso renal agudo ($14,57 \pm 26,36$ días). Así lo muestra un estudio realizado en Pittsburgh, donde la estancia hospitalaria en los pacientes sin fracaso renal agudo fue de 6 días, comparado con 8 días en los pacientes con criterios RIFLE R, 10 días para RIFLE I y 16 días para los pacientes clasificados como RIFLE F.

Al mismo tiempo se encontraron niveles elevados de creatinina en el posoperatorio de pacientes con insuficiencia renal aguda.

Es difícil realizar una intervención temprana que anticipe la disfunción renal en el periodo postquirúrgico debido a que el uso de marcadores de falla renal aguda puede retrasar el diagnóstico. En la práctica clínica las concentraciones de creatinina sérica son medidas para determinar la función renal; sin embargo, no se incrementa hasta que la filtración glomerular ha disminuido en 50%, resultando en un retraso en la detección temprana de IRA; además los niveles de creatinina están influenciados por factores como son la edad, el sexo, la raza, la masa muscular, la dieta, cambios en la secreción tubular e interacción de varios fármacos (69).

De esta manera quisimos estudiar la Cistatina – c obteniendo una significación estadística de nuestro marcador de interés del 0,000. Encontramos niveles elevados de Cistatina – c (media: $1,16 \pm 0,41$ mg/L) en el posoperatorio inmediato (>1h) en pacientes que sufrieron fracaso renal agudo.

Las diferentes comorbilidades que valoramos en nuestro estudio (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y fumador) así como la presencia de insuficiencia renal crónica previa no resultaron ser significativas en la presencia o no de fracaso renal agudo sabiendo que numerosos estudios reportan que estos factores comórbidos son causa de daño renal y cardiaco que complican el procedimiento de cirugía cardiovascular.

Mitchel. H menciona varios factores predictivos de desarrollar una IRA con requerimiento de hemodiálisis como son: la función ventricular izquierda deprimida, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica, la utilización preoperatorio de balón de contrapulsación aortica, la EPOC, la cirugía de emergencia, dándole mayor importancia a la creatinina preoperatorio elevada; plantea que del 10 al 20% de los pacientes con una creatinina preoperatorio entre 2.0 y 4.0 mg/dl tuvieron una agudización de la insuficiencia renal con tratamiento depurador; así, como los que presentaron una creatinina preoperatorio de 4.0 mg/ dl ó más tuvieron requerimiento de hemodiálisis de un 25 a un 28% (97). De igual manera Di Mauro demostró en sus estudios que los pacientes con función renal preoperatorio anormal tuvieron una incidencia de IRA mayor tanto con utilización de circulación extracorpórea (16.3%) o sin ella (12.5%) que aquellos que fueron a la cirugía con una función renal normal, con circulación extracorpórea (7.9%) y sin circulación extracorpórea (2.9%) (98).

Probablemente que la presencia de alguna de estas comorbilidades no tuviera un peso significativo en la aparición de fracaso renal agudo pudo ser porque el análisis no se realizó con cada una de ellas por separado sino que se evaluó agrupándolas según el número de éstas que presentaba cada paciente.

Igualmente, según la evolución, en nuestro estudio, los pacientes con IRC previa, sufrieron una reagudización de la misma. El hecho de que estadísticamente, ésta variable no fuera significativa, pudo ser porque el porcentaje de éstos pacientes que formaban parte de nuestro estudio era pequeño para poder obtener conclusiones determinantes.

Finalmente tras el análisis de regresión logística binaria, y utilizando cada una de las variables cualitativas y cuantitativas que resultaron significativas en el análisis bivariado, sólo el lactato, la Cistatina – c ó la Cistatina – c / Tiempo de isquemia resultaron buenos predictores precoces de fracaso renal agudo en el posoperatorio inmediato de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

El modelo generado para el lactato obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,689 con un p – valor de 0,005.

Existen gran cantidad de estudios que concluyen que el ácido láctico es considerado como un indicador temprano de supervivencia y/o mortalidad en pacientes que necesitan procedimientos quirúrgicos cardiovasculares pero después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva no existía documentación que pusiera de manifiesto el lactado como marcador precoz de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Otro modelo que resultó estadísticamente significativo fue la combinación de la Cistatina – c y el tiempo de isquemia. Presentaron un área bajo la curva (AUC) de 0,832 y un p – valor de 0,004 para el tiempo de isquemia y de 0,012 para la Cistatina – c.

Ambos conjuntamente fueron capaces de predecir de forma precoz la aparición de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca. Estos pacientes presentaron mayores tiempos de isquemia y valores de Cistatina – c respecto a los que no sufrieron fracaso renal agudo.

Y finalmente y el dato buscado que daba título a nuestro estudio fue la significación estadística de la Cistatina – c como marcador precoz de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Elegimos como única determinación, la cuantificación de Cistatina – c en el posoperatorio inmediato (<1h después de la cirugía) tras la llegada a UCI probablemente porque la obtención de la misma era fácil. Las intervenciones quirúrgicas se realizaban a las 9 horas en la que los pacientes solían tener su entrada en UCI aproximadamente a las 14 horas y otra intervención a las 15 horas con su llegada a UCI sobre las 20 horas. Con esta información quiero que comunicar que otra de mis posibilidades fue extraer la muestra a las 12 horas de la finalización de la intervención quirúrgica pero en el caso de los pacientes que llegaban a las 14 horas se les debía recoger a las 2 de la mañana y las que llegaban a las 20 horas se le recogería a las 8 o 9

horas de la mañana del día siguiente, horarios que no coincidían con las tomas habituales de las muestras de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos dificultando y probablemente llevando al olvido de la extracción de gran cantidad de muestras.

Además tras la revisión bibliográfica, no existían publicaciones que determinaran la Cistina – c como marcador de fracaso renal agudo en posoperatorio inmediato (< 1h) de cirugía cardíaca.

Si es así, que hoy en día existen gran cantidad de estudios en fase de desarrollar o encontrar biomarcadores que predizcan de forma precoz la aparición de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca. Éstos marcadores son medidos a los 12 – 24 horas posteriores a la cirugía cardíaca tras su llegada a UCI.

I. Torregrosa et al. publicaron un artículo reciente sobre Biomarcadores de FRA en pacientes cardíacos agudos.

En este trabajo se ha evaluado la utilidad de NGAL e IL-18 en orina y cistatina-C en suero para la detección precoz (a las 12 horas de la intervención) del FRA en una población de pacientes ingresados de forma urgente en una unidad de cuidados intensivos por síndrome coronario agudo o fallo cardíaco y sometidos a cirugía cardíaca o angiografía coronaria con o sin angioplastia o implantación de endoprótesis obteniéndose los siguientes resultados: uNGAL es útil para la detección precoz del FRA con un AUC de 0,881. Cistatina en suero e IL-18 en orina también ofrecen un buen rendimiento (AUC 0,774 y 0,722, respectivamente), aunque inferior (95).

Si bien es escasa la bibliografía publicada. Hasta el momento la Cistatina – c ha sido un marcador altamente estudiado y utilizado para la evolución de pacientes con insuficiencia renal crónica.

Como opinión final y autora de este estudio, si la cohorte de pacientes hubiera sido más amplia y la obtención de un mayor número de pacientes con fracaso renal agudo según la clasificación RIFLE, RIFLE I Y RIFLE F, la Cistatina – c hubiera perdido significación estadística ya que nosotros agrupamos a los pacientes, en pacientes sin IRA (RIFLE 0) y pacientes con IRA (RIFLE R, I, F). Existían un porcentaje de pacientes clasificados como RIFLE I y RIFLE F que obtuvieron valores normales de Cistatina – c. Con esto queremos decir, que la detección tan temprana de Cistatina – c perdía a aquellos a pacientes que sufrían un importante daño renal posterior y que probablemente los valores elevados de Cistatina – c en suero en pacientes con fracaso renal agudo RIFLE R (riesgo), eran pacientes que presentaban mayor riesgo previo a la cirugía cardíaca de sufrir un fallo renal agudo, bien por causas no evaluables en este estudio, y en entre las que pudiéramos nombrar como antecedentes de disfunción tiroidea, EPOC, diabetes mellitus...reportados por diversos estudios.

Aún así los resultados de esta prueba en nuestro estudio son alentadores por la importancia de identificar tempranamente la IRA y en especial poder implementar medidas correctivas respecto a los resultados que obteníamos con la utilización de la creatinina sérica, marcador tardío de fracaso renal agudo clasificando a los pacientes según el RIFLE.

6. CONCLUSIONES:

1. El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente tras la cirugía cardiovascular. Prolonga la estancia hospitalaria y se puede prevenir o tratar con distintas intervenciones, pero éstas deben iniciarse precozmente tras la lesión renal.
2. Los pacientes que sufrieron fracaso renal agudo, clasificados según el Sistema RIFLE (RIFLE R, I, F) obtuvieron niveles elevados, superiores al rango de referencia, de Cistatina – c en el posoperatorio inmediato de la cirugía respecto a los pacientes que no sufrieron fracaso renal.
3. La creatinina plasmática elevó sus niveles en sangre del paciente una vez que el daño renal estaba instaurado. Es por tanto un marcador tardío de fracaso renal agudo influenciado por múltiples factores que pueden afectar a su determinación.
4. En este estudio no se evaluaron otras comorbilidades que el paciente pudiera presentar. La Cistatina – c es una sustancia endógena involucrada en múltiples mecanismos y su elevación en diversos pacientes que no sufrieron fracaso renal agudo pudiera ser por la presencia de otras patologías que el paciente presentara de forma anterior a la intervención quirúrgica.
5. Si podemos concluir que la Cistatina – c es marcador precoz de fracaso renal agudo en pacientes operados de cirugía cardíaca tras circulación extracorpórea permitiendo la prevención del daño renal antes de que éste se instaure de forma que sea difícil su reversión requiriendo técnicas de reemplazo renal ó evitando la mortalidad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844-61
2. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306: 481-83
3. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM on behalf of the Scottish Renal Registry. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *Q J Med* 2002; 95: 579-83
4. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 786-90.
5. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-12.
6. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135- 42
7. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Towned J, Smith W, MacLeod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292- 98.
8. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcomes, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24 (2): 192-98.
9. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Tácala J, Sprug C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-21
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-18.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. Joannidis M, Metnitz P. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005; 239-249.
12. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 1990; 74: 83-104
13. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Call JR, Druml W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2051-58.
14. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811-18.
15. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*. 2008; 36(4 Suppl): S146-51.
16. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent asociation between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.
17. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardio thorac Vasc Anesth* 2004; 18: 442-5.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, and the ADQI Workgroup. Acute Renal Failure, definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of the Acute Diálisis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Med* 2004; 8: R204-R212.
19. Metha RL, Chertow GM. Acute renal failure definition and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-2187.
20. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Rusell J, El Nahas M. The outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; Vol 46, (6): 1038-048.
21. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

22. Kellum JA. Defining and classifying AKI: one set of criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1471-147
23. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute Renal Failure after Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-6.
24. Hoste EAJ, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34 (7): 2016-2017.
25. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assesment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (7): 1913-1917.
26. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus D, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care Med* 2006; 10 (3) R 73 doi:10.1186/cc4915.
27. Bagshaw SM, George C, Dinu, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203–1210.
28. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35 (8):1837-43.
29. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007; 33: 409–413.
30. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354-60.
31. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: a report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2007; 11: R31 doi: 10.1186/cc5713.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

32. Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Jesús Fernando Castro Padilla. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XXIII, Núm. 4 / Oct. - Dic. 2009 pp 241-244.
33. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008; 36 (1): 296-327.
34. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. Annu Rev Med 1988; 39: 465-490.
35. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28: 830-836.
36. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 2005; 365: 417-430
37. Star RA. Treatment of acute renal failure. Kidney Int 1998; 54: 1817-1831.
38. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 481-490.
39. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of function renal: new insights into old concepts. Clin Chem 1992; 38: 1933-1053.
40. Abrahamsom M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulsvack M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatine C gene. Biochem J 1990; 268: 287-294.
41. Abrahamsom M, Barret AJ, Salveson G, Grubb A. Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine. J Biol Chem 1986; 261: 11282-11289.
42. Chew JSC, Saleem M, Florkowsky CM, George PM. Cystatin C: a paradigm of evidence based laboratory medicine. Clin Biochem 2008; 29: 47-62.
43. Van Rossum LK, Zietse R, Vulto AG, de Rijke YB. Renal extraction of cystatin C vs 125Iiothamylate in hypertensive patients. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1253-6.
44. Ix JH. Utility of cystatin C measurement - reabsorption or secretion? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3614.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

45. Grubb A, Lofberg H. Human γ -trace, a basic microprotein: Amino acid sequence and presence in the adenohipophysis. *Proc NatL Acad Sci* 1982; 79: 3024-3027.
46. Cecília Martínez-Brú. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. *Ed Cont Lab Clín* 2006; 9: 36-41.
47. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altamann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25 (11): 2004-9.
48. Brguljan PM, Cimerman N. Human cystatin C. *Turk J Biochem* 2007; 32 (3): 95-103.
49. Randers E, Krue S, Erlandsen EI, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999 ; 45:1856-58.
50. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C. Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102
51. Jung K, Jaumg M. Cystatin: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 1995; 70: 370-371
52. Keevil BG, Kilpatric ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assesment of glomerular filtration rate. *Clin chem* 1998; 44: 1535-39
53. Gowans E, Fraser CG. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinina clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 259-63
54. Risch L, Blumberg A, Huber A. A rapid and accurate assesment of glomerular filtration rate in patients with renal transplant using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-96
55. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüßing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 56.** VandeVoorde RG, Kaltman TI, Ma Q, Kelly C, Mishra J, Dent CA, Mitsnefes MM, Devarajan P. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 404^a
- 57.** Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 9: R139-R143
- 58.** Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
- 59.** Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 Suppl 1: S20-7.
- 60.** E. Gallego, S. García de Vinuesa, F. Ahijado, J.Luño, F. Valderrabano et al. Insuficiencia renal aguda tras cirugía cardíaca. *NEFROLOGÍA*. Vol XII. Supl. 4. 1992.
- 61.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
- 62.** Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- 63.** Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
- 64.** Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinina, and predicted creatinina clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 1175 – 80.
- 65.** National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Supp 1): S1-266.
- 66.** Ley Foral 11/2002, de 6 de mayo, sobre los derechos del paciente a las voluntades anticipadas, a la información y a la documentación clínica.
- 67.** Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

68. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinina and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024-31.
69. Stefan Herget-Rosenthal, Gunter Marggraf, Johannes Husing, Frauke Goring, Frank Pietruck et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 1115–1122.
70. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 467 – 550.
71. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson L-O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004 64:25-30.
72. Mathew TH; Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Med J Aust* 2005; 183:138-41.
73. Manetti L, Pardini E, Genovesi M et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:346-9.
74. M^a Mercedes González Cueva, M^a Dolores Albaladejo Otón, M^a Soledad Parra Pallarés, Pedro Martínez Hernández. *Actualidades* 2005. Cistatina C.
75. Shlipak MG, Samak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J MED* 2005; 352: 2049 - 60
76. F. J. Cepeda, E. Fernández, A. Pobes y L. M. Baños. Utilidad de la cistatina C en el ámbito hospitalario. Comparación con los distintos métodos de valoración renal. *Nefrología*. Volumen 27. Número 2. 2007.
77. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
78. Manuel Méndez Bailón y Luis Audibert Mena. Cistatina C ¿un nuevo marcador de riesgo cardiovascular? *Med.Clin (Barc)*.2008; 130(1):13-4.
79. Guillermo Lema, Roberto Canessa, Jorge Urzúa, Roberto Jalil, Sergio Morán et al. Renal function during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 459-466.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 80.** Unidad de Patología Clínica. Laboratorios Centrales. México. Cistatina C.2008.
- 81.** Jay L. Koyner, Michael R. Bennett, Elaine M. Worcester, Qing Ma, Jai Raman et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008 October; 74(8): 1059–1069. doi:10.1038/ki.2008.341.
- 82.** José Roberto Barba Evia. Marcadores de índice de filtración glomerular: Cistatina C. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 55, Núm. 3, pp 149-156 • Julio - Septiembre, 2008.
- 83.** Ricardo Ferreira. Biomarcadores de diagnóstico y de estratificación de riesgo de la lesión renal aguda. *Intramed* 2008.
- 84.** José M. García Acuña, Eva González-Babarro, Lilian Grigorian Shamagian, Carlos Peña-Gil, Rafael Vidal Pérez et al. Cystatin C Provides More Information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(5):510-9.
- 85.** Marco Antonio Montes de Oca Sandoval, Joel Rodríguez Reyes, José Antonio Villalobos Silva, Juvenal Franco Granillo. Detección temprana de insuficiencia renal aguda después de cirugía cardíaca mediante ARF score y cistatina C. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.* Vol. XXIII, Núm. 3 / Jul.-Sep. 2009 pp 125-129.
- 86.** Marcello Laneza FELICIO, Rubens Ramos de ANDRADE, Yara Marcondes Machado CASTIGLIA, Marcos Augusto de Moraes SILVA, Pedro Thadeu Galvão VIANNA et al. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(3): 305-311.
- 87.** M.T. Tenorio, C. Galeano, N. Rodríguez, F. Liaño. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010; 3(2):16-32
- 88.** Juan Guillermo Vargas, Martha Patricia Rodríguez, Paola Karina García, Álvaro Ruiz. Prediction of onset of acute kidney injury after cardiovascular surgery at the intensive care unit of Hospital San Ignacio. *Acta Médica Colombiana* Vol. 35 N° 4 ~ Octubre-Diciembre ~ 2010.
- 89.** M. Rodríguez López y A. Roglan Piqueras. Diagnóstico precoz del fracaso renal agudo. *Med Intensiva.*2010; 34(5):291–293

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 90.** E. Massó, E. Poch. Prevención primaria y secundaria de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010; 3(2):1-15.
- 91.** Cesar Vanegas, Juan José Vanegas Ruiz, Catalina Vélez, Gustavo Zuluaga, Dennise Rios, et al. Detección temprana de falla renal aguda en pacientes con factores de riesgo en la unidad de cuidado intensivo, comparación entre cistatina C y creatinina sérica. Prueba piloto. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2011; 11(3): 182-186.
- 92.** Francisco Ortuño Andérez. Disfunción renal aguda en la sepsis grave y el shock séptico: contribución de la cistatina C al diagnóstico precoz. Tesis doctoral. Madrid 2011.
- 93.** Abel Facenda, MD.; Antolín Romero, MD.; Junior M. Lima, MD.; Cruz M. Contreras, MD.; Heilyn del Valle Montero, MD.; Manuel G. Lima Montero, MD. Effects of extracorporeal circulation on glomerular filtration in pediatric cardiovascular surgery. *Rev Colomb Cardiol* 2011; 18: 169-176.
- 94.** LIU Xiao-li, WANG Zhi-jian, YANG Qing, YU Miao, SHEN Hua et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2012; 125(6):1051-1056.
- 95.** I. Torregrosa, C. Montoliu, A. Urios, N. Elmlili, I. Juan et al. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardíaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardíaco agudos. *Nefrología* 2012; 32(1):44-52 doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Sep.10988.
- 96.** Luis Horacio Atehortúa López; Marta Inés Berrío Valencia. Inotropes in cardiac surgery. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2010.
- 97.** Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *CJASN* 2006; 1 (1): 19-32.
- 98.** Di Mauro M, Gagliardi M, Lacò AL, et al. Does off-pump coronary surgery reduce postoperative acute renal failure? The importance of preoperative renal function. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (5): 1502-1503.

8. ANEXOS

ANEXO 1. Modelo de consentimiento informado.

ANEXO 2. Hoja de recogida de datos.

ANEXO 3. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica para la realización del estudio.

ANEXO 1.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: “Monitorización del proteoma plasmático en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que desarrollan fracaso renal agudo postoperatorio. Detección e identificación de biomarcadores tempranos” y “Estudio de Cistatina-C como marcador pronóstico y diagnóstico del fracaso renal agudo sometido a Cirugía cardíaca.”

Investigadores coordinadores: María Barber Ansón y Elena Fernández Vizán.

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en dos proyectos de investigación. Este formulario le proporcionará información importante sobre estos estudios para ayudarle a decidir si desea participar. Tómese el tiempo necesario para leer esta información y haga todas las preguntas que considere al médico del estudio.

Debe saber que su participación en estos estudios es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vea afectada su atención médica o que suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

¿Por qué se lleva a cabo este proyecto de investigación?

La insuficiencia renal es una complicación relativamente frecuente tras una cirugía cardíaca. Su aparición se asocia a un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas inmediatas, más largas estancias en UCI y en el hospital, así como una mayor mortalidad.

A pesar de todas estas implicaciones, hoy en día no disponemos de ningún análisis que nos permita predecir o adelantarnos a ese deterioro de la función renal, y nos limitamos a tratarlo cuando aparece.

Una posible solución a este problema sería encontrar marcadores (proteínas o Cistatina-C) precoces que predigan ese fallo renal y nos permita prevenir dicha enfermedad.

Mediante estos estudios, queremos valorar el patrón analítico de respuesta tras la cirugía cardíaca, analizando diversos parámetros proteicos y niveles de cistatina-C en las muestras de sangre.

¿Por qué he sido seleccionado para participar?

Porque próximamente se le va a realizar una cirugía cardíaca.

¿Cuánto tiempo durarán los estudios?

La duración del proyecto prevista para la realización de las determinaciones analíticas es de aproximadamente 6 meses.

¿En qué consiste mi participación en estos estudios?

Si participa en los estudios se le extraerán muestras de sangre en las horas posteriores a la realización de la cirugía cardíaca. Serán aproximadamente 6 muestras (5 de ellas se extraen de rutina). Si lo consiente, mientras se le realicen las extracciones habituales, se obtendrá una muestra adicional para la determinación de proteínas que se empleará para este estudio. El volumen de sangre recogido en cada extracción es de 15 ml. Las muestras serán almacenadas en el centro de investigación biomédica mientras dure el estudio, y posteriormente se destruirán.

¿Cuáles son los beneficios por participar en dichos estudio?

No se prevé que Usted obtenga ningún beneficio directo. Sin embargo nos permitirá detectar e identificar determinados parámetros analíticos que nos ayuden a predecir la respuesta renal a la cirugía cardíaca.

¿Cuáles son los riesgos por participar en los estudios?

El único riesgo o molestia es el derivado de las extracciones de sangre (posibles molestias en el punto de extracción y hematomas). Estas se realizarán coincidiendo con los controles analíticos habituales.

¿Me va a costar dinero? ¿Tengo alguna compensación?

No le va a costar ningún dinero ni va a recibir ninguna compensación económica.

¿Qué ocurre si a lo largo del estudio se dispone de nueva información?

Si se dispusiera de nueva información científica que afectase a los estudios, se le informará inmediatamente. Si la nueva información resultase en un cambio sustancial en los estudios, se le solicitará autorización para la realización de investigaciones posteriores relacionadas con el actual proyecto.

¿Cómo se garantiza la confidencialidad de mis datos personales?

Toda la información que se obtenga durante ambos estudios será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Solamente los investigadores de los estudios tendrán acceso a sus datos personales. Las demás personas implicadas dispondrán de información codificada. Este sistema permite desligar la información que le identifica mediante un código de manera que su identidad no será revelada. Los resultados obtenidos pueden derivar en publicaciones en revistas científicas. Sin embargo, nunca se facilitarán los datos que permitan su identificación.

Cabe destacar que la obtención, procesado, almacenamiento y destrucción de las muestras atiende a lo especificado en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

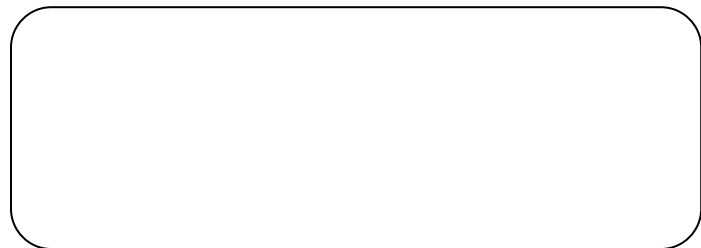
Información adicional y teléfono de contacto

Los presentes estudios han sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Navarra en Diciembre de 2012. El médico está a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación a estos estudios. Recibirá una copia de este documento de Hoja de Información al Paciente y del Consentimiento Informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador: Dra. María Barber Ansón en el teléfono 848422141.

Muchas gracias por su participación .

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “Monitorización del proteoma plasmático en pacientes con postoperatorio de cirugía cardíaca y posterior fallo renal agudo. Detección e identificación de biomarcadores tempranos” y “Estudio de Cistatina-C como marcador pronóstico y diagnóstico del fracaso renal agudo sometido a Cirugía cardíaca.”



D/Dña.....
.....

.....de.....de edad,

manifiesto que he sido informado/a de los presentes estudios y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre los estudios.
- He recibido suficiente información sobre los mismos.
- He hablado con el médico Dra. María Barber Ansón y/o la farmacéutica Elena Fernández Vizán.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme de los estudios:
 - o Cuando quiera.
 - o Sin tener que dar explicaciones.
 - o Sin que esto repercuta en mi atención médica
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, y que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.
- He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento

Firma del paciente:

Fecha:

-Declaración del médico/farmacéutico de que ha informado debidamente al paciente:

D/Dña..... Firma: Fecha

Colegiado nº

-Declaración del familiar o representante legal (si procede):

D/Dña..... Firma: Fecha:

-Revocación del consentimiento:

D/Dña..... Firma: Fecha:.....

ANEXO 2.

PACIENTE / HISTORIA CLINICA	
SEXO / EDAD	
COMORBILIDADES	
CREATININA BASAL	
TIPO DE CIRUGIA	
TIEMPO DE PERFUSIÓN	
TIEMPO DE ISQUEMIA	
GASTO CARDIACO	
PRESION ARTERIAL MEDIA	
LACTATO	
IONOTRÓPICOS (DOPAMINA, DOBUTAMINA)	
VASOPRESORES(NORADRENALINA)	
VENTILACIÓN MECÁNICA (HORAS)	
TECNICAS DE REEMPLAZO RENAL	
CISTATINA – C	
COMPLICACIONES	
EXITUS	
ESTANCIA EN U.C.I	

ANEXO 3.



16 ENE. 2013

SALIDA N.º 13

Comité Ético de Investigación Clínica
Pabellón de Docencia
Instituto, 3
31008 PAMPLONA
Teléfono: 848 42 21 95
Fax: 848 42 20 09

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. Olga Díaz de Rada Pardo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra,

CERTIFICA

Que este Comité en sesión celebrada el día 27 de diciembre de 2012, y ratificado con fecha 14 de enero de 2013, evaluó los aspectos éticos del estudio titulado: **"Estudio de la cistatina - c como marcador pronóstico y diagnóstico del fracaso renal agudo en pacientes sometidos a cirugía cardiaca"**, a realizar por **Elena Fernández Vizán**, en el Complejo Hospitalario de Navarra.
(Código interno: **EO 26/2012**).

PROCEDE emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de este Estudio Observacional.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

PRESIDENTE:	D. Javier Goñi Garde	M. Preventiva y Salud Pública
VICEPRESIDENTE:	D. Juan Erviti Lopez	Farmacología
SECRETARIA:	Dª Olga Díaz de Rada Pardo	M. Preventiva y Salud Pública
VOCALES:	D. Victor Napal Lacumbani	Farmacología
	Dª Mª Victoria González Toda	En representación de la Asociación de Consumidores Soc. Mª La Real
	Dª Idoia Gamince Inda	Sociología
	D. Gonzalo Morales Blázquez	Neurofisiología
	Dª Cristina Orovio-Arocas Ortega	Diplomada en Enfermería
	Dª Nuria Garcia Fernández	Nefrología

Lo que firmo en Pamplona, a 15 de enero de 2013.

Firmado:



Gobierno de Navarra
Departamento de Salud
Comité Ético de Investigación Clínica