



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Utilidad de los biomarcadores de daño renal NGAL,
TIMP-2 e IGFBP-7 urinarios en el diagnóstico del
Retraso en la Función Inicial del Injerto en el
post-trasplante renal inmediato**

**Dña. Silvia Soto Alarcón
2022**



Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Presentada por

Silvia Soto Alarcón

Dirigida por

Dr. D. Rubén Jara Rubio

Dr. D. José Antonio Herrero Martínez

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022

A José Antonio y Pablo

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de la colaboración y apoyo de numerosas personas a las que debo gratitud.

En primer lugar, a mis directores de tesis, al Dr Rubén Jara, por su compromiso, acertadas correcciones y, sobre todo, palabras de aliento cuando más se necesitan. Al Dr Herrero por estimularme a seguir hacia adelante.

Al Servicio de Nefrología del H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que no solo me ha formado, sino que me ha permitido desarrollar este trabajo. A su antigua jefa, la Dr Luisa Jimeno, y a todos los facultativos del servicio por su colaboración. En especial al Dr Paco Morales, en el que la inmensa calidad humana que tiene está a la par de su capacidad de trabajo, entrega y compañerismo. A Santiago Llorente, persona a la que, además de tener el placer de tenerlo como amigo, admiro por su compromiso y lealtad.

Al Servicio de Análisis Clínicos del H. Virgen de la Arrixaca. A su jefe, el Dr. Noguera, por su apoyo y soporte a la hora de poder realizar los análisis de los biomarcadores, núcleo central indispensable de este proyecto, y a Miriam Martínez-Villanueva y Paco Avilés, por su trabajo y dedicación, con el aliciente que tiene su buen trato personal y simpatía, que hace muy fácil trabajar con ellos.

A la Sección de Apoyo Estadístico (SAE), Área Científica y de Investigación (ACTI) de la Universidad de Murcia (www.um.es/web/acti). En especial a Irene Hernández por su dedicación y paciencia en el desarrollo estadístico.

A los pacientes, en particular a los que están en programa de diálisis y trasplantedos, fuente continua de aprendizaje personal y profesional.

A mi familia, a mi marido y a mi hijo, por perdonar todo el tiempo que no he disfrutado con ellos. A mi madre, hermanos, cuñados y sobrinos por su apoyo y ayuda incondicional.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DONANTE	7
2.1. DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA	7
2.2. DONANTE EN ASISTOLIA	7
2.3. DONACIÓN DE VIVO	9
2.4. DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS	9
2.5. KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) / KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI).....	11
3. DEFINICIÓN DE LOS TIEMPOS DE ISQUEMIA	13
4. RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO	15
4.1. DEFINICIÓN.....	15
4.2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO	16
4.3. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RFII	18
4.4. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO	19
4.5. RETRASO DE LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO (RFII) EN RECEPTORES DE DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS (DCE).....	30
5. BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAÑO RENAL AGUDO	33
5.1. NGAL	36
5.2. MARCADORES DE PARO DEL CICLO CELULAR IGFBP-7 Y TIMP-2	41
5.2.1 Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2):.....	45
5.2.2. Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina -7 (IGFBP-7)	45
6. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES NGAL, TIMP-2 y IGFBP-7 EN LA PREDICCIÓN DE DAÑO RENAL AGUDO	47
6.1. NGAL:	47
6.1.1. Utilidad como biomarcador precoz de daño renal agudo	48
6.1.2. Estudios sobre la utilidad de NGAL como biomarcador precoz diagnóstico de retraso en la función inicial del injerto:	50
6.1.3. Estudios sobre la correlación del NGAL con la función renal del injerto a medio y largo plazo:	59
6.1.4. Estudios sobre el valor pronóstico de los valores de NGAL en el donante como predictores de retraso en la función inicial del injerto:	60
6.2. MARCADORES DE PARO CELULAR TIMP-2 E IGFBP-7.....	61

6.2.1. Estudios sobre la utilidad de los marcadores de paro celular TIMP-2 y IGFBP-7 en la predicción de daño renal agudo:	61
6.2.2. Estudios sobre la utilidad de los marcadores de paro celular TIMP-2 y IGFBP-7 en la predicción de RFII:	62
6.2.3. Estudios en los que se utiliza TIMP-2 como predictor de función renal del injerto a medio y largo plazo:	64
7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:	67
8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	69
9. METODOLOGÍA:	71
10. DISEÑO ESTADÍSTICO	75
11. RESULTADOS:	77
11.1. Análisis descriptivo de la muestra	78
11.1.1. Características demográficas de la muestra y datos referidos al trasplante:	78
11.1.2. Descripción del tipo de donantes en la muestra	81
11.1.3. Descripción de la inmunosupresión utilizada	83
11.1.4. Análisis descriptivo de la evolución tras trasplante renal:	84
11.1.5. Análisis descriptivo de la evolución de la función renal hasta el año:	87
11.1.6. Descripción de la evolución del FGe de la muestra hasta los 12 meses	88
11.1.7. Descripción de la Supervivencia del injerto renal	89
11.1.8. Análisis descriptivo de los biomarcadores:	90
11.2. Análisis estadístico descriptivo de los pacientes que precisaron diálisis en la primera semana tras el trasplante (RFII):	94
11.3. Análisis estadístico inferencial para analizar diferencias entre el grupo de pacientes con RFII y los pacientes sin necesidad de diálisis en la primera semana:	103
11.3.1. Relación del RFII con la edad del receptor:	103
11.3.2. Relación del RFII con el sexo del receptor:	104
11.3.3. Relación entre el RFII y tiempo en diálisis previo al trasplante	105
11.3.4. Relación del RFII con la modalidad de diálisis previa al trasplante:	106
11.3.5. Relación entre el RFII y la diabetes en el receptor.	106
11.3.6. Relación entre el RFII y la Hipertensión arterial del receptor	107
11.3.7. Relación entre el RFII y la Etiología de la Enfermedad Renal Crónica del receptor	107
11.3.8. Relación del RFII con el Hábito tabáquico activo en el receptor	108
11.3.9. Relación del RFII con la Arteriopatía periférica en el receptor	108
11.3.10. Relación del RFII con el índice de masa corporal (IMC) del receptor	108

11.3.11.	Relación del RFII con el peso del receptor:.....	109
11.3.12.	Relación del RFII con la talla del receptor	109
11.3.13.	Relación del RFII con la superficie Corporal del receptor.....	110
11.3.14.	Relación del RFII con los niveles de Hemoglobina en el receptor previo al trasplante.....	111
11.3.15.	Relación del RFII con el Hematocrito en el receptor previo al trasplante.....	112
11.3.16.	Relación del RFII con la Diuresis residual del receptor previa al trasplante.....	113
11.3.17.	Relación del RFII con el número de implante para el receptor	114
11.3.18.	Relación del RFII con la edad del donante.....	114
11.3.19.	Relación del RFII con injerto procedente de donante con criterios expandidos:..	115
11.3.20.	Relación del RFII con el número de incompatibilidades HLA totales entre donante y receptor:.....	115
11.3.21.	Relación del RFII con el tipo de donación.....	116
11.3.22.	Relación del RFII con el Tiempo de isquemia fría	117
11.3.23.	Relación del RFII con el protocolo de inmunosupresión	117
11.3.24.	Relación del RFII con los días de estancia hospitalaria.....	118
11.4.	Análisis de las diferencias en la función renal de los receptores a lo largo del primer año según haya habido o no RFII	120
11.5.	Análisis de las diferencias en los valores de FGe entre los grupos que necesitaron o no diálisis desde el mes hasta los 12 meses	124
11.6.	Estudio de la relación entre pérdida del injerto a los 6 meses con el RFII.....	127
11.7.	Estudio de la relación entre pérdida del injerto a los 12 meses con el RFII.....	127
11.8.	Análisis inferencial de la relación del RFII con los valores de los diferentes biomarcadores de DRA	129
11.8.1.	Análisis de los valores de NGAL y el RFII:	129
11.8.2.	Análisis de los valores de IGFBP-7 y el RFII.....	134
11.8.4.	Análisis de la puntuación AKIrisk y el RFII.....	141
11.8.5.	Resumen de los resultados de las diferencias de los diferentes biomarcadores según RFII	145
11.9.	Modelo de Regresión logística para explicar el RFII con los niveles de biomarcadores a las 4 horas	146
11.9.1.	Curva ROC para TIMP-2 a las 4 horas	151
11.9.2.	Curva ROC para IGFBP-7 determinado a las 4 horas	153
11.9.3.	Curva ROC para el NGAL a las 4 horas	155
11.9.4.	Curva ROC para predecir el RFII a las 4 horas con la puntuación AKIrisk	157

11.10. Regresión logística para analizar los factores que determinan la incidencia de RFI según niveles de biomarcadores a las 12 horas.....	159
11.10.1. Curva ROC para el TIMP-2 a las 12 horas	163
11.10.2. Curva ROC del IGFBP-7 a las 12 horas	165
11.10.3. Curva ROC del NGAL a las 12 horas	167
11.10.4. Curva ROC para el AKIrisk a las 12 horas.....	169
11.11. Regresión logística para analizar los factores que determinan la incidencia de RFI según niveles de biomarcadores a las 24 horas.....	172
11.11.1. Curva ROC del TIMP-2 A LAS 24 HORAS	176
11.11.2. Curva ROC del IGFBP-7 a las 24 h	178
11.11.3. Curva ROC del NGAL a las 24 horas	180
11.11.4. Curva ROC de la puntuación AKIrisk a las 24 horas	182
11.12. Comparativa de las AUC de cada biomarcador:.....	185
11.13. Estudio de la correlación entre los biomarcadores y la función renal del injerto en la primera semana tras el trasplante:	186
11.13.1. Con el TIMP-2 a las 4 horas	186
11.13.2. Con el TIMP-2 a las 12 horas:	189
11.13.3. Con el TIMP-2 a las 24 horas	191
11.13.5. Con el IGFBP-7 a las 4 horas	193
11.13.6. Con IGFBP-7 a las 12 horas	195
11.13.7. Con el IGFBP-7 a las 24 horas	197
11.13.8. Con NGAL a las 4 horas.....	199
11.13.9. Con NGAL a las 24 horas.....	201
11.13.10. Con NGAL a las 24 horas.....	203
11.14. Estudio de la correlación del FGe a los 3, 6 y 12 meses con los valores de los diferentes biomarcadores	205
11.14.1. Con los valores del TIMP-2 a las 4 horas	205
11.14.2. Con los valores del TIMP-2 a las 12 horas	206
11.14.3. Con los valores del TIMP-2 a las 24 horas	207
11.14.4. Con los valores del IGFBP-7 a las 4 horas	208
11.14.5. Con el IGFBP-7 a las 12 horas	209
11.14.6. Con el IGFBP-7 a las 24 horas	210
11.14.7. Con los valores del NGAL a las 4 horas.....	211
11.14.8 Con el NGAL a las 12 horas.....	212
11.14.9. Con el NGAL a las 24 horas.....	213

11.15. Estudio de la relación entre pérdida del injerto renal a los 12 meses y valores de los biomarcadores	214
11.15.1 Con el TIMP-2 a las 4 horas:	214
11.15.2. Con el TIMP-2 a las 12 horas	215
11.15.3. Con el TIMP-2 a las 24 horas	216
11.15.4. Con el IGFBP-7 a las 4 horas	217
11.15.5. IGFBP-7 a las 12 horas	218
11.15.6. IGFBP-7 a las 24 horas	219
11.15.7 NGAL a las 4 horas	220
11.15.8. NGAL a las 12 horas	221
11.15.9. NGAL a las 24 horas	222
12. DISCUSIÓN	223
13. CONCLUSIONES.....	233
14. BIBLIOGRAFIA.....	235
15. ANEXOS	263
ANEXO I	263
ANEXO II.....	266
ANEXO III.....	267
ANEXO IV.....	268
ANEXO V.....	276
ANEXO VII. DESCRIPCIÓN MÉTODO ANALÍTICO NEPHROCHECK	278
ANEXO VIII. DESCRIPCIÓN MÉTODO ANALÍTICO ARCHITECT.....	292

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

ACV: accidente cerebrovascular	FRR: función renal retrasada
ADN: Ácido desoxirribonucleico	Hb: hemoglobina
AKIN: Acute Kidney Injury Network	HLA: antígeno leucocitario humano
ATP: Adenosin trifosfato	HTA: hipertensión arterial
AUC: área bajo la curva	Htco: Hematocrito
C3: componente 3 del complemento	ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1
C5a: componente del complemento 5a	IFNs: interferones
C5b-C9: complejo de ataque a la membrana	IGFBP-7: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-7
Ca: Calcio	IL 1 β : interleucina 1 β
CD: células dendríticas	IL-18: interleucina 18
Cdk: cinasas dependientes de ciclinas	IL-33: interleucina 33
Cr: Creatinina	IL-6: interleucina 6
Curva ROC: Receiver Operating Characteristic	IL-8: interleucina 8
DA: donación en asistolia	INF- γ : interferón gamma
DAMP: moléculas de patrón molecular asociadas a daño	KDa: kilo Dalton
DCE: donante con criterios expandido	KDPI: Kidney Donor Profile Index
DGF: delayed graft function	KDRI: Kidney Donor Risk Index
DM: diabetes mellitus	KIM-1: Molécula de lesión renal tipo 1
DRA: Daño renal agudo	LETR: lista de espera de trasplante renal
EEUU: Estados Unidos de América	L-FABP: proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático
ERC: Enfermedad renal crónica	LPS: lipopolisacárido bacteriano
FGe: Filtrado glomerular estimado	MASP: protein serinas asociadas a proteína lecitina que une manosa
FRI: función retardada del injerto	

MBL: proteína lecitina que une manosa

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos

ME: muerte encefálica

MMP: metaloproteinasas de la matriz

Na: sodio

NAD+: nicotinamida adenina dinucleótido

NF- κ B: factor nuclear kappa B

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos

NGALu: concentración de NGAL en orina

NGALp: concentración de NGAL plasmático

NK: célula natural killer

ONT: organización Nacional de trasplantes

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PRA: anticuerpos contra el panel

PM: Peso molecular

Pmp: por millón de población

RFII: Retraso de la función inicial del injerto

RIFLE: Acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss and End

ROS: especies reactivas de oxígeno

satO₂: saturación arterial de oxígeno

SRTR: Scientific Registry for Transplant Recipients

TAVI: Implante percutáneo de válvula aórtica

TGF β 1: Factor transformante beta1

TIF: tiempo de isquemia fría

TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasa

TIMP-2: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de la matriz-2

TLR: Receptores tipo Toll

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TRS: tratamiento renal sustitutivo

UNOS: United Network for Organ Sharing

URREA: University Renal Research and Education Association

VCAM: molécula de adhesión celular vascular

VHC: virus de la hepatitis C

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

TRR: terapia de reemplazo renal

DE: desviación estándar

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial emergente debido a la morbilidad que lleva aparejada y su elevada prevalencia, estimando que aproximadamente el 10% de la población adulta presenta algún grado de ERC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 (1).

La ERC se define como la presencia de anomalías tanto en la estructura como en la función renal. Se clasifica en cinco estadios dependiendo del filtrado glomerular estimado (FGe) (2). A partir del estadio 3, con FGe menor a 60 ml/min/1,73 m² se considerará insuficiencia renal crónica. Esta pérdida de función renal puede ser progresiva, necesitando el paciente terapia renal sustitutiva para sobrevivir en su estadio avanzado.

A día de hoy, las modalidades de tratamiento renal sustitutivo (TRS) de las que disponemos son la diálisis (que a su vez engloba el programa de hemodiálisis periódica y el de diálisis peritoneal), y el trasplante renal. Con datos de 2020 (3), encontramos que más de 64.000 personas en nuestro país están en tratamiento renal sustitutivo, de los cuales el 54,6% son pacientes que están trasplantados, y el resto reciben tratamiento dialítico (la inmensa mayoría de hemodiálisis).

El trasplante es el tratamiento de elección del paciente con ERC que precisa TRS y que no presenta una contraindicación para ello. Y se trata del tratamiento de elección, en primer lugar, porque los pacientes trasplantados tienen una mayor supervivencia comparada con los que permanecen en diálisis (3), y además consiguen percibir una mejor calidad de vida relacionada con la salud (4), llegando a ser similar a la de la población general a los 6 meses del trasplante (5). Por otro lado, habrá de valorarse el factor económico ya que, según datos publicados de análisis de coste de tratamiento según modalidad de TRS, el coste anual de un paciente en hemodiálisis triplica al que genera un paciente trasplantado (47.714 euros vs 13.988 euros) (6). En resumen, los pacientes trasplantados viven más y mejor, además de suponer un ahorro de recursos para el sistema.

A pesar de que España es líder mundial en donación de órganos, con 49 donantes pmp (por millón de población) según datos de 2019 (7), el principal escollo al que se enfrentan los programas de trasplantes sigue siendo la disponibilidad de órganos. Si tomamos en consideración los datos del último registro de diálisis y trasplante de 2020, había en lista de espera de trasplante renal (LETR)

6564 personas, y se realizaron 2702 trasplantes, por lo que el porcentaje de población en lista de espera que se trasplantó en ese año fue del 41% (8).

La problemática no solo se limita al número total de donantes, sino también a la calidad de los órganos obtenidos. Hay que tener en consideración que los donantes “ideales” u “óptimos” que son los donantes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular y cuya causa del fallecimiento haya sido un traumatismo cráneo-encefálico, son hoy en día minoría, gracias a que, en los últimos años, afortunadamente, ha habido un descenso significativo en los donantes fallecidos en muerte cerebral tras un accidente de tráfico. Pero, desde la perspectiva de los programas de trasplante, supone un reto para la obtención de órganos, por lo que se han ido incluyendo donantes que proporcionan peores resultados con respecto a supervivencia del injerto, denominados donantes con criterios expandidos (DCE). Éstos se definen como aquellos con más de 60 años, o los de edad comprendida entre 50-59 años, si cumplen dos de los tres criterios siguientes: que la causa del fallecimiento haya sido un accidente cerebrovascular (ACV), que sean hipertensos o que presenten una creatinina sérica $>1,5$ mg/dl (9).

Por otro lado, con el objetivo de ampliar el número de donantes, se ha establecido en los últimos años la donación en asistolia, en la que la causa del fallecimiento es el cese irreversible en la función circulatoria, como una estrategia imprescindible a la hora de asegurar la disponibilidad de órganos para trasplante (10).

Los injertos de DCE tienen una mayor incidencia de retraso en la función inicial del injerto (RFII), de no función primaria y menor supervivencia de éste a los 3 meses, 1 y 3 años del trasplante comparada con los injertos de donantes estándar u óptimos. A largo plazo, sin embargo, parece que la supervivencia del injerto es similar a la de los donantes estándar, aunque tienen peor función renal (9, 11, 12, 13,14).

Al ofrecer menor supervivencia del injerto, éticamente se podrían tener reparos a la hora de utilizar estos órganos. Sin embargo, Ojo y cols. puso de manifiesto en un estudio que el receptor de un injerto renal proveniente de un donante con criterios expandidos o subóptimo obtiene un incremento en la expectativa de vida de 5,1 años de media comparada con la expectativa de vida de un paciente en programa de diálisis de las mismas características que permanece en LETR, que se incrementa hasta en 6,4 años en los receptores más jóvenes, hecho que justifica su utilización (15). En este trabajo los donantes “marginales” se definieron como los mayores de 55 años, hiper-

tensos de más de 10 años de evolución, diabéticos de más de 10 años, con un tiempo de isquemia fría previo al implante del injerto (TIF) de más de 36 horas o donante en asistolia.

En España, también se confirma que los pacientes trasplantados de injertos procedentes de DCE presentan mayor supervivencia que permaneciendo en LETR. En 2015 se publicó los resultados de un estudio con datos del registro catalán, en el que se compara la supervivencia del paciente trasplantado con injerto renal proveniente de donantes añosos (edad del donante > 65 años), con la de pacientes de similares características que permanecen en LETR, detectando diferencias en la supervivencia a 1, 5 y 10 años entre ambos grupos (91,6%, 74,5% y 55% en el grupo de receptores de donante añosos versus 88,8%, 44,2% y 18,1% en pacientes en LETR, con un riesgo relativo de fallecer 2,6 veces mayor en el último grupo (16). Analizando a receptores de injertos renales provenientes de donantes de más de 75 años, los datos del registro catalán siguen detectando ventaja en la supervivencia del receptor comparada con permanecer en LETR (17).

Actualmente, según datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT) de 2020, más del 50% de todos los donantes en España tenían 60 o más años (7).

En la donación en asistolia también se están utilizando los órganos de DCE. En el estudio multicéntrico español GEODAS-3, que analiza los resultados del trasplante renal con órganos procedentes de donación tras parada circulatoria controlada, el 45,9% de los donantes en asistolia cumplían criterios de donante expandidos (18).

La consecuencia de lo expuesto anteriormente es el incremento de los pacientes trasplantados que sufren en el post-trasplante inmediato un retraso en la función inicial del injerto (RFII). Su definición se ha generalizado como necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante. Un estudio de 2018 detalla la incidencia en el RFII según el sistema de puntuación americano KDPI (Kidney Donor Profile Index) que incluye diez variables del donante: edad, peso, talla, raza, hipertensión, diabetes, ictus como causa del fallecimiento, creatinina sérica, serología positiva en VHC, y tipo de donación (asistolia vs muerte cerebral). Este sistema es una puntuación porcentual que abarca del 0 al 100%, que estima la probabilidad de supervivencia del injerto en comparación con los resultados del año anterior en la población de EEUU, siendo la supervivencia estimada del injerto menor cuanto más alta sea la puntuación. Así, un resultado del KDPI del 85%, pone de manifiesto que el 85% de los injertos renales trasplantados en el año anterior tienen mejor supervivencia que la de éste. La incidencia de RFII en trasplantes con donantes en muerte cerebral varía entre

el 18,7% correspondiente a los donantes con puntuación más baja y el 31,5 % en los tenían una puntuación más elevada. En los pacientes en asistolia se situaba entre el 45,1 % y el 55,3% (19).

Las implicaciones clínicas del RFII se ponen de manifiesto a corto y largo plazo. A corto plazo los injertos que presentan RFII tienen más riesgo de sufrir rechazo agudo (20), una estancia hospitalaria más prolongada (21) e incremento en los costes (22,23,24). A largo plazo se traduce en que los pacientes tienen menor supervivencia del injerto renal y peor función renal (25,26,27). Con respecto a la supervivencia del paciente, aunque varios estudios han detectado una menor supervivencia en los receptores de injertos que desarrollan un RFII (28,29), en otros no se ha confirmado este hecho (27).

Los estudios realizados en los pacientes con donantes en asistolia que desarrollan un RFII por ahora no han detectado diferencias significativas en cuanto al pronóstico a largo plazo de esos injertos al compararlos con aquellos con función renal inicial inmediata (30,31).

Los programas de trasplante renal han adaptado sus protocolos a esta realidad. Cuando hay un DCE y/o en asistolia, dada la elevada incidencia de RFII, se adoptan diferentes estrategias. Una de ellas es individualizar la inmunosupresión. Para no empeorar el proceso de isquemia-reperfusión algunos grupos retrasan el inicio del tratamiento con anticalcineurínicos (32), añadiendo anticuerpos mono o policlonales al tratamiento de inducción (10, 33,34), además de intentar que el TIF sea lo más corto posible (35). En los últimos años se ha ido implantando el uso de la máquina de perfusión en la donación en asistolia (36).

En algunos centros, cuando la recuperación de la función renal se retrasa, se practican biopsias del injerto para el despistaje de rechazo agudo (10).

Desafortunadamente, no disponemos en la actualidad de ningún tratamiento del RFII, aunque se han realizado varios estudios, y hay algunos ensayos clínicos en marcha (revisados en referencias 37-41).

En el momento actual, tampoco disponemos en la práctica clínica diaria de ningún método analítico que nos proporcione un diagnóstico precoz del RFII una vez realizado el trasplante renal. Los biomarcadores de daño renal pueden tener un papel relevante en este campo. Se denominan así a moléculas que se han identificado en plasma o en orina de pacientes con daño renal agudo, por medio de técnicas de proteómica, metabolómica o genómica. La base fisiopatológica fundamental del RFII es el daño del injerto renal secundario a la isquemia-reperfusión (41), por lo que el presen-

te trabajo propone investigar la utilidad de tres biomarcadores de daño renal en este ámbito, denominados NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos), TIMP-2 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa de la matriz-2) e IGFBP-7 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-7). El objetivo es conocer si la determinación urinaria de estas proteínas nos podría discriminar en las primeras 24 horas tras el trasplante, qué pacientes están desarrollando un RFII.

También queremos investigar si los biomarcadores de daño renal determinados en las primeras horas tras el trasplante nos proporcionan información acerca de la evolución a largo plazo de la función renal del injerto y de la supervivencia de éste. Creemos que así ayudaría a entender los mecanismos de disfunción crónica del injerto renal. Se realizará un seguimiento de los pacientes hasta completar un año, ya que la función renal a los 12 meses es un buen marcador pronóstico de la evolución del injerto a largo plazo (42).

Los conocimientos mediados por la investigación científica en lo que respecta a mejorar los resultados a largo plazo en el trasplante renal, son una necesidad acuciante en nuestra sociedad, debido a que, en el momento actual, es el mejor tratamiento que podemos ofrecer a los pacientes que necesitan TRS. Los avances en la comprensión de los fenómenos inmunológicos y su adaptación clínica han logrado mejoras en cuanto a disminuir la incidencia y optimizar el tratamiento del rechazo agudo. Sin embargo, el envejecimiento de la población en general y la escasez de órganos nos plantea un cambio de foco en cuanto a que se precisa disminuir la incidencia del RFII para optimizar la supervivencia del injerto a largo plazo. Pensamos que el diagnóstico precoz de esta complicación es el primer paso. La comunidad científica tenemos la responsabilidad de orientar nuestras investigaciones hacia la mejora de la salud, y por ende de la calidad de vida de nuestros pacientes. El presente trabajo pretende ayudar en la consecución de ese objetivo.

2. CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DONANTE

A continuación, explicaremos brevemente la clasificación de los donantes en función del tipo de fallecimiento.

2.1. DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA

Los donantes de órganos en muerte encefálica (ME) son pacientes con cese irreversible de todas las funciones encefálicas que han sido diagnosticados de muerte encefálica de acuerdo con la legislación vigente en donación y trasplante de órganos (Ley 30/1979 y Real Decreto 1723/2012) (43).

2.2. DONANTE EN ASISTOLIA

Según recoge el Real Decreto 1723/2012, el diagnóstico de muerte en asistolia o por criterios circulatorios y respiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a cinco minutos.

Clasificación de los donantes en asistolia:

En nuestro país se aplica la clasificación de Maastrich modificada (Madrid 2011), recogida en la tabla 1 (10).

Los donantes en asistolia, según esta clasificación, se dividen en donantes con asistolia no controlada (Tipo I y II) y controlada (tipo III y IV), según lugar y circunstancias del inicio de la parada circulatoria.

En España, la donación en asistolia (DA) no controlada proviene de los donantes que se incluyen en el tipo IIa, que son aquellos pacientes fallecidos tras una parada cardíaca extrahospitalaria con resucitación cardiopulmonar ineficaz. En estos casos las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada son realizadas por el servicio de emergencias médicas extrahospitalario correspondiente que a su vez traslada al paciente a un hospital concreto con maniobras de compresión y soporte ventilatorio adecuado (10).

Donación en asistolia no controlada	I	Fallecido fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
Donación en asistolia no controlada	II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías: II.a. Extrahospitalaria La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. II.b. Intrahospitalaria La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación
Donación en Asistolia controlada	III	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
Donación en Asistolia controlada	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia

Tabla 1. Clasificación de Maastricht modificada de los donantes en asistolia (Madrid 2011).

* Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO)

En España, desde la década de los 90, la DA no controlada tipo IIa se ha desarrollado mayoritariamente en hospitales universitarios de A Coruña, Barcelona y Madrid (10).

Según recoge el Documento de Consenso Nacional sobre Donación en Asistolia de 2012, “se consideran potenciales donantes en asistolia tipo III aquellos pacientes, sin contraindicaciones aparentes para la donación en los que, por su patología de ingreso y su evolución posterior, se ha decidido conjuntamente con la familia la limitación del tratamiento de soporte vital (LTSV) y en los que se espera que, tras la retirada de estas medidas, se produzca la parada cardiorrespiratoria dentro de un periodo de tiempo que sea compatible con la donación de órganos. La mayoría de los potenciales donantes tipo III de Maastricht son pacientes con patología neurológica grave con

pronóstico funcional catastrófico y en los que la evolución a muerte encefálica no es previsible. Otros pacientes pueden provenir de patologías médicas respiratorias y/o cardiológicas con evolución y pronóstico desfavorables, en los que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces. No hay un límite de edad absoluto para la DA controlada, pero se tiende a ser más restrictivo que en la donación en muerte encefálica. En general, se establece un límite de 65 años, aunque este límite puede reevaluarse a medida que se adquiere experiencia con este tipo de donación” (10).

En nuestra Comunidad Autónoma, se ha implementado también un programa de donación en asistolia, que abarcan a los pacientes fallecidos en la Unidad de Cuidados Intensivos tras LTSV, clasificados como Donantes en Asistolia Maastrich III.

2.3. DONACIÓN DE VIVO

El trasplante renal de donante vivo se considera un tratamiento establecido para la insuficiencia renal terminal y es aceptado por los diferentes foros de trasplante, nacionales e internacionales, siempre que se garanticen la seguridad, la información, la motivación solidaria, el consentimiento libre y la ausencia de lucro (44).

2.4. DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS

El donante con criterios expandidos (DCE) se definió en 2002, tras un consenso de varias asociaciones implicadas en el trasplante en EEUU: el Grupo Renal del informe Crystal City (Renal Group of “Crystal City Report 2001”), la Red Nacional para la Obtención y Trasplante de Órganos (“Organ Procurement and Transplantation Network”) (OPTN) junto con la Red de Distribución de Órganos (“United Network for Organ Sharing”) (UNOS), el Comité de Páncreas-Riñón, el Registro Científico de Receptores de Trasplante (“Scientific Registry for Transplant Recipients”, SRTR) y la Universidad de Investigación Renal y Asociación para la Educación “University Renal Research and Education Association”(URREA) (45).

Para ello, los donantes se clasificaron en distintos perfiles, y se calculó el riesgo relativo de pérdida del injerto para cada uno. Un riñón de DCE se define como aquel que presenta un riesgo relativo de pérdida del injerto > 1.7 , comparado con el grupo de referencia ideal que son aquellos donantes con edad comprendida entre 10-39 años, sin historia de hipertensión, cuya causa del falleci-

miento no haya sido un accidente cerebrovascular (ACV) y con Cr previa a la donación < 1,5 mg/dl (tabla 2) (45).

EDAD	RR			
	Cr <1.5 mg/ml		Cr >1.5 mg/dl	
	No HTA	HTA	No HTA	HTA
Exitus distinto a ACV:				
0-9	1.40	1.59	1.52	-
10-39	1.00	1.14	1.09	1.24
40-49	1.17	1.33	1.28	1.45
50-59	1.41	1.60	1.53	1.74
>60	1.90	2.16	2.07	2.36
Exitus por ACV:				
0-9	1.60	1.82	1.74	1.98
10-39	1.14	1.30	1.24	1.41
40-49	1.34	1.52	1.46	1.66
50-59	1.61	1.83	1.75	1.99
>60	2.17	2.47	2.37	2.69

Tabla 2. Riesgo Relativo de pérdida del injerto según 4 características del donante: Edad, HTA, Cr>1,5 mg/dl, y ACV como causa del fallecimiento. Adaptado con modificaciones de Rosengard y cols. *Report of the Crystal City Meeting to Maximize the Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor*. American Journal of Transplantation 2002; 2: 701–711

Dado que el número de donantes menores de 10 años era muy pequeño se quitó de la matriz que se diseñó para definir a los donantes con criterio expandido, que se definieron como los donantes de más de 60 años, o más de 50 años con 2 de 3 factores de riesgo (hipertensión arterial, Cr > 1,5 mg/dl y ACV como causa del éxitus), ver tabla 3 (45):

FACTORES RIESGO DEL DONANTE	GRUPOS DE EDAD				
	<10	10-39	40-49	50-59	>60
ACV + HTA+ Cr>1.5 mg/dL				X	X
ACV + HTA				X	X
ACV + Cr>1.5 mg/dL				X	X
HTA + Cr>1.5 mg/dL				X	X
ACV					X
HTA					X
Cr>1.5					X
NINGUNA DE LAS ANTERIORES					X

Tabla 3. Matriz que se originó tras introducir a los donantes con RR>1.7 de pérdida del injerto. Se designa con una X el grupo de pacientes que lo cumplen. Adaptado con modificaciones de Rosengard y cols. *Report of the Crystal City Meeting to Maximize the Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor*. American Journal of Transplantation 2002; 2: 701–711

2.5. KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) / KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI)

Estos sistemas de puntuación son herramientas que se desarrollan en EEUU en un intento de perfeccionar la definición de DCE. Su objetivo es estimar la supervivencia del injerto renal, comparándolos con la supervivencia de los injertos de su población en el año previo.

El Sistema de puntuación KDRI utiliza 14 variables, que se asocian de forma independiente con la pérdida del injerto: edad del donante, raza, historia de hipertensión o diabetes, creatinina sérica, accidente cerebrovascular (ACV) como causa del fallecimiento, peso, talla, donación en asistolia, serología a VHC positiva, incompatibilidad HLA-B y DR, tiempo de isquemia fría y trasplante doble o en bloque. Calcula el riesgo relativo de fallo del injerto con respecto a los resultados del año anterior en su población con valores que oscilan entre 0.5 a 3.5. El valor 1.00 corresponde al percentil 50 (46).

El KDPI es una extrapolación acumulada del KDRI en escala del 0 al 100%. Utiliza solo 10 variables clínicas del donante que son: talla, peso, edad, raza, causa del fallecimiento, historia de hipertensión o diabetes, creatinina sérica, donación en asistolia y serología positiva para VHC. El valor obtenido nos indica el porcentaje de injertos del año anterior que han tenido mejor supervivencia, Por ejemplo, una puntuación del 70% nos indica que el 70% de los injertos renales del año anterior tienen mejor supervivencia (47). Se considera que un KDPI mayor al 85% es equivalente a un DCE.

El KDPI se puede calcular por medio de una calculadora de acceso libre, disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/kdpi-calculator/>

Aunque el KDPI es una herramienta con funcionamiento e interpretación sencilla tiene como principal inconveniente que no tiene validación externa, ya que se comparan los resultados exclusivamente con su población, lo que hace que no se haya implantado de forma sistemática fuera de EEUU, ya que las características de los donantes pueden ser diferentes, y, por tanto, los resultados en cuanto a predicción de la supervivencia de los injertos podrían no ser extrapolables en otros entornos (48,49).

3. DEFINICIÓN DE LOS TIEMPOS DE ISQUEMIA

Extraído del Documento de Consenso Nacional sobre Donación en asistolia de la ONT (10):

“**Tiempos en la donación en asistolia controlada** (Figura 1):

-Tiempo de isquemia caliente total: Tiempo que transcurre desde la limitación de medidas de soporte vital hasta el inicio de las maniobras de preservación.

-Tiempo de isquemia caliente verdadera o funcional: Tiempo que transcurre desde el comienzo de una hipoperfusión significativa hasta el inicio de las maniobras de preservación. Se define como hipoperfusión significativa la determinada por una SatO₂ por pulsioximetría $\leq 80\%$ y/o una Tensión arterial sistólica ≤ 60 mmHg, determinada por monitorización arterial invasiva. A la hora de contabilizar el tiempo de hipoperfusión significativa, ha de tenerse en cuenta el primer episodio de estas características.

-Tiempo de preservación: Tiempo desde el inicio de las maniobras de preservación (perfusión in situ o circulación extracorpórea) hasta el inicio de la extracción.

-Tiempo de isquemia fría: Tiempo que transcurre desde el inicio de la perfusión fría tras la extracción hasta la cirugía del trasplante en el receptor.”

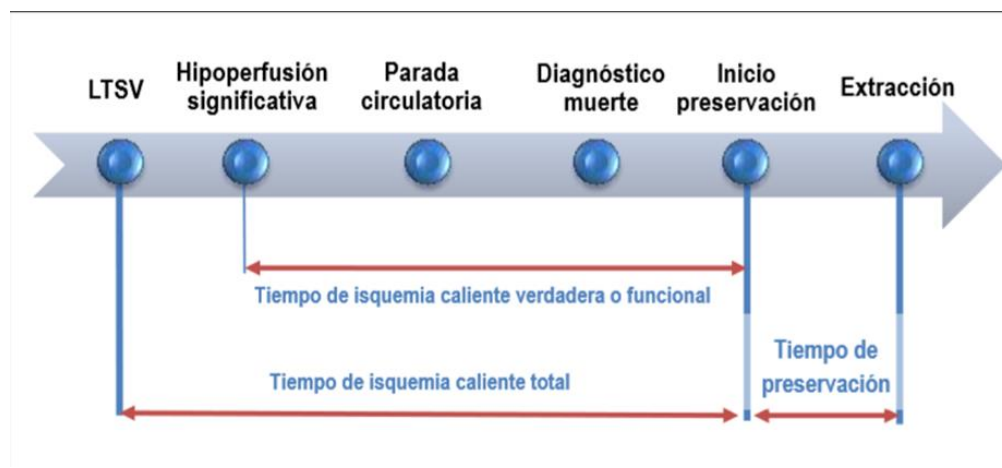


Figura 1. Esquema de los tiempos de isquemia en la donación en asistolia controlada. Tomado de *Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Documento de Consenso Nacional 2012.* (10)

En la donación en muerte encefálica y en la donación de vivo, el tiempo de isquemia que es aplicable es el de isquemia fría, definido como el que transcurre desde el inicio de la perfusión fría hasta la cirugía.

4. RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

4.1. DEFINICIÓN

Tras la realización del trasplante, la función del injerto renal puede evolucionar de tres formas:

-Si el receptor inicia diuresis de forma inmediata, con descenso paulatino de las cifras de creatinina plasmática, se define como función inicial inmediata del injerto.

-En una minoría de casos, el injerto nunca llega a funcionar, por lo que el paciente en ningún momento puede dejar de realizarse diálisis, hecho que se conoce como no función primaria o fallo primario del injerto.

-En otras ocasiones, hay receptores que presentan oligoanuria transitoria, con necesidad de diálisis temporal, o hay pacientes en los que los niveles de creatinina plasmática tardan en disminuir. En estos casos estaríamos ante un retraso en la función inicial del injerto (RFII) también denominada función retrasada del injerto (DGF “delayed graft function” en inglés), función retardada del injerto (FRI), o función renal retrasada (FRR). En este trabajo, se adoptará la denominación de retraso en la función inicial del injerto (RFII).

No hay una definición universalmente aceptada del RFII, lo que ha llevado a que, en ocasiones, los resultados en estudios acerca de la evolución de la función del injerto renal no sean comparables.

Las definiciones que se han utilizado en la literatura se pueden clasificar en dos grandes grupos, las que tienen en cuenta la necesidad de diálisis post-operatoria, y las que se basan en las cifras de creatinina.

Las más comúnmente utilizadas son (50):

Basadas en la necesidad de diálisis:

- Necesidad de diálisis en la primera semana postoperatoria (51).
- Necesidad de diálisis en la primera semana postoperatoria exceptuando las primeras 24 horas (52).
- Necesidad de realizar 2 o más sesiones de diálisis en la primera semana postoperatoria (53).
- Necesidad de requerir diálisis en los primeros 10 días tras el trasplante (54).

Basadas en la creatinina:

- Menos de un 10% de descenso de las cifras de creatinina en los 3 primeros días tras el trasplante (55).
- Creatinina sérica en el día 7 tras el trasplante >2,5 mg/dl (56).

- Creatinina sérica en el día 10 tras el trasplante >2,5 mg/dl (57).
- Menos de un 30% de descenso en la ratio de creatinina de día post-trasplante 1 y 2 (58).

Combinación de creatinina y diálisis:

- Necesidad de diálisis en la primera semana post-trasplante o no descenso de las cifras de creatinina en las primeras 24 horas (59).
- Necesidad de diálisis en la primera semana o creatinina sérica en el día 7 post-trasplante >2,5 mg/dl (60).

Cabe decir que ninguna de estas definiciones es superior a las otras, y que, en el caso del retraso de la función inicial del injerto en donación en muerte cerebral, son comparables todas como predictoras de menor supervivencia del injerto (61).

Por este motivo, hay autores que recomiendan que se utilice la primera definición, que es la necesidad de diálisis en la primera semana, porque es una variable simple y fácil de medir (61), siendo la adoptada por el sistema de donación y trasplante de EEUU (OPTN/UNOS) y es la que hemos utilizado en este trabajo.

4.2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia del RFII varía según la definición adoptada y el tipo de donación. La incidencia global oscila entre el 10-40%. En la tabla 4 se resume la incidencia según el perfil del donante (excluyendo población pediátrica) (62):

Retraso de la función inicial del injerto (RFII): Incidencia
Receptores de donante vivo < 10%
Receptores de donante muerte cerebral, 20-25%
-DCE: 32%
-Donante estándar: 22%
Receptores de donante en asistolia
-Donantes tipo II de Maastrich: >80%
-Donantes tipo III de Maastrich: 35-50%

Tabla 4. Incidencia del RFII según el perfil del donante. Adaptado con modificaciones de Beneyto I, Alonso-Melgar A, Cofán F, Errasti P, Fijo J, Gutiérrez-Dalmau A, Jimeno L, López-Oliva M, Manonelles A, Pérez-Sáez MJ, Polanco N, román E, Romero R, Sánchez Hernández R, Serra N. *Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo.* Nefrología Sup Ext 2015;6(2): 68-73

Con respecto a los factores de riesgo relacionados con el RFII, se han identificado un gran número de factores, que se pueden clasificar en los que dependen del donante, del método de preservación del órgano y factores perioperatorios y los relacionados con el receptor, que se resumen en la tabla 5 (63).

Relacionadas con el donante:
Donante fallecido (asistolia> muerte cerebral) >Donante vivo
Donante con criterios expandidos
Patología cardiovascular (Diabetes, HTA, ateromatosis)
Parada cardiorrespiratoria, inestabilidad hemodinámica y uso de drogas vasoactivas o nefrotóxicas
Coagulación intravascular diseminada, estado catabólico, sepsis
Insuficiencia renal aguda previa en el donante
Relacionadas con la extracción y preservación del riñón
Extracción del riñón de vivo por laparoscopia > cirugía abierta
Método de preservación utilizado (hipotermia simple > máquina de perfusión)
Tiempo de isquemia fría prolongado
Tiempo de isquemia caliente y de sutura o revascularización prolongado
Relacionadas con el receptor
Diálisis preoperatoria
Tiempo en diálisis
Contracción de volumen: hipovolemia, hipoalbuminemia, hematocrito
Disfunción cardíaca, ateromatosis
Riesgo inmunológico (hipersensibilizados, 2º-3º trasplante > 1º trasplante) e incompatibilidad HLA
Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos; uso precoz de anti-mTOR

Tabla 5. Resumen de los factores de riesgo del RFII. Adaptado con modificaciones de: Pérez Tamajón L. Nefrología al día. *Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal.* Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/140>

4.3. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RFII

Hoy en día, no disponemos de un método analítico precoz en la práctica clínica diaria que nos permita realizar el diagnóstico de RFII, por lo que se han desarrollado diferentes sistemas de predicción de riesgo clínicos que estiman la probabilidad de desarrollo de RFII previo al trasplante.

-En EEUU Irish desarrolló en 2003 un nomograma con datos del donante y receptor para calcular la probabilidad de desarrollar RFII. Para ello se introducen en el modelo 16 variables, que son: dependientes del receptor: raza, sexo, diálisis previa al trasplante, trasplante doble o simple, retrasplante, etiología enfermedad renal, títulos de anticuerpos contra el panel (PRA), historia previa de transfusiones de hemoderivados, incompatibilidades totales HLA; dependientes del donante: edad, historia de hipertensión donante en asistolia, causa del fallecimiento, tiempo de isquemia fría. Dependiendo de los valores de cada variable, se obtiene una serie de puntos. p.e., un receptor en situación de diálisis previa al trasplante recibe 40 puntos, un tiempo de isquemia fría de 20 horas recibe 20 puntos, un donante de 50 años 16 puntos, y el haber sido transfundido previo al trasplante 4 puntos. Una puntuación de 120 se correlaciona con un riesgo de desarrollo de RFII del 25%, y una puntuación de 145 predice un riesgo de RFII del 50%. Este modelo tiene un poder predictivo calculado con el área bajo la curva de la curva ROC del 0.70 (65).

Este mismo autor, posteriormente actualiza ese sistema de puntuación, plasmándolo en una calculadora de riesgo de RFII (66).

-China también ha desarrollado un score clínico para donantes cadáver con 8 variables del donante (edad, causa del fallecimiento, historia de hipertensión y/o diabetes, episodios de hipotensión previo al fallecimiento, uso de vasopresores, episodio de parada cardiorrespiratoria y FGe), con una puntuación que oscila del 0-49, observando una alta incidencia de RFII si la puntuación es > 20 puntos. El poder predictivo de este modelo tiene un área bajo la curva de 0.79 (67).

-Otros autores como Jeldres (68) o Chapal (69) también han desarrollado diferentes calculadoras para estimar el riesgo de RFII según variables del donante, características de la donación e incluso la inmunosupresión utilizada.

Debido a la variabilidad en la capacidad predictiva y variables analizadas, hoy en día no hay una herramienta implantada de forma generalizada para predecir el RFII.

4.4. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

Conceptualmente, el RFII se produce por el daño que sufre el riñón del donante por un proceso de isquemia-reperfusión (41). En este proceso de isquemia-reperfusión es importante distinguir las dos fases de este síndrome, que son diferentes pero inseparables. Isquemia es el proceso en el que el flujo sanguíneo disminuye o se interrumpe durante un periodo de tiempo, y la reperfusión es el proceso por el que el flujo sanguíneo se restablece y el oxígeno se suministra de nuevo a los tejidos (70,71). El daño secundario a un proceso de isquemia-reperfusión es la suma del daño isquémico y del daño por la reperfusión, y dependiendo de las circunstancias en las que se desarrolla produce diferentes respuestas celulares. La fisiopatología suele ser compleja y multifactorial.

La primera parte del proceso, la isquemia, tiene lugar en diferentes momentos y contextos en el trasplante renal. En el donante en asistolia, la isquemia empieza con la hipoperfusión, con paro en el aporte de oxígeno y otros nutrientes al tejido renal, periodo que se denomina isquemia caliente. Los donantes en muerte cerebral, aunque no sufren un cese abrupto del aporte de oxígeno sí que padecen una serie de alteraciones derivadas de la isquemia cerebral que terminará en muerte cerebral, ya que se produce una liberación masiva y transitoria de catecolaminas, que tienen como consecuencia vasoconstricción renal. Una vez que esta fase finaliza, se entra en un estado de hipotensión grave, que empeora todavía más la perfusión renal. Además, la muerte cerebral desencadena una respuesta inflamatoria por liberación de citocinas y factores de crecimiento al torrente circulatorio, una activación del sistema del complemento, y un estado de hipercoagulabilidad. Hay desregulación hormonal, con disminución de la liberación de arginina-vasopresina por la isquemia del hipotálamo que conduce a una diabetes insípida, y disminución de la liberación de cortisol y de hormonas tiroideas, que dificultan aún más el mantenimiento normal de los procesos metabólicos celulares (73). Tras esto, en el momento de la extracción, se genera isquemia por daño mecánico, y posteriormente, tras la perfusión en frío, el injerto permanece en isquemia denominada “fría”. Una vez que se efectúa el implante y desclampaje arterial en el cuerpo del receptor, acontece todo el daño asociado a la reperfusión.

Bases moleculares del daño celular en la isquemia-reperfusión

La interrupción de suministro de oxígeno detiene la fosforilación oxidativa, por lo que la célula, para intentar mantener la generación de ATP torna su metabolismo en anaerobio. Esto produce acumulación de lactato intracelular, protones y ATP + provocando acidosis. A consecuencia de estos hechos, se producen varias alteraciones celulares: se desestabiliza la membrana de los lisosomas, liberando hidrolasas al citoplasma, lo que altera la estructura celular; se paralizan las bom-

bas ATPasa, como la Na^+/K^+ ATPasa, elevando el sodio intracelular, y secundariamente, provocando edema celular. Además, se paraliza la bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ y la ATPasa de Calcio del retículo endoplásmico, por lo que se inhibe la recaptación de calcio por este orgánulo, elevando también sus niveles intracelulares. La sobrecarga de calcio activa varias enzimas dependientes de calcio, como la calpaína, aunque debido al pH ácido se mantiene inactiva, y se generan especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias (74). Si se mantiene el déficit de ATP en el tiempo la célula puede entrar en uno de los procesos que conducen a la muerte celular. (Figura 2)

Tras la reperfusión, la disponibilidad de oxígeno restaura la fosforilación oxidativa, normalizando el pH, activa la calpaína, y genera un pico de especies reactivas de oxígeno (ROS), produciendo peroxidación lipídica, desnaturalización de proteínas o daño al ADN lo que puede conducir a la muerte celular (75).

Las vías por las que una célula puede entrar en muerte celular son importantes, ya que cada tipo de muerte se acompaña o no de una respuesta inflamatoria o inmunogénica.

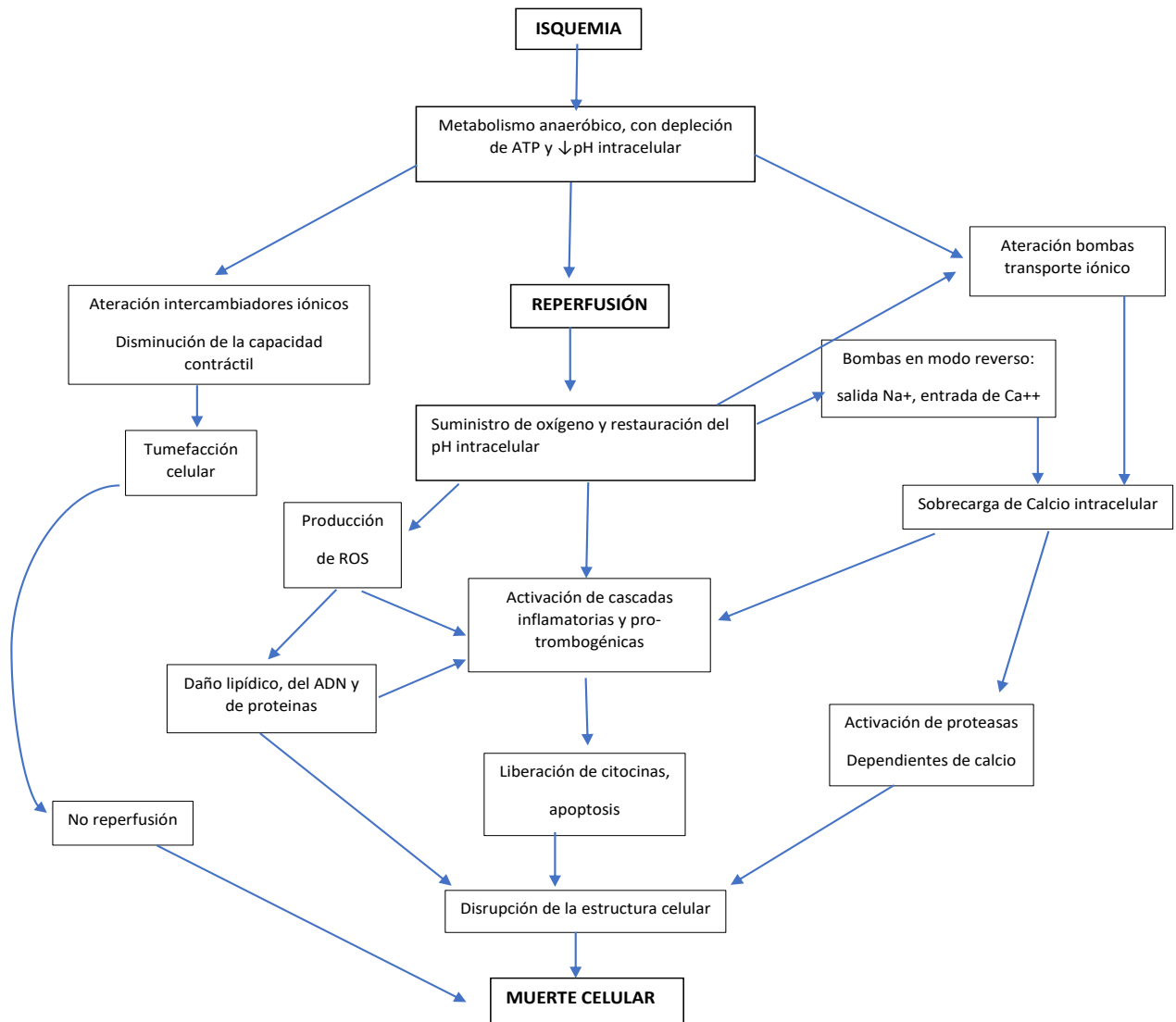


Figura 2. Resumen de las diferentes alteraciones que ocurren en el daño celular por isquemia-reperfusion. La célula puede entrar en muerte celular a través de varias vías. Adaptado con modificaciones de Kalogeris et al. *Biology of Ischemia/Reperfusion Injury*. Int Rev Cell Mol Biol. 2012

Tipos de muerte celular programada

La muerte celular puede ocurrir por apoptosis o necrosis.

La apoptosis era hasta hace poco el paradigma de la muerte celular programada, no destruye la membrana plasmática y no genera respuesta inflamatoria. En la necrosis hay una ruptura de la membrana plasmática. Hasta hace poco se pensaba que era un fenómeno pasivo, pero se ha descubierto que también está regulada por una serie de moléculas, con unas dianas específicas. En los últimos años se están descubriendo nuevas formas de esta muerte celular no apoptótica (75). Los

tipos de necrosis regulada descrita en los fenómenos de isquemia-reperfusión son la ferroptosis, necroptosis, piroptosis, la necrosis regulada por transición de la permeabilidad mitocondrial y la autofagia (76,77).

Al contrario que en la apoptosis, la necrosis regulada puede generar una intensa respuesta inflamatoria y ser inmunogénica, ya que, al romperse la membrana plasmática libera moléculas de patrón molecular asociadas a daño (DAMP), lo que es de gran importancia en el trasplante renal, ya que estas moléculas modulan la respuesta inmune al activar receptores tipo Toll (TLR) (Tabla 6). Otras moléculas que se liberan en la necrosis regulada son las alarminas, un grupo heterogéneo de moléculas proinflamatorias preformadas. En la isquemia-reperfusión también hay constancia de apoptosis de las células tubulares renales, ya que se ha objetivado activación de caspasas y los cambios morfológicos propios de la apoptosis (78).

Tipo de muerte celular	Liberación de mediadores inflamatorios	Tipo de Respuesta
APOPTOSIS	NO DAMPs	No respuesta inmunológica-inflamatoria
NECROPTOSIS	DAMPs clase 1-7 + IL-33+ CXCL1	Inhibición células “Natural Killer” (NK) Modulación linf. T regs
FERROPTOSIS	DAMPs + lípidos peroxidados	Inflamación
PIROPTOSIS	DAMPs clase 1-2 + IL-18 caspasas inflamatorias	Respuesta inmune largo plazo

Tabla 6. La liberación de DAMPs (patrones moleculares asociados a daño) específicos define la respuesta inflamatoria de las diferentes vías de muerte celular. Tomado con modificaciones de Sarhan et al. *Immunological consequences of kidney cell death*. Cell Death Dis 2018

La liberación de los componentes del citoplasma, junto con los DAMPs, alarminas y otras moléculas en los diferentes tipos de necrosis regulada desencadena una respuesta inflamatoria que por sí misma puede producir también necrosis celular, lesionando células que no se habían visto afectadas en un primer momento por el evento isquémico, iniciando un bucle de necrosis-inflamación. A este proceso de interrelación entre la necrosis y la inflamación se le denomina necroinflamación (79,80).

Este proceso ha sido descrito en los modelos de daño renal agudo, incluyendo el desencadenado por isquemia-reperfusión (81).

Principales tipos celulares y sistemas implicados en el daño renal por isquemia-reperfusión.

La respuesta tisular a este daño provocado por la isquemia-reperfusión en el injerto renal implica a varios tipos celulares y moléculas, teniendo un papel destacado las células endoteliales, los neutrófilos, el epitelio tubular, los receptores tipo Toll y el sistema del complemento (81).

-Células endoteliales: Las células del endotelio dañadas de forma subletal expresan en su superficie moléculas de adhesión a los leucocitos como ICAM-1, E y P-selectina, que hace que aumenten las interacciones entre el endotelio y los leucocitos (81,82). Por otro lado, el daño isquémico produce pérdida del glucocáliz, alteraciones en el citoesqueleto de actina y en las uniones intercelulares, y rompe la matriz perivasular, lo que tiene como consecuencia que se incrementa la permeabilidad microvascular, por lo que hay una fuga de líquido al intersticio. Esto favorece la trans migración de los leucocitos activados al intersticio, donde producen mediadores inflamatorios como interleucina (IL) IL-1, IL-6, IL-8, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), especies reactivas de oxígeno (ROS) y eicosanoides, perpetuando la respuesta inflamatoria en el injerto, que conduce a amplificar el daño tisular y muerte celular en forma de necrosis regulada (80,81,82) (Figura 3).

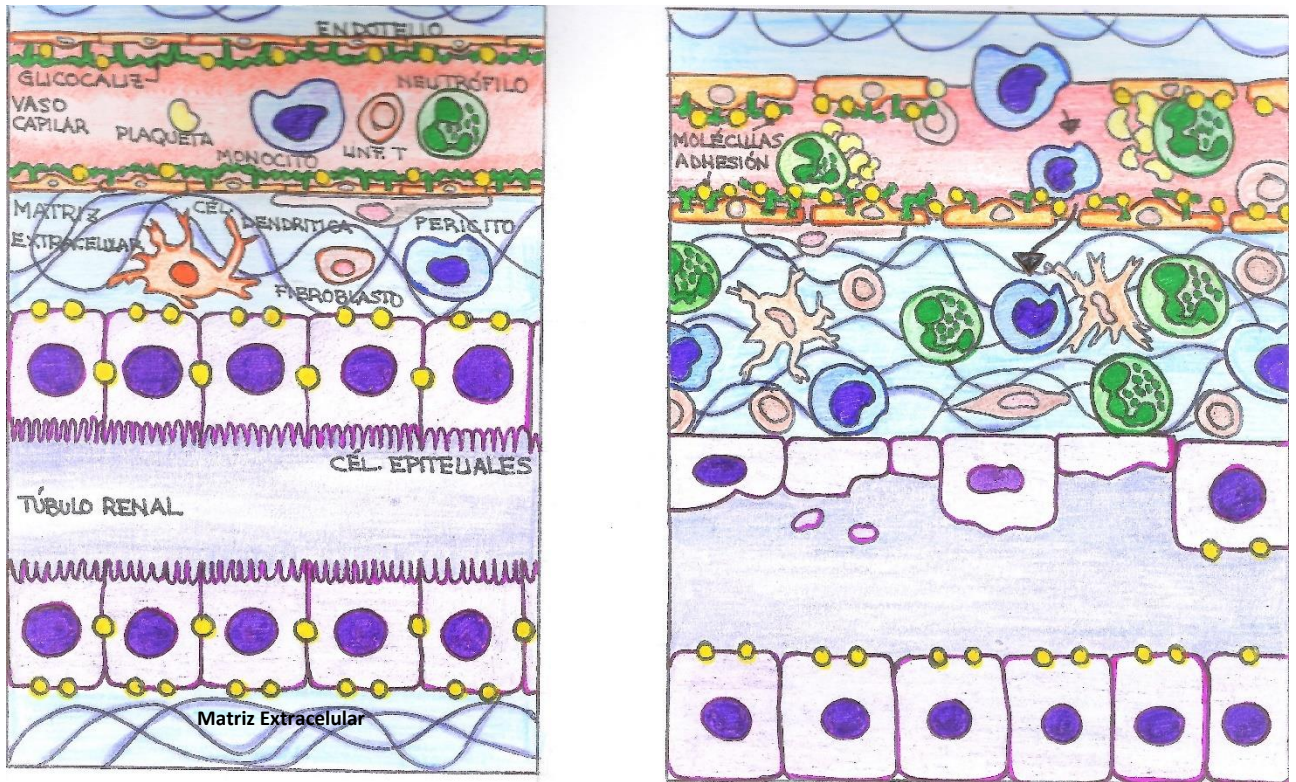


Figura 3. Daño endotelial que se produce durante la isquemia-reperfusión. A la izquierda epitelio y endotelio normal separados por intersticio. Una capa de glicocáliz recubre el endotelio. A la derecha el daño por la isquemia-reperfusión ocasiona turgencia en las células endoteliales, se produce disrupción del glicocáliz y de la monocapa endotelial, y una sobre-expresión de moléculas de adhesión como ICAM, VCAMs y selectinas, lo que lleva a un incremento de las interacciones leucocitos-endothelium. Todos estos fenómenos conducen a la formación de microtrombos, y algunos leucocitos migran hacia el espacio intersticial, donde amplifican la respuesta inflamatoria. Adaptado con modificaciones de Bonventre et al. *Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury.* J Clin Invest. 2011;121(11):4210–4221.

- Las células del epitelio tubular también participan en la respuesta inflamatoria de la isquemia-reperfusión, ya que liberan citocinas proinflamatorias y quimiotácticas, entre ellas TNF- α , MCP-1, IL-8, IL-6; IL-1 β , expresan receptores tipo Toll (TLRs) y receptores de complemento y moléculas de coestimulación, lo que va a modular la actividad de los linfocitos T (80) (Figura 4).

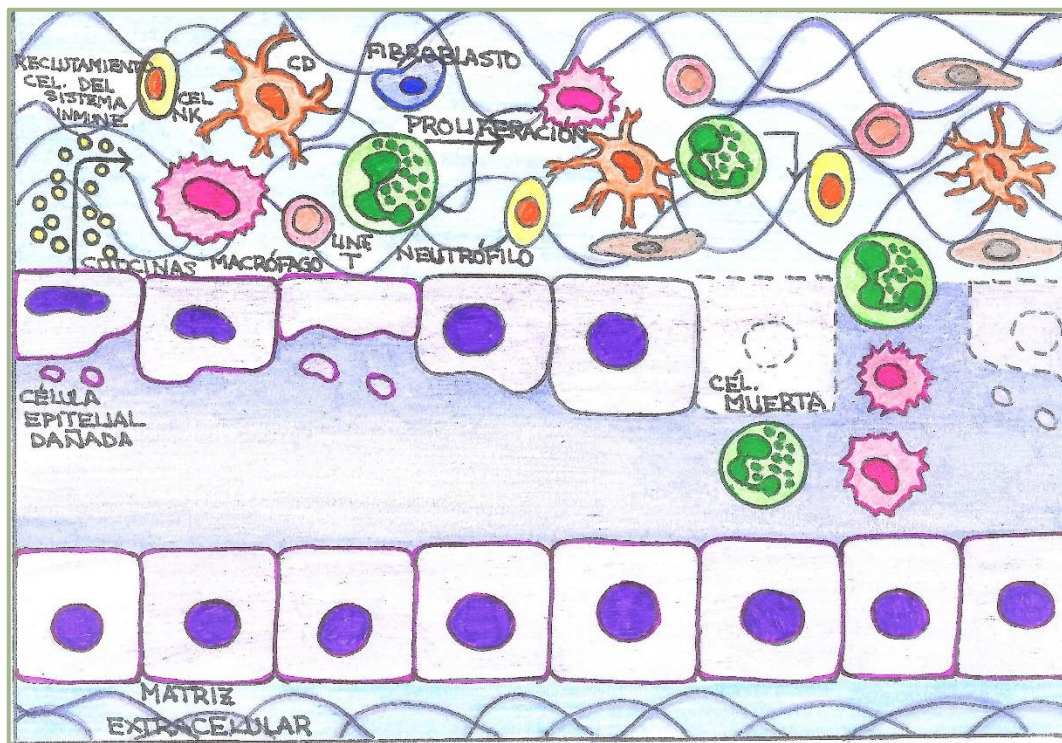


Figura 4. Respuesta inmune en el DRA isquémico. El epitelio tubular dañado libera citocinas proinflamatorias y quimioquinas, que ayudan al reclutamiento de células del sistema inmune. Las células epiteliales también expresan moléculas de adhesión, Receptores tipo Toll y moléculas de coestimulación de células T, que activan a células del sistema inmune y amplifican la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos, macrófagos y células NK ocasionan daño directo al epitelio tubular. Las células dendríticas (CD) están involucradas tanto en la respuesta inmune innata y adaptativa a través de la secreción de citoquinas inflamatorias y presentación de antígenos a linfocitos T. Adaptado de Bonventre y cols. *Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury*. The Journal of Clinical Investigation 2011;121(11):4210-4221

-Receptores tipo Toll (LTR):

Los receptores tipo Toll se descubrieron en la década de los noventa del siglo pasado. Son proteínas que permiten el reconocimiento específico de micro-organismos, mediante su unión a ciertas moléculas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, la flagelina (proteína que forma parte del flagelo bacteriano), o ácidos nucleicos procedentes de virus o bacterias. Son parte de la respuesta inmune innata del huésped. Se localizan en forma de proteína transmembrana o en el citosol de las células. También hay receptores tipo Toll cuyos ligandos son moléculas endógenas que provienen de células que han sufrido daño de cualquier índole, muerte celular o que se liberan desde células con transformación maligna, participando en este caso en la respuesta inflamatoria y en procesos autoinmunes (83).

La activación de los receptores tipo Toll (LTR), en especial el LTR-4 es esencial en la generación de la respuesta inmune en el daño por isquemia-reperfusión en el injerto renal (84,85).

Estos receptores se expresan de forma constitucional en el túbulo proximal; sin embargo, tras la reperfusión se sobreexpresan en otras estructuras renales como los túbulos distales, glomérulo, endotelio vascular y en podocitos (85). En el periodo de isquemia tanto la expresión de TLR-4 como la liberación desde las células necróticas de sus ligandos endógenos se incrementan, lo que favorece el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria, induce la transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que a su vez activa la transcripción de numerosos genes que están implicados en la respuesta inflamatoria.

La activación de los receptores tipo Toll-4 tiene unas consecuencias muy importantes: la regulación positiva de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y selectinas, lo que estimula la migración e infiltración leucocitaria; induce la liberación de IL-6, TNF- α , y otras citocinas inflamatorias, estimula la respuesta del sistema inmune tanto innato como adaptativo, promueve la necrosis tubular, y favorece tanto la fibrosis renal como el rechazo agudo del injerto (84,85) (Figura 5).

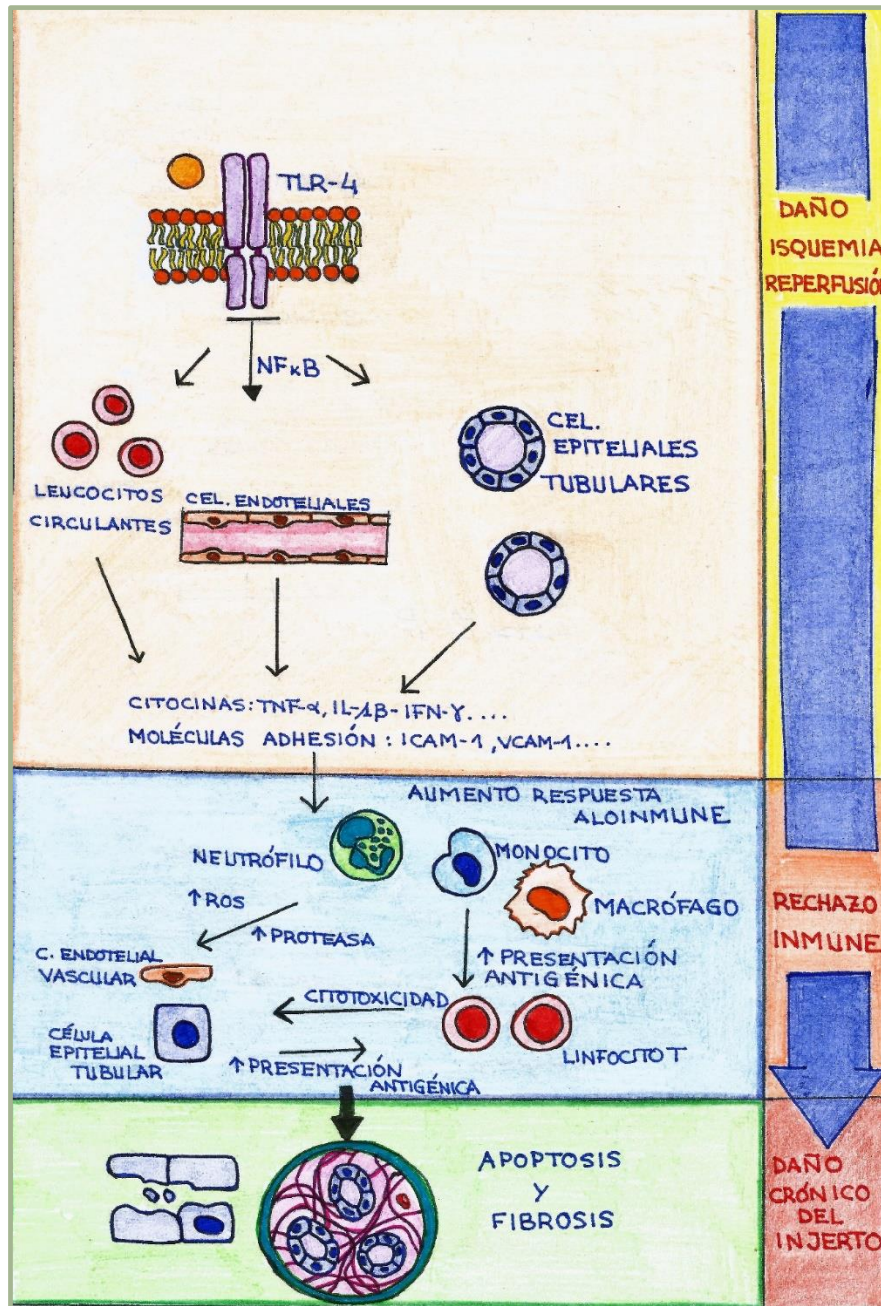


Figura 5. Consecuencias de la activación de TLR-4 en el daño renal por isquemia-reperfusión y sus efectos en el injerto renal. La activación de TLR-4 en leucocitos, endotelio vascular y células epiteliales de los túbulos renales conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, que provoca una gran respuesta inflamatoria tanto en la microvasculatura renal como en el espacio intersticial. Este hecho exacerba el daño renal iniciado en la fase isquémica debido a una masiva infiltración por leucocitos y citotoxicidad. Las células epiteliales y endoteliales dañadas agilizan el procesamiento y presentación antigénica, por lo que incrementa la inmunogenicidad y se facilita el proceso de rechazo agudo. El daño severo tubular y de la vasculatura puede promover la fibrosis, y todos estos eventos moleculares predisponen a la disfunción crónica del injerto. Adaptado con modificaciones de Zhao et al. *Role of Toll-like receptor-4 in renal graft ischemia-reperfusion injury.* Am J Physiol Renal Physiol. 2014

-Sistema del complemento:

El sistema del complemento representa una parte importante de la inmunidad innata. Es una cascada de más de 40 proteínas solubles, receptores de membrana y reguladores que actúan en el plasma, tejidos, e incluso dentro de la célula. Son muy versátiles en cuanto a sus funciones, ya que protegen al huésped de patógenos mediante su lisis directa, o favoreciendo su fagocitosis por opsonización, ejecutan la degradación de células apoptóticas sin desencadenar respuesta inflamatoria, discriminan células extrañas o dañadas, y participan en la inflamación al tener componentes que activan y reclutan tipos celulares que forman parte de la respuesta inflamatoria (anafilotoxinas) (86).

Hay 3 vías por las que se puede activar el complemento, la vía clásica, activada generalmente por anticuerpos, la alternativa y la vía de las lectinas, que son unas proteínas que reconocen carbohidratos. El esquema de las 3 vías está resumido en la figura 6 (87).

En el daño ocasionado por la isquemia-reperfusión el complemento se activa por la vía de las lectinas, por la unión de residuos de carbohidratos de las superficies activadas a la proteína lecitina que une manosa (MBL). Las protein-serinas asociadas a MBL (MASP-1, 2 y 3) son enzimas proteolíticas que al unirse MBL a sus ligandos inician la activación del complemento (88).

Además, en la muerte cerebral se produce una activación de los receptores del complemento en el donante, que es previa al proceso de trasplante, que favorecerá la activación de la cascada, contribuyendo más al daño tisular que se origina en la isquemia-reperfusión (88,89,90).

El daño mediado por el complemento en la isquemia reperfusión está producido principalmente por los productos terminales de la vía, C5a y C5b-C9. C5a actúa directamente sobre los receptores celulares y estimula la quimiotaxis y activación de los neutrófilos (88). Otros componentes, como C3 desempeñan un papel importante en donantes en muerte encefálica (89,90).

En resumen, los procesos fisiopatológicos que se desencadenan como respuesta al daño producido por la isquemia-reperfusión son complejos y multifactoriales, y están interconectados entre sí. Sus consecuencias se manifiestan a corto plazo, en forma de retraso en la función inicial del injerto, a medio, por incrementar la incidencia de rechazo agudo por ser inmunogénico, y a largo plazo por estimular el desarrollo de disfunción crónica del injerto por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, como favorecer la fibrosis.

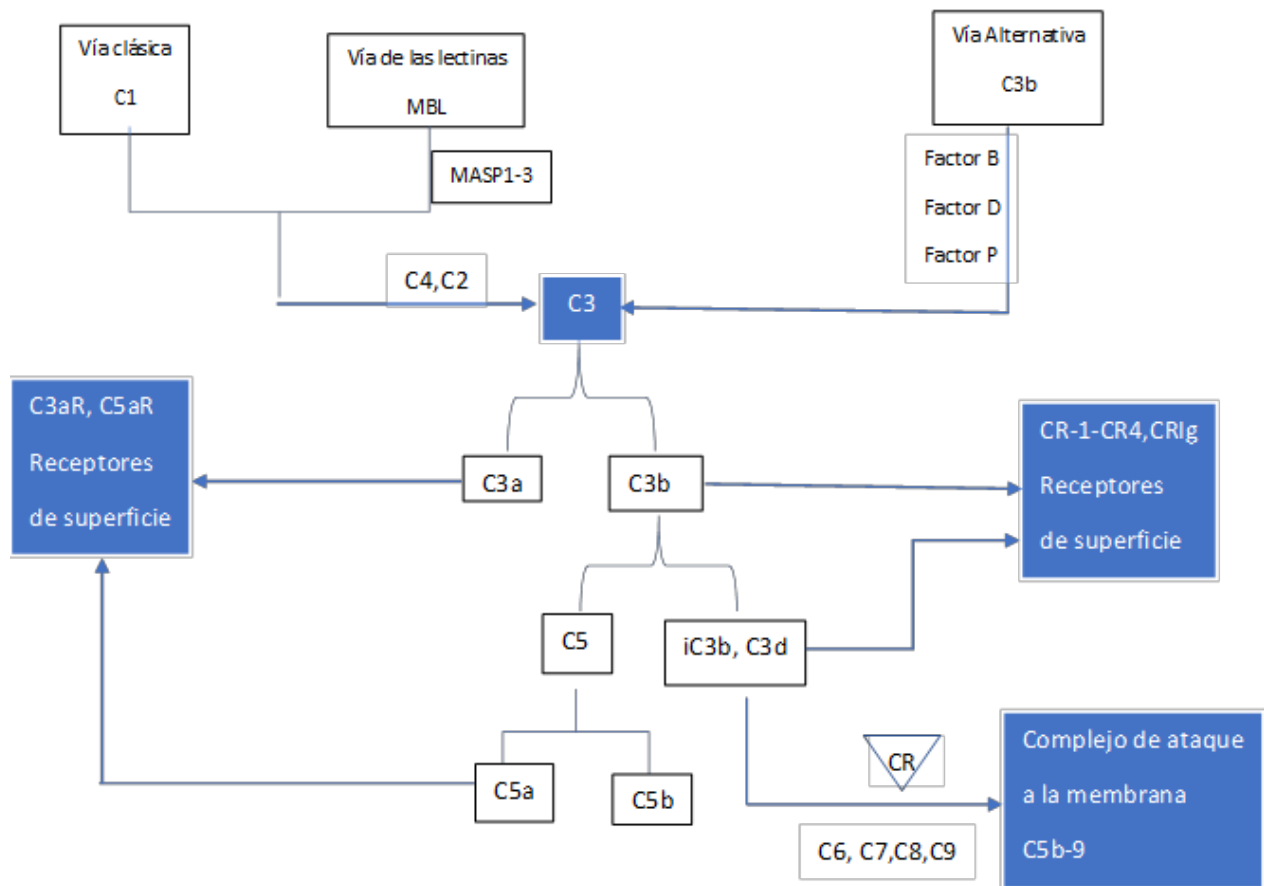


Figura 6. La cascada del complemento. Este sistema puede activarse por 3 vías. La vía clásica se desencadena por la unión del complejo C1 (C1q,C1r,C1s) a un anticuerpo o a la proteína C reactiva en las superficies activadas, lo que conduce a la formación de C3 convertasa a partir de C4 y C2, y a la posterior escisión de C3. La vía de las lectinas se activa por colectinas (p.e., la lectina que une manosa MBL) o por ficolinas que detectan residuos de carbohidratos, IgA o IgM en las superficies activadas. Los complejos formados por la molécula de lectina y las serinproteasas asociadas a la MBL producen la formación de C3 convertasa (C4bC2a), al igual que en la vía clásica. Al contrario de estas dos vías, la vía alternativa se inicia con la unión de C3b directamente en la superficie activada tras la hidrólisis espontánea de C3. En este caso, C3b se une a factor B, escindiéndolo para generar la convertasa de C3 de la vía alternativa (C3bBb). Todas las vías acaban en la producción del complejo de ataque de membrana (C5b-C9), que genera un poro en la membrana celular, conduciendo a la lisis y muerte celular. Hay receptores específicos en la membrana celular que detectan C3a, C5a, iC3b, C3b y C3d. Los reguladores del complemento son CD35 (CR1), CD46 (MCP), CD55(DAF), C4BP, FactorH y CD59. 55. Adaptado con modificaciones de Montero et al. *Complement- here, there and everywhere, ¿but what about the transplanted organ?* Seminars in Immunology, 2016

4.5. RETRASO DE LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO (RFII) EN RECEPTORES DE DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS (DCE)

Los donantes con criterios expandidos son aquellos de más de 60 años o de más de 50 años si, además, presentan 2 de las 3 características siguientes: causa del fallecimiento por ACV, hipertensión o Cr predonación > 1,5 mg/dL (9). Por lo tanto, la edad del donante por sí misma es un factor muy importante en el desarrollo de RFII.

El envejecimiento es un proceso fisiológico que conduce a una pérdida funcional del organismo tiempo-dependiente, que, como todos los procesos que tienen lugar en los seres vivos, tienen una base bioquímica que los explica. En el 2003, se definieron las 9 características distintivas que definen al envejecimiento (inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, desregulación de las vías sensibles a nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada) (91). Debido a que la explicación de cada una de estos hechos distintivos excede con mucho los objetivos de este trabajo, se explicará brevemente las que más interesan con vistas a explicar la menor capacidad de los riñones de donantes de más de 60 años de recuperarse ante un daño causado por la isquemia-reperfusión:

-Acortamiento de los telómeros: Las células, cuando se replican deben duplicar el ADN, que hacen gracias a unas enzimas llamadas ADN-polimerasas. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, no pueden duplicar los extremos de los cromosomas, que se denominan telómeros, que son regiones no codificantes que aportan estabilidad a los cromosomas. Esa función la desarrollan unas enzimas específicas denominadas telomerasas. Sin embargo, las células somáticas de los organismos adultos no la expresan, por lo que, estas células, con cada ciclo celular pierden una parte del extremo de los cromosomas. El agotamiento de los telómeros desencadena que la célula no pueda replicarse porque afectaría a ADN codificante, por lo que, cuando agota los ciclos de replicación que puede tener sin afectar a esa parte del ADN adopta un fenotipo que se denomina senescencia replicativa.

-Senescencia celular: Se define como una célula que entra, de forma estable, en un paro del ciclo celular, acompañado de una serie de cambios fenotípicos. Puede ser desencadenada por varios estímulos, entre ellos, como hemos visto en el apartado anterior, por el acortamiento de los telómeros, pero también se desencadena por otros tipos de daño en el ADN. Este fenotipo se caracte-

riza por secretar metaloproteinasas de matriz y numerosas citocinas proinflamatorias, que, en algunos casos, favorecen la fibrosis de la matriz extracelular.

-Disfunción mitocondrial: Es multifactorial, y una de sus consecuencias es la disminución de la eficacia de las enzimas de la cadena respiratoria, con fuga de electrones, y menor producción de ATP que el máximo teórico que se podría producir en cada ciclo de fosforilación oxidativa. Este hecho, entre otras consecuencias, provoca un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno, que contribuye a agravar la disfunción mitocondrial y celular en general.

-Alteración en la comunicación intercelular: En el envejecimiento, hay una desregulación en la señalización neurohormonal (p.e., en el eje renina-angiotensina, adrenérgica, el eje insulina-IGF1) consecuencia de un incremento en las reacciones inflamatorias, una disminución de la inmunovigilancia contra patógenos y células precancerosas, y hay cambios en la composición del microambiente extracelular, que afecta a las propiedades mecánicas y funcionales de los tejidos. Estas importantes alteraciones en la comunicación intercelular se denominan en inglés “inflammaging” y hacen referencia a un fenotipo proinflamatorio que acompaña al envejecimiento en mamíferos, que es multifactorial, por un lado, por la mayor cantidad de células con actividad pro-inflamatoria por la senescencia celular, y por otro por un sistema inmune que es disfuncional, proceso denominado inmunosenescencia, por lo que cada vez es menos eficiente para eliminar tipos celulares alterados y patógenos. Además, hay incremento en la expresión de NF- κ B, y una deficiente autofagia. Todo ello conduce a activar la producción de IL-1 β , TNF e INFs, como citocinas que mantendrán este estado inflamatorio, y que se le relaciona con el desarrollo de aterosclerosis o diabetes mellitus.

A nivel del tejido renal, todos estos cambios tienen como consecuencias una reducción en el filtrado glomerular, cambios hemodinámicos con incrementos en las resistencias arteriolares y en la presión hidráulica del capilar glomerular, disfunción tubular y vascular, y alteración de los mecanismos de reparación y generación celular adaptativos ante el daño ocasionado por la isquemia-reperfusión (Figura 7) (92).

Por todo ello, los injertos procedentes de órganos añosos son mucho más vulnerables a la isquemia-reperfusión.

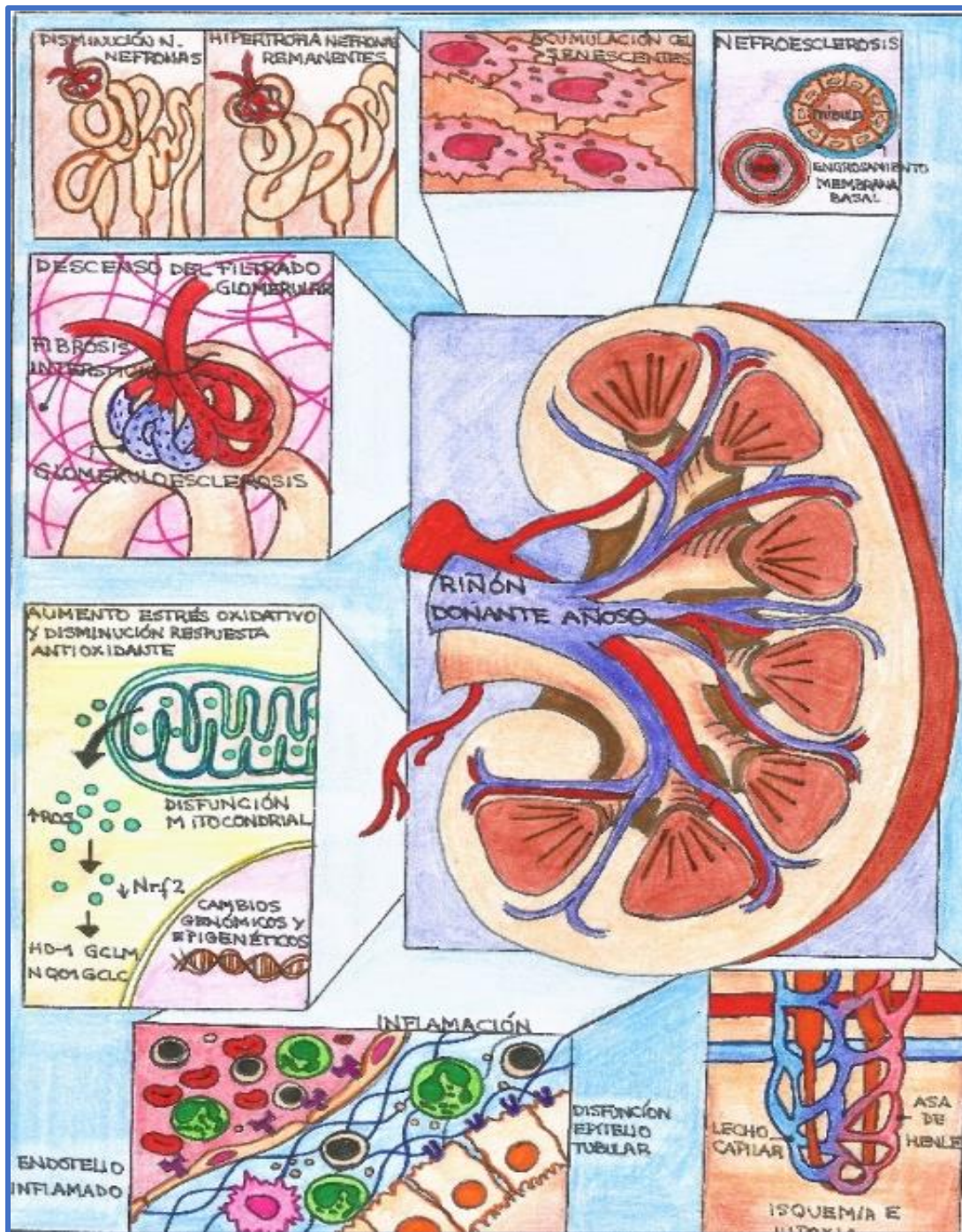


Figura 7. Alteraciones asociadas al envejecimiento en el riñón que producen una elevada susceptibilidad al daño producido por la isquemia-reperusión. Adaptado de Stefan G. Tullius, and Hamid Rabb., *Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation*. The New England Journal of Medicine; Tomo 378, N 20, (May 17, 2018): 1920-1929.)

5. BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAÑO RENAL AGUDO

El daño renal agudo implica una alteración en la función excretora renal que se desarrolla de forma abrupta, en horas o días, lo que tiene como consecuencia la acumulación de productos del metabolismo, como la creatinina (93).

En los últimos años, se han ido desarrollando definiciones que estandaricen la definición de daño o lesión renal aguda, como la clasificación RIFLE, AKIN o la que unifica a ambas clasificaciones anteriores propuesta por la KDIGO (94,95,96) (Tabla 7).

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	GASTO URINARIO
1	1,5-1,9 veces la Cr basal o un incremento >0,3 mg/dl	<0,5 ml/kg/h por 6-12 horas
2	2-2,9 veces la basal	<0.5 ml/kg/h por >12 horas
3	3 veces la basal o incremento en la Cr>4 mg/dl o inicio de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)	<0,3 ml/kg/h por >24horas o anuria por >12 horas

Tabla 7. Definición del daño renal agudo según criterios de la KDIGO.

En la generación de lesión o daño renal agudo (DRA) participan, por un lado, factores predisponentes del sujeto, y por otro la presencia de un agente desencadenante del daño. Hoy en día se sabe que la aparición de daño renal agudo (AKI “acute kidney injury” en inglés) conlleva un peor pronóstico, tanto del individuo como de la función renal a largo plazo, con mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal crónica (97,98).

La creatinina plasmática continúa siendo, a día de hoy, el principal método diagnóstico de daño renal agudo, con los inconvenientes que tiene por ser un marcador tardío, que se ve afectado por multitud de variables como la edad, sexo, raza, masa muscular y alteración de su metabolismo en el daño renal agudo, y además es un marcador de pérdida de función y no de daño (99).

Las principales sociedades que están implicadas en el diagnóstico y tratamiento del daño renal agudo han convertido en una prioridad la identificación y validación de biomarcadores de daño renal agudo que permitan un diagnóstico e intervención precoz (95).

Un biomarcador es una sustancia que se mide de forma objetiva y evalúa un estado biológico o respuesta a un tratamiento.

Las características de un biomarcador ideal serían (100):

- No invasivo
- Posibilidad de ser medido en sangre o en orina
- Altamente sensible y específico para el diagnóstico de daño renal agudo
- Medición rápida
- Tener capacidad de detección precoz
- Capaz de distinguir la etiología, naturaleza y duración del daño
- Ser un marcador de daño además de función
- Predecir la gravedad del daño renal agudo y su reversibilidad
- Ayudar en la monitorización del curso clínico y respuesta al tratamiento
- No afectarse por otras variables biológicas
- Ser barato.

Estos biomarcadores son moléculas que se han ido identificando en la orina o plasma de modelos animales con DRA, y se han ido validando en distintas poblaciones de sujetos con riesgo de desarrollo de DRA. La identificación de esas moléculas se ha ido realizando con técnicas de proteómica (identificar proteínas), genómica o metabolómica (si identificamos metabolitos que se acumulan como resultado del proceso de isquemia-reperfusión).

Los biomarcadores en el daño renal agudo pueden ser:

-Moléculas que participan tanto en el desencadenamiento como en la reparación del daño tisular, como citocinas u otras moléculas del sistema inmune.

-Moléculas cuya expresión se induce en el contexto del daño ocasionado por el proceso de isquemia-reperfusión.

-Moléculas que normalmente se reabsorben en el túbulo, pero al estar dañado se acumulan en la orina de los sujetos con daño renal agudo (100) (Figura 8).

El número de moléculas candidatas a convertirse en un biomarcador de daño renal es elevado. Los más estudiados hasta la fecha son la lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL), cistatina C, KIM-1, IL-18, L-FABP, y los marcadores de paro celular TIMP-2 e IGFBP-7 (101).

Describiremos a continuación los biomarcadores objeto de la tesis, NGAL, TIMP-2 y IGFBP-7.

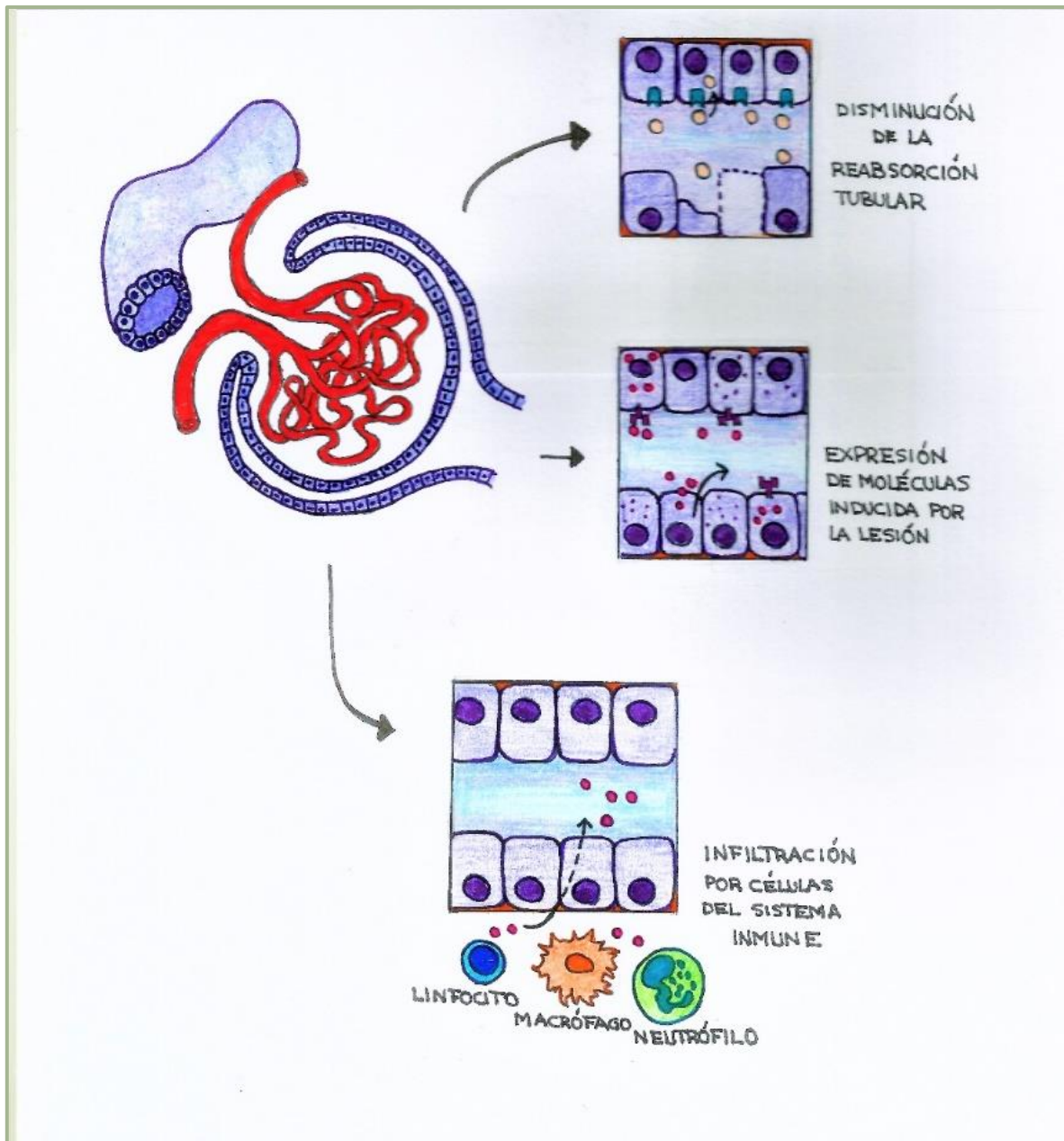


Figura 8. Los biomarcadores urinarios son moléculas tanto de origen renal como extrarrenal que reflejan el estado funcional de la filtración renal y del daño tubular. Pueden encontrarse en la orina por ser moléculas que se filtran y se reabsorben en circunstancias normales, pero que al producirse un daño tubular no se reabsorban; o ser moléculas que se expresen en los túbulos renales de forma constitutiva o regulada de forma positiva o que se generen por células del sistema inmune que infiltren al parénquima renal en situaciones de daño renal agudo. Adaptado con modificaciones de *Charlton et al.. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrol Dial Transplant (2014)*

5.1. NGAL

El NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos) es una pequeña proteína de 198 aminoácidos, que se describió a principios de los años 90 al estudiar la gelatinasa de los neutrófilos, una enzima que tiene como función degradar y remodelar la matriz extracelular ya que es un tipo de colagenasa. En general, las colagenasas tienen un centro catalítico en el que hay un metal, por eso se denominan metaloproteinasas. La gelatinasa de los neutrófilos se llama también metaloproteína 9 (MMP9). Para balancear su acción, suelen unirse a inhibidores denominados TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas). Sin embargo, se observó que la gelatinasa de los neutrófilos no se unía a las TIMP, sino a otra proteína diferente, que era el NGAL, una lipocalina (102).

Las lipocalinas son una familia de proteínas extracelulares, que, a pesar de tener funciones muy diferentes entre sí (que van desde participar en la respuesta inmune, ser transportadores de feromonas en animales, transportar el retinol, participar en el olfato o estar implicados en la síntesis enzimática de prostaglandinas), comparten una serie de características que son la capacidad de unir ligandos pequeños, fundamentalmente hidrófobos, unirse a receptores específicos de la superficie celular y formar complejos solubles de macromoléculas (103). A pesar de eso las lipocalinas comparten motivos estructurales comunes solo en un 20% de su estructura.

El NGAL es una lipocalina de 25 KDa asociada a la gelatinasa de los neutrófilos. La estructura terciaria de esta proteína contiene una alfa-hélice y un barril beta que rodean un núcleo hidrofóbico en el que se une el ligando (104).

Su ligando son sideróforos (104,105,106,107). Por este motivo se le ha denominado también siderocalina, aunque tiene otros nombres como lipocalina-2 (que es su homólogo en ratones), lipocalina de neutrófilos humanos (HNL), oncoproteína 24p3, p25, uterocalina o proteína relacionada con la α 2-microglobulina. Se denominan sideróforos a pequeñas moléculas que fijan hierro, principalmente son moléculas de origen bacteriano, cuya función es secuestrar hierro del huésped en el que se encuentra, ya que tienen una afinidad por el hierro, sobre todo por el Fe^{3+} , mucho mayor que las moléculas de transporte de hierro endógenas de dicho huésped (como lactoferrina, ferritina o transferrina). Ese hierro lo usará la bacteria en sus procesos de crecimiento bacteriano. Uno de los más importantes es la enterobactina (Ent), sintetizada por muchas bacterias Gram -. Otros sideróforos que se conoce que pueden ser fijados por el NGAL son la parabactina, cepabactina,

agrobactina, bacillibactina, fluvibactina, vibriobactina o vulnibactina, sintetizados cada uno por diferentes tipos de bacterias (106).

Además, están en estudio otros ligandos como sideróforos endógenos (107) que explicarían su papel en procesos de diferenciación, respuesta inflamatoria, supervivencia celular, crecimiento y remodelación de órganos tanto en la morfogénesis como en la involución de éstos, como el factor de crecimiento derivado de los hepatocitos, kinasas extracelulares, y la metaloproteinasa-9 (109).

El NGAL inicialmente se aisló y caracterizó en los gránulos azurofílicos (peroxidasa negativos) de los neutrófilos, aunque su síntesis se produce en la fase de mielocitos y metamielocitos, y después se almacena en estos gránulos, liberándose su contenido tras la activación del neutrófilo maduro. (108) Por estudios de histoquímica, también se sabe que se expresa en varios tejidos como riñón, páncreas, hígado, útero, bazo y en las células epiteliales cuya síntesis aumenta mucho en procesos inflamatorios. También se ha detectado en algunos tipos de neoplasias de colon, pulmón, ovario, útero, páncreas y en leucemias. (109,110,111).

NGAL puede adquirir varias conformaciones: Monómero de 25 kDa, homodímero de 45 kDa y una forma heterodimérica de 135 kDa conjugada con la gelatinasa (102,104). Las células tubulares renales expresan el monómero, mientras que en los neutrófilos se produce específicamente el homodímero (104). Esta diferenciación podría ser de utilidad a la hora de determinar el origen del NGAL (112).

EL NGAL se sintetiza por un gen localizado en el Cromosoma 9. Es un gen de respuesta rápida, que participa en la respuesta de fase aguda (113,114). El gen promotor tiene un sitio de unión reguladora para NF-kB (115). Su expresión se induce que forma intensa en células epiteliales humanas a través de la IL-1 β (116), y por otras Interleucinas como IL-17, IL-22, así como por el factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interferón γ (INF- γ) (117,118). El lipopolisacárido bacteriano también induce la expresión de NGAL en células del epitelio tubular renal (119), así como la activación de tipos específicos de receptores tipo Toll (120).

Una vez que se sintetiza y secreta por las células, se une a sus ligandos en el medio extracelular, donde se puede unir a sus receptores (121).

Se han descrito 2 tipos de receptores hasta el momento:

-Uno inespecífico, que es la megalina, presente sobre todo en el borde en cepillo de las células epiteliales de los túbulos renales (122).

-24p3R, que es un receptor que originariamente se llamó transportador de cationes orgánicos tipo cerebral (123).

Una vez que se une a su receptor el NGAL se puede internalizar tanto en forma de complejo con el sideróforo-Fe (Holo-NGAL) o solo (Apo-NGAL), lo que conducirán a funciones diferentes según se internalice solo, con un sideróforo o con un sideróforo que transporte Fe (124) (Figura 9).

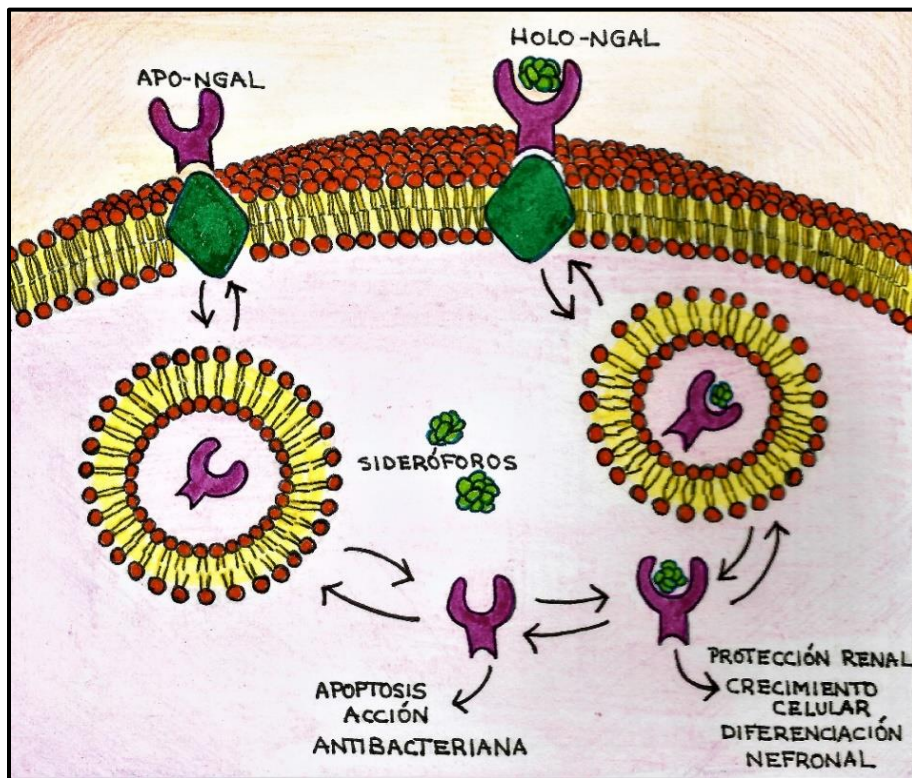


Figura 9. Esquema del turnover del NGAL. EL NGAL interactúa con receptores específicos como 24p3 o megalina como un complejo con sideróforos unidos a Fe (Holo-NGAL) o solo (Apo-NGAL). Tras la internalización, el Holo-NGAL es capaz de liberar el Fe dentro del citoplasma, lo que ocasiona un incremento de los niveles de Fe intracelulares y a la regulación de la expresión génica de genes Fe-dependientes. EL NGAL posteriormente puede ser degradado o bien reciclarse y secretarse de nuevo en forma de Apo-NGAL. Por otro lado, cuando se internaliza en forma de Apo-NGAL puede capturar sideróforos intracelulares, y transportarlos fuera de la célula, disminuyendo de este modo los niveles de Fe intracelulares, lo que, en ciertas circunstancias, puede promover la apoptosis. Adaptado con modificaciones de Bolognani D.: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a marker of Kidney Damage*. American Journal of Kidney Diseases 2008. vol 51 (3): 595-605

Tras la internalización, el NGAL sigue diferentes rutas dependiendo del ligando que lleve unido y del tipo celular en el que se encuentre. Si se internaliza como Holo-NGAL una vez en el citoplasma libera el Fe, desencadenando una serie de respuestas celulares dependientes de éste, como la expresión de otras proteínas de fase aguda Fe-dependientes (124,125,126).

Si el NGAL se capta sin unir a un complejo sideróforo-Fe, en el citoplasma puede unir sideróforos intracelulares y enviar Fe al espacio extracelular, deplecionando la célula de hierro. En ciertas circunstancias, este hecho puede desencadenar la apoptosis celular (123,125,126).

Las funciones que se le atribuyen son:

-Participar en la respuesta inmune al tener un efecto bacteriostático, al interferir en el suministro de Fe bacteriano (107,125,126). En estudios animales, se ha demostrado que los ratones deficientes en NGAL tenían una mayor predisposición hacia las infecciones por *Escherichia coli* (127). Además, modula la función de los neutrófilos, actuando como molécula quimiotáctica (128) y participa en el proceso de tolerancia inmunológica de los linfocitos T al regular la expresión de HLA-G por medio de mecanismos Fe-independientes (129).

-Participa en el desarrollo embrionario y remodelación de tejidos por su capacidad de inducir apoptosis. De hecho, se ha descrito su implicación en la involución de útero y mamas tras el periodo reproductivo (130).

-Está involucrado en la respuesta que se origina cuando hay un daño tisular de tipo isquémico, o en procesos inflamatorios, como arterioesclerosis, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, ect.. (109, 110, 122, 126, 132), por su potencial acción antioxidante, al eliminar el exceso de Fe intracelular, lo que disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno, y evita la ferroptosis, que es una forma de necrosis programada mediada por Fe (126,133).

-Se está investigando en los últimos años su papel en las neoplasias, ya que, en algunos casos puede inducir supervivencia celular de algunos tumores, y en otros estimular la invasión tisular o metástasis, al modular la función de la metaloproteinasa-9, que al degradar la matriz extracelular facilitaría estos procesos. Sin embargo, también tiene funciones de tipo anti-tumoral porque inhibe HIF-1 α , por lo que su papel está todavía por desentrañar, ya que parece que depende del tipo tumoral en el que actúe y de otros factores que están por conocer (111,112,113).

El NGAL se detecta en muy baja concentración en varios líquidos biológicos en estado estacionario:

-En suero se ha detectado NGAL en sujetos sanos, a una concentración de, aproximadamente 25 ng/mL, y se cree que es por la liberación a partir de los neutrófilos circulantes, y de la expresión constitutiva basal en de órganos como hígado y riñones. La ERC eleva los niveles plasmáticos (134).

- Su principal vía de eliminación es por vía renal. Debido a que tiene bajo PM y carga positiva se filtra libremente por el glomérulo, y posteriormente, mediante endocitosis mediada por megalina, se reabsorbe por el túbulo proximal y se degrada en los lisosomas en fragmentos de 14 kDa (124). Aún así se detecta en orina; su origen podría corresponder a NGAL que se expresa basalmente en diferentes estructuras del riñón, o también podría ser NGAL que no se ha reabsorbido en el túbulo proximal, el que se produce por neutrófilos que se encuentren en la vía urinaria, o sintetizado por células del epitelio vesical (122) (figura 10). En algunos estudios el NGAL urinario, como ocurre con la determinación de albuminuria, se estima en forma de cociente, corrigiéndolo por la cantidad de creatinina urinaria. En un estudio en pacientes con función renal normal, los niveles de NGAL urinario determinados para el percentil 95 fueron de 107 mg/L para NGAL urinario, y corrigiéndolo por creatinina en orina 13 µg/mmol de creatinina (135).

Papel del NGAL en el daño renal agudo isquémico:

Tanto en modelos animales de daño renal agudo isquémico como en humanos con necrosis tubular aguda isquémica se ha objetivado que los niveles de NGAL en orina se incrementan de forma significativa de forma precoz, elevándose a partir de las 2 horas (124,136), y sus niveles se correlacionan con la duración y gravedad del evento isquémico (136).

Por medio de técnicas inmunohistoquímicas el NGAL se ha identificado en los túbulos renales de ratones con daño renal tras isquemia-reperfusión (136), aunque su expresión también se incrementa en otras partes de la nefrona como glomérulos o en túbulo distal en otros procesos inflamatorios renales como nefritis intersticial o glomerulonefritis (137).

En un modelo animal de daño renal agudo inducido por isquemia-reperfusión la inyección sistémica de NGAL en forma de holoproteína actuaba como agente protector (100,138) Fig 10, efecto que se le atribuye por el papel que desempeña en la supervivencia celular, al inhibir la apoptosis y necrosis regulada al intervenir en el tráfico intracelular de hierro (107,123,127).

El NGAL es uno de los marcadores más estudiado hasta la fecha en el ámbito del daño renal agudo.

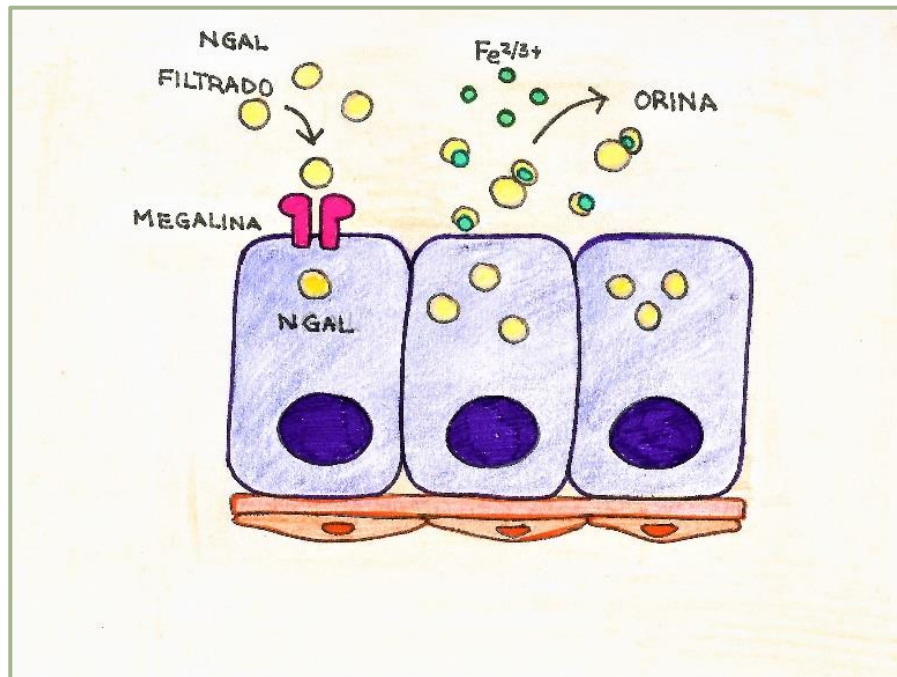


Figura 10. El NGAL se produce por los neutrófilos y se expresa en grado variable en el hígado, bazo y riñón. Se le atribuyen varias funciones como la de inhibir el crecimiento bacteriano, de secuestrador de Fe y de inducir el crecimiento del epitelio. Una pequeña cantidad se filtra y se reabsorbe por en el túbulo proximal por endocitosis mediada por megalina. Tras un daño, el NGAL (que es una proteína de respuesta al estrés) se regula de forma positiva y se libera a la orina y al plasma. Su efecto protector cuando se inyecta puede estar relacionado con su capacidad para atrapar Fe y por su capacidad para inducir el crecimiento celular. Adaptado con modificaciones de: *Charlton et al. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. NDT 2014, 29:1301-1311 (82)*

5.2. MARCADORES DE PARO DEL CICLO CELULAR IGFBP-7 Y TIMP-2

El ciclo celular es un conjunto ordenado de acontecimientos que conducen a la duplicación de la célula. Su éxito depende de la duplicación correcta del material genético, por lo que está altamente regulada (139). El ciclo celular se divide en cuatro fases (G1 (G proviene de “gap”, intervalo en inglés, S de “síntesis”, G2 de “gap” y M de “mitosis”).

Se regula por una serie de proteínas denominadas ciclinas, kinasas dependientes de ciclinas (Cdk) y los inhibidores de las kinasas dependientes de ciclinas. Las ciclinas son un grupo heterogéneo de proteínas, con una vida media muy corta, con unos niveles intracelulares que van oscilando dependiendo de la fase del ciclo celular en la que se encuentre la célula. Para actuar necesitan unirse a unas kinasas denominadas kinasas dependientes de ciclinas (Cdk), con las que forma un comple-

jo ciclina-Cdk que fosforila unas determinadas proteínas, desencadenando una cascada de eventos que median el ciclo celular. Su acción se contrabalancea por medio de proteínas inhibidoras, denominados inhibidores de las kinasas dependientes de ciclinas (139 -143) (Tabla 8).

Fase del ciclo celular	ciclina	Cdk	Inhibidor de Cdk
G1 precoz	D1, D2, D3	4,6	p15, p16, p18, p19, p20 p21, p27, p57
G1 tardío	E1, E2	2	p21, p27, p57
S	A	2	p21, p27, p57
M	A, B	Cdc2	p21

Tabla 8. Principales ciclinas, kinasas dependientes de ciclinas (CDK) y sus inhibidores. Tomado con modificaciones de Shankland S. et al. *Cell cycle regulatory proteins in renal disease: role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis*. Am J of Physiology 2000.

Las células quiescentes normalmente se encuentran en una fase llamada G0.

Para que una célula se divida, necesita entrar en fase G1, por medio de factores de crecimiento, que son específicos para cada tipo celular. La transición de una fase a la siguiente es un proceso sincronizado, secuencial y coordinado que se produce en un orden pre-establecido para asegurar que la maquinaria celular está preparada para la replicación del ADN, que esa replicación se produce una sola vez en cada ciclo, que la replicación del ADN se termina antes de que comience la mitosis y que los cromosomas se distribuyen de forma idéntica en cada célula hija, por lo que antes de proseguir hay unos “puntos de control” al final de cada fase, denominados en inglés, “checkpoint” (139-144) (Figura 11).

Además, el tiempo en el que cada célula permanece en cada fase también está regulado según el tipo celular y sus circunstancias (varían según sea célula embrionaria o una adulta). Si la célula sale de una fase demasiado rápido o permanece en ella demasiado tiempo, se ponen en marcha una serie de mecanismos que pueden ser patológicos (143) o desembocar en apoptosis (144). En el caso del riñón, cuando hay un daño que afecta al túbulo proximal, las células supervivientes se desdiferencian y comienzan a proliferar para restaurarlo (145). Sin embargo, si el daño es severo o persistente, las células que han comenzado a proliferar no pueden completar el ciclo celular de forma correcta, por lo que el ciclo celular se detiene en G2/M. En esta fase, la apoptosis puede estar bloqueada, y comienzan a expresar factores profibróticos. La consecuencia final es la rarefacción vascular, la proliferación de miofibroblastos y el depósito de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en el intersticio (146,147).

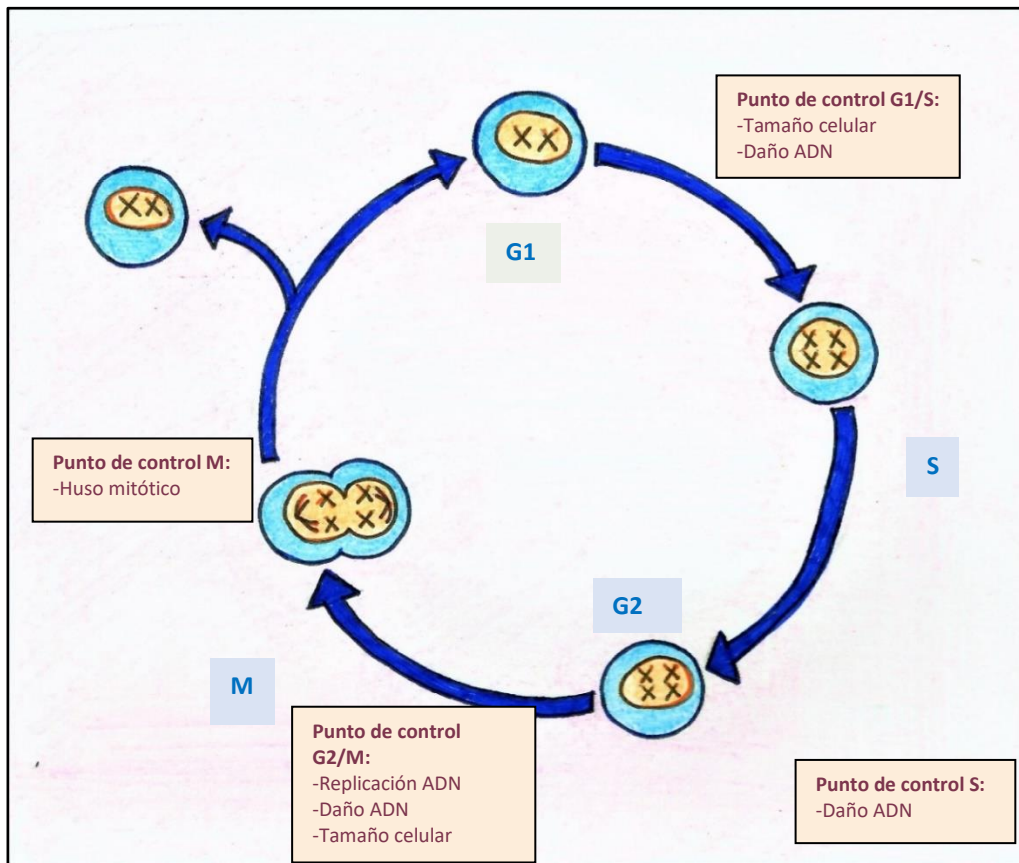


Figura 11. Esquema de las fases del ciclo celular. Este se compone de cuatro fases, al final de cada una hay unos puntos de control que comprueban que no haya ningún daño o error que imposibilite el éxito en la división celular.

Por otro lado, la salida de la célula en fase G1 del ciclo celular protege contra la división celular de células con DNA dañado hasta que éste sea reparado. De hecho, la célula lo utiliza como un mecanismo por el que la división celular se evita mientras se sufren episodios de estrés o daño de cualquier tipo, como la isquemia-reperfusión (81). En este proceso intervienen los inhibidores de las kinasas dependientes de ciclinas, como p21, p53 o p27, que, dependiendo del contexto, pueden inducir la apoptosis de esas células dañadas (142,143,144).

Los marcadores de paro celular, como el inhibidor tisular de la metaloproteinasa- 2 (TIMP-2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-7 (IGFBP-7) son proteínas que inducen la expresión de estos inhibidores de las kinasas dependientes de ciclinas favoreciendo el detención del ciclo celular en G1 (148) (Figura 12).

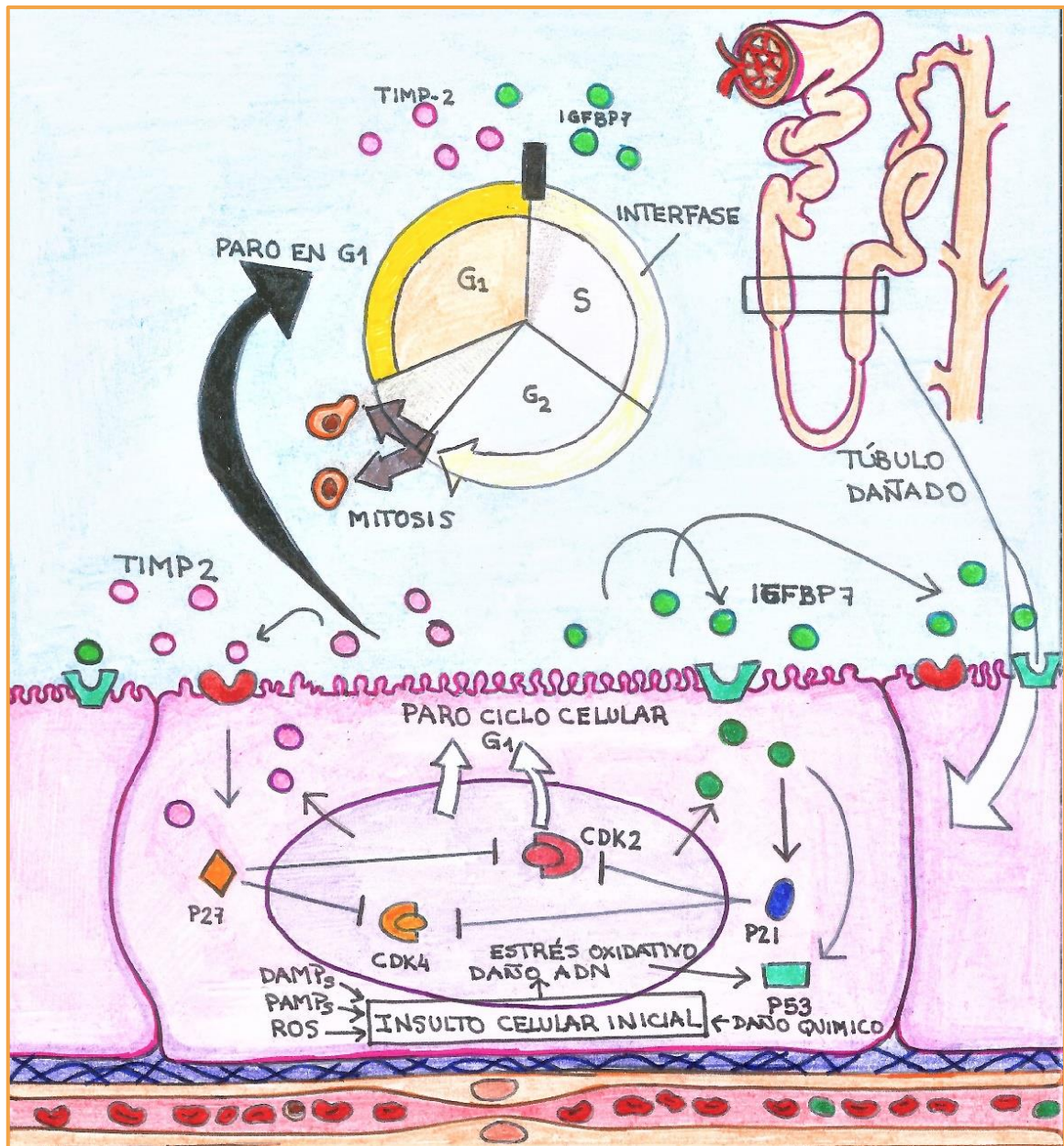


Figura 12. Mecanismos propuestos en los nuevos biomarcadores de DRA: Las células tubulares pueden dañarse por varios mecanismos. En respuesta al daño del ADN, y posiblemente también por otras formas de daño expresan IGFBP-7 y TIMP-2. IGFBP-7 incrementa de forma directa la expresión de p53 y p21 y el TIMP-2 estimula la expresión de p27. Estos efectos se realizan de forma auto y paracrina por medio de receptores para ambas proteínas. Las proteínas p, bloquean a los complejos de kinasas dependientes de ciclina, por lo que el resultado es un paro del ciclo celular en G1 por un corto periodo de tiempo presumiblemente para evitar que una célula con daño en el ADN se divida. Adaptado con modificaciones de *Kellum and Chawla: Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides*. *Nephrol Dial Transplant* (2016)31:16-22

5.2.1 Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2):

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son proteínas que participan en la remodelación de la matriz extracelular, esencial para el mantenimiento de la estructura tisular y de un ambiente óptimo para el desarrollo de las funciones celulares. Los cambios en la matriz extracelular participan en la embriogénesis, morfogénesis, remodelamiento y reparación tisular. Estas enzimas incluyen colagenasas, gelatinasas, matrilisinas, etc..

Sus inhibidores endógenos se denominan inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Hay cuatro tipos identificados en vertebrados, que inhiben a las 26 metaloproteinasas identificadas hasta el momento, aunque con especificidades y funciones diferentes, y a veces contrapuestas (149).

TIMP-2 es una proteína de 194 aminoácidos y 21 kDa, que permanece en superficie de la membrana celular o que se secreta. Se expresa en varios órganos y tejidos adultos como ganglios linfáticos, cerebro, corazón, riñón, hígado, tejido mamario, ovarios y próstata. El TIMP-2 inhibe a las MMP-2, MMP-9, MMP-14, y a la MT1-MMP (metaloproteinasa 1 de membrana).

El TIMP-2 regula la proliferación y apoptosis celular (130), ya que, entre otras funciones, estimula la expresión de p27, induciendo un paro celular en fase G1, teniendo un papel antiproliferativo (148,149). Además, en un modelo animal de daño tubulointersticial (obstrucción ureteral) la expresión de TIMP-2 provocó fibrosis intersticial. Este efecto se cree que se debe porque no solo puede actuar como un inhibidor de las MMP, sino que también puede activar a la pro-metaloproteinasa 2 e inducir la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF β) (151).

En el riñón se expresa de forma constitutiva a lo largo de todo el túbulo distal (142). El aumento de su concentración en orina se ha atribuido a que el gen del TIMP-2 se sobre-expresa tras la reoxigenación en el daño renal agudo por isquemia-reperfusión (151,153).

5.2.2. Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina -7 (IGFBP-7)

La proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-7 (IGFBP-7) es una proteína de 29 kDa que pertenece a la superfamilia de las proteínas de unión a los factores de crecimiento (IGFBP), también conocida como proteína relacionada con las IGFBP. Se expresa en intestino delgado, colon, ovario, próstata, testículos, bazo, corazón y páncreas (155). En el riñón se expresa de

forma constitutiva en el túbulo proximal (152). Al contrario que otras proteínas de unión a factores de crecimiento insulínico, no tiene una alta especificidad de unión por el factor de crecimiento insulínico, y sí que presenta una alta afinidad por la insulina, inhibiendo la unión de ésta con su receptor (156), por lo que se investiga su papel en la diabetes mellitus, al provocar resistencia a la insulina (157). Su expresión se induce por el factor transformante beta-1 (TGF β 1) (156), y tiene acciones profibróticas al estimular la producción de matriz extracelular, y favorecer la transformación de las células epiteliales en un fenotipo mesenquimal (158). En las situaciones de estrés o daño celular se sobre-expresa para impedir que las células con ADN dañado se puedan dividir, a través de la inducción de p21, un inhibidor de la kinasas dependientes de ciclinas, que produce un paro o salida de la célula en la fase G1 del ciclo celular (148).

El aumento de la concentración de TIMP-2 y de IGFBP-7 en la orina de los pacientes con DRA se atribuye a una sobre-expresión de sus genes. Sin embargo, hay datos discordantes, ya que en un trabajo en el que se reprodujeron varios modelos de DRA en ratones no se objetivó incremento en la transcripción de los genes de estos dos biomarcadores, y proponen que su incremento se debe a la liberación desde células tubulares dañadas o a la disminución de la reabsorción tubular, ya que sí se objetivó depleción de estas proteínas en las células tubulares sometidas al daño renal (154).

Tanto TIMP-2 como IGFBP-7 se detectaron en la orina de sujetos tras diferentes lesiones renales (sepsis o intervenciones quirúrgicas), encontrando que su producto predecía mejor que otros biomarcadores el desarrollo de daño renal agudo (159).

Se ha desarrollado de forma comercial un test que calcula el producto de estos dos biomarcadores, denominado NephroCheck[®]. La Food and Drug Administration americana (FDA) aprobó su utilización en 2014 para detectar daño renal agudo en pacientes críticos. El resultado obtenido es un sistema de puntuación denominado AKIrisk con un intervalo entre 0.04-10, que se expresa sin unidades, y se calcula con el producto $[\text{TIMP-2}] \cdot [\text{IGFBP-7}] = (\text{ng/ml})^2 / 1000$. Se considera que los pacientes con un AKIrisk mayor a 0.3 tienen un riesgo elevado de desarrollar DRA en las 12 horas siguientes.

6. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES NGAL, TIMP-2 E IGFBP-7 EN LA PREDICCIÓN DE DAÑO RENAL AGUDO

6.1. NGAL:

En 2003 Jaya Mishra y col. diseñaron un modelo de daño renal agudo producido por isquemia-reperfusión en ratones mediante clampaje y desclampaje de los vasos renales. Mediante técnicas de genómica, identificaron los genes que se expresaban en el tejido renal. Por otro lado, analizaron las proteínas de la orina de los animales, y las identificaron. Se comprobó que el gen del NGAL se expresaba en los túbulos renales intensamente y de forma precoz. En la orina, su proteína, el NGAL, aumentaba su concentración precozmente tras el daño isquémico, y mucho antes de que se elevara la creatinina sérica, siendo su concentración proporcional a la gravedad del estímulo (136). En otro modelo animal de daño renal agudo inducido por la administración de cisplatino se obtuvieron los mismos resultados (160).

Paragas en 2011 estudió la relación entre la expresión de NGAL en el riñón y su concentración en la orina. Para ello, utilizó un gen que produce una proteína que es luminiscente (luciferasa2), lo acoplaron al gen del NGAL en ratón, y midieron su expresión tras producir modelos experimentales de daño renal agudo isquémico o inyectando lipopolisacárido (LPS) bacteriano. Encontraron que la expresión del gen de Luciferasa-2, denominado “NGAL renal” hallado en células tubulares fue proporcional a la dosis de LPS o de isquemia a los que se sometía a los animales. Además, la luminiscencia renal fue paralela a la cantidad de NGAL que se detectó en la orina en un modo dosis-respuesta (161).

Desde ese momento, en menos de veinte años, se han multiplicado los estudios acerca del papel del NGAL como predictor de daño renal agudo en diferentes ámbitos como en la sepsis, en la cirugía cardíaca, nefropatía por contraste o como predictor de RFI en el trasplante renal. Estos estudios se han realizado tanto con NGAL plasmático como urinario, y se ha estudiado su capacidad, no solo para predecir daño renal agudo, sino también su gravedad, la necesidad o no de tratamiento de reemplazo renal, pronóstico, etc..

6.1.1. Utilidad como biomarcador precoz de daño renal agudo

En sepsis:

- Un meta-análisis de 2016 con 15 estudios y 1478 pacientes analiza el poder predictivo del NGAL como biomarcador de daño renal agudo en pacientes diagnosticados de sepsis; De esos 15 trabajos, 12 estudios midieron el NGAL urinario (1263 pacientes) y 6 el NGAL plasmático (433 pacientes). El área bajo la curva (AUC) obtenido para NGAL plasmático fue de 0.86 y para el NGAL en orina, el AUC fue de 0.90. En este trabajo, los autores concluyen que tanto el NGAL plasmático como el urinario son buenos biomarcadores para diagnosticar daño renal agudo en pacientes sépticos (162).
- Otro meta-análisis de ese mismo año sobre pacientes sépticos, incluyó 12 estudios con 1582 pacientes, pero de los cuales 4 estudios se hicieron con población pediátrica (2 en niños y 2 en neonatos). 11 estudios analizaron NGAL en sangre (9 plasmático y 2 sérico), y 5 NGAL urinario (1 estudio simultáneamente analizó NGAL en plasma y orina). De los 5 estudios en los que se midió NGAL en orina, 3 se realizaron en población pediátrica o en neonatos. No se objetivó diferencias en los niveles de NGAL urinario entre el grupo de pacientes sépticos que desarrollan daño renal agudo y los que no. Con respecto al papel del NGAL plasmático, como biomarcador se le calculó una sensibilidad diagnóstica del 88.1%, una especificidad del 47,4%, un valor predictivo positivo (VPP) del 21.6%, y un valor predictivo negativo (VPN) del 96.5% (163).

Cirugía cardiaca:

- Zhou en 2016 dirigió un meta-análisis que englobó más de 4000 pacientes (adultos y pediátricos) provenientes de 22 estudios en los que analizaba el valor de NGAL (tanto en sangre como en orina) como predictor de daño renal agudo tras cirugía cardiaca. Concluye que es un buen biomarcador, sobre todo en niños y adultos con función renal previa normal, con un área bajo la curva (AUC) del NGAL plasmático de 0.85 y en orina AUC: 0.88 (164).

Nefropatía por contraste tras cateterismo:

- Wang en 2016 recopiló en un meta-análisis 2016 pacientes de 14 estudios en los que se estudiaba el NGAL como biomarcador precoz de nefropatía por contraste tras coronariografía u otro tipo de cateterismo cardiaco, incluyendo población pediátrica. 10 estudios utilizaron NGAL en orina. El NGAL determinado a las 4 horas tras el procedimiento era el de mejor capacidad predictiva, con una sensibilidad del 83.98%, especificidad del 89.03%, AUC: 0.93, y un punto de corte de 52.4 ng/ml (165).

Pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos:

- Han publico un estudio en 2017 en el que determinaba el valor predictivo del NGAL plasmático al ingreso de 249 pacientes en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis, cetoacidosis diabética e insuficiencia cardiaca aguda. Las curvas ROC se calcularon para el diagnóstico de daño renal agudo, con una AUC de 0.923. Se obtuvieron resultados parecidos para el AUC para predecir la mortalidad a los 7 y 28 días, con AUC de 0.883 y 0.723 respectivamente (166).

Insuficiencia cardiaca aguda:

- Hay menos estudios que exploran si el NGAL puede predecir daño renal agudo en la insuficiencia cardiaca descompensada. En una serie de casos de 24 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca descompensada, la determinación de NGAL tanto en sangre como en orina al ingreso y en los primeros días se mostró eficaz en detectar daño renal agudo, lo que guió el ajuste de tratamiento diurético. El punto de corte del NGAL en plasma se determinó en 200 ng/ml (167).
- Soyler en 2015 determinó en 100 pacientes que ingresaron con insuficiencia cardiaca descompensada NGAL en orina a su ingreso, comportándose como buen predictor del desarrollo de daño renal agudo, con una sensibilidad del 79% y especificidad del 67%, con un punto de corte de 12 ng/ml (168). Otro estudio similar de Palazuolli con 231 pacientes llegó a la misma conclusión, y además los niveles más elevados de NGAL se correlacionaban con mayor mortalidad durante la hospitalización (169). Sin embargo, no todos los estudios arrojan los mismos resultados, ya que en el estudio AKINE-SIS, un estudio prospectivo multicéntrico con 927 sujetos con insuficiencia cardiaca aguda, la determinación de NGAL plasmático en las primeras horas del ingreso no fue superior a la creatinina para predecir daño renal agudo ni la aparición de eventos adversos (170). Otro estudio en 141 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda no mostró diferencias en los niveles de NGAL urinario/Cr urinaria entre los grupos de pacientes que desarrollaron daño renal agudo y los que no (171).

Otros escenarios en los que se ha estudiado el valor del NGAL como predictor precoz de daño renal agudo han sido en pacientes con intoxicaciones o envenenamientos (172), en grandes quemados con resultados contradictorios (173-175) y en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de afectación renal en el paciente cirrótico (176, 177).

Algunos estudios han explorado no solo la capacidad de predicción de daño renal agudo por el NGAL sino también su gravedad y necesidad de tratamiento de reemplazo renal:

- Un meta-análisis de Klein 2018 analiza el poder de predicción de la necesidad de tratamiento de reemplazo renal (TRR) en una población general de pacientes con daño renal agudo de diferentes etiologías. Se analizaron 13 biomarcadores, entre ellos el NGAL. Se incluyeron en el análisis 63 estudios. El NGAL urinario se había determinado en 19 estudios, en 12 midiendo la concentración en orina, con un área bajo la curva (AUC) de 0.72 y en 7 estudios habían utilizado la corrección por la cantidad de creatinina en orina, con un AUC: 0.727. El NGAL sérico, plasmático o en sangre total se había analizado como biomarcador en 22 estudios, con 4391 pacientes, con un AUC: 0.755. Se concluye que tanto el NGAL plasmático como el urinario son biomarcadores útiles para detectar a los pacientes con daño renal agudo que van a precisar TRR (178).

6.1.2. Estudios sobre la utilidad de NGAL como biomarcador precoz diagnóstico de retraso en la función inicial del injerto:

El estudio de la relación del NGAL con el daño de isquemia-reperfusión y desarrollo de retraso en la función inicial del injerto lo exploró Mishra y cols. en 2006. Para ello, midió la expresión de NGAL en biopsias del injerto obtenidas una hora tras la reperfusión, mediante técnicas de inmunohistoquímica. La muestra fue de 25 injertos de pacientes pediátricos, 13 injertos de donante cadáver y 12 de donante vivo. La intensidad de la tinción para NGAL se graduó en 0: negativa; 1: leve; 2: moderada y 3: intensa. Todas las muestras de injertos de donantes vivos fueron normales anatomopatológicamente, y la inmunohistoquímica mostró depósitos en grado 0 o 1 para NGAL (grado 0 en 7 muestras y grado 1 en 5 muestras). Todos los pacientes de donante vivo tuvieron función inicial del injerto. En receptores de injerto procedentes de donantes cadáver, 4 de los 13 sufrieron retraso en la función inicial del injerto, todos ellos asociados a depósitos de NGAL de la mayor intensidad (grado 3). Hubo una correlación muy intensa entre el tiempo de isquemia fría y la expresión de NGAL, y la tinción de NGAL en las biopsias precoces se correlacionó de forma positiva con el pico de creatinina sérica que tuvo lugar en los días siguientes. Los autores concluyen que la tinción para NGAL en las muestras de biopsias del injerto realizadas por protocolo de forma precoz representa un biomarcador nuevo y precoz de daño renal agudo tras el trasplante (179). Posteriormente, se fueron realizando diversos estudios con mediciones tanto de NGAL urinario

como sérico, que han ido arrojando valores variables de sensibilidad y especificidad a distintos puntos de corte:

Autor y año	Marcador	Tamaño muestral y tipo donante	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Parikh 2006	NGALu	53 (30 cadáver/23 vivo)	1000 ng/mg sCr (día 0)	90	83
Hall 2010	NGALu	91 cadáver	45 ng/ml (día 1)	97	26
			350 ng/ml (día 1)	77	74
			800 ng/ml (día 1)	65	94
Kanter 2013	NGALu	38 cadáver	128 ng/ml (día 1)	85.7	61.5
			124 ng/ml (día 3)	80	83
Choi 2013	NGALu	69 (31 vivo/38 cadáver)	254.7 ng/mg Cr (día 2) AUC: 0.778	85.7	66.7
Fonseca 2013	NGALu	40 (vivo:11/29 cadáver)	479 ng/ml (3-6 horas)	77	88
			286 ng/ml (8-12h)	100	76
			277 ng/ml (día 2)	93	90
			232 ng/ml (día 4)	93	95
			63 ng/ml (día 7)	94	84
Hollmen 2014	NGALu	176 cadáver	560 ng/ml (día 1)	68	73
Pajek 2014	NGALu	71 cadáver	>33.1 µg/mmol sCr (24h) AUC: 0.82	68	93
Cui 2015	NGALu	123	521.7 ng/ml (4h)	80	68.7
			559.2 ng/ml (12h)	80	68.7
			688.3 ng/ml (24h)	70	93.7
			295.2 ng/ml (48h)	80	96.9
			297.4 ng/ml (72h)	80	100
Lacquaniti 2016	NGALu y NGALp	124, pero Estudio de RFII solo en 40	NGAL u:105 ng/ml (día 1), AUC: 0.979	95.8	91.9
Nieto-Ríos 2016	NGALu	n:79 cadáver	>120 ng/ml (48h)	75	71

Tabla 9. Resumen de los trabajos en los que se ha analizado la utilidad del NGAL urinario como predictor de RFII.

Seguimos resumiendo los datos con el NGAL plasmáticos (tabla 10):

Autor y año	Marcador	Tamaño muestral Y tipo donación	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Hollmen 2011	NGALp	176	423 ng/ml (día 1)	87	77
Bataille 2011	NGALp	41 (12 asistolia, 27 muerte cerebral y 2 vivo)	>400 ng/ml (12h) AUC: 0.97	93.3	88.5
Kusaca 2012	NGALp	67 (39 donante vivo, 27 en asistolia y 1 en muerte cerebral)	500 ng/ml (día 1), necesidad de HD 350 ng/ml (día 2) 300 ng/ml (día 3)	91 86 91	97 90 93
Rahimzadeh 2012	NGALp	27 donante vivo pediátricos	174 ng/ml (día 1)	100	95.5
Lee 2012	NGALp	59 cadáver	233.3 ng/ml	76.6	77.8
Cantaluppi 2015	NGALp	50 cadáver con criterios expandidos	532 ng/ml (día 1)	90.6	80.6
Pezeshgi 2016	NGALp	37 (no especifica tipo de donante)	309 ng/ml (12h). AUC: 0.97	100	92

Tabla 10. Estudios que analizan el papel del NGAL plasmático como predictor de retraso en la función renal del injerto tras trasplante renal que detallan la sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte y secuencias temporales

Podemos observar que hay bastante disparidad en los puntos de corte en cuanto a sensibilidad y especificidad, que depende del momento de la determinación, de si la población fue sobre injertos procedentes de donantes vivos o cadáver, receptores pediátricos o adultos, etc...

Resumen de los diferentes estudios en los que se analiza el NGAL como predictor de retraso de la función inicial del injerto:

Vamos a describir por separado los estudios en los que se ha analizado el NGAL en suero o plasma y en orina, aunque en algunos estudios se han usado de forma simultánea ambas determinaciones.

-Estudios analizando el NGAL en suero o plasma (NGALp):

- Kusaka y cols realizaron en 2008 un ensayo con 16 pacientes, 5 receptores de donantes en asistolia tipo IV (con ACV como causa del éxitus) y 11 de donantes vivos, en el que estudiaron la utilidad del NGAL sérico como predictor precoz de la recuperación de la función renal tras el trasplante.

En pacientes con trasplante de vivo (n: 11), el NGAL descendió rápidamente después del trasplante, y sólo en dos casos los niveles de NGAL estaban por encima de 400 ng/ml en el día 1 post-cirugía, con diferencias significativas con respecto a los que no sufrieron retraso en la función inicial del injerto (459 +- 27 ng/ml vs 213 +- 29 ng/ml, p < 0.01)

Por el contrario, todos los pacientes que recibieron un riñón de donante en asistolia (n: 5) precisaron HD debido a retraso en la función inicial del injerto. Incluso en esos casos, el NGAL sérico descendió rápidamente varios días después del trasplante antes de la recuperación del gasto urinario y precediendo a la mejoría de la función mediante la determinación de los niveles séricos de creatinina, siendo el patrón de descenso bifásico. Dada la escasa muestra, no se estimó la curva ROC para determinar la AUC.

Los autores sugirieron que la monitorización del NGAL sérico podría permitir predecir la recuperación del injerto renal y la necesidad de HD después de un trasplante en asistolia (180).

- Lebkowaska y cols. En 2009 estudiaron si los niveles de NGAL séricos predecían la evolución en 41 pacientes a los que se les sometió a trasplante renal de donante cadáver (no especifica si en muerte cerebral o en asistolia). Los niveles de NGAL sérico se midieron antes del trasplante, y los días 1,3,6 y 10 post-trasplante. La creatinina sérica se determinó en paralelo. Los autores observaron que los niveles de NGAL caían tras el primer día después del trasplante. Antes del trasplante, los niveles de NGAL sérico se correlacionaron con la creatinina. En cada punto temporal después del trasplante, los niveles de NGAL sérico se correlacionaron de forma positiva con la creatinina sérica y de forma negativa con el gasto urinario. En los pacientes en los que se desarrolló un retraso en la función inicial del injerto, que fueron en 4 de los 41 pacientes los niveles de NGAL no descendieron (181).
- Hollmen publica en 2014 un trabajo en los que estudia el valor de predicción del retraso en la función inicial del injerto con NGAL sérico, tanto pre-trasplante como en el

día 0, 1 y 14. Concluye que el NGAL sérico en el primer día post-trasplante es un buen marcador de retraso en la función renal del injerto, con un AUC: 0.853 (IC al 95%: 0.792-0.914, $p < 0.0001$), con una sensibilidad de 87% y especificidad de 77%, para un punto de corte de 423 ng/ml (182).

- Bataille realiza en 2011 un estudio sobre 41 pacientes trasplantados, 27 de donante en muerte encefálica, 12 de donantes en asistolia y 2 de donantes vivos. Un 36,6% presentan retraso en la función inicial del injerto. Mide el NGAL plasmático a lo largo de la primera semana post-trasplante para valorar su papel diagnóstico de retraso en la función inicial del injerto. Encuentra que el NGAL a las 12 horas es un buen marcador, con un AUC: 0,97 (0.93-1), con una sensibilidad de 93,3% y especificidad del 88,5% para un punto de corte de NGAL plasmático >400 ng/ml (183).
- Kusaka en 2012 estudió el valor del NGAL plasmático para predecir retraso en la función renal del injerto en 67 receptores de trasplante renal (39 de donante vivo, 27 de donante en asistolia tipo IV de Maastrich y 1 de donante vivo). El retraso de la función renal del injerto lo desdoblan en 3 categorías, según precise o no HD, y si las sesiones de diálisis se prolongan más de 7 días. El 46.2% presentó retraso de la función inicial del injerto. Se determinó que el NGAL p en el día 1 tuvo una sensibilidad del 88% y especificidad del 96% para predecir retraso en la función renal del injerto, con un punto de corte de 350 ng/ml, con un AUC: 0.98. El punto de corte del NGALp para predecir necesidad de HD se estableció en 500 ng/ml (184).
- Lee en 2012 realizó un estudio en 59 receptores de trasplante (31 de donante cadáver, pero excluyendo a los donantes con criterios expandidos y a los donantes en asistolia, el resto donantes vivos, pero excluyendo numerosas condiciones clínicas e inmunológicas). Presentaron retraso en la función renal del injerto 14 pacientes (23.7%). El NGAL plasmático en el primer día obtuvo en la curva ROC un AUC de 0.86 (0.75-0.98) para predecir retraso en la función renal del injerto, que mejoró si se combinaba con los valores de IL-18 plasmática del 1 día: AUC: 0.88 (0.790-0.98) (185).
- Pezeshgi desarrolló un trabajo en 2016 sobre 37 pacientes receptores de trasplante renal (no especifica tipo de donante). 12 desarrollan “daño renal agudo” (32.4%). La determinación de NGAL plasmática a las 12 tras el procedimiento obtuvo en curva ROC un AUC de 0.97, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 91% para un punto de corte de NGALp > 317 ng/ml (186).

- Cantaluppi y cols, en 2015 publicó un ensayo sobre 50 pacientes de donantes cadáver con criterios expandidos a los que no se les administró como tratamiento inmunosupresor inhibidores de la calcineurina. El 29.7% de la muestra presentó retraso en la función inicial del injerto. Los niveles de NGAL en plasma en el primer día fueron diferentes entre los grupos con retraso de la función inicial del injerto y los de función inmediata (662.7 +- 97.2 vs 379.7 +- 139.7 ng/ml), con significación estadística ($p < 0.001$). Se obtuvo en la curva ROC un AUC de 0.94, con una sensibilidad de 90.4% y especificidad del 80.6%, para un punto de corte de NGALp: 532 ng/ml (187).
- Mahdavi-Mazdeh desarrolla un trabajo en 2012 sobre 33 receptores de trasplante renal (20 de donantes en muerte encefálica y 13 de donante vivo). Desarrollan RFI 15.5 % de los pacientes. Obtiene en la curva ROC un AUC para predecirlo para el NGAL sérico de 0.80 en el primer día (188).

-Estudios con el NGAL urinario (NGALu):

En la búsqueda bibliográfica realizada, he identificado 14 trabajos en los que se estudia los valores de NGAL urinario, combinados o no con el NGAL en suero o plasma.

Vamos a detallarlos:

- Hall et al en 2010 realizó un estudio de cohorte prospectiva sobre pacientes trasplantados de riñones de donante cadáver para determinar si el NGAL urinario predecía la necesidad de diálisis a lo largo de la primera semana post-trasplante y la subsiguiente recuperación del injerto. La muestra se compone de 91 pacientes. Se recogieron muestras de orina seriadas tras el trasplante a lo largo de los 3 primeros días y analizaron en ellas los niveles de estos biomarcadores. Los autores clasificaron a la recuperación del injerto como retraso en la función inicial del injerto (DGF, delayed graft function en inglés), función del injerto lenta (SGF, slow graft function) o función inmediata (IGF immediate graft function). De los 91 pacientes de la cohorte, 34 tuvieron DGF, 33 SGF y 24 función inmediata del injerto. La mediana de NGALu fue estadísticamente diferente entre los 3 grupos en todos los puntos temporales (a las 18 horas: 1045 ng/ml en DGF vs 242.5 ng/ml si SGF vs 117 ng/ml en grupo con IGF, $p < 0.001$). Al realizar una curva ROC, el poder predictivo del NGAL fue moderado para predecir necesidad de diálisis en la primera semana post-trasplante cuando se midió en el primer día post-trasplante (AUC de 0.82 (IC 95%: 0.72-0.92) mientras que, en el análisis multivariante, los niveles de NGAL elevados predijeron la necesidad de diálisis, y

también la recuperación del injerto 3 meses después. Los autores concluyen que el NGAL es un método precoz y no invasivo para predecir la necesidad de diálisis a lo largo de la primera semana post-trasplante y la recuperación del injerto renal a los 3 meses del trasplante (189).

- Parikh en 2006 realizó un estudio sobre 53 receptores de trasplante renal (23 de donante vivo emparentado y 33 de donante en muerte cerebral), todos los receptores de donante vivo tuvieron función del injerto inmediata; 10 de los de donante en muerte cerebral tuvieron retraso en la función inicial del injerto. Se midieron los niveles de NGAL urinario, corrigiéndose por mg de creatinina durante el primer día tras el trasplante, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que desarrollaron retraso en la función renal del injerto vs los que tuvieron función renal inmediata (NGAL orina (ng/mg creatinina: 3306 vs 756). Se realizó una curva ROC para determinar el poder del NGAL en orina en el día 0 en predecir de forma precoz el retraso en la función renal del injerto, con un AUC: 0.90 (IC al 95% 0.71-1) estableciendo un punto de corte de NGAL urinario determinado en el primer día del trasplante de 1000 ng/mg de Cr como valor óptimo para obtener una sensibilidad de 0,9 y especificidad de 0.83 de predicción de retraso en la función inicial del injerto (190).
- María Hollmen y col en 2011 estudió si el NGAL urinario podría predecir el retraso en la función inicial del injerto, el retraso en la función inicial del injerto prolongada (de duración superior a 14 días), o la calidad de la función renal en los receptores de trasplante con función inmediata del injerto. Recogieron muestras de orina de 176 receptores de trasplante de donantes cadáver en muerte encefálica antes y después del trasplante. Setenta pacientes (39.77%) tuvieron retraso en la función inicial del injerto, que duró más de 14 días (prolongado) en 26. En este estudio, el NGAL urinario medido en el primer día tras el trasplante predijo con moderada sensibilidad y especificidad el desarrollo del retraso en la función inicial del injerto, con un AUC de 0.748, (IC 0.653–0.843) incluso cuando no es esperable en base a otros factores como buen gasto urinario o mejoría de la función renal inicial. Además, los niveles bajos de NGAL urinario en pacientes oligúricos después del trasplante sugieren que la causa de la oliguria puede ser debida a otros factores como la deshidratación (191).
- Cui y cols realiza un estudio en 2015 sobre 123 pacientes receptores de trasplante renal de donante cadáver. Se determinaron los niveles de NGAL e IL-18 urinario a las 4, 12, 24 y 72

horas. Cuando se combinó el NGAL urinario con los valores de IL-18, el AUC fue de 0.844 (IC al 95% 0.699-0.937), con un VPP: 70% y VPN: 90.6% para el diagnóstico de retraso en la función renal del injerto (192).

- Lacquaniti en 2016 estudió en 124 pacientes trasplantados, 40 pacientes que recibieron un injerto durante el estudio (11 de donante vivo y 29 de donante cadáver), en los que se analizó el desarrollo de retraso en la función inicial del injerto, y los otros 84 pacientes estaban ya trasplantados más de 12 meses, y se les incluyó en un estudio observacional durante 5 años para evaluar el papel de NGAL en el diagnóstico de disfunción crónica del injerto. En el grupo de pacientes que se incluyeron para valorar el retraso en la función renal del injerto se determinó el NGAL en suero y orina pre y durante el primer día post-trasplante, y en el grupo de 84 pacientes en los que se estudiaba la disfunción crónica del injerto se hizo en el momento del reclutamiento. Con respecto de la utilidad de NGAL para el diagnóstico de retraso en la función inicial del injerto, concluye que el NGAL urinario en el primer día post-trasplante es un buen biomarcador para predecirlo, con mejor perfil que el NGAL sérico (AUC: 0.979, con una sensibilidad 95.8% y especificidad del 91.9%, para un punto de corte de NGAL en orina de 105 ng/ml) (193).
- Nieto-Ríos publica en 2016 un estudio sobre 79 receptores de trasplante renal de donante cadáver, para determinar el poder del NGAL urinario en el diagnóstico de retraso en la función renal del injerto. 16.5% retraso en la función renal del injerto, y de ellos, un 6.3% precisaron diálisis. Detectó que el momento de mayor poder predictivo era a las 48 horas, donde la predecía con una sensibilidad de 75 % y una especificidad de 70 % (área bajo la curva de 0.798), por lo que no mejoró el diagnóstico con respecto a la creatinina (194).
- Pajek en 2014 realiza un trabajo con 71 receptores de donantes cadáver, midiendo como biomarcadores L-FABP y NGAL urinarios. Un 28.4 % presenta retraso en la función renal del injerto definido como necesidad de diálisis en la 1ª semana o “función inicial lenta”. Ajusta los valores a la excreción urinaria de creatinina. Obtiene para el NGAL en orina corregido un AUC de 0.82 (IC al 95% 0.7-0.91) a las 24 h, con una sensibilidad de 68% y especificidad de 93%, encontrando que es un buen biomarcador (195).
- Kanter publica en 2013 un trabajo sobre 38 pacientes trasplantados de donante cadáver en los que mide el NGAL urinario, con un porcentaje de RFII del 39.5 %. Obtuvo para el NGAL urinario en el primer día un AUC: 0.714, con una sensibilidad del 85.7% y especificidad del 61.5% para un punto de corte de 128 ng/ml (196).

- Rahimzadeh conduce un estudio en 2012 sobre población pediátrica (media de edad 11 años, con rango de 7-18 años), con 27 receptores de donante vivo. Ninguno precisó diálisis tras el trasplante. Midió el NGAL en plasma y orina y lo correlacionó con el descenso de la creatinina, para detectar a los injertos de función lenta (menos de un 10% de descenso de creatinina tras el primer día), obteniendo un AUC para el NGAL p en el primer día post-trasplante de 0.95, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 95,5% para un punto de corte de NGAL: 174 ng/ml. Sin embargo, no encontró diferencias en los valores de NGAL urinario entre los grupos (197).
- Qurashi en 2014 estudió en 67 pacientes (40 de donante vivo y 27 de cadáver), la utilidad del NGAL determinándolo tanto en el líquido de perfusión donde se conserva el injerto, como en la orina del receptor tras 6 horas tras el implante, correlacionándolo con el RFII y la evolución a un año. Analizó las diferencias en los valores de NGAL urinario, siendo diferentes estadísticamente significativas entre los donantes vivos y cadáver (NGALu a las 6 h en donante vivo vs cadáver: 229 +- 223 vs 781 +- 452 ng/ml, $p < 0.001$). Se describió un 13% de RFII en los donantes vivos, 23% en los de cadáver y en total, un 16%. Se detectó diferencias entre los valores de NGAL urinario en ambos grupos: NGALu a las 6h en el grupo con RFII: 950 +-721 vs 375 +-387 ng/ml si no presentaron esa complicación. Concluye que el NGAL urinario es un marcador que puede ser útil a la hora del diagnóstico de retraso en la función renal del injerto desde las primeras horas del trasplante (198).
- Choi en 2013 publica un trabajo sobre 69 pacientes receptores de trasplante renal (31 de donante vivo), en el que explora la capacidad del NGAL urinario para diagnosticar retraso en la FRII. 7 pacientes (10.1%) presentan retraso en la función renal inicial del injerto. Obtiene una curva ROC para el NGALu en el 2º día con un AUC: 0.778 (IC al 95% 0.655-0.874), con una sensibilidad del 85.7% y especificidad del 66.7% para un punto de corte de 254.7 ng/mg de creatinina (199).

- Fonseca en 2013 realiza un trabajo sobre 40 pacientes trasplantados (11 de ellos de donante vivo, el 29 en muerte encefálica, de ellos 3 son donantes con criterios expandidos). 18 pacientes padecen retraso en la función renal del injerto (45%). Analiza el NGAL urinario en secuencias temporales tras el implante, con los siguientes resultados:

-NGAL urinario:	AUC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
479 ng/ml (3-6 horas).	0.77 (IC: 0.58-0,97).	77	88
286 ng/ml (8-12h)	p:0.01	100	76
277 ng/ml (día 2)	0.88 (IC: 0.77-1) p<0,001	93	90
232 ng/ml (día 4)	0.96 (IC: 0.9-1) p<0,001	93	95
63 ng/ml (día 7)	0.99 (IC: 0.97-1) p<0,001	94	84
	0.93 (IC: 0.86-1) p<0,001		

Concluye que el NGAL urinario es un marcador muy prometedor para el diagnóstico precoz de RFII (200).

- Maier en 2018 publica un estudio sobre 170 pacientes receptores de trasplante renal (20 de donantes vivos). 52 sufren RFII (30.6%). Monitoriza el NGAL sérico y urinario en el periodo post-trasplante, obteniendo en curva ROC un AUC para el NGAL en orina al 2º día: 0.872 (IC al 95%, con un IC: 0.813-0.93), p<0.001 para predecir el RFII, seguido por el NGALp, con un AUC al 2º día de: 0.869, (0.81-0.928), p<0.001 (201).
- Buemi en 2014 conduce un trabajo sobre 96 pacientes (80 injertos procedentes de donante cadáver y 16 de donante vivo). Sufrieron RFII 20 pacientes (20.83% del total), aunque ningún paciente con injerto procedente de donante vivo sufre esta complicación. Mide los niveles de NGAL plasmáticos en el donante, y en plasma y orina en el receptor. No encuentra correlación entre los niveles plasmáticos del donante ni con los urinarios del receptor con el desarrollo de RFII. Para el NGAL plasmático del receptor se objetiva en la curva ROC una AUC para los valores a las 24 h de 0.80 y a las 48 horas de 0.85 (202).

6.1.3. Estudios sobre la correlación del NGAL con la función renal del injerto a medio y largo plazo:

- Jafari y cols en 2017 publican un trabajo sobre 45 receptores de trasplante renal en el que se estudia la relación entre los niveles de NGAL plasmático y la evolución del injerto renal a los 3 meses tras el trasplante. Los niveles de NGAL plasmático se determinaron a las 2, 6, 12, 24 y 96 horas tras el trasplante. Encontraron que los pacientes con valores más elevados de NGAL en plasma tenían más probabilidad de perder el injerto a los 3 meses. El AUC determinado por curva ROC se encontró en valores entre 0.70-0.80 para los valores de

NGAL en diferentes secuencias temporales lo que lleva a la conclusión de que el valor del NGAL plasmático en el periodo peritrasplante puede predecir la evolución del injerto a 3 meses de forma razonable (203).

- Fonseca y cols en 2013 (200) estudió sobre 40 receptores de trasplante renal la correlación entre los valores urinarios de NGAL y la evolución de la función renal del injerto a largo plazo (1 año), encontrando que los niveles urinarios de NGAL a partir del 2º día se correlacionaron de forma positiva con la Cr al alta, al mes, 3, 6 y 12 meses, y que el NGAL urinario al día 2, 4 y 7 de forma inversamente proporcional con el GFR a los 6 y 12 meses del trasplante. En el análisis multivariante, el NGAL urinario apareció como variable que influyó en la función renal al año del trasplante.
- Lacquaniti en 2016 realizó un estudio sobre 124 pacientes que dividió en 40 receptores de trasplante sobre los que analizó la relación de NGAL y retraso en la función inicial del injerto y 84 pacientes trasplantados durante más de un año en los que obtuvo una determinación basal de NGAL en suero y orina, y observó la evolución de ese injerto durante 32 meses. Los eventos finales fueron: pérdida de la función renal (reinicio de diálisis), alcanzar un filtrado glomerular estimado $<15 \text{ ml/min /1.73 m}^2$, doblar la creatinina o retrasplante. Los valores de NGAL basales de la muestra fueron: NGALp: $137.7 \pm 64.4 \text{ ng/ml}$, NGALu: $88.3 \pm 72.5 \text{ ng/ml}$. Se obtuvo en curva ROC un AUC: 0.889 para la predicción de los eventos finales, con una sensibilidad del 71.8% y una especificidad del 100% para un punto de corte de 97 ng/ml. Además, obtuvo que los valores de NGALp $>122 \text{ ng/ml}$ y de NGALu $>97 \text{ ng/ml}$ fueron predictores de progresión (193).
- Maier en su estudio sobre 170 pacientes obtiene como resultado que ni los niveles de NGAL sérico ni urinario en el periodo tras el trasplante son variables que se relacionen con el pronóstico a largo plazo (2 años) del injerto (201).

6.1.4. Estudios sobre el valor pronóstico de los valores de NGAL en el donante como predictores de retraso en la función inicial del injerto:

- Koo y cols en 2015 realizaron un estudio multicéntrico sobre 94 donantes en muerte cerebral en los que midió, y también se hicieron biopsias de protocolo antes de la reperfusión, en los que se cuantificó la expresión de NGAL por medio de técnicas de inmunohistoquímica. No se detectó diferencias en la función renal del injerto y la expresión de NGAL. Sin embargo, el NGAL urinario tuvo buen poder de predicción y se correlacionó con la función

renal del injerto, teniendo mejor capacidad de predicción que la creatinina para predecir el retraso en la función inicial del injerto (204).

- El grupo de Hollmen, que ya había estudiado el papel del NGAL urinario y plasmático en los receptores de trasplante renal, realiza en 2011 un estudio sobre 99 donantes renales y estudia la evolución en 176 receptores. Determina los niveles de NGAL plasmático y urinario previos a la donación. Los valores medios de NGAL en suero fueron de 218 ng/mL y el valor de NGAL urinario de 18 ng/mL. El estudio detectó que, en el análisis multivariante, las concentraciones de NGALu, junto con el FGe y la presencia de los criterios expandidos a la hora de aceptar un donante fueron factores de riesgo independientes de RFI prolongada. Los autores concluyen que los niveles de NGALu, pero no los plasmáticos en los donantes pueden añadir datos a la hora de valorar a los potenciales donantes renales (205).

6.2. MARCADORES DE PARO CELULAR TIMP-2 E IGFBP-7

6.2.1. Estudios sobre la utilidad de los marcadores de paro celular TIMP-2 y IGFBP-7 en la predicción de daño renal agudo:

- Jia y cols. publicaron en 2017 un meta-análisis en el que recopiló datos de 9 estudios y 1886 pacientes. Se incluyeron 3 estudios de pacientes en unidades de cuidados intensivos, 3 de cirugía cardíaca, 1 realizado en pacientes a los que se sometió a TAVI (implante percutáneo de válvula aórtica), 1 estudio en pacientes quirúrgicos ingresados en unidad de cuidados intensivos y otro de paciente del servicio de urgencias. Como resultado, se obtuvo una sensibilidad global de 83 % (0.79-0.87, y una especificidad de 55%, con un AUC de 0.846. Los autores concluyen que se puede considerar un biomarcador útil en el diagnóstico de daño renal agudo (206).
- Liu también publicó en 2017 un meta-análisis, que incluyó los mismos estudios de Jia y cols, (9 estudios con 1886 pacientes), obteniendo una sensibilidad del 83%, pero una especificidad del 72 %, con un AUC de 0.86, y para detectar daño renal agudo más grave (AKI \geq 2 según definición de la KDIGO 2012), una sensibilidad del 92%, una especificidad del 63%, con un AUC: 0.88 (207).
- Song y cols. analizaron en 2017 en un meta-análisis los resultados de 10 estudios con 1648 pacientes, 1 realizado en población pediátrica. 5 estudios se desarrollaron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, 1 cirugía mayor no cardíaca, y 4 en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos. Analizan la sensibilidad y especificidad según varios tipos

de corte y tiempo tras el procedimiento en el que se recoge la muestra. Encuentran que, para un punto de corte de 0.3 (ng/mL)²/1000, los valores urinarios de [TIMP-2].[IGFBP7] tienen una sensibilidad de 72% (IC al 95 % de 57-84 %) y especificidad de 58% (IC al 95% de 48-68 %), con un AUC de 0.68 (IC al 95% de 0.64-0.73) para predecir daño renal agudo, y para un punto de corte de 2 (ng/mL)²/1000, una sensibilidad del 38% (IC al 95% de 0.19-0.42) y especificidad del 94% (IC al 95% de 93-95 %), con un AUC de 0.75 (IC al 95% de 0.6-0.89). Detectan que cuanto más tiempo pase en recoger la muestra, aumenta la sensibilidad y empeora la especificidad. La conclusión de los autores es que [TIMP-2].[IGFBP7] urinarios puede predecir la aparición de daño renal agudo con moderada capacidad predictiva. Si la recogida de la muestra se realiza en las primeras 4 horas o menos del suceso, el punto de corte más adecuado probablemente sea 0.3 (ng/mL)²/1000, mientras que si ha transcurrido más de 24 h, un punto de corte para [TIMP-2].[IGFBP-7]: 2.0 (ng/mL)²/1000 es más apropiado (208).

Predicción de daño renal agudo en cirugía cardiaca:

Específicamente en cirugía cardiaca, hay, al menos 2 meta-análisis (209,210), con resultados bastante similares en cuanto a sensibilidades y especificidades, con valores en el metaanálisis de Tai (8 estudios, 552 pacientes) en cuanto a sensibilidad de 79%, especificidad de 76% y AUC de 0.868. En el de Su (10 estudios, 747 pacientes), sensibilidad del 77%, especificidad del 76% y AUC de 0.83 en mediciones de Neprocheck © en las primeras 24 horas tras la cirugía.

Predicción de necesidad de TRR:

En predicción de necesidad de tratamiento de reemplazo renal, Jia y cols (211) publicó un meta-análisis con datos de 4 estudios y 277 pacientes en pacientes con riesgo alto de desarrollar daño renal agudo. Obtuvo un AUC de 0.915 (desviación estándar de 0.04), con una sensibilidad de 69% (IC al 95% de 53-82%) y especificidad del 81% (IC al 95% de 75-86%).

6.2.2. Estudios sobre la utilidad de los marcadores de paro celular TIMP-2 y IGFBP-7 en la predicción de RFII:

- Pianta y cols en 2015 realizaron un estudio sobre 56 receptores de trasplante renal de donante cadáver. 22 pacientes (39%) tuvieron retraso en la función inicial del injerto, y

15 (27%) función lenta del injerto. Estudiaron una serie de biomarcadores, entre ellos los marcadores de paro celular. Ajustaron los valores de TIMP-2 y de IGFBP-7 a la cantidad de creatinina en orina. Como excluyen a los pacientes en anuria, los pacientes sobre los que hacer los cálculos del AUC son de 49 pacientes a las 4 horas, y sobre 47 pacientes a las 8 y 12 horas. De las moléculas TIMP-2 e IGFBP-7, se observa en este estudio que tiene un AUC moderado, y que la combinación de ambas no mejora el poder pronóstico (212).

- Yang en 2017 publica un trabajo en 74 pacientes receptores de trasplante renal (29 injertos procedentes de donantes vivos, 32 en muerte encefálica y 13 en asistolia, de los 32 pacientes en muerte encefálica, 23 con criterios de donante expandidos (un 71.8%). 23 pacientes sufrieron retraso en la función inicial del injerto (31%). Se les determinó los valores de TIMP-2, IGFBP-7 y NGAL urinarios inmediatamente tras la reperusión, encontrando diferencias con significación estadística entre los grupos con función inmediata y con RFII (tabla 11):

	Función inmediata (n:49)	RFII (n:23)	p
IGFBP-7 (ng/ml)	11.53 +- 19.5	111.59 +- 303.6	0.043
TIMP-2 (ng/ml)	1.2 (intervalo: 0.19-999)	5.17 (intervalo: 0.55-999)	0.05
[TIMP-2].[IGFBP-7] (ng/ml)²	1.1 +- 0.9	2.15 +-1.2	<0.001
NGAL, ng/mL	990.5 +- 89.6	3007 +- 262.1	<.001

Tabla 11. Resumen de los resultados del estudio de Yang (213)

Al realizar la curva ROC, se obtiene una AUC para el producto [TIMP-2].[IGFBP-7] de 0.867 (IC al 95% entre 0.639-0.902), con una sensibilidad del 86.7% y especificidad del 71.9% para un punto de corte de 1.39 ng/mL².

Además, realiza una comparación con el NGAL urinario, obteniendo un AUC de 0.844 (IC al 95% entre 0.634-0.882), con un punto de corte de 918,09 ng/mL, con una sensibilidad del 86.7% y especificidad del 62.5% (213).

- Bank publica en 2018 un trabajo sobre 74 receptores de trasplante de donante en asistolia. 51 (69%) sufrieron RFII. La determinación de TIMP-2 e IGFBP-7 en el primer día del

trasplante predijo el desarrollo de RFII con ambos biomarcadores, pero con mayor precisión para TIMP-2, y mejorando el poder de predicción cuando se ajustaron los valores a la osmolaridad de la orina (ver datos en tabla 7), siendo el mejor valor para el TIMP-2/mOsm con un AUC de 0.91 (IC al 95% entre 0.81-1). El producto de ambos valores no incrementó el poder predictivo (214).

En conclusión, aunque hay pocos estudios hasta la fecha, apuntan a que los biomarcadores TIMP-2, IGFBP-7 así como su producto pueden utilizarse para diagnosticar precozmente (en el primer día) el desarrollo de RFII, como podemos ver resumidos en la tabla 12:

Autor y año de publicación	Diseño estudio	AUC
Yang 2017	N:74 (29 donantes vivo, 32 m. encefálica (de esos 23 con criterios expandidos (71,8%), y 13 en asistolia. Análisis sobre 72 pacientes	[TIMP-2].[IGFBP-7]: 0.867 (0.639-0.902)
Bank 2018	N:74 pacientes, todos los injertos proceden de donación en asistolia	-TIMP-2: 0.89 (0,78-09.99) -TIMP/mOsm: 0.91 (0,81-1) -IGFBP-7: 0.63 (0.49-0.78) -IGFBP-7/mOsm: 0.73 (0.6-0.87)
Pianta 2015	N:56 receptores, Muerte encefálica y asistolia. Excluyen pacientes en anuria tras implante, por lo que hacen estudios sobre 49 pacientes a la 4 h y 47 a las 8 y 12 horas	-TIMP-2 (4 h): 0.73 -IGFBP-7 (4h): 0.71 -El producto no mejora.

Tabla 12. Resumen de los estudios publicados sobre la utilidad de TIMP-2, IGF-BP-7 y su producto en el diagnóstico de retraso en la función inicial del injerto.

6.2.3. Estudios en los que se utiliza TIMP-2 como predictor de función renal del injerto a medio y largo plazo:

- Pianta en el estudio previo con 56 receptores realizó seguimiento hasta el año a 50 pacientes. No se detectó correlaciones estadísticamente significativas con los valores de los biomarcadores y la función renal al año (212).
- Kwiatkowksa y cols. publica un trabajo sobre 87 pacientes trasplantados. De ellos, a 42 consigue hacer seguimiento hasta los 12 meses. Determina una serie de biomarcadores, entre ellos

al TIMP-2, se los que extrae muestra en el día 1, 3 y a los 12 meses. No objetiva correlación estadísticamente significativa entre los niveles de TIMP-2 en el día 1 y la función renal a los 3, 12 y 24 meses (215).

7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Hoy en día, el trasplante renal es la modalidad de tratamiento renal sustitutivo que proporciona los mejores resultados tanto al paciente como al sistema de salud. Desgraciadamente, la disponibilidad de órganos es su principal inconveniente. Para dar respuesta a la escasez de éstos se han desarrollado programas de donantes con criterios expandidos o en asistolia, que llevan aparejados unos índices de RFII elevados. Hoy en día no disponemos de métodos analíticos para su diagnóstico precoz. Los biomarcadores de daño renal han sido útiles como predictores de daño renal agudo en otros ámbitos diferentes al trasplante. Consideramos que también pueden ser útiles para diagnosticar el RFII.

Este trabajo puede aportar:

-Datos acerca de la utilidad de los marcadores NGAL, TIMP-2 e IGFBP-7 urinarios en el diagnóstico de RFII, teniendo en cuenta que el número de estudios en este ámbito no es excesivo, sobre todo con los marcadores de paro celular.

-Datos acerca de la utilidad de los biomarcadores citados como predictores de la función renal de los injertos a 3, 6 y 12 meses. Ese dato, de forma secundaria, nos proporcionaría información sobre la supervivencia del injerto a largo plazo.

8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Para el presente estudio se establecieron las siguientes hipótesis:

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. En los pacientes trasplantados renales, las concentraciones urinarias de diferentes biomarcadores (NGAL, TIMP-2, IGFBP-7), evaluadas en el postoperatorio, permiten la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII.
2. En los pacientes trasplantados renales, las concentraciones urinarias de diferentes biomarcadores (NGAL, TIMP-2, IGFBP-7), evaluadas en el postoperatorio precoz, se correlacionan con la función renal del injerto a lo largo del primer año del trasplante.

Los objetivos de la presente tesis son:

OBJETIVOS:

1. Conocer si la concentración urinaria de TIMP-2 determinada en el post-operatorio del trasplante renal permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII.
2. Conocer si la concentración urinaria de IGFBP-7 determinada en el post-operatorio del trasplante renal permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII.
3. Conocer si la concentración urinaria de NGAL determinada en el post-operatorio del trasplante renal permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII.
4. Conocer si la combinación del producto de las concentraciones urinarias de los biomarcadores [TIMP-2]x[IGFBP-7] mejora el resultado de la concentración urinaria de ambos biomarcadores de forma separada.
5. Conocer si las concentraciones urinarias de los diferentes biomarcadores determinados en el post-operatorio del trasplante renal se correlaciona con la función renal a los 6 y 12 meses.

9. METODOLOGÍA:

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico sobre una cohorte de pacientes trasplantados renales, desde el 19 de Octubre de 2017 hasta el 16 de Julio de 2018.

Consideraciones éticas:

El protocolo del estudio fue aprobado por la comisión de docencia del HCUVA (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), Se entrega a todos los pacientes copia tanto de la hoja informativa acerca del estudio (se le explica también verbalmente) así como del consentimiento informado. Se obtuvo el consentimiento informado firmado en todos los pacientes.

Población:

El HCUVA es un hospital de tercer nivel, siendo el centro de referencia regional para trasplantes y el único con actividad trasplantadora de la comunidad autónoma, que cuenta con una población aproximada de 1.500.000 de personas.

Se incluyen en el estudio todos los pacientes receptores de donante cadáver, tanto en muerte encefálica como en asistolia, así como los donantes de vivo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que sean candidatos a recibir un trasplante renal procedente de donante cadáver, tanto en muerte encefálica o donante en asistolia, así como de donante vivo.
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión:

- No obtener el consentimiento informado del paciente.
- Ser receptor de doble trasplante.
- Trasplantectomía en las primeras 24 horas.

Variable principal a determinar:

- Necesidad de diálisis en los primeros 7 días tras el trasplante.

Variables secundarias:

- Creatinina plasmática a lo largo de los 7 primeros días.
- Creatinina plasmática y FGe por CDK-EPI a los 3, 6 y 12 meses post-trasplante.

Protocolo anestésico: Se realizará según la política habitual del servicio.

Protocolos de fármacos inmunosupresores: Se estratifica según protocolo habitual del servicio por riesgo inmunológico, donación en asistolia y de donantes con criterios expandidos. (Ver ANEXO IV).

Criterios para realizar una sesión de HD durante la primera semana: se realiza a criterio del médico responsable del paciente, siendo las principales indicaciones:

- Sobrecarga de volumen con oligoanuria, sin respuesta a diuréticos iv.
- Anuria
- Hiperkalemia >6 mEq/L, no controlada con tratamiento médico.
- No mejoría de la función renal, con urea plasmática >250 mg/dL.
- Otras alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-base no controladas con tratamiento médico.

Definición de las variables demográficas:

-Etiología de la Enfermedad Renal Crónica: Se realiza según diagnóstico previo presente en historia clínica de la lista de espera de trasplante renal.

-Diabetes Mellitus: Se clasifica a un paciente como diabético si está presente este diagnóstico en su historia clínica previa, e incluye a todos los tipos de diabetes, insulinizados o no.

-Hipertensión Arterial: Se clasifica a un paciente como tal si este diagnóstico está presente en su historia clínica de la lista de espera de trasplante renal.

-Arteriopatía periférica: Se clasifica así a un paciente si está presente este diagnóstico en su historia clínica o si en la ecografía Doppler que se practica de rutina a todos los pacientes antes de incluir en lista de espera describen su existencia.

SECUENCIA TEMPORAL DE ANALITICAS DE LOS PACIENTES:

Previos al trasplante: Se cursó preoperatorio habitual que incluye Creatinina plasmática y urea. Se considerará la determinación basal de creatinina. En pacientes dializados se cursó tras la diálisis.

Tras el trasplante renal: En reanimación (entre 4-6 horas tras el implante), y posteriormente tanto en reanimación como en planta de hospitalización a las 12h y a las 24 horas del trasplante se cursó:

- Orina con bioquímica: determinación de Creatinina, NGAL urinario, TIMP-2 e IGFBP-7.
- Bioquímica sanguínea: creatinina.

A las 72 horas:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

A los 5 días:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

A los 7 días

- Bioquímica: Creatinina plasmática

El día del alta hospitalaria:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

Al mes del trasplante:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

A los 3 meses:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

A los 6 meses:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

A los 12 meses:

- Bioquímica: Creatinina plasmática

Almacenamiento de las muestras y métodos de determinación de los biomarcadores:

Las muestras de sangre y orina se almacenaron congeladas a -80°C en alícuotas en el servicio de Análisis Clínicos del hospital. Una vez finalizado el proceso de reclutamiento de pacientes, se analizaron a la vez con objeto de optimizar recursos en cuanto a suministro de los kits de biomarcadores. Se analizaron en orina el NGAL, el TIMP-2, IGFBP-7 y el producto [TIMP-2].[IGFBP-7]. Como los resultados se conocieron a posteriori, no hubo ningún tipo de influencia de sus valores en la decisión de iniciar o no diálisis en la primera semana.

El TIMP-2 y el IGF-BP7 se analizaron con técnica Nephrocheck®, (técnica de inmunoanálisis tipo sándwich). El NGAL con el ensayo ARCHITECT® Urine NGAL inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). (Ver ANEXO VII Y VIII para descripción completa de método analítico).

10. DISEÑO ESTADÍSTICO

Todas las variables fueron incluidas en una base de datos encriptada.

La primera parte del análisis es descriptiva. Las variables cuantitativas se resumen como media, desviación estándar (DE) mínimo y máximo. Las variables cualitativas se resumen como frecuencias absolutas y porcentajes.

La siguiente parte del análisis es el análisis univariante de los factores que pueden producir RFII.

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba t para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la asunción del supuesto de normalidad, analizado con el test de Shapiro-Wilk, y la homocedasticidad con el test de homogeneidad de varianzas de Fligner-Killeen. En algunos casos se aplicará la prueba t-test independiente con la corrección de Welch si no se cumple la homocedasticidad. Cuando se obtenga en el t-test independiente diferencias estadísticamente significativas, se calculará el tamaño del efecto con la d de Cohen, que es una medida relativa entre la diferencia de medias de dos poblaciones comparadas respecto a la dispersión de esas dos muestras. Cuando se aplique la prueba U de Mann-Whitney y se obtengan diferencias estadísticamente significativas, se analizará la magnitud de la asociación mediante la r de Pearson.

Para la comparación de variables cualitativas entre grupos se utilizó la prueba χ^2 de Pearson para ver si hay relación entre las variables, y si no se cumplen las condiciones se utiliza el test exacto de Fisher. Cuando se obtengan diferencias estadísticamente significativas en este test, se estudiará la fuerza de la asociación con V de Cramer, que mide la forma en la que están asociadas dos variables categóricas.

Para analizar los datos provenientes de los diseños de medidas repetidas se aplicará el análisis de varianza (ANOVA) mixto. Para llevar a cabo un ANOVA mixto tenemos que comprobar la normalidad de los datos respecto al tiempo y la variable independiente, la homocedasticidad respecto a esta misma variable para cada tiempo y la esfericidad (igualdad entre varianzas de las diferencias entre todos los pares de medidas repetidas) respecto a la variable dependiente. Si el ANOVA es robusto frente a la falta de algo de normalidad, procedemos a hacer el ANOVA mixto. El ANOVA mixto necesita del supuesto de esfericidad (igualdad entre varianzas de las diferencias entre todos los pares de medidas repetidas), que lo vemos con el Test de Mauchly. En el caso de que no podamos asumir que haya esfericidad, tendremos que usar las correcciones de Greenhouse-Geisser (GGe) o de Huyhn-Feldt (HFe). Si se detectan diferencias estadísticamente

significativas, se analizará el tamaño del efecto con eta cuadrado. Para estudiar donde se encuentran las diferencias entre las variables, se calculará el valor de p con el test de Wilcoxon con la corrección de continuidad.

Para estudiar la correlación entre variables cuantitativas y cualitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman.

Se ha desarrollado un modelo de regresión logístico con desenlace dicotómico RFII sí/no utilizando como variables independientes todas las que alcanzaron significación estadística en los modelos bivariados que alcancen una correlación con la variable de al menos 0.3, y también se han introducido en el modelo al NGAL, TIMP-2 y al IGFBP-7, independientemente de su valor de correlación.

El valor considerado como estadísticamente significativo se estableció en p inferior a 0.05.

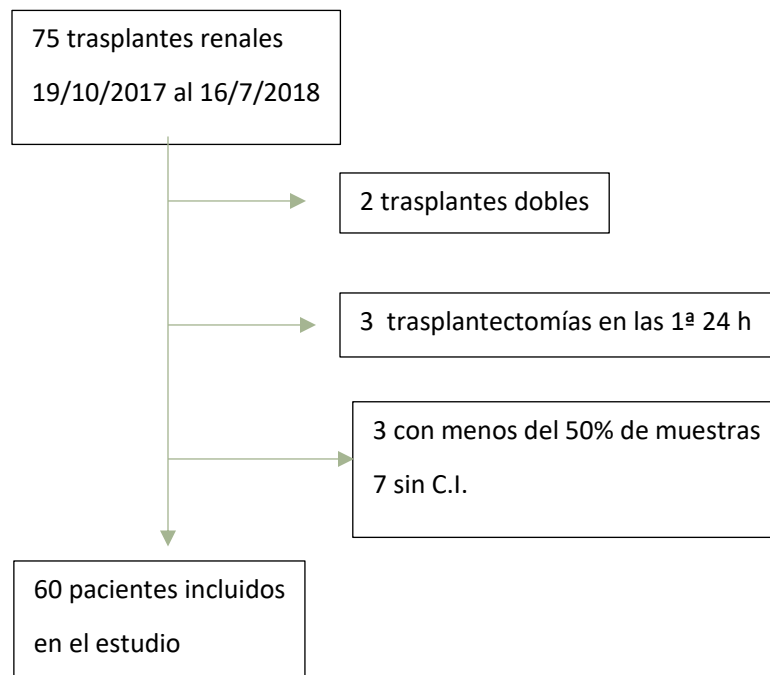
Con objeto de determinar el mejor punto de corte para discriminar a los pacientes con RFII se ha utilizado una curva COR determinando la probabilidad a partir de la cual los pacientes serán clasificados. Se ha determinado la sensibilidad, especificidad y otros parámetros epidemiológicos asociados a dicho punto de corte.

El análisis estadístico fue realizado con R versión 4.0.3 (R Core Team 2020).

11. RESULTADOS:

En el periodo temporal entre el 19 de Octubre de 2017 y 16 de Julio de 2018, se realizan en el HCUVA 75 trasplantes.

Se excluyen de participar en el estudio 2 trasplantes dobles, 3 pacientes a los que se les practicó trasplantectomía en las primeras 24 horas, 3 a los que se obtiene menos del 50% de las muestras del protocolo, y 7 que no firmaron el consentimiento informado. Se incluyen 60 pacientes en el estudio.



11.1. Análisis descriptivo de la muestra

11.1.1. Características demográficas de la muestra y datos referidos al trasplante:

La muestra se compone de 60 pacientes, la mayoría varones con una edad media de 55,47 años. Se encontraba en TRS el 96,67%. El tiempo medio de diálisis de los pacientes previo al trasplante fue de 54.91 meses y las etiologías más frecuentes de ERC fueron la etiología glomerular y la ERC de causa no filiada. La inmensa mayoría eran hipertensos, y un 21.7% diabéticos. En el 91,7% son pacientes que se trasplantaron por primera vez.

En la tabla 13 se resumen las características demográficas del receptor:

Datos demográficos del receptor	
Edad (años)	55,47 años (19-73; DE:13.58)
Sexo	44 varones (73.33%) 16 mujeres (26.67%)
Tiempo previo en diálisis (meses)	Media: 48.08 (0-264, DE: 52,57)
Estadio ERC	
-ERC 5D:	58 (96.66 %)
-Trasplante renal anticipado en pre-diálisis	2 (3.33%)
Diabetes	13 pacientes (21.7%)
Fumador	16 pacientes (26.7%)
HTA	56 pacientes (93.33%)
Etiología ERC:	
• Glomerulonefritis crónica	16 pacientes (26.7%)
• Etiología no filiada	16 pacientes (26.7%)
• Nefropatía diabética	9 pacientes (15%)
• Nefroangioesclerosis	5 pacientes (8.3%)
• Poliquistosis renal	4 pacientes (6.7%)
• Afectación renal de enfermedad sistémica	3 pacientes (5%)
• Otras etiologías	7 pacientes (11.7%)
Arteriopatía periférica	5 pacientes (8.3%)
Número de implante	Primero: 55 (91.7%) Segundo: 4 (6.7%) Tercero: 1 (1.7%)

Tabla 13. Resumen de las características demográficas del receptor

La modalidad mayoritaria de los pacientes que se encontraban en TRS fue la hemodiálisis:

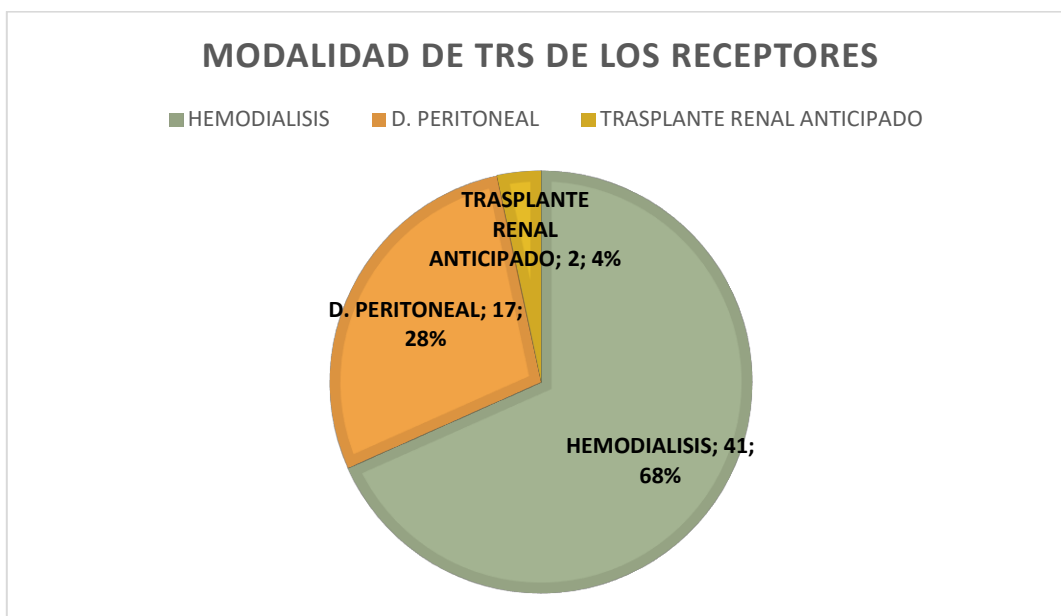


Figura 13. Modalidad de TRS de los receptores.

Descripción de los parámetros analíticos previos al trasplante de los receptores en tabla 14:

Hemoglobina (g/dl)	11.8 (8.5-17.3, DE: 1.57)
Hematocrito (%)	34.88 (26.1-50.9, DE: 4.75)
Creatinina plasmática (mg/dl)	6.60 (2.1-13.61, DE: 2,78)
Urea (mg/dl)	87.81 (14-196, DE: 42.30)

Tabla 14. Descripción de los parámetros analíticos previos al trasplante del receptor.

La mitad de los receptores que se trasplantaron o estaban en anuria o presentaban una diuresis residual de menos de 500 ml al día. El volumen de diuresis medio fue de 784.83 ml

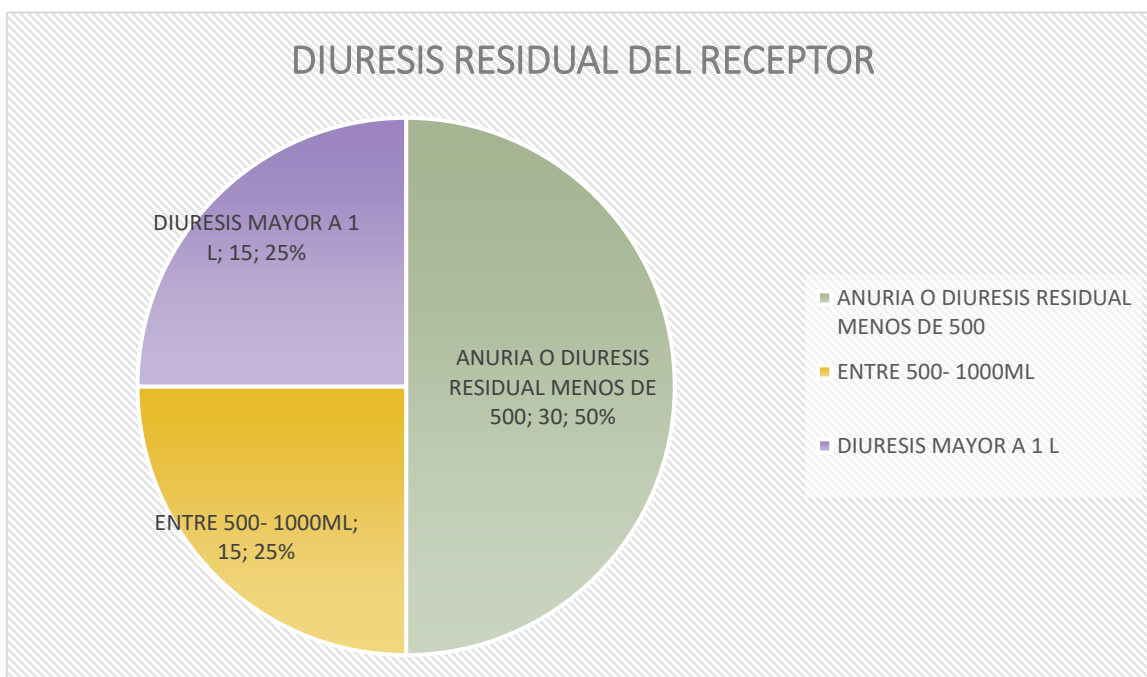


Figura 14. Diuresis residual del receptor.

Los datos antropométricos se describen en la siguiente tabla:

IMC (kg/m ²)	26.72 (19.47-37, DE: 4.21)
Superficie corporal (Dubois y Dubois) (m ²)	1.86 (1.45-2.36; DE: 0.19)
Talla (cm)	169 (149-190; DE: 0.09)
Peso (kg)	76.69 (52-108, DE: 13.97)

Tabla 15. Datos antropométricos del receptor.

11.1.2. Descripción del tipo de donantes en la muestra

El tipo de donación fue mayoritariamente de donante cadáver. La edad media de los donantes fue de 55.83 años. La mitad de los injertos que se implantaron provinieron de DCE.

Datos referidos al donante y trasplante	
Edad del donante (años)	55.83 (15-81, DE: 15.77)
Donante con criterios expandidos*	30 injertos (50%)
N. de incompatibilidades HLA totales	4.43 media (0-6, DE: 1.17)
Tiempo de isquemia fría (horas)	9.18 horas (1.5-24) DE:4.58

Tabla 16. Resumen descriptivo de las características del donante y datos referidos al trasplante. *DCE se define como aquel mayor de 60 años, o con edad >50 años y 2 de 3 condiciones: HTA, ACV como causa del fallecimiento o Cr predonación >1.5 mg/dl

Con respecto a la distribución del tipo de donantes, el 55% fueron donantes en muerte encefálica, 38.3% donantes en asistolia y en un 6.7% de donantes vivos:

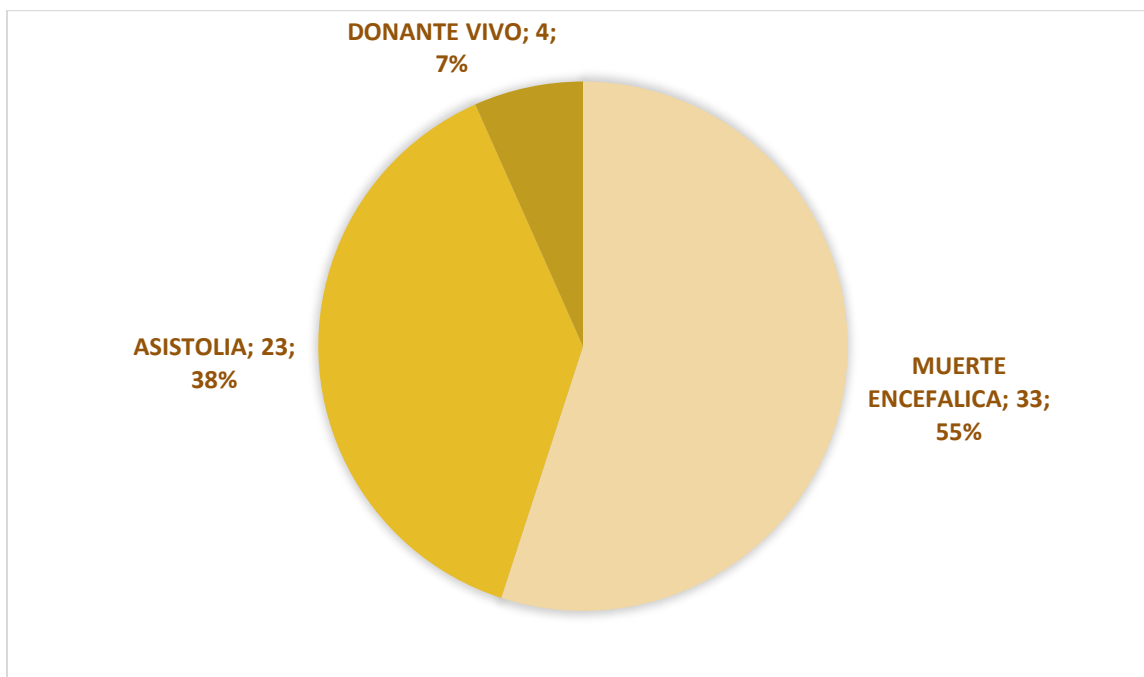


Figura 15. Distribución del tipo de donantes en la muestra

De los 30 pacientes que recibieron injertos de DCE, la mayoría procedieron de muerte encefálica:

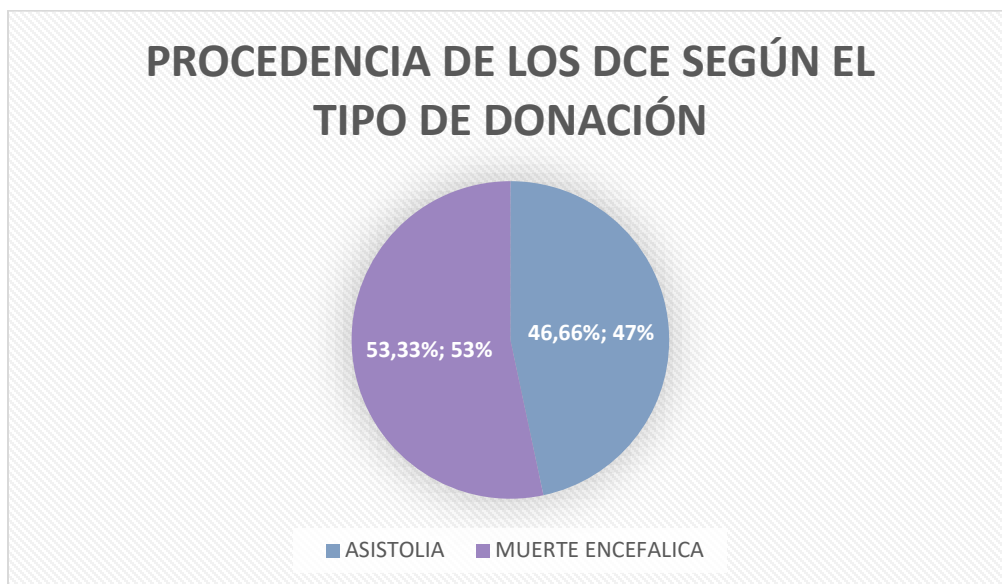


Figura 16. Procedencia de los DCE según el tipo de donación en la muestra

Estudiando la distribución de los DCE entre los tipos de donación, destaca la elevada proporción de donantes en asistolia que cumplieron criterios de DCE. Por el contrario, ningún donante de vivo cumplió criterios de donante expandido:

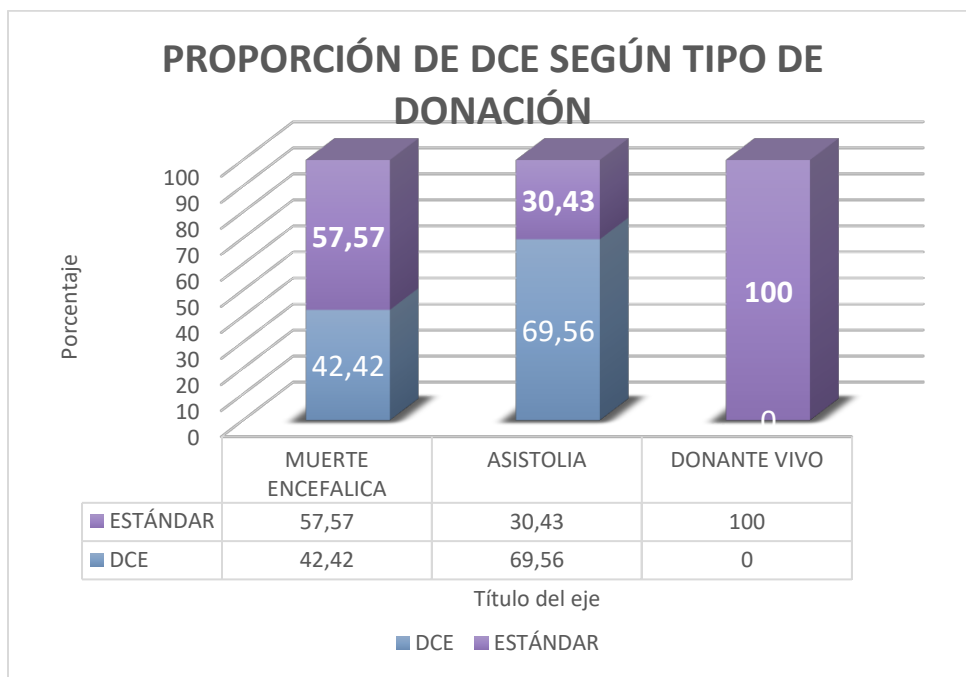


Figura 17. Proporción de DCE según tipo de donación

11.1.3. Descripción de la inmunosupresión utilizada

Con respecto a la inmunosupresión utilizada, la pauta más utilizada fue la combinación de prednisona junto con anticalcineurínicos (en nuestra muestra se usó en todos tacrolimus), junto con micofenolato de mofetilo. Cabe decir que el tipo de inmunosupresión se ajustó dependiendo del perfil del donante y receptor (descrito en anexos adjuntos).

Protocolo de inmunosupresión:	-Triple terapia**: 31 (51.67%) -Triple terapia + timoglobulina: 23 (38.33%) -Triple terapia + Basiliximab: 5 (8.33%) -Triple terapia + timoglobulina + Eculizumab: 1 (1.7%)
--------------------------------------	--

Tabla 17. Protocolo de inmunosupresión. ** Se denomina triple terapia a la combinación de prednisona junto con anticalcineurínicos y micofenolato de mofetilo.

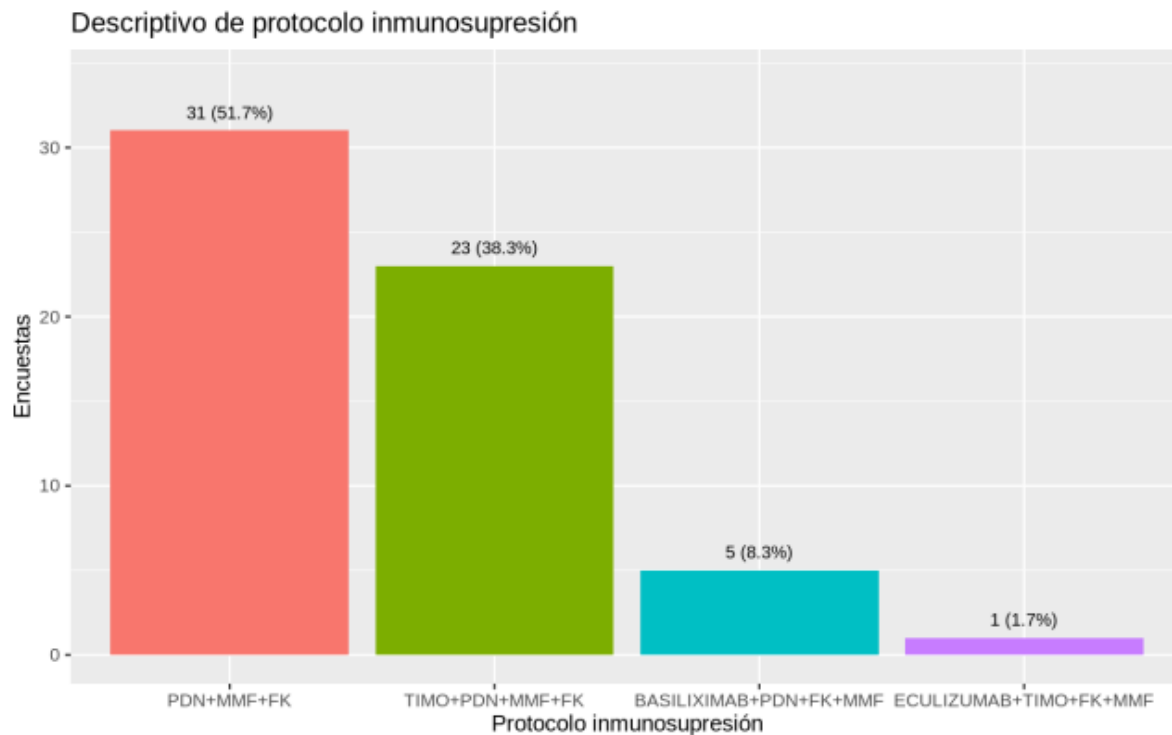


Figura 18. Tipo de inmunosupresión utilizada en la muestra

11.1.4. Análisis descriptivo de la evolución tras trasplante renal:

44 pacientes (73.3%) presentaron diuresis inmediata tras el desclampaje.

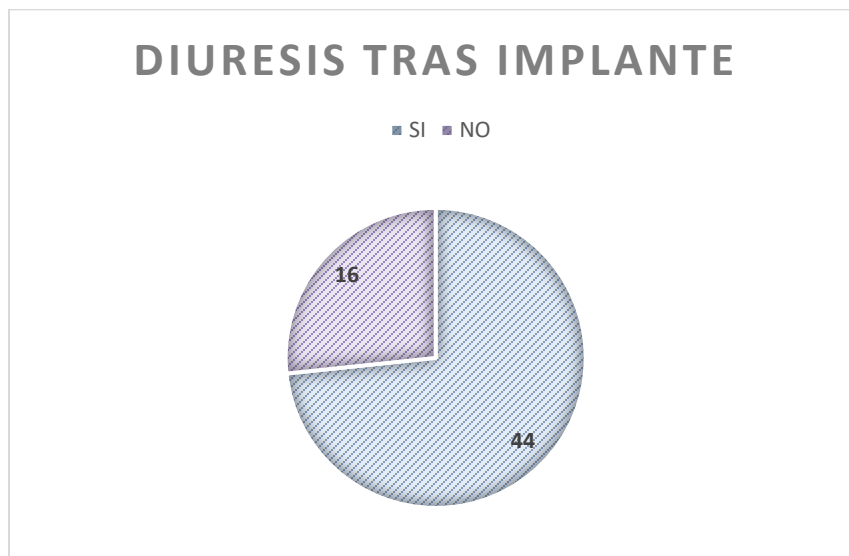


Figura 19. Diuresis inmediata tras la realización del trasplante

Del total de la muestra 18 pacientes (30%) presentó RFII, definido como la necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante

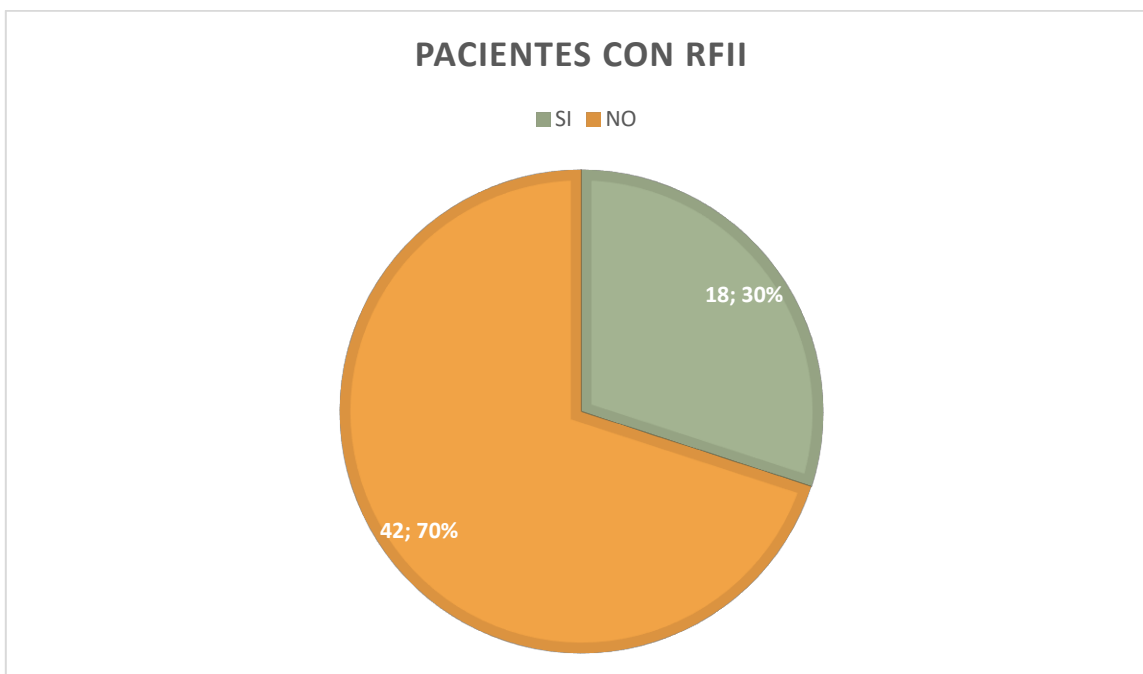


Figura 20. Porcentaje de pacientes con RFII en la muestra

En el periodo perioperatorio 15 pacientes (25%) precisaron transfusión de hemoderivados, la mayoría de ellos de concentrados de hematíes. En 1 caso, se transfundió concentrados de hematíes junto con un pool de plaquetas.

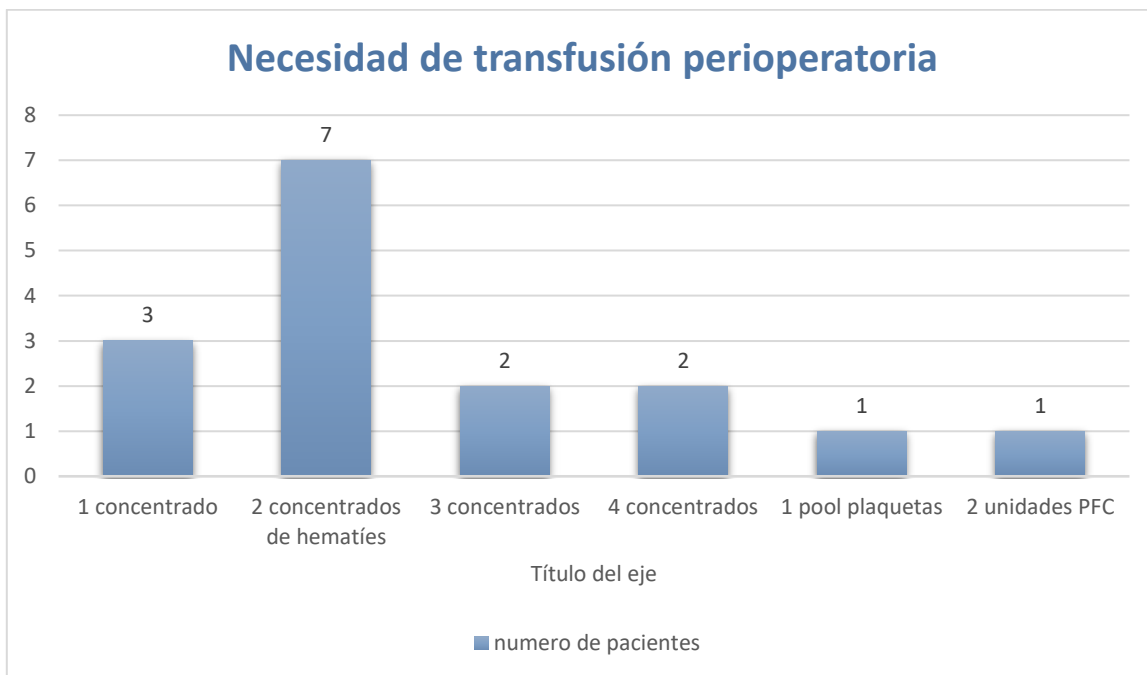


Figura 21. Pacientes con transfusión perioperatoria.

Tras el trasplante, 3 pacientes de nuestra muestra precisaron reintervención:

- 1 paciente padece un hematoma retroperitoneal que precisa reintervención.
- Otro paciente también precisa reintervención con inestabilidad hemodinámica y requerimientos de drogas vasoactivas.
- 1 paciente sufre disección de la arteria iliaca común ipsilateral, que debe repararse y dilatarse con balón de Fogarty.

La estancia hospitalaria media de los pacientes fue de 13.5 días.

-Días de estancia hospitalaria	13.5 días de media (rango 7-37; DE: 6.08)
--------------------------------	---

Tabla 18. Análisis descriptivo de la estancia media

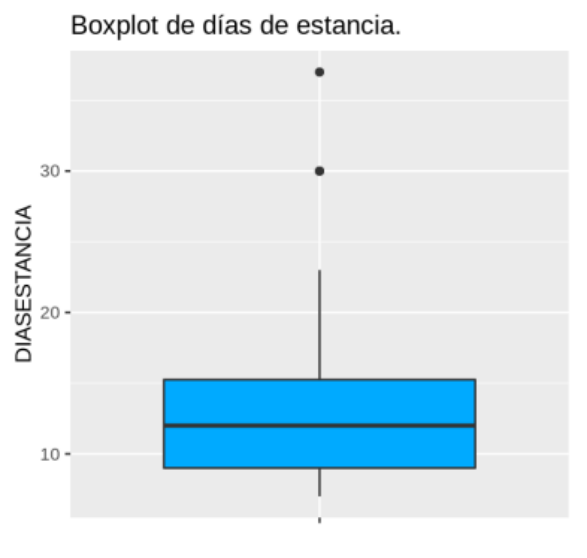


Figura 22. Gráfico de cajas de los días de estancia hospitalaria de la muestra.

11.1.5. Análisis descriptivo de la evolución de la función renal desde el trasplante hasta el año:

Se adjunta en tabla 12 y en gráfico 1 la evolución de las cifras de creatinina de los pacientes, desde la analítica preoperatoria hasta el año tras el trasplante, se puede observar que la función renal va mejorando hasta los 3 meses, y después se estabiliza hasta el año del trasplante:

Niveles de Creatinina plasmática (mg/dl)	
Previos al trasplante	6.60 mg/dl (2.10-13.61, DE: 2.78)
24 horas	5.75 mg/dl (1.44-13.91, DE:2.47)
72 horas	5.55 mg/dl (0.97-12.12, DE: 3.14)
5 días	4.88 mg/dl (0.83-12.41, DE:3.16)
7 días	4.45 mg/dl (0.79-11.09, DE: 3.13)
Al alta hospitalaria	3.36 mg/dl (0.80-9.87, DE:2.40)
Mes del trasplante	2.15 mg/dl (0.78-7.94, DE: 1.62)
3 meses del trasplante	1.68 mg/dl (0.57-4.54, DE: 0.79)
6 meses del trasplante	1.67 mg/dl (0.73-5.51, DE: 0.78)
12 meses del trasplante	1.61 mg/dl (0.80-4.88, DE:0.82)

Tabla 19. Análisis descriptivo de la evolución de los niveles de creatinina hasta los 12 meses del trasplante

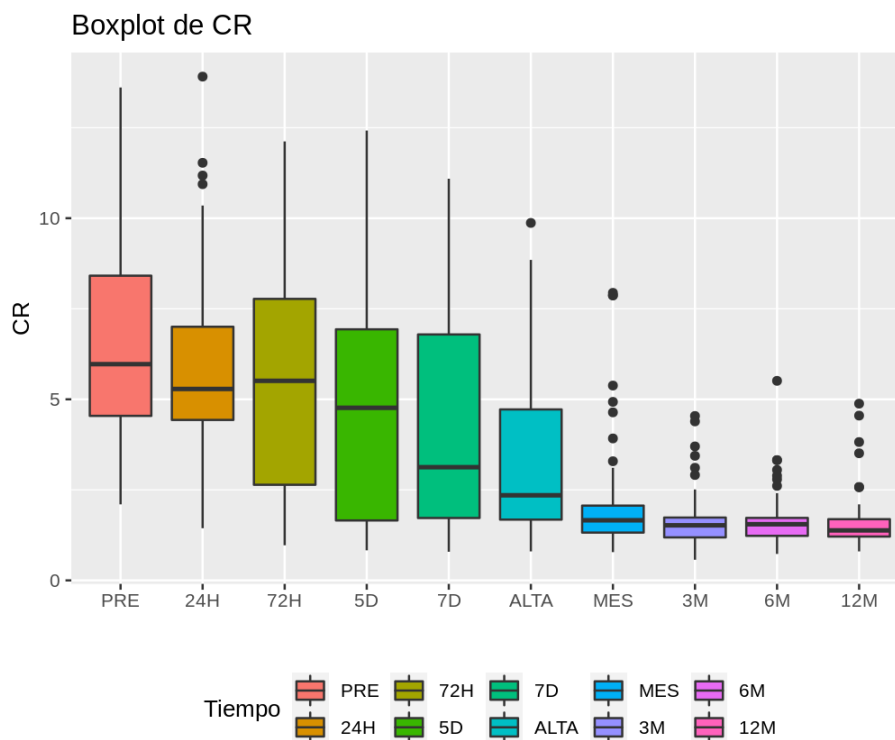


Figura 23. Evolución de los valores de creatinina hasta los 12 meses

11.1.6. Descripción de la evolución del Filtrado Glomerular estimado de la muestra hasta los 12 meses

Se detalla, en tabla 20 a partir del mes, la evolución de la función renal según el Filtrado Glomerular estimado según la fórmula de CKD-EPI:

Niveles de FGe (ml/min/1.73 m ²) según fórmula CKD-EPI	
Mes del trasplante	45.02 (6.49-106.74; DE:23.35)
3 meses del trasplante	51.07 (11.73-120.55; DE: 21.82)
6 meses del trasplante	50.59 (10.13-97.24; DE: 19.99)
12 meses del trasplante	52.23 (12.07-4.88; DE:103.82)

Tabla 20. Análisis descriptivo del FGe desde el mes hasta los 12 meses del trasplante

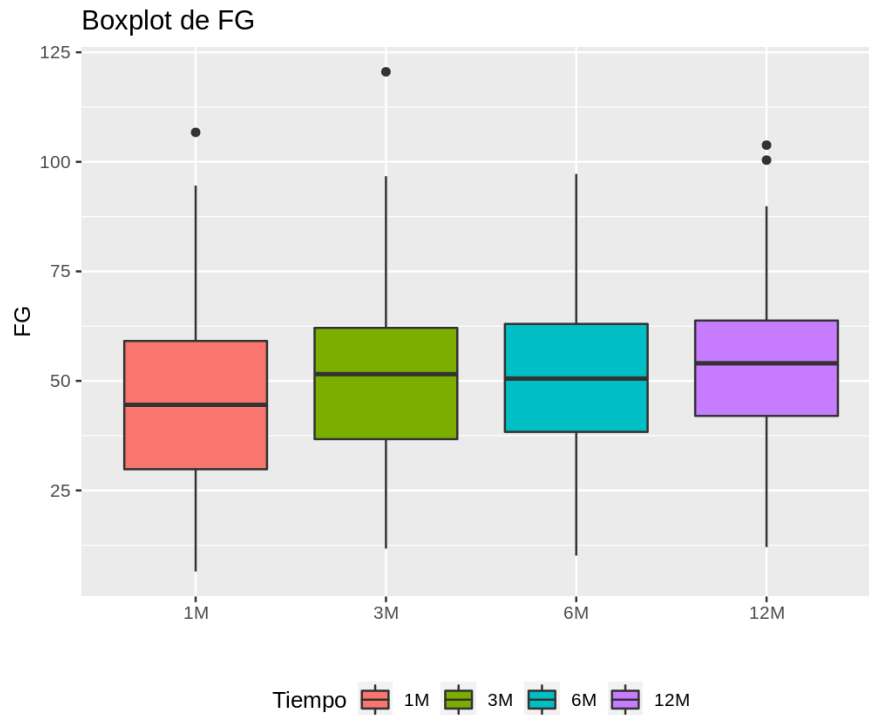


Figura 24. Descripción del FGe desde el mes hasta los 12 meses del trasplante

Así, podemos ver como el FGe tras el trasplante mejora desde el primer mes ligeramente, para luego mantenerse estable a lo largo del primer año.

11.1.7. Descripción de la Supervivencia del injerto renal

- A los 3 meses del trasplante los 60 pacientes tenían el injerto funcionando (100%)

-A los 6 meses del trasplante 58 pacientes (96.7%) tenían el injerto funcionando. 2 pacientes tuvieron que volver a diálisis.

-A los 12 meses del trasplante 57 pacientes (95%) tenían el injerto funcionando. 3 pacientes perdieron el injerto (5%). (Ver gráfico 3):

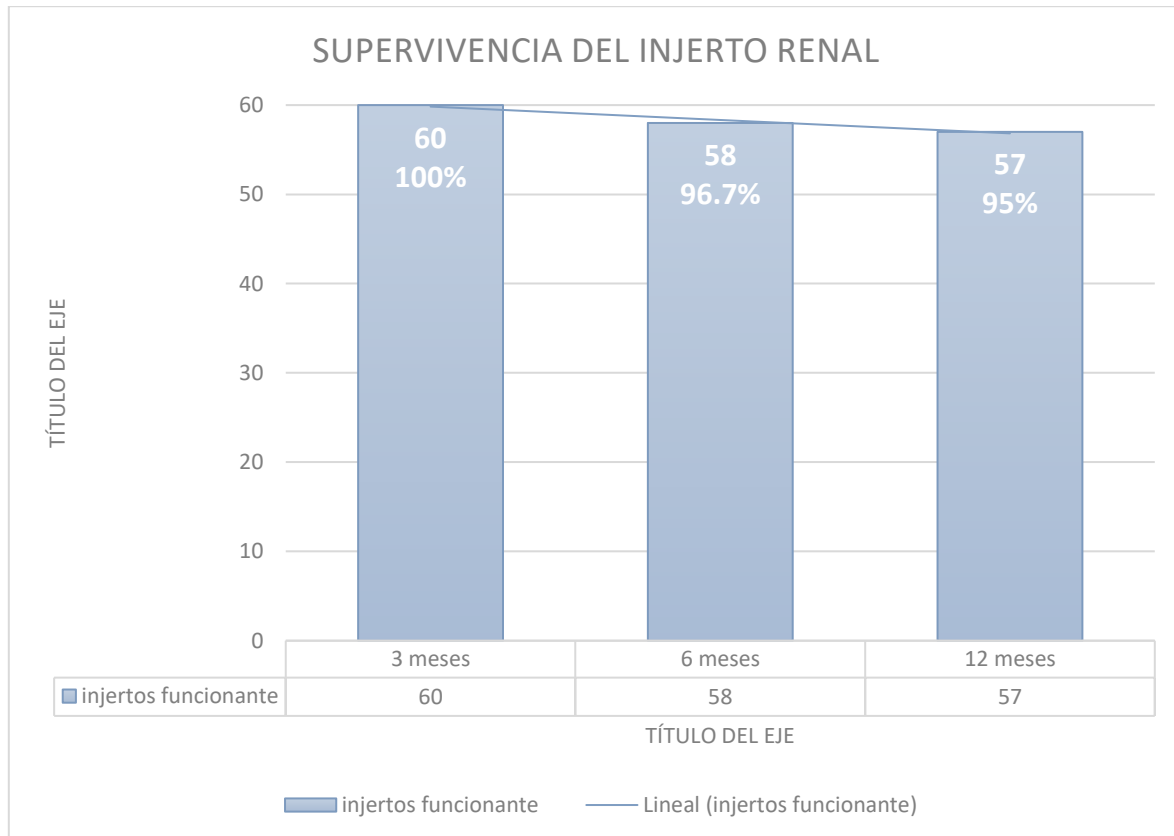


Figura 25. Supervivencia del injerto renal hasta los 12 meses

Las causas de pérdida del injerto estuvieron asociadas en todos los casos con procesos infecciosos:

- En un paciente por shock séptico de foco urinario que precisó trasplantectomía.
- En otro por fracaso multiorgánico en contexto de shock séptico con DRA que precisó terapia de reemplazo renal continua, sin recuperación de la función renal.
- El tercer paciente también sufrió un shock séptico grave que acabó con la embolización del injerto.

11.1.8. Análisis descriptivo de los biomarcadores:

Con respecto a los biomarcadores NGAL, TIMP-2 e IGFBP-7, no se pudo obtener en todos los momentos muestras de todos los pacientes. Los motivos fueron por anuria en el momento de la extracción, extracción de la muestra fuera del horario requerido y en otros casos, por extravío de la alícuota. En 3 muestras, por no alcanzar mínimos de detección analíticos.

Desglosando cada tipo de biomarcadores:

-NGAL:

Resumen de los datos del NGAL urinario a las 4, 12 y 24 horas:

	N	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar
NGAL 4H (ng/ml)	42	395.2762	10.50	1500.00	409.11224
NGAL 12H (ng/ml)	45	461.4600	7.20	1500.00	428.57614
NGAL 24H (ng/ml)	47	424.5511	10.10	1500.00	443.60381

Tabla 21. Resumen de los valores obtenidos del NGAL a los diferentes tiempos tras el trasplante

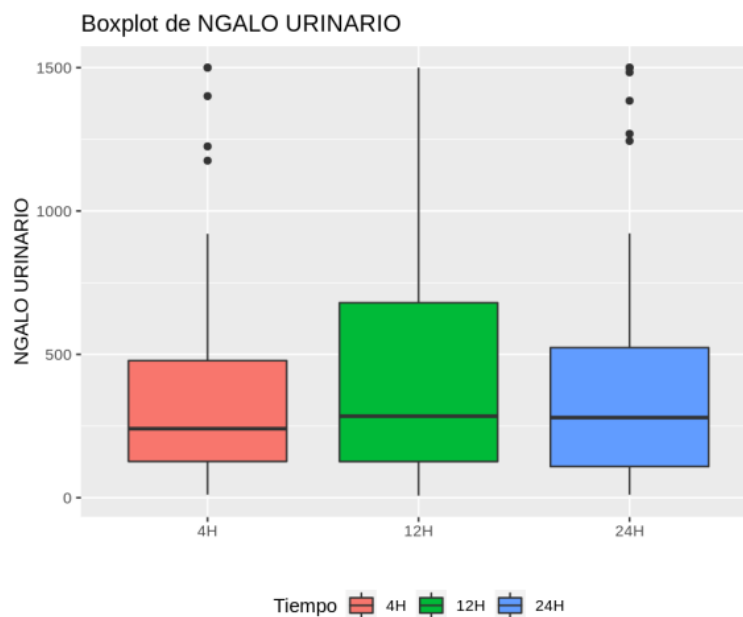


Figura 26. Valores descriptivos del NGAL urinario a las 4, 12 y 24 horas tras el trasplante

-IGFBP-7:

Los valores obtenidos del IGFBP-7 fueron:

	N	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
IGFBP-7 4H (ng/ml)	42	51.8540	18.75	196.50	44.10159
IGFBP-7 12H (ng/ml)	44	68.2341	2.80	469.80	75.72709
IGFBP-7 24H (ng/ml)	46	113.8250	17.65	578.60	123.52890

Tabla 22. Resumen de los valores obtenidos de IGFBP-7 a diferentes tiempos tras el trasplante

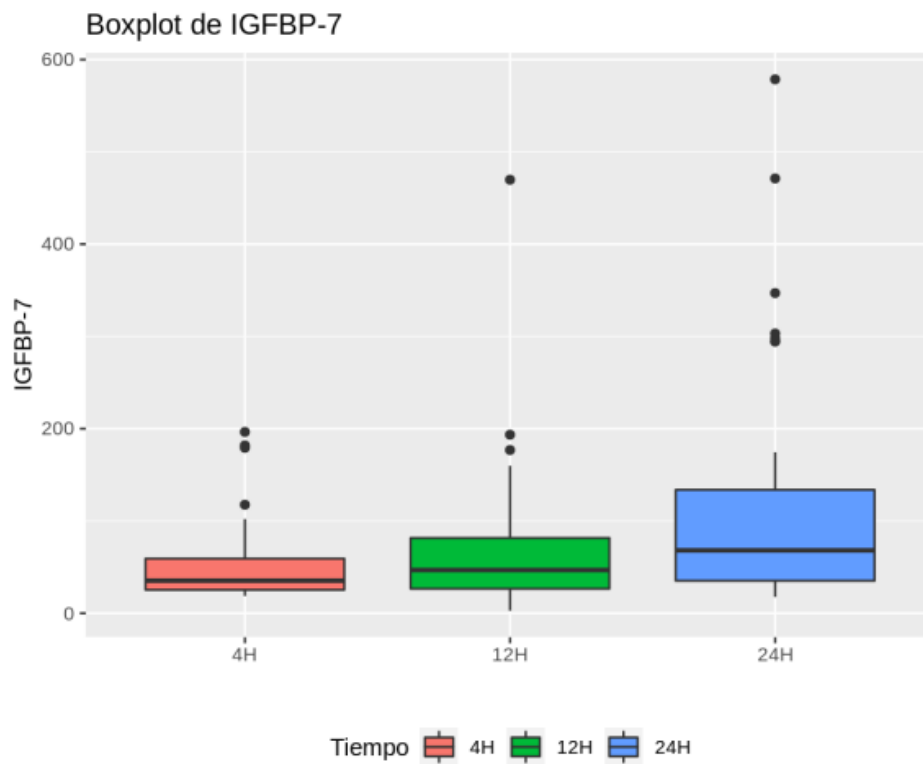


Figura 27. Valores descriptivos del IGFBP-7 a las 4,12 y 24 horas tras el trasplante

-TIMP-2:

Con respecto al TIMP-2, estos fueron los valores desglosados a las 4, 12 y 24 horas:

	N	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
TIMP-2 4H (ng/ml)	42	11.1238	1.20	93.40	19.79821
TIMP-2 12H (ng/ml)	44	10.1432	1.20	82.20	17.34747
TIMP-2 24H (ng/ml)	46	14.8674	1.20	118.90	25.13024

Tabla 23. Resumen de los valores de TIMP-2 determinados a diferentes tiempos tras el trasplante.

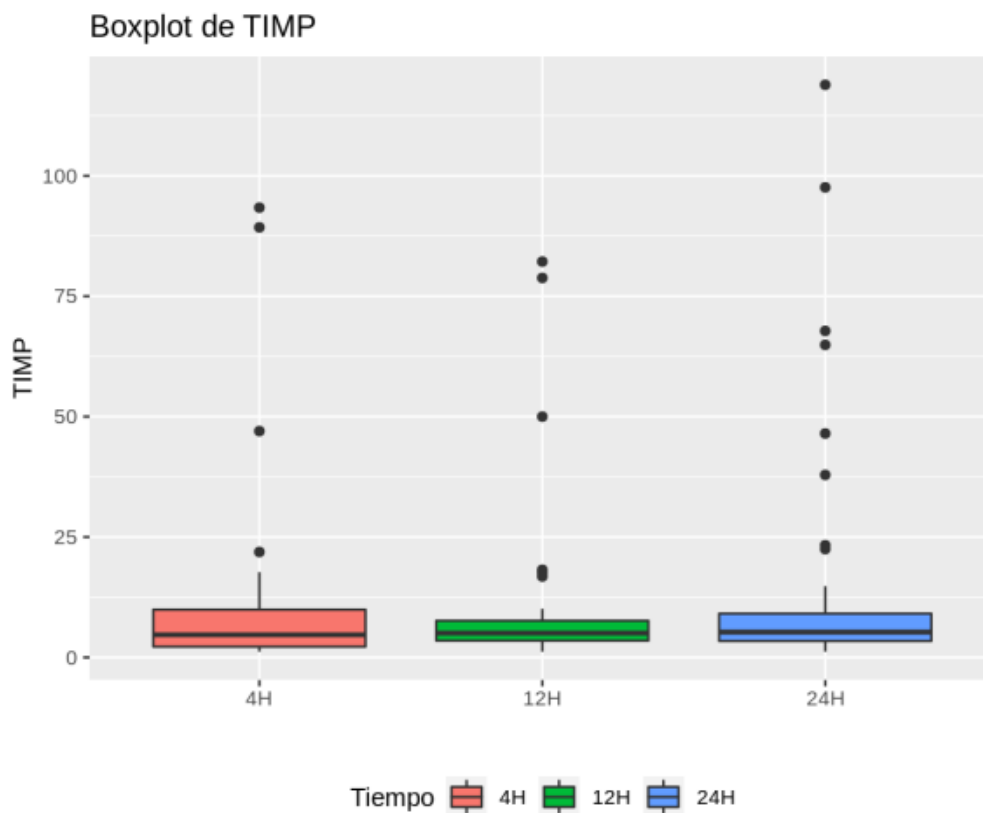


Figura 28. Valores descriptivos del TIMP-2 a las 4,12 y 24 horas tras el trasplante

-PUNTUACIÓN AKIRISK:

Ahora detallamos los resultados obtenidos del AKI RISK (producto TIMP-2 x IGFBP-7):

	N	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
AKI RISK 4H (puntuación)	42	0.9717	0.03	16.75	2.75625
AKI RISK 12H (puntuación)	44	0.8302	0.02	12.81	2.27042
AKI RISK 24H (puntuación)	46	3.8546	0.03	39.21	9.32200

Tabla 24. Resumen de la puntuación AKIrisk obtenida a diferentes tiempos tras el trasplante

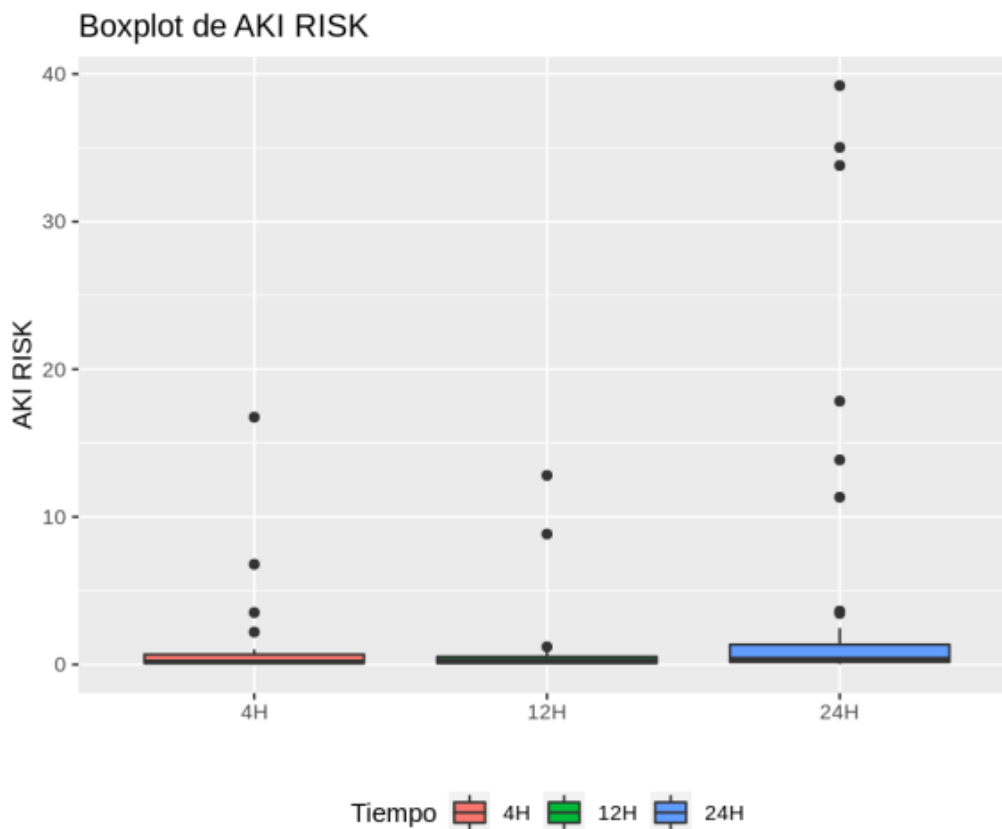


Figura 29. Descriptivo de la puntuación akirisk a las 4, 12 y 24 horas en la muestra

11.2. Análisis estadístico descriptivo de los pacientes que precisaron diálisis en la primera semana tras el trasplante (RFII):

Descripción de las características del receptor en los pacientes con RFII:

En la muestra analizada, 30 pacientes sufrieron RFII, cuya edad media fue de 56 años. Los datos demográficos de los pacientes con esta complicación se recogen en la tabla 25:

Datos demográficos del receptor	
Edad	56.06 años (19-71, DE: 13.515 años)
Sexo	15 varones (83.3%) 3 mujeres (16.7%)
Tiempo previo en diálisis	63.17 meses (0-189, DE: 59.16 meses)
Diabetes	4 (22.2%)
HTA	17 (94.4%)
Fumador	4 (22.2%)
Etiología de la ERC:	
• Glomerulonefritis crónica	4 (22.2%)
• Etiología no filiada	4 (22.2%)
• Nefropatía diabética	2 (11.1%)
• Nefroangiosclerosis	3 (16.7%)
• Poliquistosis renal	1 (5.6%)
• Afectación renal de enfermedad sistémica	1 (5.6%)
• Otras etiologías	3 (16.7%)
Arteriopatía periférica:	1 (5.6%)

Tabla 25. Análisis descriptivo de las características demográficas de los pacientes que sufrieron RFII

Con respecto a la modalidad de TRS de los receptores que padecieron RFII, ningún paciente con trasplante renal anticipado sufrió esa complicación. El 77.8% se encontraban en programa de hemodiálisis periódicas:

Modalidad de TRS:	-Hemodiálisis: 14 (77.8%) -Diálisis Peritoneal: 4 (22.2%) -Trasplante renal anticipado: 0 (0%)
--------------------------	--

Tabla 26. Resumen de la modalidad de TRS en los pacientes con RFII

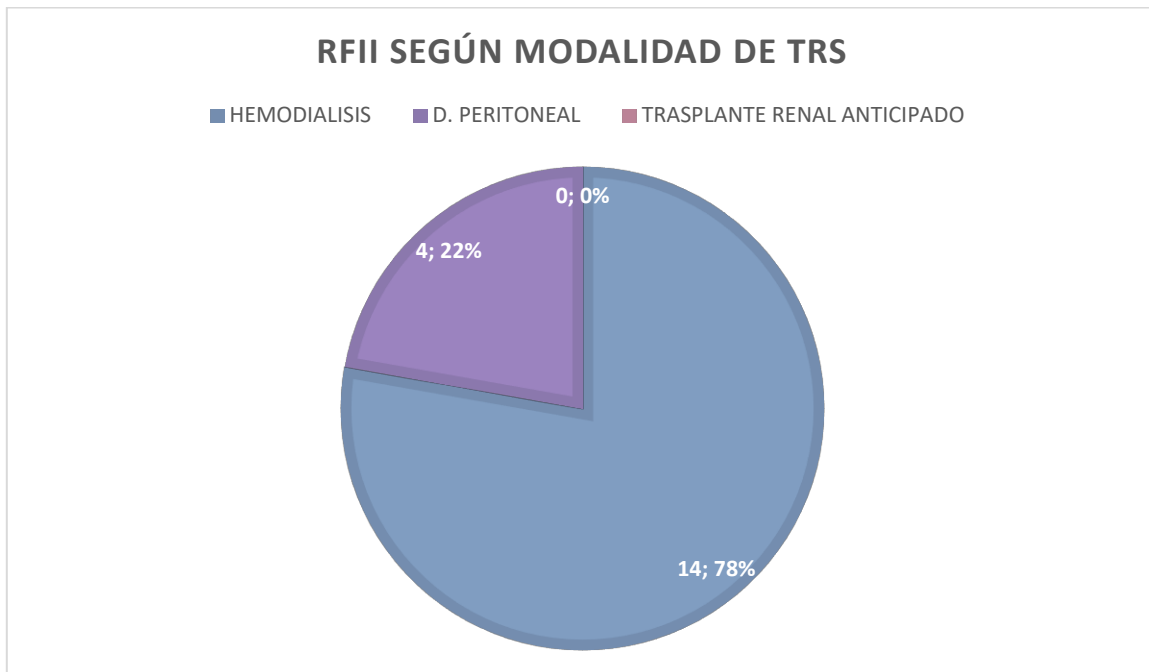


Figura 30. Tipo de modalidad de TRS en los pacientes con RFII

Resumen de los parámetros analíticos de los pacientes que sufrieron RFII:

Cr (mg/dl)	7.53 (3.3-13.6, DE: 3.05)
Urea (mg/dl)	82.94 (25-155, DE: 40.8)
Hb (g/dl)	12.65 (9.7-17.3, DE: 1.89)
Hematocrito (%)	37.2 (29.7-50.9, DE: 5.6)

Tabla 27. Resumen de los parámetros analíticos de los pacientes con RFII

Descripción de parámetros antropométricos:

Peso (kg)	79.4 (56-108, DE: 14.46)
Talla (m)	1.72 (1.59-1.9, DE: 0.08)
IMC (kg/m²)	26.68 (19.85-33.82, DE: 4.44)
Superficie corporal (m²)	1.9 (1.63-2.36, DE: 0.18)

Tabla 28. Resumen de los parámetros antropométricos de los pacientes con RFII

Con respecto a la diuresis residual previa de los pacientes que sufrieron RFII, el 66.7% tenía diuresis residual nula o menor de 500 ml al día:

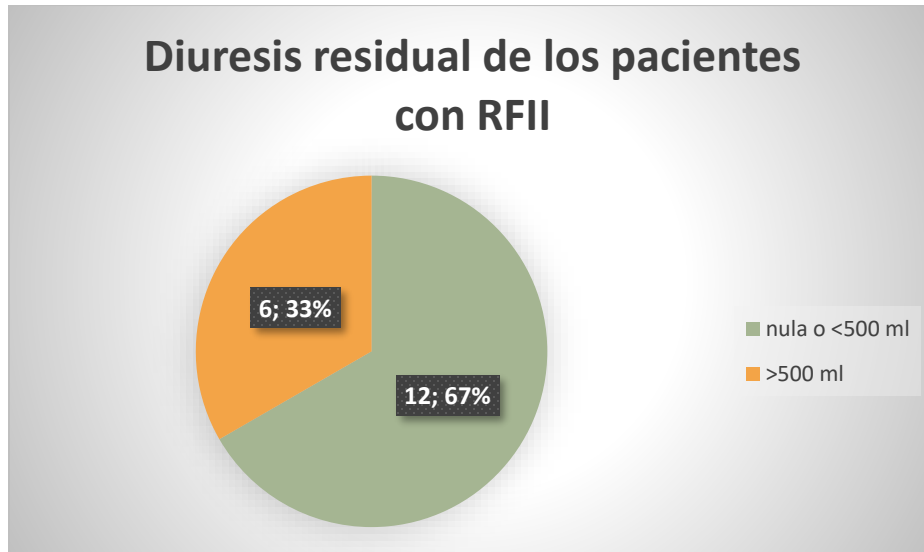


Figura 31. Diuresis residual en los pacientes que padecieron RFII

-Con respecto al número de trasplante previo:

Número de implante:	Primer implante: 14 pacientes (77.8%) Segundo trasplante: 3 pacientes (16.7%) Tercer implante: 1 paciente (5.6%)
----------------------------	---

Tabla 29. Número de implantes en los pacientes con RFII

-Descripción de las características del donante en los pacientes con RFII:

Describimos ahora los datos referidos al donante y tipo de donación. La edad media del donante fue de 58.22 años. Resto en tabla 30.

Datos referidos al trasplante:	
Edad del donante (años)	58.22 (38-76, DE: 11.054)
Número de incompatibilidades HLA totales:	4.33 (2-6)
Tiempo de isquemia fría (horas)	10.69 (1.5-24, DE: 5.69)
Transfusión hemoderivados perioperatoria	4 (22.22%)

Tabla 30. Datos referidos a la donación en los pacientes con RFII

Más de la mitad de los pacientes que sufrieron RFII recibieron injertos con DCE:

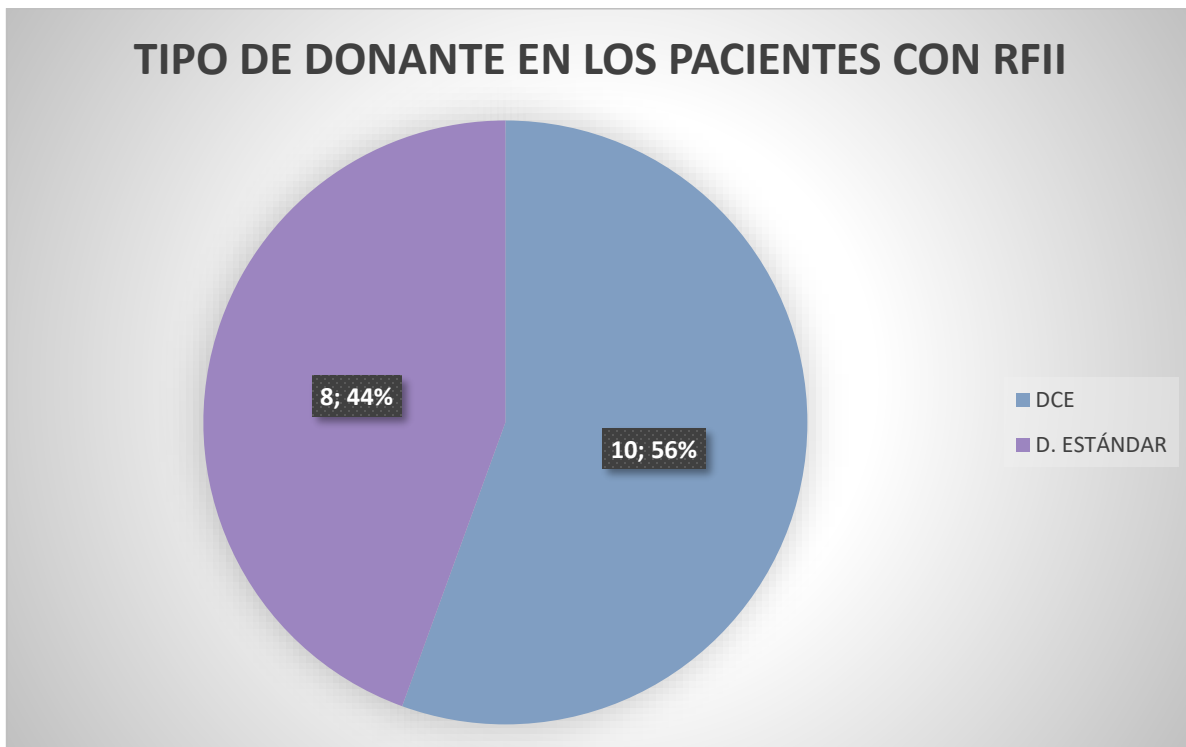


Figura 32. Porcentaje de DCE en los pacientes con RFII

Con respecto al tipo de donante, un 66.7% de los pacientes que padecieron RFII recibieron un riñón de un donante en asistolia.

Tipo de donación en los pacientes con RFII:	12 injertos de donación en asistolia (66.7%) 5 de donantes en muerte cerebral (27.8%) 1 de donante de vivo (5.6%)
--	--

Tabla 31. Tipo de donante en los pacientes con RFII

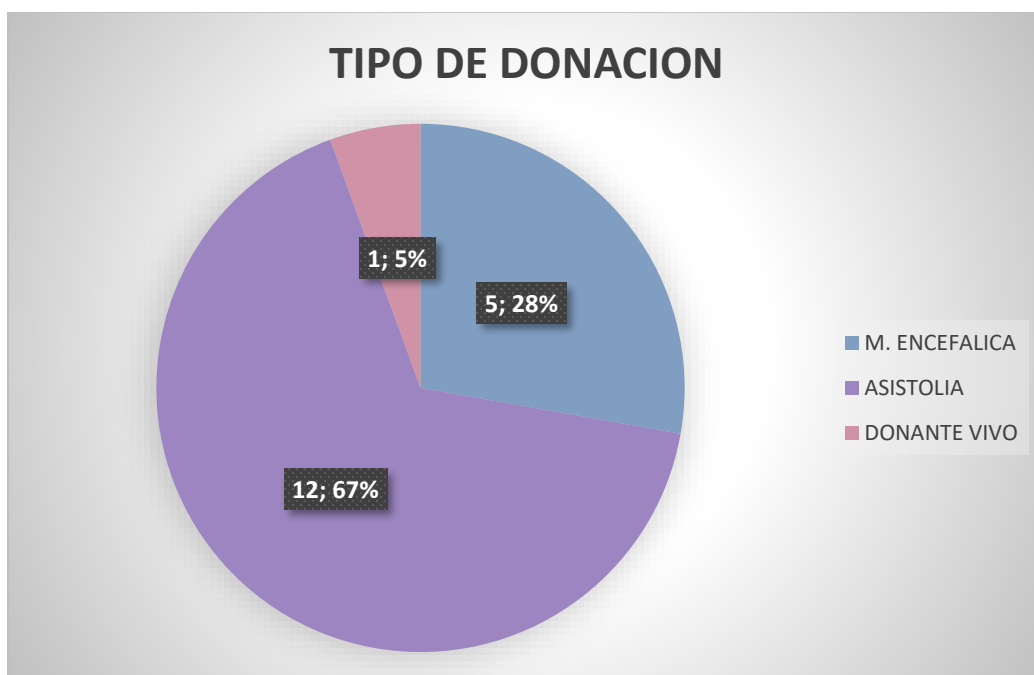


Figura 33. Tipos de donante en los pacientes con RFII

-Protocolo de inmunosupresión en los pacientes con RFII:

La inmunosupresión que se aplicó en los pacientes que padecieron RFII fue mayoritariamente la combinación de prednisona, micofenolato y tacrolimus, junto con timoglobulina. Cabe decir que la inmunosupresión que se administra se ajusta al tipo de donante, siendo la inducción con timoglobulina la opción que se aplica en la donación en asistolia y en los pacientes con alto riesgo inmunológico.

Protocolo de inmunosupresión:	<ul style="list-style-type: none">• Prednisona + MMF+ anticalcineurínicos: 4 (22.2%)• PDN + MMF + anticalcineurínicos + Timoglobulina: 13 (72.2%)• PDN+ MMF + Anticalcineurínicos + Basiliximab: 1 (5.6%)
--------------------------------------	--

Tabla 32. Protocolo de inmunosupresión en los pacientes que sufrieron RFII

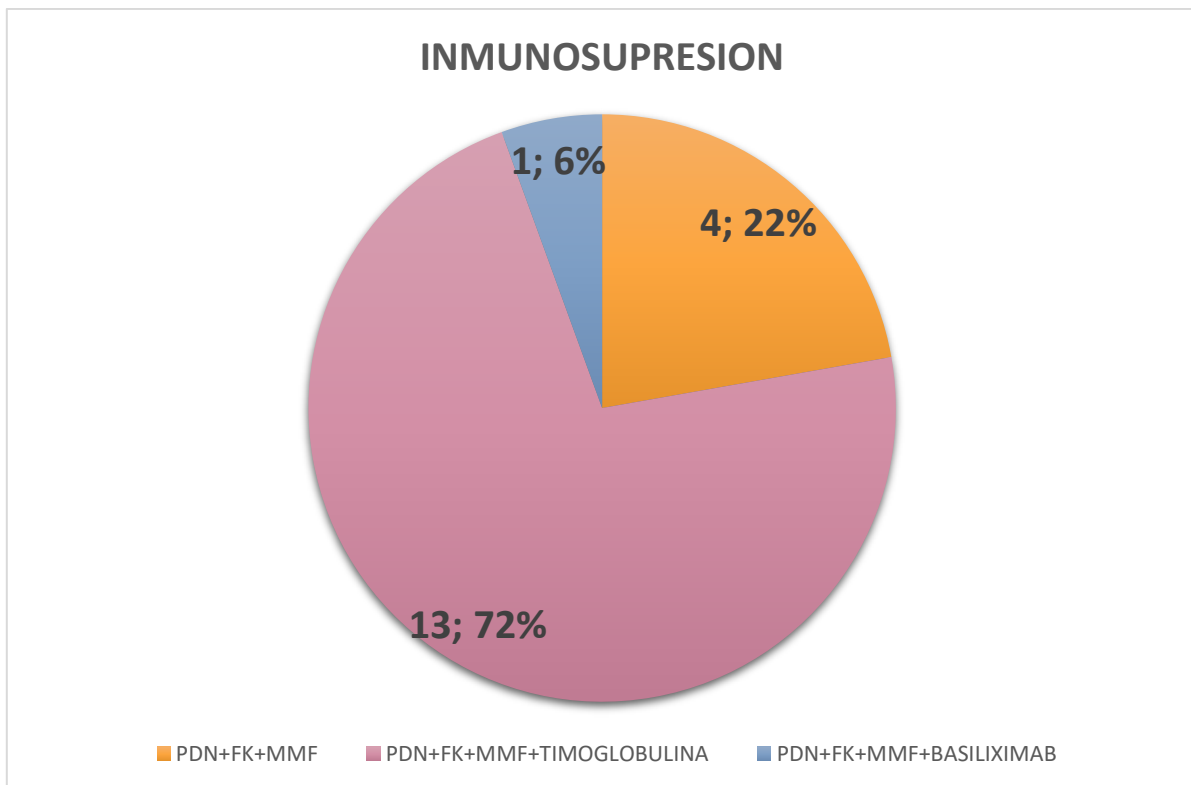
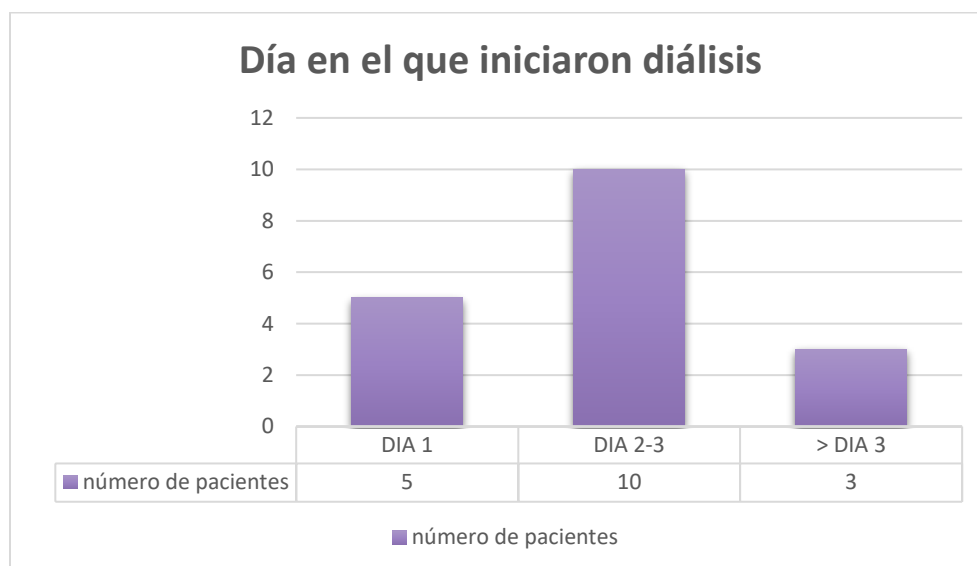


Figura 34. Inmunosupresión utilizada en los pacientes con RFII

-Descripción del número y motivo de la diálisis en los pacientes con RFII:

La mayoría de los pacientes con RFII se dializó en las primeras 72 horas. El motivo más frecuente fue la sobrecarga de volumen:



MOMENTO DE LA DIÁLISIS	NÚMERO DE PACIENTES (ACUMULADO)
Primeras 24 horas	5 pacientes (27%)
Primeras 72 horas	15 pacientes (83.33%)
En los primeros 7 días	18 pacientes (100%)

Tabla 33. Análisis descriptivo del día de inicio de la diálisis en los pacientes que sufrieron RFII

Tras el trasplante, 18 pacientes se dializaron en la primera semana. En las primeras 24 horas lo hicieron 5 pacientes por sobrecarga de volumen.

Entre el segundo y tercer día, necesitaron diálisis otros 10 pacientes, la mayoría por sobrecarga de volumen, y uno por analítica.

Otros 3 pacientes se dializaron desde el tercer al 7º día, indicado por alteraciones analíticas.

Motivo que ocasiona la diálisis:

En las primeras 24h	-Sobrecarga de volumen en 5/5 pacientes
En las primeras 72 horas	-Sobrecarga de volumen 14/15 pacientes (93.33%) -Analítico: 1/15 (6.66%)
En la primera semana	-Sobrecarga de volumen 14/18 (77.8%) -Analítico: 4/18 (22.2%)

Tabla 34. Análisis descriptivo del motivo que ocasiona la necesidad de diálisis en los pacientes que sufrieron RFII

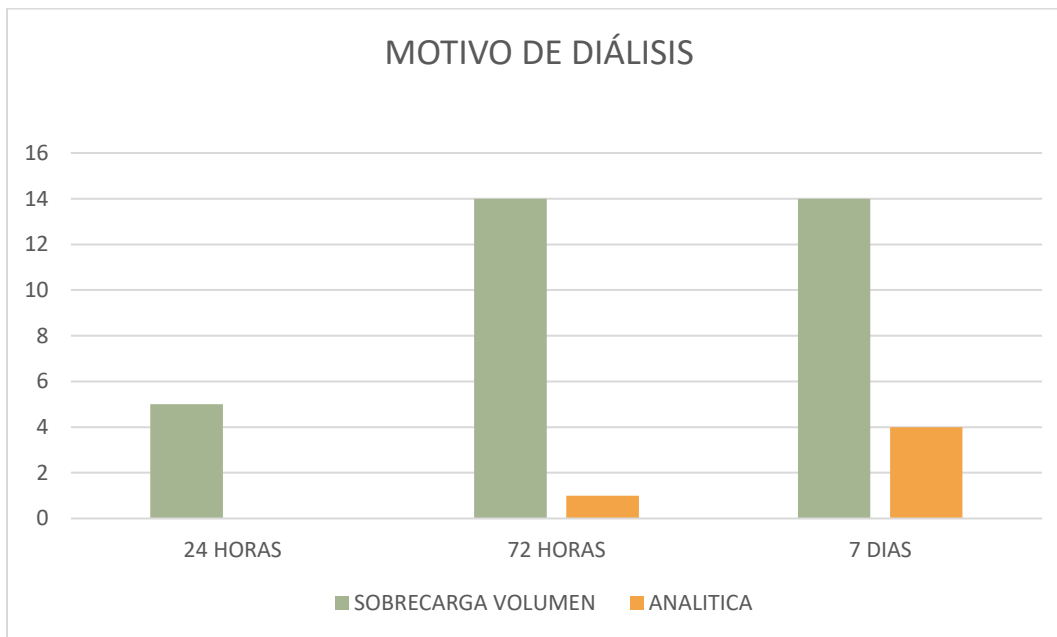


Figura 35. Descripción del motivo de la diálisis según el día en el que la iniciaron en los pacientes con RFII

-Con respecto al número de sesiones y a la duración del RFII, la mayoría de los pacientes, el 66.7% precisaron 1 ó 2 sesiones (Tabla 35):

Número de sesiones de diálisis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Una	7	38.9%	38.9%
Dos	5	27.8%	66.7%
Tres	5	27.8%	94.4%
Cuatro	1	5.6%	100%
Total	18	100%	

Tabla 35. Número de sesiones de diálisis que precisaron los pacientes con RFII

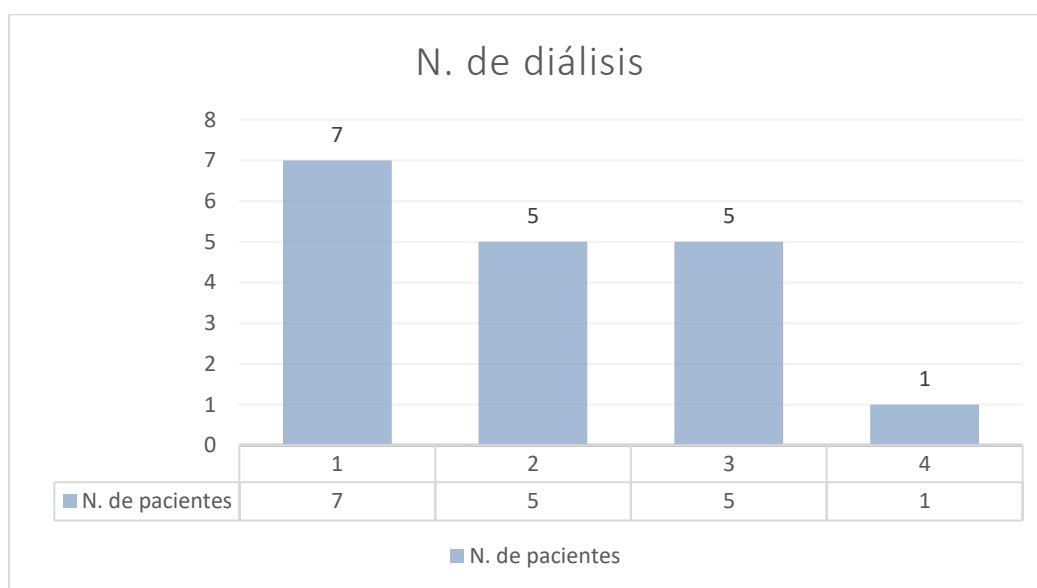


Figura 36. Descripción del número de sesiones de diálisis que precisaron los pacientes con RFII

Podemos observar que la mayoría de los pacientes precisó 1 ó 2 sesiones de diálisis. El número de sesiones corresponde al total de las que se realizaron durante la hospitalización del paciente.

-En cuanto a la recuperación de la función renal, 4 pacientes de los 18 que sufrieron RFII (22.2%), se van de alta hospitalaria dependiendo de diálisis, aunque al mes el 100% de los pacientes se mantienen sin necesidad de ésta.

De los 14 restantes que experimentan mejoría de la función renal durante la hospitalización, necesitan de media 9.14 días en iniciarla (tabla 36):

	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
Días para la mejoría de la función renal	14	3	22	9.14	4.975

Tabla 36. Días para la mejoría de la función renal

-Del tipo de diálisis 16 pacientes se hicieron hemodiálisis y en 2 se reiniciaron intercambios en DPCA.

11.3. Análisis estadístico inferencial para analizar diferencias entre el grupo de pacientes con RFII y los pacientes sin necesidad de diálisis en la primera semana:

11.3.1. Relación del RFII con la edad del receptor:

Veamos primero un descriptivo de la edad según los grupos de RFII o no en la tabla 37:

	RFII	N	Media
Edad receptor (años)	NO	42	55.21 (20-73; DE: 13.76)
	SI	18	56.06 (19-71; DE: 13.51)

Tabla 37. Comparación de los valores de la edad entre los grupos que sufrieron RFII o no.

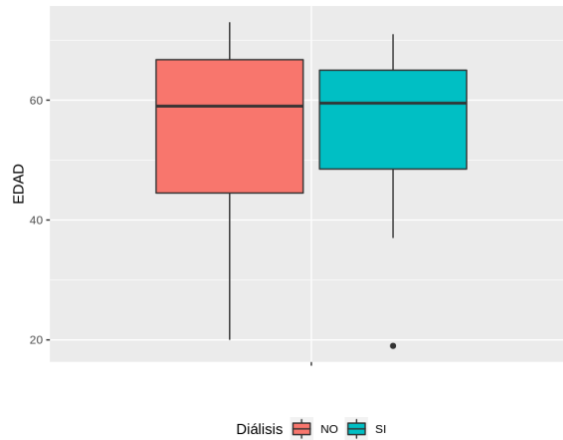


Figura 37. Gráfico de cajas de edad según presencia o no de RFII

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al utilizar la prueba U de Mann-Whitney $W = 369.5$, $p > 0.05$

11.3.2. Relación del RFII con el sexo del receptor:

Valores obtenidos de la distribución por sexo de los pacientes según hayan tenido o no RFII:

	RFII	NO RFII	TOTAL
VARÓN	15	29	44
MUJER	3	13	16
Total	18	42	60

Tabla 38. Valores obtenidos según la distribución por sexos entre los grupos que sufrieron o no RFII

Las variables no guardan relación con $p > 0.05$, al realizar el test exacto de Fisher.

11.3.3. Relación entre el RFII y tiempo en diálisis previo al trasplante

Primero veamos un descriptivo en la tabla 39:

	RFII	N	Media
Tiempo en diálisis previo al trasplante (meses)	NO	42	41.62 (0-264, DE: 48.82)
	SI	18	63.17 (0-189, DE: 59.17)

Tabla 39. Comparación de los valores de meses previos al trasplante entre los grupos que sufrieron RFII o no.

No se encontraron diferencias significativas al realizar el test de la U de Mann-Whitney con $W = 291.5$, $p > 0.05$

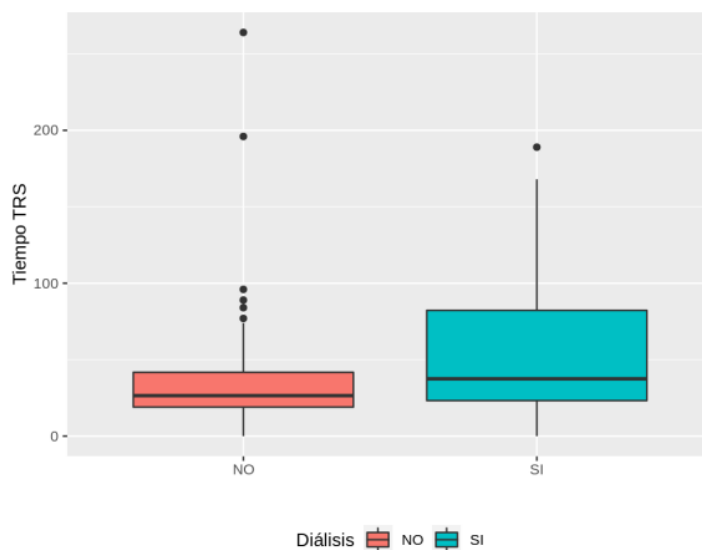


Figura 38. Gráfico de cajas del tiempo previo en TRS según RFII

11.3.4. Relación del RFII con la modalidad de diálisis previa al trasplante:

Valores obtenidos de RFII según la modalidad de diálisis previa al trasplante:

MODALIDAD DE DIA- LISIS	RFII	NO RFII	Total
ERCA	0	2	2
HEMODIALISIS	14	27	41
DIALISIS PERITONEAL	4	13	17
Total	18	42	60

Tabla 40. Valores obtenidos según la distribución por modalidad de diálisis entre los grupos que sufrieron o no RFII

Realizamos el test exacto de Fisher, encontrando que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.3.5. Relación entre el RFII y la diabetes en el receptor.

Valores obtenidos de RFII según presencia de diabetes:

	RFII	NO RFII	Total
DIABETES MELLITUS	4	9	13
NO DIABETES	14	33	47
Total	18	42	60

Tabla 41. Valores obtenidos según la distribución por presencia de diabetes entre los grupos que sufrieron o no RFII

Al realizar el test exacto de Fisher encontramos que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.3.6. Relación entre el RFII y la Hipertensión arterial del receptor

Valores obtenidos de RFII según presencia de HTA en el receptor:

	RFII	NO RFII	Total
HTA	17	39	56
NO HTA	1	3	4
Total	18	42	60

Tabla 42. Valores obtenidos según la distribución por presencia de hipertensión arterial entre los grupos que sufrieron o no RFII

Al realizar el test exacto de Fisher encontramos que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.3.7. Relación entre el RFII y la Etiología de la Enfermedad Renal Crónica del receptor

Veamos la tabla de los valores obtenidos:

ETIOLOGIA ERC	RFII	NO RFII	TOTAL
GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA	4	12	16
NO FILIADA	4	12	16
DIABETICA	2	7	9
VASCULAR	3	2	5
POLIQUISTOSIS	1	3	4
ENF. SISTÉMICA	1	2	3
OTRAS ETIOLOGIAS	3	4	7
Total	18	42	60

Tabla 43. Valores obtenidos según la distribución por etiología de la ERC entre los grupos que sufrieron o no RFII

Al realizar el test exacto de Fisher encontramos que las variables no guardan relación con $p > 0.05$

11.3.8. Relación del RFII con el Hábito tabáquico activo en el receptor

Vemos la distribución de pacientes fumadores según hayan padecido o no RFII:

	RFII	NO RFII	total
NO FUMADOR	10	20	30
FUMADOR ACTIVO	4	12	16
EXFUMADOR	4	10	14
Total	18	42	60

Tabla 44. Valores obtenidos según hábito tabáquico entre los grupos que sufrieron o no RFII

Realizamos el test exacto de Fisher, encontrando que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.3.9. Relación del RFII con la Arteriopatía periférica en el receptor

Realizamos el test exacto de Fisher, encontrando que las variables no guardan relación, con $p > 0.05$

	RFII	NO RFII	total
ARTERIOPATIA	1	4	5
NO ARTERIOPATIA	17	38	55
Total	18	42	60

Tabla 45. Valores obtenidos según presencia de arteriopatía periférica entre los grupos que sufrieron o no RFII

11.3.10. Relación del RFII con el índice de masa corporal (IMC) del receptor

No se detectan diferencias estadísticamente significativas al realizar el t-test independiente con t (58) = 0.03, $p > 0.05$.

	IMC (kg/m ²)
RFII	26.73 (19.47-37, DE 4.16)
NO RFII	26.69 (19.85-33.82, DE4.44)

Tabla 46. Comparación de los valores de IMC entre los grupos que sufrieron o no RFII.

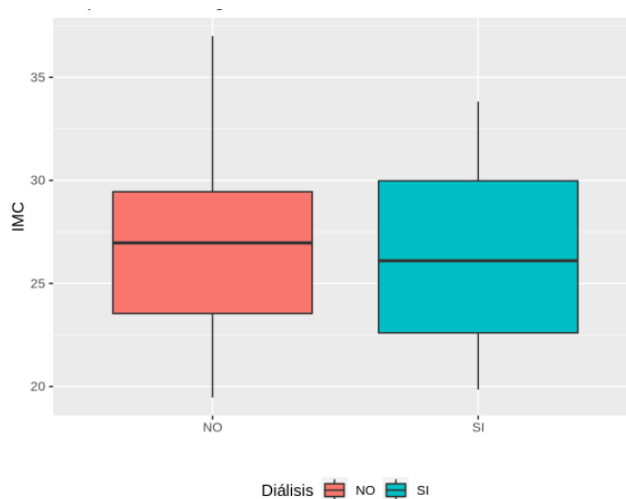


Figura 39. Gráfico de cajas del IMC del receptor según los grupos con presencia o no de RFII

11.3.11. Relación del RFII con el peso del receptor:

Primero veamos un descriptivo:

Peso (kg)	
RFII	79,44 (56-108 DE 14,47)
NO RFII	75,51 (52-103, DE 13,76)

Tabla 47. Comparación de los valores de peso entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se realiza el t-test independiente, no encontrando diferencias significativas con $t(58)=-1$ $p>0.05$

11.3.12. Relación del RFII con la talla del receptor

Primero veamos un descriptivo:

Talla (cm)	
NO RFII	168 (149-184), DE:0.08
RFII	173 (159-190) DE:0.08

Tabla 48. Comparación de los valores de Talla entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se realiza el t-test independiente. **Obtenemos que hay diferencias significativas. Lo reportamos de la siguiente manera: se encontraron diferencias estadísticamente significativas con $t(58) =$**

$-2.29, p < 0.05, d = 0.64$. Donde d (*d de Cohen*) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

	Pequeño	Mediano	Grande
d	0.2	0.5	0.8

Veamos el gráfico:

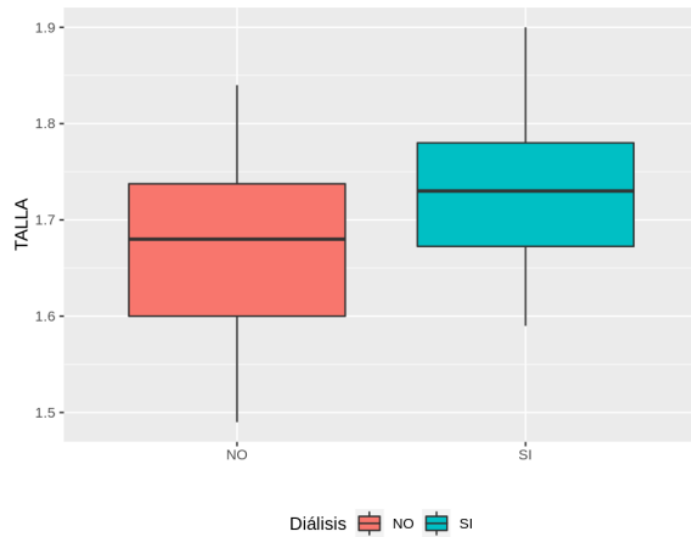


Figura 40. Gráfico de cajas de la talla del receptor según haya habido o no RFII.

Los pacientes con talla más elevada presentan más incidencia de RFII, con diferencias estadísticamente significativas y con tamaño del efecto entre mediano y grande.

11.3.13. Relación del RFII con la superficie Corporal del receptor

Primero veamos un descriptivo:

	Superficie corporal (m ²)
RFII	1.92 (1,63-2,36, de: 0,183)
NO RFII	1.89 (1,45-2,22, DE: 0,189)

Tabla 49. Comparación de los valores de superficie corporal entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Aunque la superficie corporal media es mayor en los pacientes con RFII, al realizar el t-test independiente no se encontraron diferencias significativas con $t(58) = -1.56, p > 0.05$

11.3.14. Relación del RFII con los niveles de Hemoglobina en el receptor previo al trasplante

Primero veamos un descriptivo:

Hemoglobina (g/dl)	
RFII	12.65 (9.7-17.3, DE: 1.89)
NO RFII	11.44 (8.5-13.4, DE 1.27)

Tabla 50. Comparación de los valores de Hemoglobina preoperatoria entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Al realizar el t-test independiente se encontraron diferencias estadísticamente significativas con $t(58)=-2.9$ $p<0.05$, $d=0.82$. Donde d (d de Cohen) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

	Pequeño	Mediano	Grande
d	0.2	0.5	0.8

Veamos el gráfico:

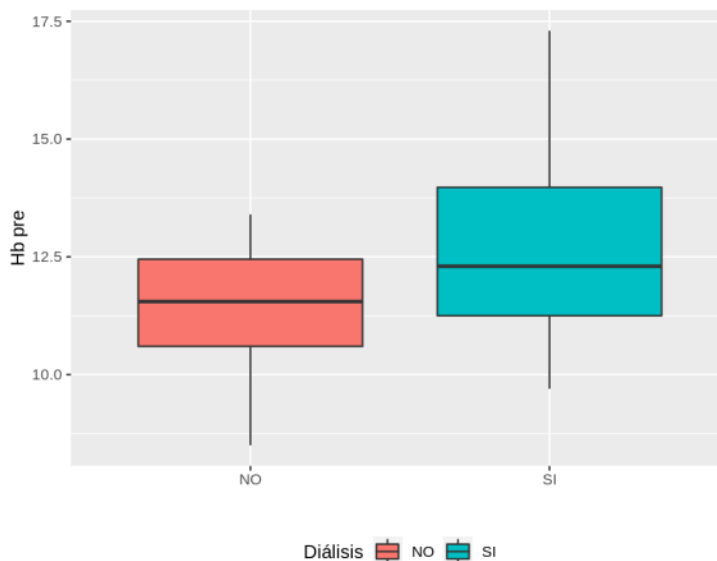


Figura 41. Gráfico de cajas de los niveles de hemoglobina según haya habido o no RFII

Los niveles de hemoglobina son más elevados en los pacientes con RFII, con diferencias estadísticamente significativas, y con un tamaño del efecto grande.

11.3.15. Relación del RFII con el Hematocrito en el receptor previo al trasplante

Primero veamos un descriptivo:

Hematocrito (%)	
RFII	37.29 (29.7-50.9, DE 5.62)
NO RFII	33.85 (26.1-40.5, DE 3.97)

Tabla 51. Comparación de los valores de Hematocrito preoperatorio entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Al realizar el t-test independiente se encontraron diferencias significativas con $t(58)=-2.7$, $p<0.05$, $d=0.76$, por lo que el tamaño del efecto es de mediano a grande.

Veamos el gráfico:

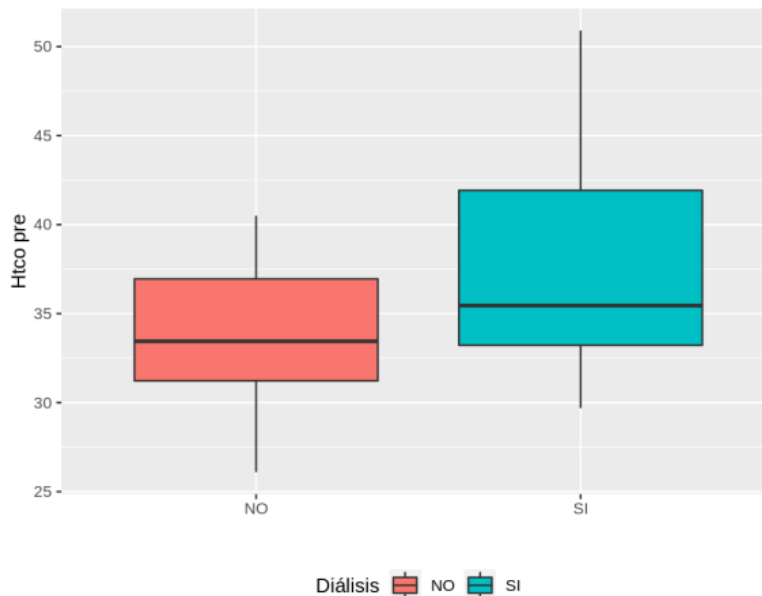


Figura 42. Gráfico de cajas con los niveles de hematocrito según los grupos con o sin RFII

El hematocrito en los pacientes con RFII es más elevado, con diferencias estadísticamente significativas, y con un tamaño del efecto entre mediano y grande.

11.3.16. Relación del RFII con la Diuresis residual del receptor previa al trasplante

Considerada como variable numérica:

Primero veamos un descriptivo:

Diuresis residual (ml/24h)	
RFII	386.11 (0-1400, DE 458.52)
NO RFII	955.71 (0-4000, DE 927.98)

Tabla 52. Comparación de los valores de diuresis residual entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Al analizar los grupos con la prueba U de Mann-Whitney **se encontraron diferencias significativas con $W = 512$, $p < 0.05$, $r = 0.3$.**

Donde r (*r de Pearson*) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

	<i>Efecto Pequeño</i>	<i>Mediano</i>	<i>Grande</i>
r	0.1	0.3	0.5

El grupo de pacientes con RFII tenía menor diuresis residual, con diferencias estadísticamente significativas, y con un tamaño del efecto mediano.

Considerada como variable categórica:

Vamos a analizar la relación de la diuresis residual del receptor previa al trasplante con la incidencia de RFII, cuando la agrupamos en categoría de anuria o diuresis de menos de 500 ml; diuresis entre 500-1000 ml o más de 1 litro al día.

DIURESIS ML/24H	RFII	NO RFII	TOTAL
< 500 ml	11	19	30
500-1000	6	9	15
>1000	1	14	15
total	18	42	60

Tabla 53. Valores obtenidos de diuresis residual categorizada entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Lo analizamos con el test exacto de Fisher, encontrando que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.3.17. Relación del RFII con el número de implante para el receptor

Exploramos la relación del RFII según sea un primer trasplante o un retrasplante.

	RFII	NO RFII	TOTAL
PRIMER TRASPLANTE	14	41	55
2º TRASPLANTE	3	1	4
3º TRASPLANTE	1	0	1
Total	18	42	60

Tabla 54. Valores obtenidos según número de implante entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Usamos el test exacto de Fisher, detectando que las variables guardan relación con $p < 0.05$, con $V=0.335$, donde V (phi o Cramer's V) mide la fuerza de asociación. Los límites empleados para su clasificación son:

<i>Fuerza asociación</i>	Pequeño	Mediano	Grande
V	0.1	0.3	0.5

Se detecta una relación entre el retrasplante y el RFII, con diferencias estadísticamente significativas y una fuerza de asociación entre mediana y grande.

11.3.18. Relación del RFII con la edad del donante

Primero veamos un descriptivo:

Edad del donante (años)	
RFII	58.22 (38-76, DE 11.05)
NO RFII	54.64 (15-81, DE 17.28)

Tabla 55. Comparación de los valores de edad del donante entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se realiza el t-test independiente, no encontrando diferencias significativas con $t(58)=-0.81$ $p > 0.05$.

11.3.19. Relación del RFII con injerto procedente de donante con criterios expandidos:

Se analiza con el test de Fisher, encontrando que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

	RFII	NO RFII	TOTAL
DCE	10	20	30
DONANTE ESTÁNDAR	8	22	30
Total	18	42	60

Tabla 56. Valores obtenidos según cumpla donante de criterios expandidos entre los grupos que sufrieron o no RFII.

11.3.20. Relación del RFII con el número de incompatibilidades HLA totales entre donante y receptor:

Primero veamos un descriptivo:

N. DE INCOMPATIBILIDADES HLA TOTALES	
RFII	4.33 (2-6 DE: 1.08)
NO RFII	4.40 (0-6 DE 1.21)

Tabla 57. Comparación del número de incompatibilidades HLA totales entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se realiza la comparativa con el t-test independiente, no encontrando diferencias significativas con $t(58)=0.22$, $p>0.05$.

11.3.21. Relación del RFII con el tipo de donación

Tabla con la distribución de donantes según haya habido o no RFII:

	RFII	NO RFII	TOTAL
DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA	5	28	33
DONANTE EN ASISTOLIA	12	11	23
DONANTE DE VIVO	1	3	4
Total	18	42	60

Tabla 58. Valores obtenidos según cumpla donante de criterios expandidos entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se analiza con el test exacto de Fisher, encontrando que las variables guardan relación con $p < 0.05$, con $V=0.385$, donde V (*phi* o *Cramer's V*) mide la fuerza de asociación. Los límites empleados para su clasificación son:

Fuerza asociación	Pequeño	Mediano	Grande
V	0.1	0.3	0.5

Veamos un gráfico:

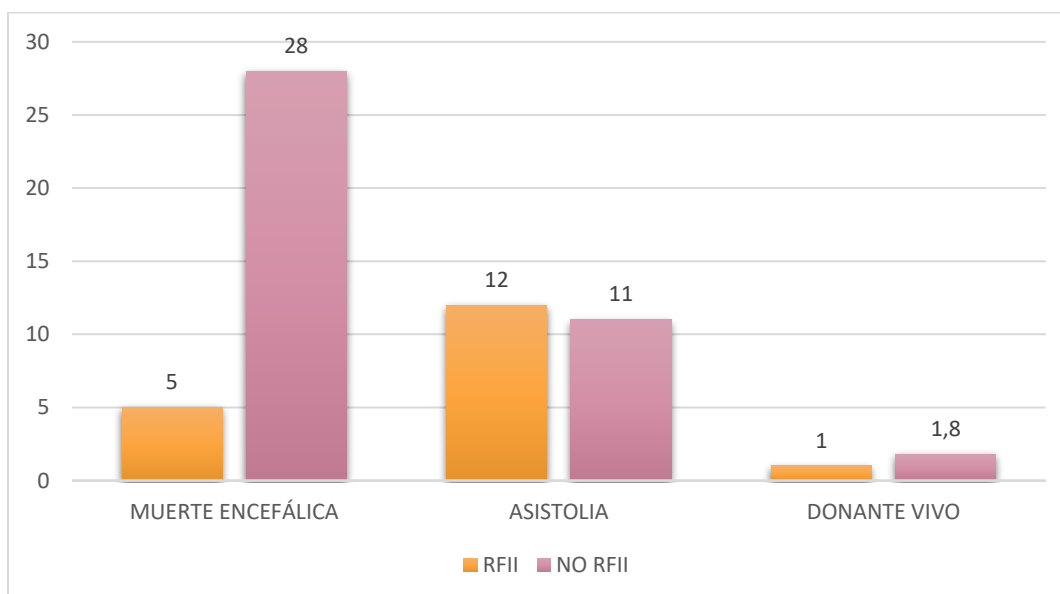


Figura 43. Distribución del tipo de donante según presencia de RFII

Se detecta una relación entre la donación de asistolia y el RFII, con diferencias estadísticamente significativas, y una fuerza de asociación entre mediana y grande.

11.3.22. Relación del RFII con el Tiempo de isquemia fría

Primero veamos un descriptivo:

TIF (horas)	
RFII	10.69 (1.5-24, DE: 5.69)
NO RFII	8.52 (2-17 DE 11.75)

Tabla 59. Comparación del TIF entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Para analizar las diferencias entre los grupos, se utiliza el t-test independiente, con el que no se encontraron diferencias significativas con $t(58) = -1.71$, $p > 0.05$.

11.3.23. Relación del RFII con el protocolo de inmunosupresión

Para analizar la relación entre las variables se utiliza el test exacto de Fisher, detectando que **las variables guardan relación con $p < 0.05$, con $V = 0.46$, donde V (ϕ o *Cramer's V*) mide la fuerza de asociación, con un efecto entre mediano y grande.**

	RFII	NO RFII	TOTAL
PDN + MMF+ FK	4	27	31
TIMOGLOBULINA+ PDN+ MMF+ FK	13	10	23
BASILIXIMAB + PDN+ MMF+ FK	1	4	5
TIMOGLOBULINA+ PDN+ MMF+ FK+ ECULIZUMAB	0	1	1
Total	18	42	60

Tabla 60. Valores obtenidos según protocolo de inmunosupresión utilizada entre los grupos que sufrieron o no RFII.

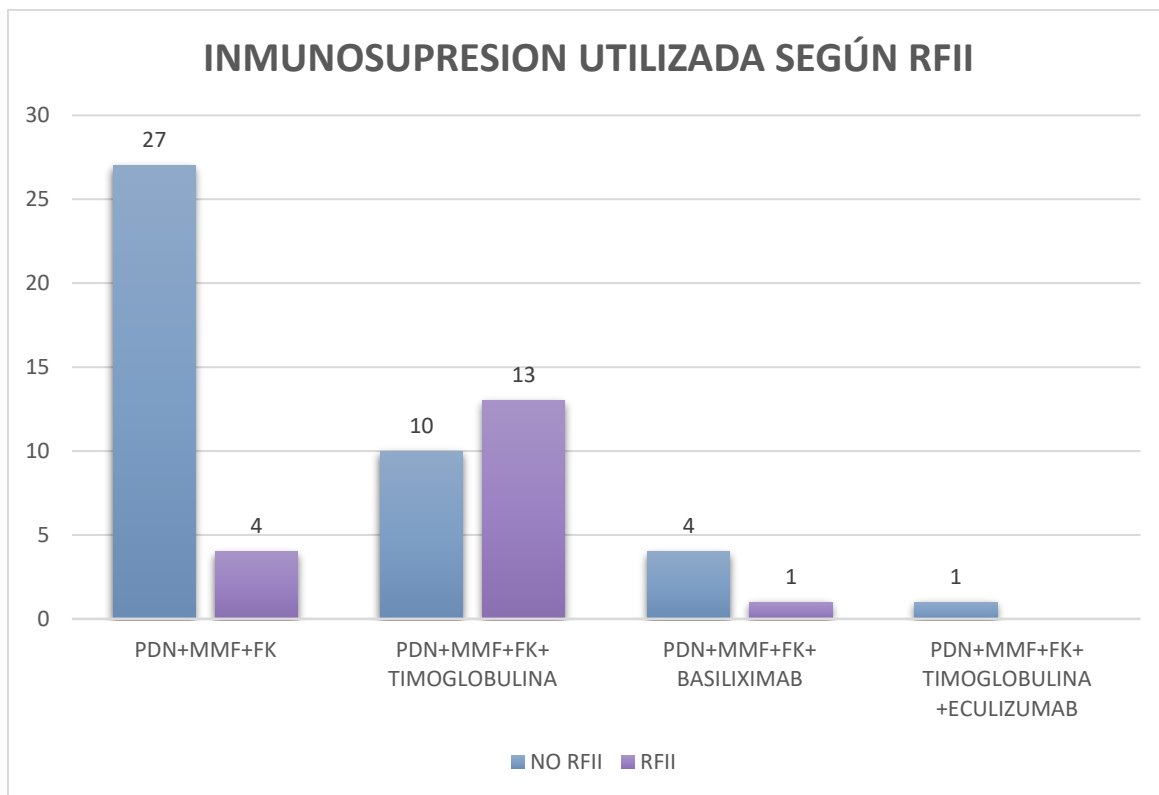


Figura 44. Distribución del protocolo de inmunosupresión según haya habido o no RFII

Observamos que en los pacientes con RFII se ha utilizado con mayor frecuencia la pauta de inmunosupresión basada en triple terapia más timoglobulina, con diferencias estadísticamente significativas, y con una fuerza de asociación entre mediana y grande.

11.3.24. Relación del RFII con los días de estancia hospitalaria

Vamos a comparar las diferencias en los días de estancia hospitalaria:

Días de estancia	
RFII	17.28 (8-30; DE: 6.06)
NO RFII	11.88 (7-37; DE 5.39)

Tabla 61. Comparación de los días de estancia hospitalaria entre los grupos que sufrieron o no RFII.

Se analizan las diferencias entre los grupos con el t-test independiente con la corrección de Welch, se encontraron diferencias significativas con $t(29.100850560049) = -3.27$, $p < 0.05$, $d = 0.97$, Donde r (r de Pearson) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

Efecto	Pequeño	Mediano	Grande
r	0.1	0.3	0.5

Veamos el gráfico:

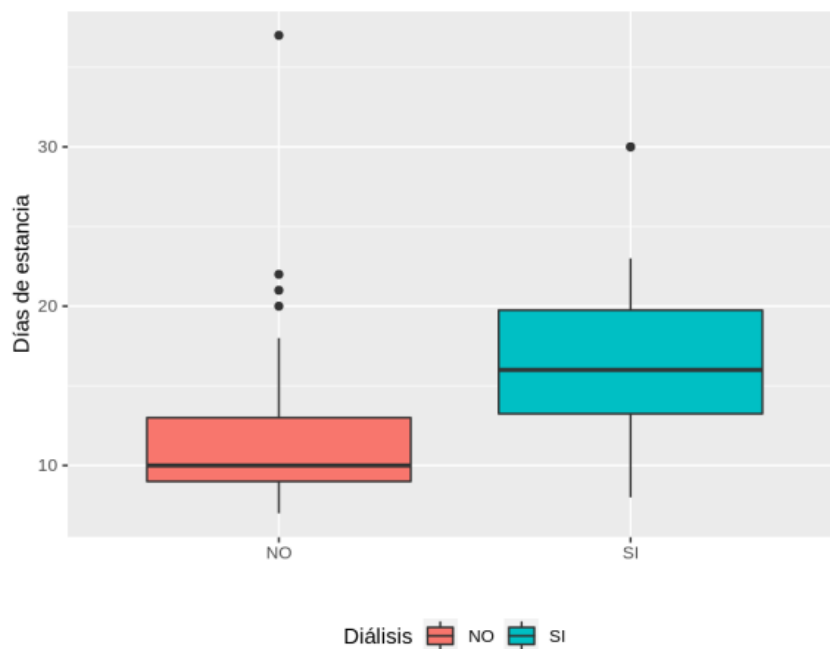


Figura 45. Gráfico de cajas de los días de estancia hospitalaria entre los grupos con o sin RFI

Se puede observar que la estancia media de los pacientes que sufrieron RFI fue más elevada que la de los pacientes que no precisaron dializarse en los primeros 7 días, con diferencias estadísticamente significativas, y con un tamaño del efecto grande.

11.4. Análisis de las diferencias en la función renal de los receptores a lo largo del primer año según haya habido o no RFII

Vamos a estudiar cómo varían los valores de creatinina de los pacientes a lo largo del tiempo, y de si esta variación es diferente entre los grupos que han sufrido RFII.

Primero veamos un descriptivo, se han eliminado a los 3 pacientes que perdieron el injerto antes de los 12 meses, que pertenecían todos al grupo que había padecido RFII:

RFII	TIEMPO	Creatinina plasmática (mg/dl)
NO (n= 42)	Al alta	2.39 (0.80-9.87, DE: 1.62)
	Al mes	1.57 (0.78-3.92, DE: 0.56)
	3 meses	1.37 (0.57-1.99, DE: 0.32)
	6 meses	1.39 (0.73-2.61, DE: 0.37)
	12 meses	1.39 (0.80-3.82, DE:0.52)
SI (n=15)	Al alta	5.32 (1.79-8.85, DE: 2.46)
	Al mes	3.17 (1.02-7.94, DE:2.26)
	3 meses	2.15 (1.17-4.39, DE:0.93)
	6 meses	2.25 (1.24-5.51, DE:1.12)
	12 meses	2.25 (1.34-4.88, DE: 1.15)

Tabla 62. Descripción de los valores de Creatinina entre los grupos que sufrieron o no RFII

Ahora de forma gráfica:

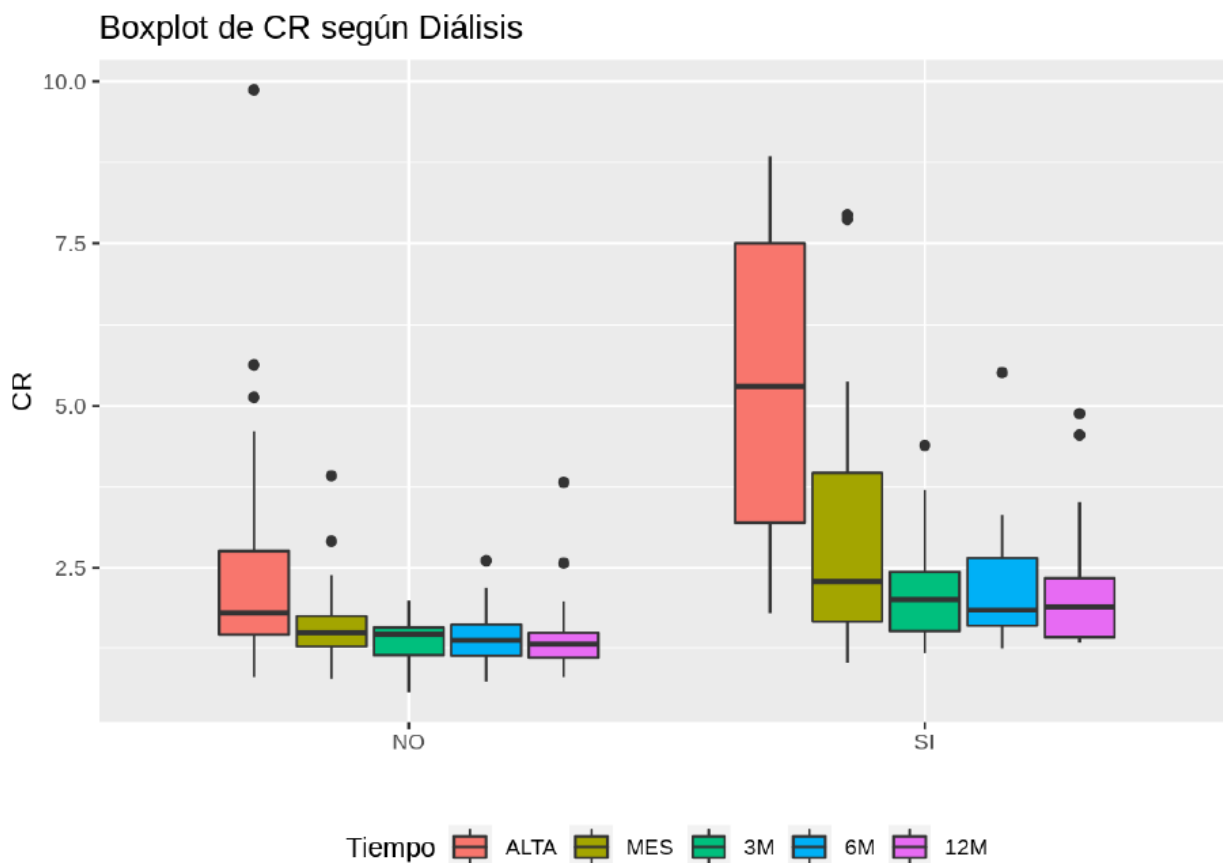


Figura 46. Descripción de los valores temporales de creatinina en los grupos que sufrieron o no RFI

Para analizar si hay diferencias estadísticamente significativas, realizamos un ANOVA robusto mixto. Obtenemos una serie de valores de p diferentes que nos indica si hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina en función de si ha necesitado dializarse durante la primera semana (definición de RFI), del momento temporal en el que se ha cursado la creatinina (tiempo) y de la interacción (de si entre los grupos varía de forma diferente) (Tabla 63):

	Value	Df1	Df2	p.value
HD1SEMANA	9.9995	1	26.1148	0.0039
Tiempo	6.5968	4	24.3274	0.0010
HD1SEMANA:Tiempo	4.0944	4	24.3274	0.0113

Tabla 63. Valores de p para detectar diferencias entre RFI, tiempo y la interacción.

Al ser $p < 0.05$ se encuentran diferencias respecto al RFII ($\eta^2 = 0.24$), el tiempo ($\eta^2 = 0.288$) y la interacción ($\eta^2 = 0.097$), donde η^2 (eta cuadrado) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

EFFECTO	Pequeño	Mediano	Grande
η^2	0.01	0.06	0.14

En resumen, nos indica que hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina entre los grupos con o sin RFII, con un tamaño del efecto grande, que se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los valores de creatinina determinados en diferentes momentos temporales en cada uno de los grupos, con un tamaño del efecto grande y que también se detectan diferencias significativas en cuanto a la interacción, con un tamaño del efecto entre mediano y grande.

Veamos ahora dónde se encuentran estas diferencias respecto al tiempo, calculando el valor de p con el test de Wilcoxon con la corrección de continuidad:

	ALTA	MES	3 MESES	6 MESES
MES	4.9e-07*	-	-	
3 MESES	1.3e-08*	0.00054*	-	
6 MESES	1.9e-08*	0.00088*	0.74286	
12 MESES	4.4e-08*	0.00035*	0.74286	0.74286

Tabla 64. Valores de p con el test de Wilcoxon con la corrección de continuidad para estudiar las diferencias de Cr con respecto al tiempo.

Como vemos, si nos fijamos en los valores donde la $p < 0.05$, (que se marcan con *) comprobamos que hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina de los pacientes entre el alta y los valores de creatinina al mes, 3, 6 y 12 meses, así como en los valores de creatinina del mes comparado con los 3, 6 y 12 meses. Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de creatinina a los 3, 6 y 12 meses entre sí.

Ahora veamos en qué tiempos se encuentran las diferencias en los valores de creatinina entre los grupos que han sufrido un RFII y en los que no han necesitado dializarse en la primera semana. Hacemos un test de Wilcoxon con la corrección de continuidad, siendo los valores de p los siguientes:

	ALTA	MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
RFII	2.75e-08*	0.00082*	0.00068*	0.00063*	0.00021*

Tabla 65. Valores de p con el test de Wilcoxon con la corrección de continuidad para estudiar las diferencias de Cr con respecto a la presencia de RFII.

Como se puede ver, se detectan diferencias estadísticamente significativas de los valores de creatinina entre los grupos que han sufrido o no RFII en todas las secuencias temporales hasta los 12 meses, ya que el valor de $p < 0.05$ (marcado con *).

Podemos ver gráficamente los resultados en el gráfico en el que se muestra los valores de creatinina al alta, al mes, 3, 6 y 12 meses entre los grupos:

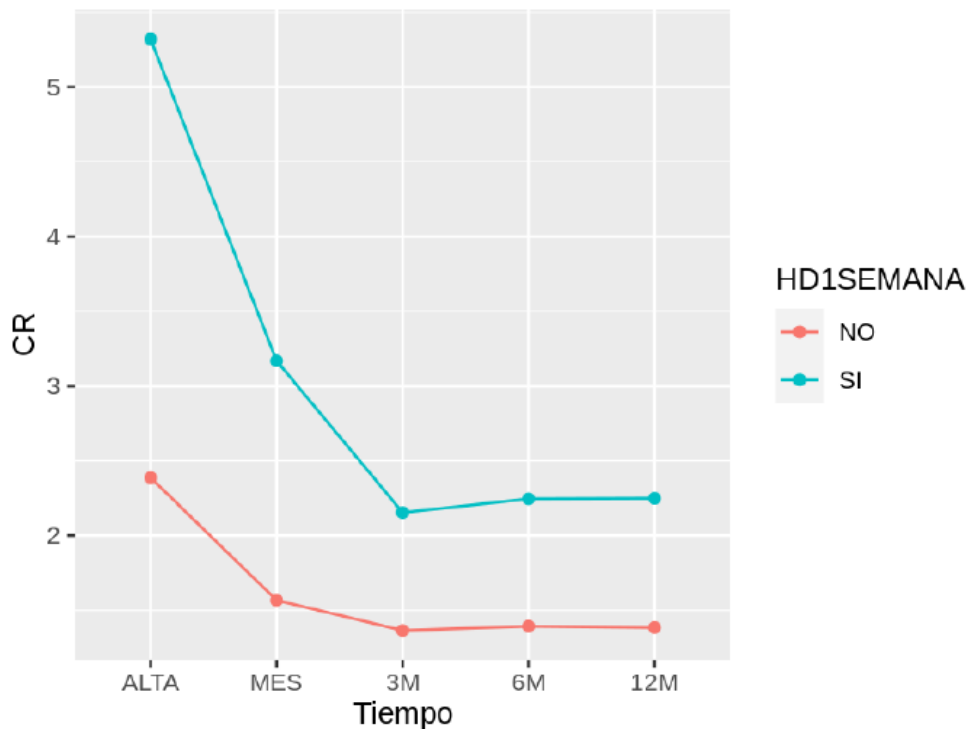


Figura 47. Interacción entre el tiempo y la presencia de RFII

Observamos primero diferencias entre la creatinina en el alta, al mes y a los 3 meses (cambia la pendiente), en los dos grupos, ya que va disminuyendo, mientras que a partir del tercer mes se mantiene estable y, por otro lado, vemos diferencias en los valores de creatinina entre los grupos que han precisado diálisis en la primera semana que es la definición que hemos usado para el RFII, siendo los valores de creatinina más elevados en ese grupo en todos los momentos temporales, con

diferencias estadísticamente significativas y con efecto del tamaño grande. También vemos diferencias entre la evolución de los niveles de creatinina entre los grupos, dependiendo de si ha habido o no RFII, (interacción). La pendiente del descenso de los valores de creatinina desde el alta hasta los 3 meses es más pronunciada en los pacientes que han sufrido RFII, aunque hay que tener en cuenta que los niveles de creatinina con los que parten los pacientes con RFII son más elevados.

11.5. Análisis de las diferencias en los valores de FGe entre los grupos que necesitaron o no diálisis desde el mes hasta los 12 meses

Ahora vamos a hacer el mismo análisis con el FGe desde el mes del trasplante hasta el año, eliminando a los 3 pacientes que perdieron el injerto antes de los 12 meses. Primero veamos un descriptivo:

FGe (ml/min/1.73 m ²)	RFII	NO RFII
Al mes	33.43 (6.58-93.46, DE:24.43)	51.53 (14.45-106.74, DE: 20.15)
3 meses	40.14 (11.73-71.70 DE:30.50)	57.5 (27.9-120.55, DE: 19.07)
6 meses	38.12 (10.13-64.54, DE: 17.70)	56.53 (19.32-97.24, DE: 17.81)
12 meses	38.28 (12.07-59.22, DE: 16.40)	57.91 (12.19-103.82, DE: 17.74)

Tabla 66. Descripción de los valores de FGe entre los grupos que sufrieron o no RFII

Vemos los datos de forma gráfica:

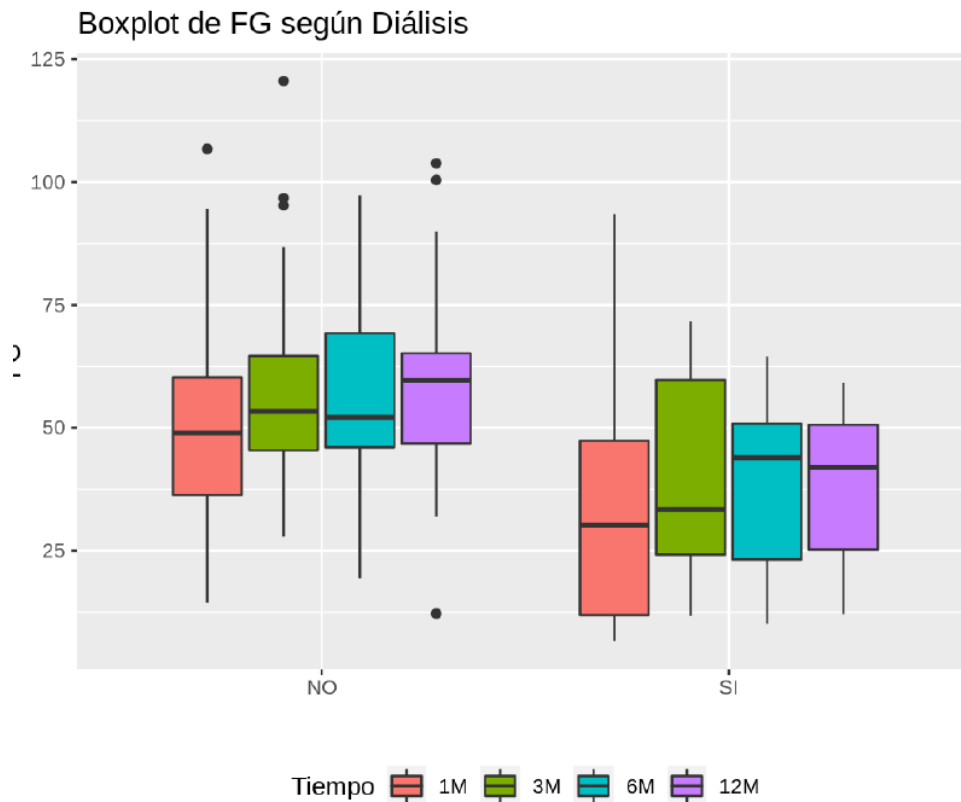


Figura 48. Valores del FGe al mes, 3, 6 y 12 meses según hayan sufrido o no RFII

Para analizar las diferencias del FGe entre los grupos de forma temporal se procede a hacer un ANOVA mixto con la corrección de Greenhouse-Geisser. **Se encuentran diferencias significativas entre los valores de FGe respecto a la necesidad de diálisis en la primera semana ($\eta^2=0.158$, que es un tamaño del efecto grande) y el tiempo ($\eta^2=0.013$, tamaño del efecto pequeño-mediano), pero no para la interacción.**

Veamos dónde se encuentran las diferencias de FGe en los diferentes tiempos:

	MES	3 MESES	6 MESES
3 MESES	0.0005*	-	
6 MESES	0.0028*	0.9259	
12 MESES	0.028*	0.9259	0.9259

Tabla 67. Valor de p para estudiar las diferencias del FGe con respecto al tiempo (se marca con * en $p<0.05$)

Detectamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de FGe entre su valor al mes y a los 3,6 y 12 meses al ser $p < 0.05$.

Ahora veamos en qué tiempos se encuentran las diferencias del FGe entre los grupos según presentaron o no RFII. **Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que padecieron o no RFII en todos los momentos temporales, comparando uno a uno con el test de Wilcoxon:**

	MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
RFII	0.0062*	0.014*	0.0038*	0.00031*

Tabla 68. Valor de p para estudiar las diferencias del FGe con respecto a la presencia o no de RFII

Podemos ver los resultados de forma gráfica:

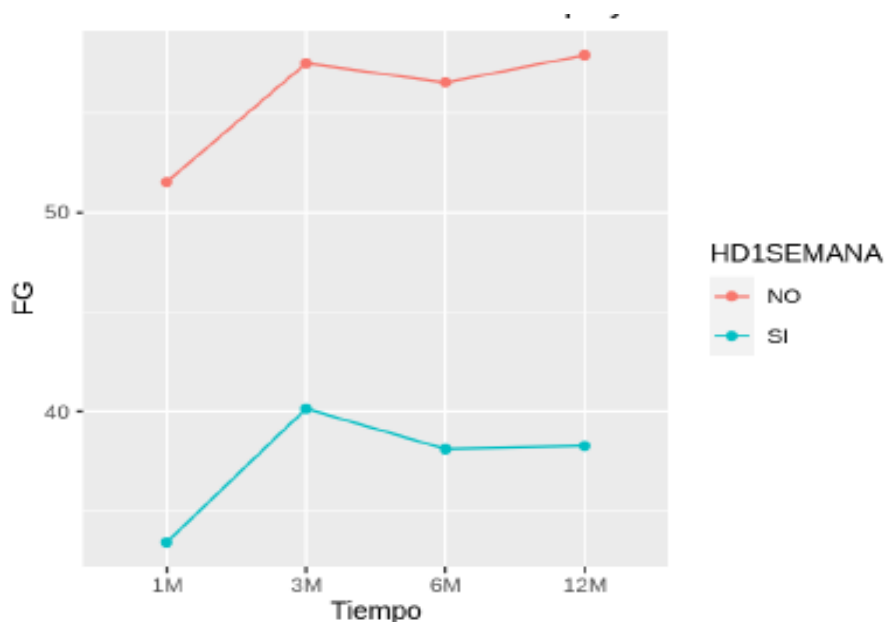


Figura 49. Valores del FGe al mes, 3, 6 y 12 meses según presencia o no de RFII

Vemos que hay diferencias en el FGe entre los dos grupos según precisaron o no diálisis en todos los momentos temporales, siendo el FGe menor en el grupo que padeció RFII, y además entre el FGe al mes, que luego mejora en los dos grupos al tercer mes, manteniéndose estable hasta el año. Por tanto, los pacientes con RFII se mantienen al año con peor función renal que los pacientes que no se tuvieron que dializar en la primera semana, con diferencias estadísticamente significativas, con un tamaño del efecto grande.

11.6. Estudio de la relación entre pérdida del injerto a los 6 meses con el RFII

Para analizar la relación entre las variables haremos un test exacto de Fisher:

	INJERTO FUNCIONANTE A LOS 6 MESES	PÉRDIDA DEL INJERTO A LOS 6 MESES	TOTAL
RFII	16	2	18
NO RFII	42	0	42
Total	58	2	60

Tabla 64. Valores obtenidos de la pérdida del injerto a los 6 meses según haya habido o no RFII

Aunque las 2 pérdidas de injerto son del grupo de pacientes que sufrieron RFII, se obtiene que las variables no guardan relación con $p > 0.05$.

11.7. Estudio de la relación entre pérdida del injerto a los 12 meses con el RFII

Repetimos el análisis, con la pérdida del injerto renal a los 12 meses:

	INJERTO FUNCIONANTE A LOS 12 MESES	PÉRDIDA INJERTO 12 MESES	TOTAL
RFII	15	3	18
NO RFII	42	0	42
Total	58	2	60

Tabla 69. Valores obtenidos de la pérdida del injerto a los 12 meses según haya habido o no RFII

Se realiza el test exacto de Fisher, encontrando que las variables guardan relación con $p < 0.05$, $V = 0.35$ (fuerza de la asociación entre mediana-grande).

Veamos un gráfico:

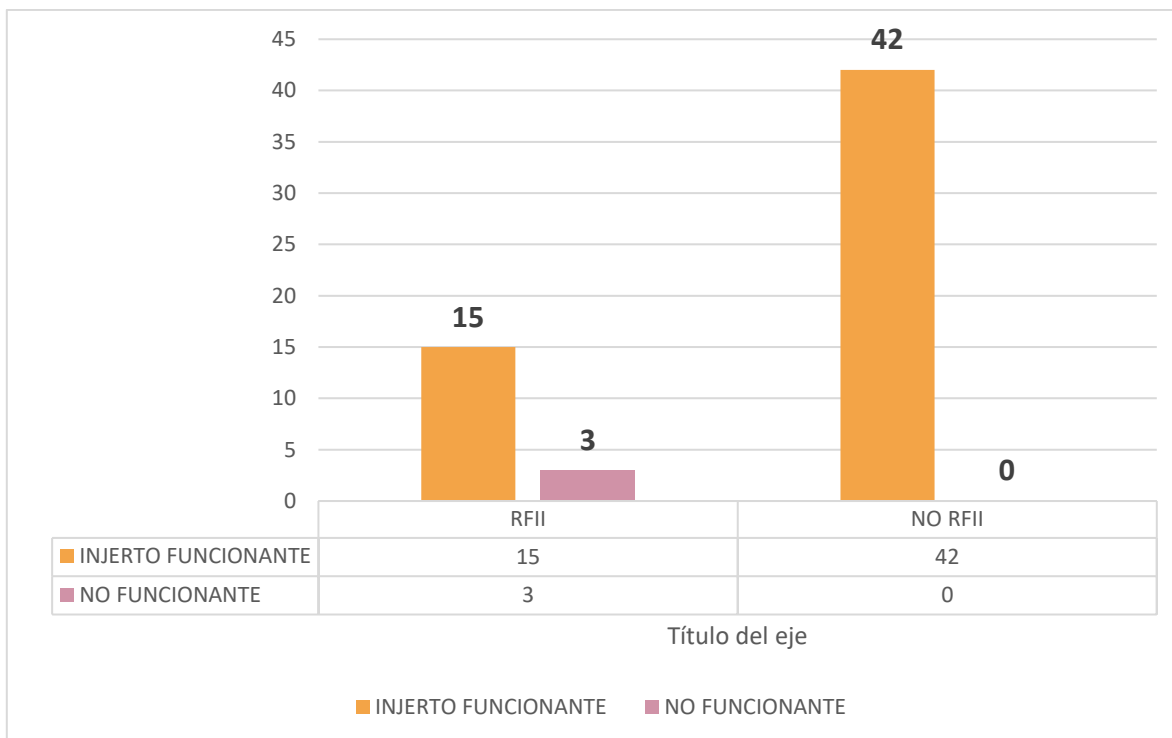


Figura 50. Relación entre la supervivencia del injerto renal a los 12 meses y el RFII

Todos los pacientes que perdieron el injerto en los primeros 12 meses habían sufrido RFII, encontrando que hay relación estadísticamente significativa, con una fuerza de asociación entre mediana-grande.

11.8. Análisis inferencial de la relación del RFII con los valores de los diferentes biomarcadores de DRA

Ahora, realizaremos el análisis estadístico de las diferencias en las concentraciones de los diferentes biomarcadores en los grupos con RFII y función renal inmediata.

11.8.1. Análisis de los valores de NGAL y el RFII:

a) NGAL a las 4 horas

Vamos a analizar si hay diferencias estadísticamente significativas de los valores de NGAL en los pacientes que presentaron RFII respecto a los injertos con función renal inicial. Analizamos de forma separada los valores de NGAL a las 4, 12 y 24 horas:

Primero veamos un descriptivo:

NGAL 4h (ng/ml)	
RFII	750.02 (10.5-1500, DE: 592.24)
NO RFII	253.38 (34.8-688.7 DE:175.17)

Tabla 68. Descriptivo de los valores medios de NGAL a las 4 horas entre los grupos según haya habido o no RFII

Se realiza el t-test independiente con la corrección de Welch, encontrando diferencias estadísticamente significativas. Lo reportamos de la siguiente manera, se encontraron diferencias significativas con $t(11.7778763875651) = -2.86$, $p < 0.05$, $d = 1.44$, donde d (d de Cohen) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

	Pequeño	Mediano	Grande
d	0.2	0.5	0.8

Podemos ver los resultados de forma gráfica:

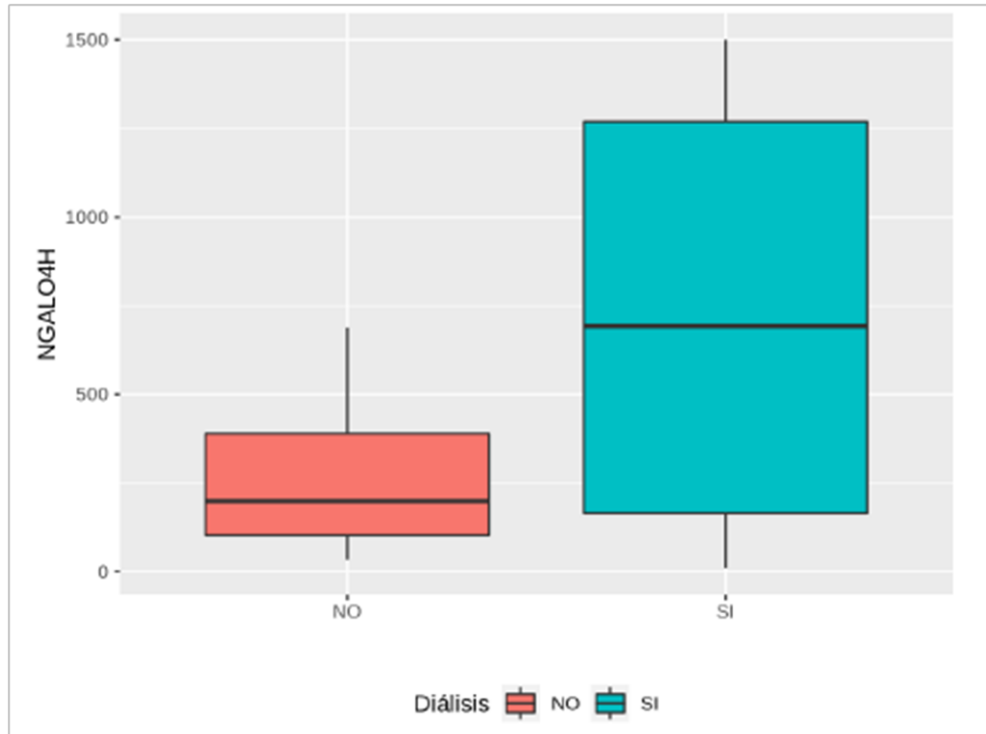


Figura 51. Gráfico con los valores de NGAL a las 4 horas entre los grupos según haya habido o no RFI

Se observan valores más elevados de NGAL urinarios a las 4 horas en el grupo que presentó RFI, con diferencias estadísticamente significativas, con un tamaño de efecto grande.

b) NGAL a las 12 horas y RFII

Primero veamos un descriptivo:

NGAL 12h (ng/ml)	
RFII	592.09 (7.2-1500, DE: 398.62)
NO RFII	408.39 (19.1-1500, DE 486.83)

Tabla 69. Descriptivo de los valores medios de NGAL a las 12 horas entre los grupos según haya habido o no RFII

Se objetiva un valor medio de NGAL urinario más elevado en el grupo con RFII. Se analizan las diferencias entre los grupos con el t-test independiente, **no encontrando diferencias estadísticamente significativas con $t(43) = -1.31, p > 0.05$** .

Veamos el gráfico:

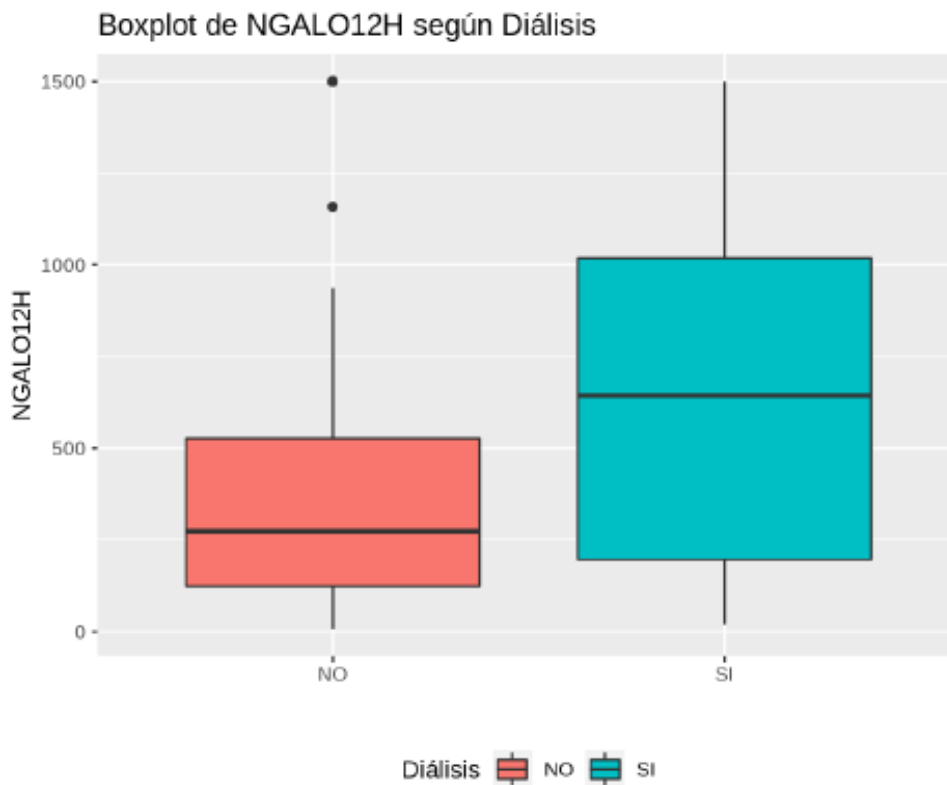


Figura 52. Gráfico con los valores de NGAL a las 12 horas entre los grupos según haya habido o no RFII

c) NGAL a las 24 h y RFII

Primero veamos un descriptivo:

NGAL 24h (ng/ml)	
RFII	573.70 (61.4-1500, DE: 545.40)
NO RFII	333.37 (10.1-1500 DE:370.27)

Tabla 70. Descriptivo de los valores medios de NGAL a las 24 horas entre los grupos según haya habido o no RFII

Pasamos a la inferencia. Se analizan los valores con el t-test independiente con la corrección de Welch, encontrando diferencias significativas con $t(12.9416735683061) = -2.22$, $p < 0.05$, $d = 0.94$, donde d (d de Cohen) es el tamaño del efecto, cuyos rangos vienen dados como sigue:

	Pequeño	Mediano	Grande
d	0.2	0.5	0.8

Veamos el gráfico:

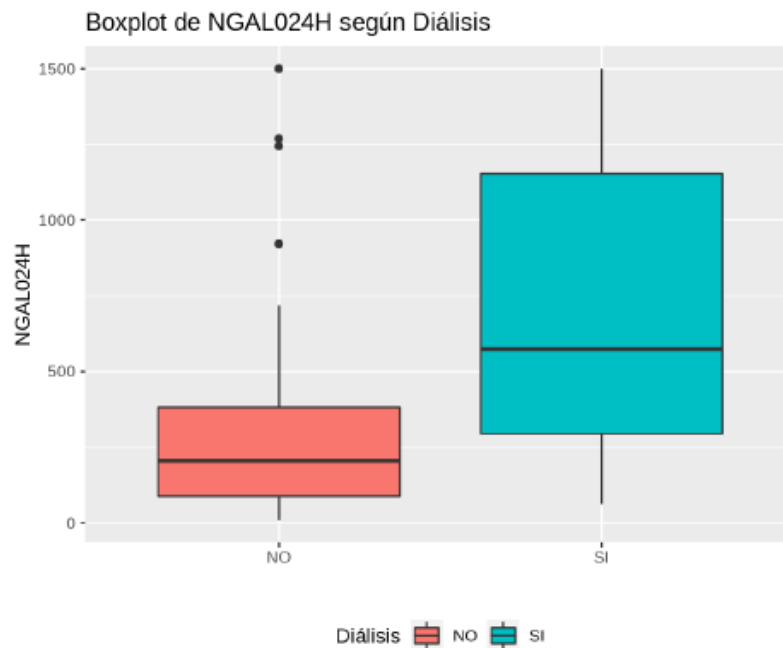


Figura 53. Gráfico con los valores de NGAL a las 24 horas entre los grupos según haya habido o no RFII

Se pone de manifiesto que el grupo con RFII presentó valores más elevados de NGAL urinario a las 24 horas, con diferencias estadísticamente significativas, con un tamaño del efecto grande.

d) Análisis de la variación temporal de los niveles de NGAL según haya o no RFII

Vamos a analizar las variaciones de los valores de 12 y 24 horas. Nos quedamos con 37 individuos, eliminamos el valor de las 4 horas, para tener muestra más amplia (medidas repetidas):

NGAL URINARIO (NG/ML)	RFII	NO RFII
12 horas	587.5 (19.1-1500, DE:519.6)	389.47 (46.1-1500, DE: 351.46)
24 horas	760.58 (61.4-1500 DE:559.66)	368.7 (12.1-1500, DE: 417.47)

Tabla 71. Descripción de los valores de NGAL a las 12 y 24 horas según haya habido o no RFII

No tenemos ni normalidad ni homocedasticidad, por lo que se hace un ANOVA robusto mixto.

Se encuentran diferencias respecto a la interacción ($\eta^2=0.01$), pero no respecto a la necesidad de diálisis ni al tiempo. El efecto de la interacción se puede apreciar al observar que en el grupo con RFII los valores de NGAL se elevan entre las 12 y 24 horas, mientras que en el grupo que no se ha dializado, los valores de NGAL se mantienen estables, con tendencia a descender.

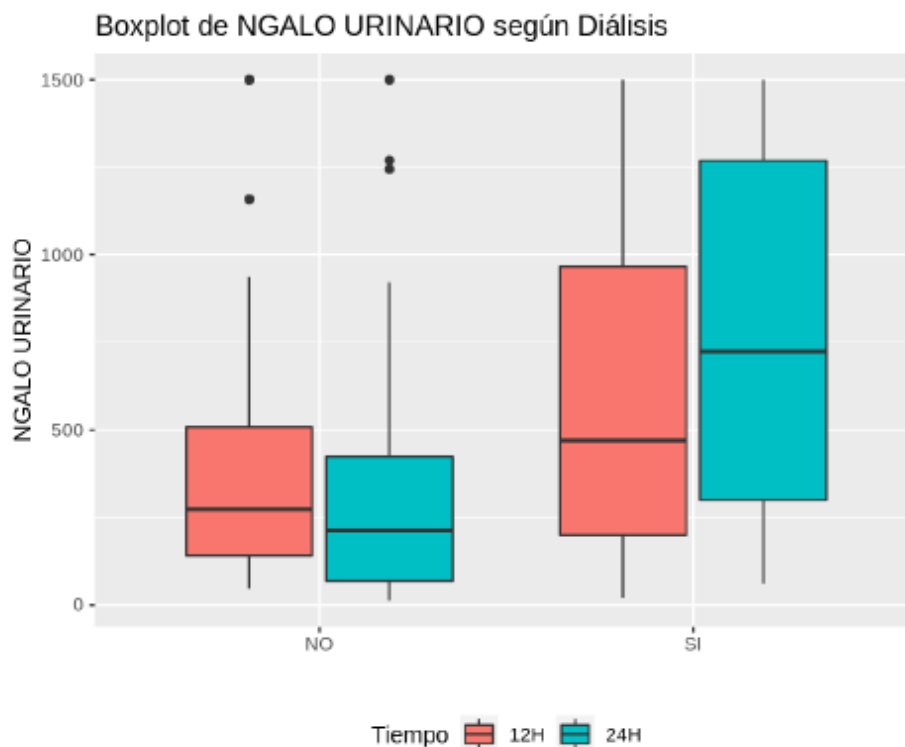


Figura 54. Gráfico de cajas en el que se aprecian los valores de NGAL a las 12 y 24 horas según haya habido o no RFII

11.8.2. Análisis de los valores de IGFBP-7 y el RFII

Se va a proceder a analizar las diferencias de los valores de IGFBP-7 a las 4,12 y 24 horas entre los grupos con RFII y en los que no se ha producido.

a) IGFBP-7 a las 4 horas y RFII

Primero veamos un descriptivo de los valores entre los grupos:

IGFBP-7 (NG/ML)	
RFII	53.49 (20.30-179.3, DE: 43.72)
NO RFII	51.20 (18.75-196.5 DE:44.98)

Tabla 72. Valores de IGFBP-7 a las 4 horas según haya habido o no RFII

Para analizar las diferencias entre los grupos realizamos el test U de Mann-Whitney. Obtenemos que no hay diferencias significativas. Lo reportamos de la siguiente manera: **no se encontraron diferencias significativas con $W=162.5$, $p>0.05$.**

Veamos el gráfico:

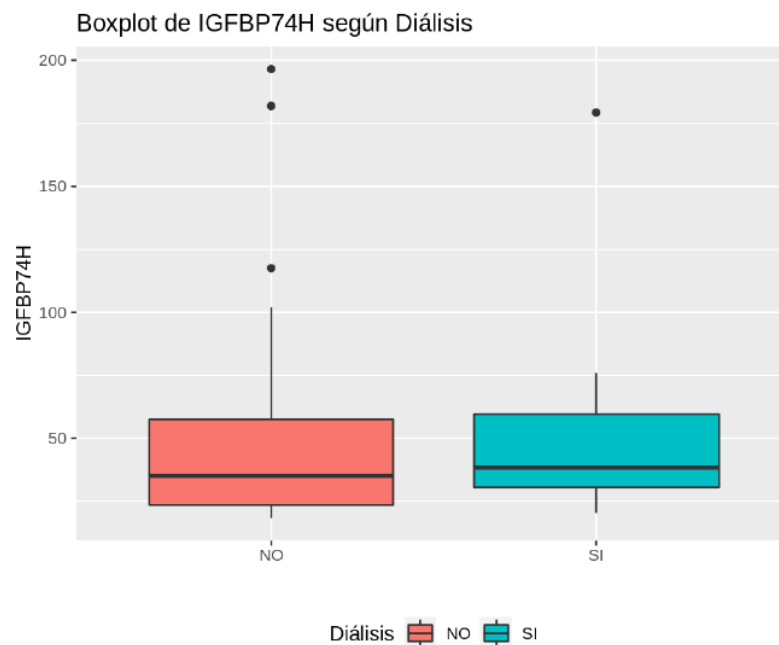


Figura 55. Gráfico con los valores de IGFBP-7 a las 4 horas según haya habido o no RFII

b) IGFBP-7 a las 12 horas y RFII

Veamos un descriptivo de los valores de este biomarcador entre los grupos:

IGFBP-7 (NG/ML)	
RFII	62.13 (16.7-176.9, DE: 49.23)
NO RFII	71.08 (2.8-469.8 DE:85.97)

Tabla 73. Valores de IGFBP-7 a las 12 horas según haya habido o no RFII

Para analizar los valores entre los grupos realizamos el test U de Mann-Whitney, no encontrando diferencias significativas. Lo reportamos de la siguiente manera: **no se encontraron diferencias significativas con W=215, p>0.05.**

Observemos el gráfico:

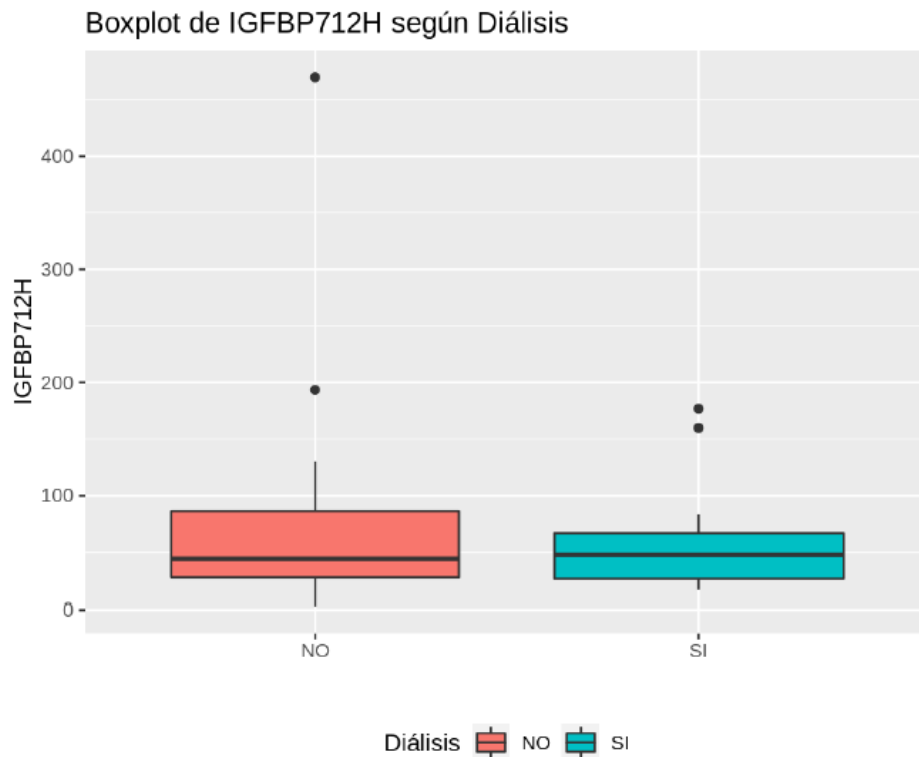


Figura 56. Gráfico con los valores de IGFBP-7 a las 12 horas según haya habido o no RFII

c) IGFBP-7 a las 24 horas y RFII

Analizamos los valores de IGFBP-7 a las 24 horas según presencia o no de RFII

Primero veamos un descriptivo:

IGFBP-7 (NG/ML)	
RFII	178.16 (27.20-471.2, DE: 152.34)
NO RFII	93.60 (17.65-578.6 DE:107.75)

Tabla 74. Valores de IGFBP-7 a las 24 horas según haya habido o no RFII

Para analizar las diferencias entre los grupos realizamos el t-test independiente con la corrección de Welch. Obtenemos que no hay diferencias significativas. Lo reportamos de la siguiente manera: **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con $t(13.2953164254969) = -1.71$, $p > 0.05$.**

Veamos el gráfico:

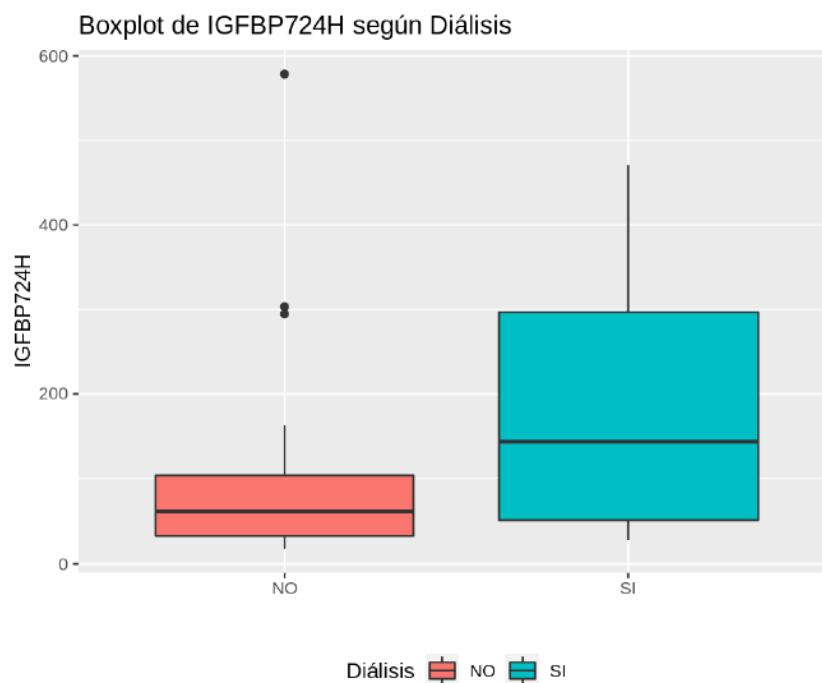


Figura 57. Gráfico con los Valores de IGFBP-7 a las 24 horas según haya habido o no RFII

No se realiza el ANOVA al no detectar diferencias en ningún momento temporal.

11.8.3. Análisis de los valores de TIMP-2 y RFII

Pasamos a analizar las diferencias en los valores de TIMP-2 entre los grupos en los diferentes momentos temporales que se ha determinado.

a) TIMP-2 a las 4 horas y RFII

Comenzamos observando el descriptivo de los valores de este biomarcador entre los grupos:

TIMP-2 (NG/ML)	
RFII	26.36 (1.9-93.4, DE: 32.73)
NO RFII	5.03 (1.2-15.6, DE:3.66)

Tabla 75. Valores de TIMP-2 a las 4 horas según haya habido o no RFII

Se observan diferencias entre los grupos, siendo los valores de TIMP-2 mucho más elevados en el grupo con RFII. Para analizarlas estadísticamente, hacemos la prueba U de MannWhitney que es la alternativa no paramétrica al test t-independiente. **Obtenemos que hay diferencias estadísticamente significativas con $W=73$, $p<0.05$, $r=-0.38$ (tamaño del efecto entre mediano y grande)**

Observemos el gráfico:

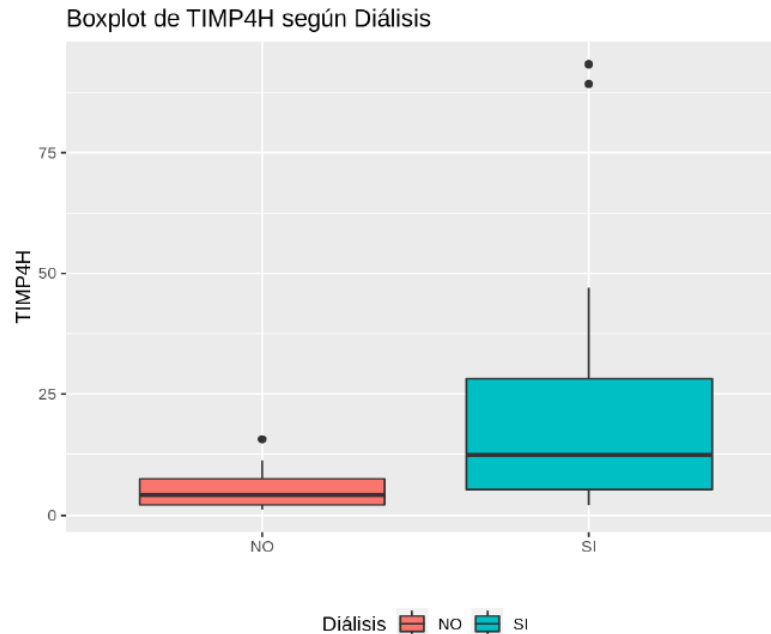


Figura 58. Gráfico con los valores de TIMP-2 a las 4 horas según haya habido o no RFII

Se objetiva que los pacientes con RFII tienen unos valores de TIMP-2 a las 4 horas más elevados, con diferencias estadísticamente significativas, y tamaño del efecto entre mediano y grande.

b) TIMP-2 a las 12 horas y RFII

Seguimos estudiando las diferencias de los valores de los diferentes biomarcadores con el análisis del TIMP-2 a las 12 horas entre los grupos con y sin RFII.

Primero veamos un descriptivo de los valores de TIMP-2 a las 12 horas entre los grupos:

TIMP-2 (NG/ML)	
RFII	16.01 (1.2-82.2, DE: 22.69)
NO RFII	7.41 (1.3-78.8, DE:13.82)

Tabla 76. Valores de TIMP-2 a las 12 horas según haya habido o no RFII

También observamos que el grupo con RFII presenta valores más elevados de TIMP-2 a las 12 horas. Pasamos a la inferencia, usando la prueba U de Mann-Whitney. **Obtenemos que hay diferencias significativas con $W=127$, $p<0.05$, $r=-0.27$ (tamaño del efecto entre pequeño y mediano)**

Veamos el gráfico:

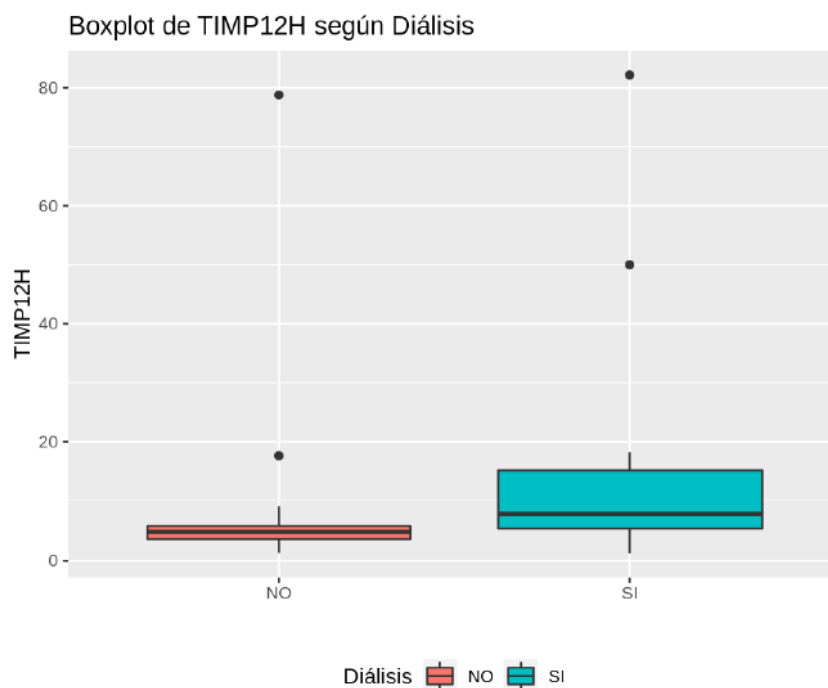


Figura 59. Gráfico con los valores de TIMP-2 a las 12 horas según haya habido o no RFII

Los valores de TIMP-2 a las 12 horas en los pacientes que han sufrido RFII son más elevados, con diferencias estadísticamente significativas, y un tamaño del efecto entre pequeño y mediano.

c) TIMP-2 a las 24 horas y RFII

Repetimos el análisis con el TIMP-2 a las 24 horas. Vemos el descriptivo:

TIMP-2 A LAS 24 H(NG/ML)	
RFII	40.82 (2.1-118.9, DE: 40.82)
NO RFII	7.85 (1.2-67.8, DE:11.57)

Tabla 77. Valores de TIMP-2 a las 24 horas según haya habido o no RFII

Seguimos observando que los valores de TIMP-2 en el grupo con RFII son más elevados.

Pasamos a la inferencia, **realizamos la prueba U de Mann-Whitney que es la alternativa no paramétrica al test t-independiente, obteniendo que hay diferencias estadísticamente significativas con $W=83$, $p<0.05$, $r=-0.36$ (tamaño del efecto mediano)**

Veamos el gráfico:

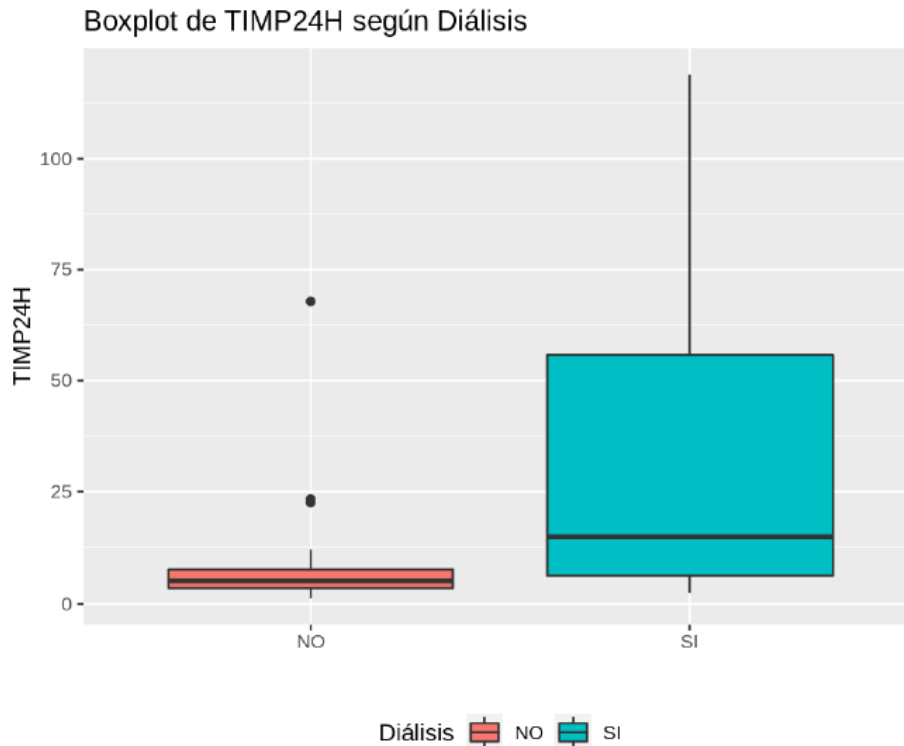


Figura 60. Gráfico con los valores de TIMP-2 a las 24 horas según haya habido o no RFII

Los valores de TIMP-2 a las 24 h en los pacientes que han sufrido RFII son más elevados, con diferencias estadísticamente significativas, y un tamaño del efecto mediano.

d) **Análisis de la variación temporal de los niveles de TIMP-2 según los grupos de RFII o no**

Primero vemos un descriptivo. Nos quedamos con 36 individuos al eliminar el valor a las 4 horas para no disminuir más la muestra (se analizan medidas repetidas).

TIMP-2 URINARIO (NG/ML)	RFII	NO RFII
12 horas	18.01 (1.2-82.2, DE:25.26)	8.03 (1.3-78.8, DE: 15.10)
24 horas	37.19 (2.1-118.9 DE:40.82)	38.75 (1.2-67.8, DE: 13.12)

Tabla 78. Valores de TIMP-2 a las 12 y 24 horas según haya habido o no RFII

Se realiza un ANOVA robusto mixto. **No se encuentran diferencias respecto a la necesidad de diálisis, ni con respecto a la variable tiempo ni a la interacción.**

Veamos el gráfico:

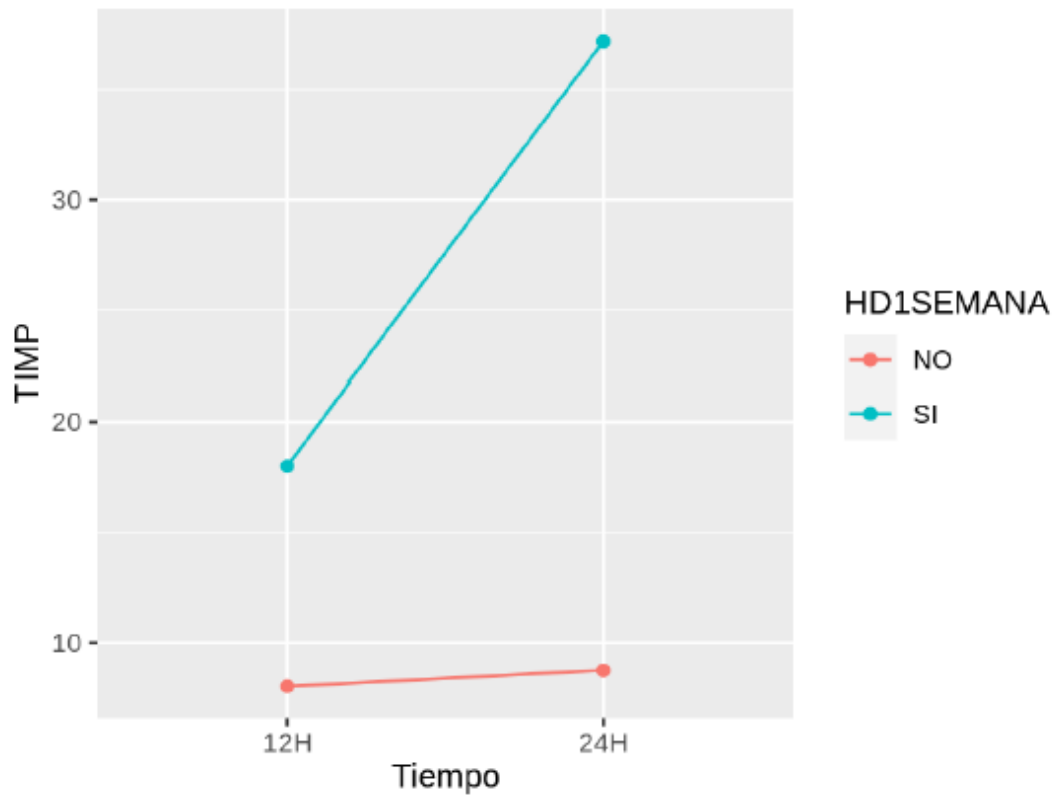


Figura 61. Interacción de los valores de TIMP respecto al tiempo y al RFII

11.8.4. Análisis de la puntuación AKIrisk y el RFII

Terminamos analizando las diferencias en la puntuación AKIrisk entre los grupos a las 4, 12 y 24 horas.

a) AKIrisk a las 4 horas y RFII

Primero veamos un descriptivo:

[TIMP-2].[IGFBP-7]	
RFII	2.55 (0.04-16.75, DE: 4.90)
NO RFII	0.34 (0.03-2.20, DE:0.46)

Tabla 79. Valores de AKIrisk a las 4 horas según haya habido o no RFII

Se observa en el descriptivo que el grupo con RFII presentó valores más elevados en la puntuación AKIrisk. Para analizar esas diferencias usamos la prueba U de Mann-Whitney que es la alternativa no paramétrica al test t-independiente. **Obtenemos que hay diferencias significativas con $W=102.5$, $p<0.05$, $r=-0.28$, (tamaño del efecto mediano)**

Veamos el gráfico:

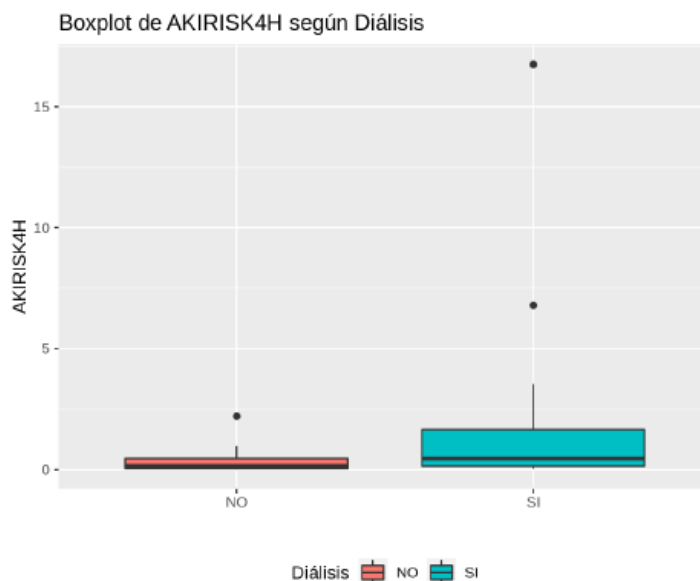


Figura 62. Gráfico con los valores de AKIrisk a las 4 horas según haya habido o no RFII

Los pacientes con RFII tienen valores más elevados en la puntuación AKIrisk, con diferencias estadísticamente significativas y un tamaño del efecto mediano.

b) Puntuación AKIrisk a las 12 horas y RFII

Analizamos las diferencias en los valores del producto [TIMP-2].[IGFBP-7], denominado AKIrisk a las 12 horas.

Primero veamos un descriptivo:

[TIMP-2].[IGFBP-7]	
RFII	1.89 (0.02-12.81, DE: 3.88)
NO RFII	0.34 (0.03-1.20, DE:0.45)

Tabla 80. Valores de AKIrisk a las 12 horas según haya habido o no RFII

Se observan también diferencias entre los grupos, aunque **no se obtienen diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con $W=158.5$, $p>0.05$.**

Veamos el gráfico:

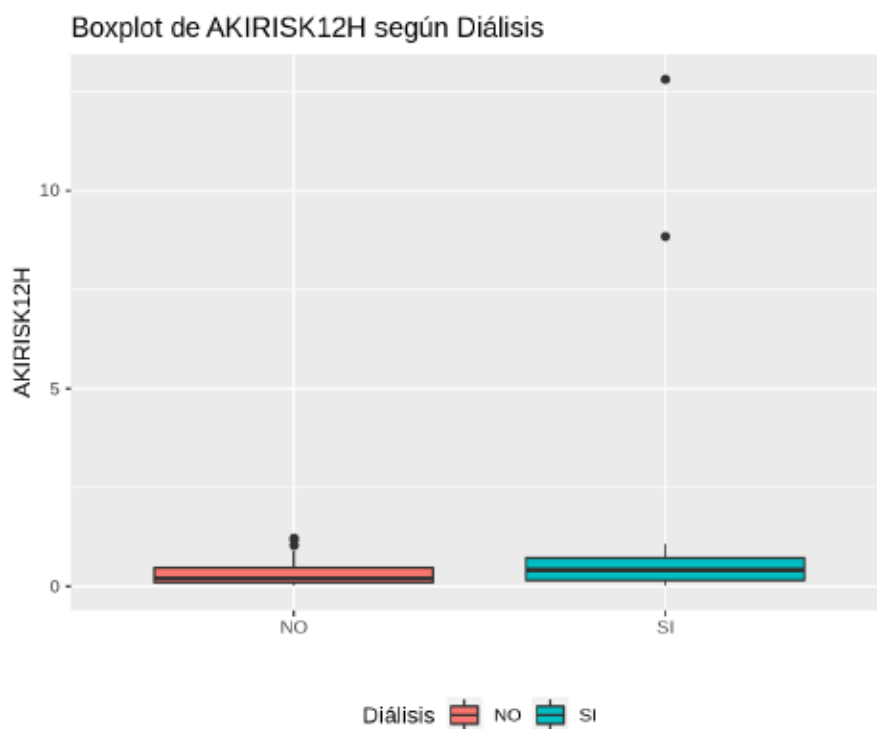


Figura 63. Gráfico con los valores de AKIrisk a las 12 horas según haya habido o no RFII

c) Puntuación AKIrisk a las 24 horas y RFII

Seguimos analizando las diferencias de puntuación AKIrisk a las 24 horas entre los grupos.

Para eso, primero veamos un descriptivo:

[TIMP-2].[IGFBP-7]	
RFII	10.49 (0.06-35.03, DE: 13.42)
NO RFII	1.77 (0.03-39.21, DE: 6.58)

Tabla 81. Valores de AKIrisk a las 24 horas según los grupos de RFII

Hay diferencias en los valores entre los grupos. Para analizarlas, utilizamos la prueba U de Mann Whitney. Obtenemos que hay diferencias estadísticamente significativas. **Lo reportamos de la siguiente manera: se encontraron diferencias significativas con $W = 109.5$, $p < 0.05$, $r = -0.28$.**

Veamos el gráfico:

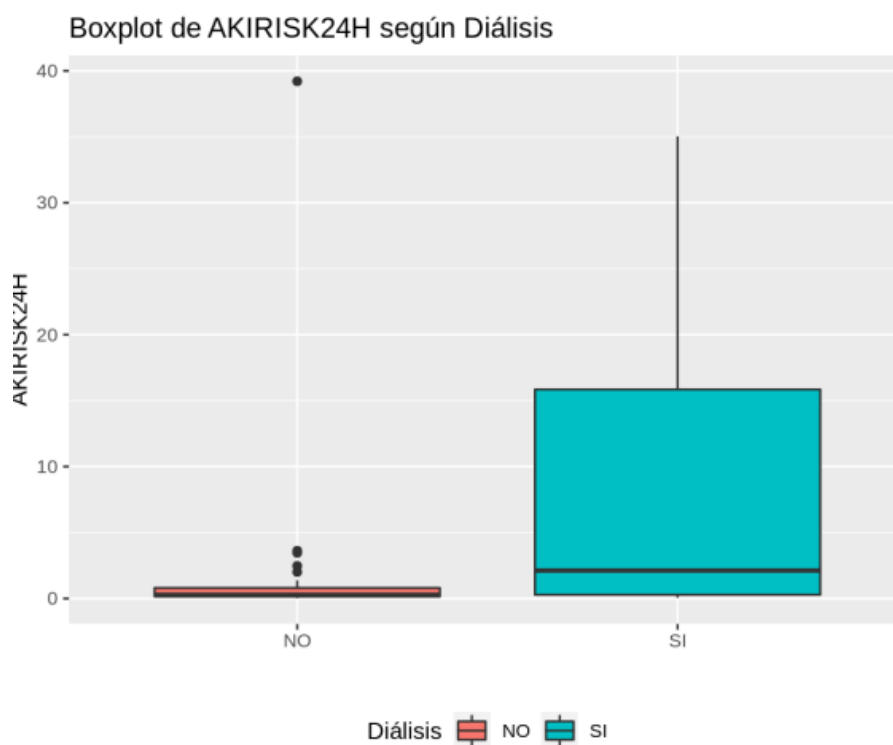


Figura 63. Gráfico con los valores de puntuación AKIrisk según haya habido o no RFII

Los pacientes que sufrieron RFII presentaron valores más elevados en la puntuación AKIrisk a las 24 horas, con diferencias estadísticamente significativas, con un tamaño del efecto entre pequeño y mediano.

d) Análisis de la variación de la puntuación AKIrisk respecto al tiempo entre los grupos:

Para estudiar esas variaciones de las puntuaciones procedemos a hacer un ANOVA robusto mixto, con los valores obtenidos a las 12 y 24 horas, con una muestra de 36 individuos.

Observemos el descriptivo:

PUNTUACIÓN AKIRISK	RFII	NO RFII
12 horas	2.30 (0.02-12.81; DE: 4.32)	0.35 (0.03-1.20; DE: 0.36)
24 horas	10.49 (0.06-35.03; DE: 13.42)	2.28 (0.03-39.21; DE: 7.76)

Tabla 82. Puntuación aKlrisk a las 12 y 24 horas según los grupos de RFII

Realizamos un ANOVA robusto mixto, **no encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a la necesidad de diálisis, ni al tiempo ni a la interacción.**

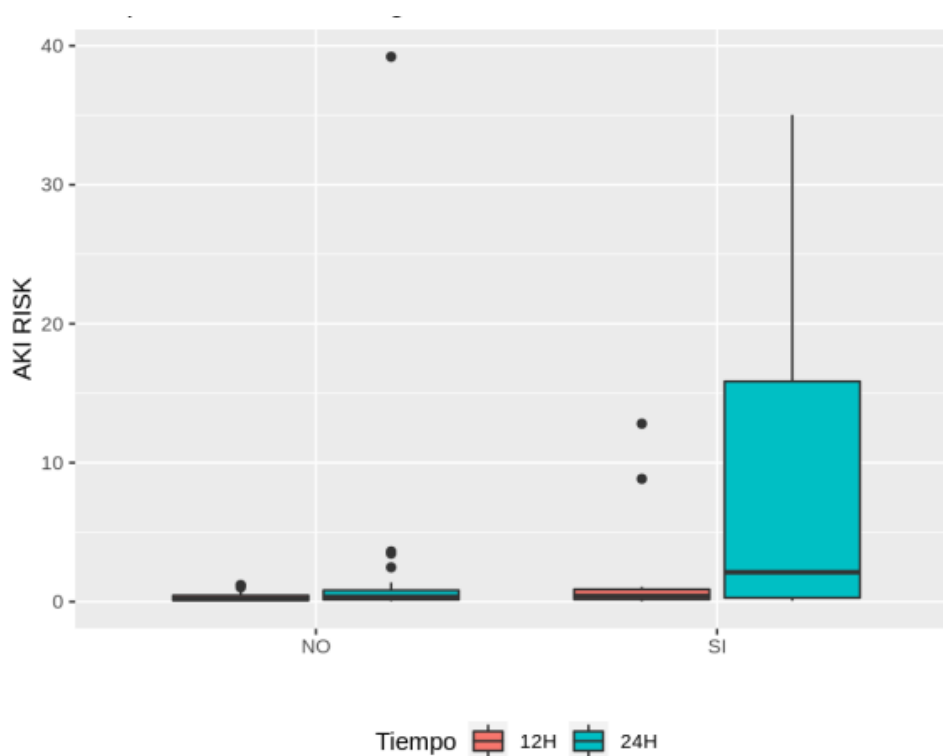


Figura 64. Gráfico con los valores de puntuación AKIrisk a las 12 y 24 horas entre los grupos con RFII

11.8.5. Resumen de los resultados de las diferencias de los diferentes biomarcadores según RFII

A forma de resumen, se describen en la tabla siguiente la comparativa de los valores de cada uno de los biomarcadores a las 4, 12 y 24 horas entre los grupos con RFII y en los que no lo han padecido:

	NO RFII	RFII	P
IGFBP-7 (ng/ml)			
4h (n:42)	51,20	53.49	ns
12h (n:44)	71.08	62.13	ns
24h (n:46)	93.60	178.16	ns
TIMP-2 (ng/ml)			
4h (n: 42)	5.03	26.36	p<0.05*
12h (n:44)	7.41	16.01	p<0.05*
24h (n:46)	7.85	40.82	p<0.05*
AKIrisk (puntos)			
4h (n:42)	0.34	2.55	p<0.05*
12h (n:44)	0.34	1.89	ns
24h (n:46)	1.77	10.49	p<0.05*
NGAL (ng/ml)			
4h (n:42)	253.38	750.02	p<0.05*
12h (n:45)	408.39	592.09	ns
24h (n:47)	333.37	573.70	p<0.05*

Tabla 83. Resumen de los valores de biomarcadores a las 4, 12 y 24 horas según los grupos de RFII y los que no. Se marca con * las diferencias estadísticamente significativas.

11.9. Modelo de Regresión logística para explicar el RFII con los niveles de biomarcadores a las 4 horas

Vamos a construir un modelo de regresión logística para cada uno de los momentos temporales en los que hemos determinado los biomarcadores, esto es, a las 4, 12 y 24 horas.

Para ello, en cada modelo analizaremos los factores que en el análisis univariante han obtenido como resultado que hay diferencias estadísticamente significativas según RFII y los biomarcadores determinados en ese momento temporal. Se utilizarán las variables con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante en relación al RFII y que puedan determinarse previamente o en el momento del trasplante, ya que lo que nos interesa es la predicción del RFII con cada uno de los modelos. Además, introduciremos los valores de todos los biomarcadores en cada momento temporal independientemente del resultado de la inferencia en el análisis univariante. No se puede, sin embargo, introducir la puntuación AKIrisk ya que se obtiene a partir de 2 variables que se analizan de forma independiente (NGAL e IGFBP-7).

Analizamos en el modelo a las 4 horas sobre 41 pacientes de la muestras, al tener 19 pacientes un valor perdido en alguna de las variables que se introducen en él.

Nos vamos a quedar con las siguientes variables: valores de TIMP-2 a las 4 horas; valores de IGFBP-7 a las 4 horas; valores de NGAL a las 4 horas; Talla del receptor; Niveles de Hemoglobina preoperatoria del receptor; Valores de Hematocrito preoperatorio del receptor; Diuresis residual previa del receptor (variable numérica); número de implante; tipo de donación; diuresis inmediata tras trasplante; protocolo de inmunosupresión.

Primero hacemos unas correlaciones entre estas variables y el RFII. Al haber introducido variables categóricas, se debe hacer con el test de Spearman.

Veamos en la tabla 84 las correlaciones entre las variables entre sí y con la necesidad de diálisis en la primera semana que define el RFII y que se encuentra en la primera columna de la izquierda:

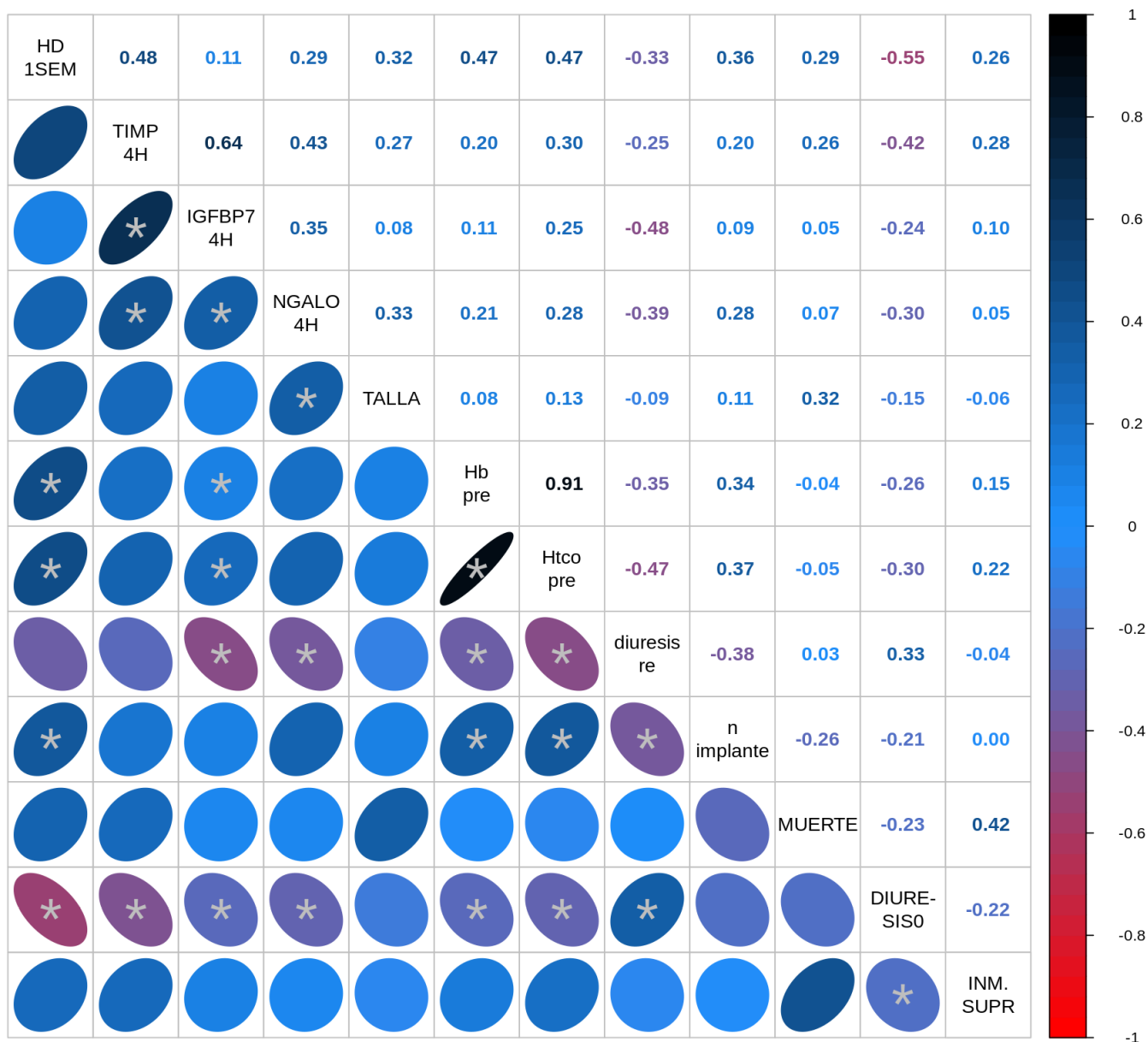


Tabla 84. Correlaciones de las variables seleccionadas para el modelo de regresión logística a las 4 horas

Leyenda de las variables:

- HD1sem: Retraso en la función inicial del injerto
- TIMP4H: Valores del TIMP-2 a las 4 horas
- IGFBP74h: Valores del IGFBP-7 a las 4 horas

- NGALO4H: Valores del NGAL a las 4 horas
- Talla: Talla del receptor
- Hbpre: Valores de la Hemoglobina pre-operatoria del receptor
- Htco pre: Valores de Hematocrito pre-operatorios del receptors
- Diuresisre: Diuresis residual previa del receptor
- Nimplante: Número de implante para el receptor
- MUERTE: Tipo de donación
- Diuresis0: diuresis inmediata tras la cirugía
- Inmsupr: Protocolo de inmunosupresión

Donde interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable.*

$|0.1| < s < |0.3|$: *efecto pequeño.*

$|0.3| < s < |0.5|$: *efecto mediano.*

$s > |0.5|$: *efecto grande.*

La correlación entre dos variables es mayor cuanto más ovalada y estrecha esté la figura, y es positiva si se inclina hacia la derecha, y negativa si se inclina hacia la izquierda. Los asteriscos nos indican las correlaciones que alcanzan significación estadística. El valor de s se representa visualmente en colores, azul más oscuro, óvalo más estrecho e inclinado hacia la derecha indica correlación positiva más fuerte, y óvalos más granates, más estrechos e inclinados hacia la izquierda una correlación negativa más fuerte.

Nos vamos a quedar con aquellas variables que tienen una correlación de al menos 0.3 con la variable de la necesidad de diálisis y con los biomarcadores independientemente del valor de su s . **Es decir, introducimos en el modelo de regresión logística: valores de TIMP-2 a las 4 horas, Valores de IGFBP-7 a las 4 horas, Valores de NGAL a las 4 horas, Talla, Hb pre, Htco pre, número implante, diuresis inmediata y protocolo de inmunosupresión.**

Vamos a intentar realizar una regresión logística para el RFII (HD1SEMANA) a través de estas variables.

Se intenta mejorar el modelo y obtenemos el siguiente resultado:

```
l# Call:
l# glm(formula = HD1SEMANA ~ TIMP4H + IGFBP74H + Hbpre + DIURESIS0,
l#     family = binomial(), data = reg)
l#
l# Deviance Residuals:
l#     Min       1Q   Median       3Q      Max
l# -1.7547 -0.2050 -0.0626  0.0000  1.9660
l#
l# Coefficients:
l#             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
l# (Intercept) -24.27355   17.05604  -1.423  0.1547
l# TIMP4H       0.44121    0.19440   2.270  0.0232 *
l# IGFBP74H    -0.08987    0.09938  -0.904  0.3658
l# Hbpre       1.98691    1.24856   1.591  0.1115
l# DIURESIS0SI -2.28340    1.73000  -1.320  0.1869
l# ---
l# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
l#
l# (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
l#
l#     Null deviance: 47.687  on 40  degrees of freedom
l# Residual deviance: 11.380  on 36  degrees of freedom
l# AIC: 21.38
l#
l# Number of Fisher Scoring iterations: 8
```

Se obtiene un modelo de regresión logística en el que se seleccionan como variables que mejoran el modelo predictivo las siguientes: TIMP-2 a las 4 horas, IGFBP-7 a las 4 horas, Hemoglobina del receptor previa al trasplante y la diuresis inicial tras el implante.

Observamos que la única variable que se ha introducido que mejora el modelo que alcanza significación estadística es el TIMP-2 a las 4 horas, con una p de 0.0232 (marcado con asterisco).

Veamos ahora los Odds Ratio e intervalos de confianza:

	Odds Ratio	2.5%	97.5%
(Intercept)	0.00	0.00	0.19
TIMP-2 4H	1.55	1.16	2.69
IGFBP-7 4 H	0.91	0.70	1.00
Hb pre	7.29	1.57	348.57
Diuresis inicial SI	0.10	0.00	2.25

Tabla 85. Valores de Odds Ratio e intervalos de confianza de las variables del modelo de regresión logística

Si el valor de la Odds Ratio es mayor que 1, entonces indica que a medida que aumenta el predictor, las probabilidades de los resultados aumentan.

Vamos ahora a calcular el estadístico del modelo y su significación:

	Estadístico	p-valor
HD1SEMANA	36.3075	0

Decimos que con un estadístico $\chi^2(1) = 36.31$ y un *p-valor* $p = 0 < 0.05$, el modelo es significativamente mejor que el modelo solo con la constante.

Finalmente vamos a comprobar que no hay multicolinealidad entre las variables y lo haremos con los estadísticos de VIF.

TIMP4H	IGFBP74H	Hbpre	DIURESIS0
1.950939	2.245984	1.604094	1.223823

La colinealidad se refiere a la existencia de una correlación muy elevada entre las variables independientes del modelo de regresión y por tanto al hecho de que todas ellas proporcionan información muy similar y difícil de separar. Se calcula con un estadístico denominado VIF (factor de inflación de la variancia). Cuanto mayor sea éste, mayor dependencia entre las variables implicadas.

No hay problema de colinealidad pues se considera problemático un VIF mayor de 10.

11.9.1. Curva ROC para TIMP-2 a las 4 horas

Ahora vamos a realizar una curva ROC de cada uno de los biomarcadores a las 4, 12 y 24 horas para comparar su área bajo la curva (AUC), y calcular la sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte para comparar su poder predictivo para el diagnóstico del RFII.

Vamos a comenzar realizando la curva ROC para el TIMP-2 a las 4 horas:

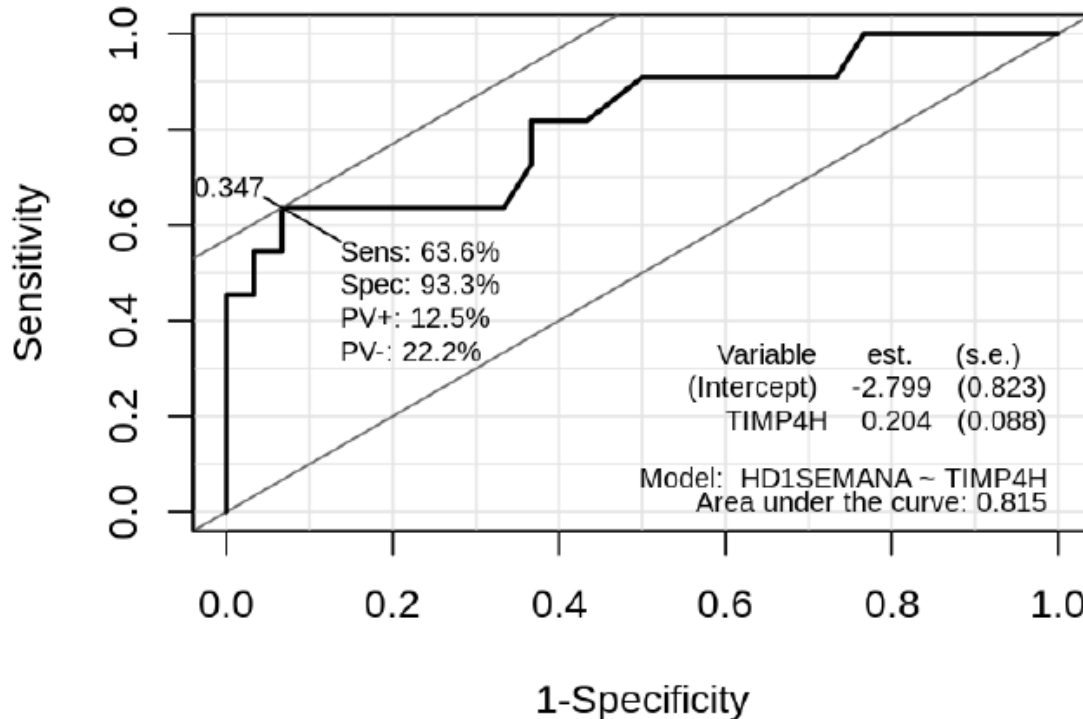


Figura 65. Curva ROC para el TIMP-2 a las 4 horas

El área bajo la curva (AUC) es de 0.815 (IC (intervalo de confianza al 95%: 0.6514-0.9789), donde el punto combinado de máxima especificidad y sensibilidad se alcanza en un valor TIMP-2 de 10.7 ng/ml, con una sensibilidad de 63.6% y de especificidad de 93.3% para discriminar a los pacientes que van a sufrir RFII.

El rango de valores del AUC va desde 0.5, siendo este valor el correspondiente a una prueba sin capacidad discriminante, hasta 1, que es cuando los dos grupos están perfectamente diferenciados por la prueba. Por tanto, podemos decir que cuanto mayor sea el AUC mejor será la prueba. Al ser de 0.815 existe un 81,5% de probabilidad de discriminar a los pacientes que van a sufrir un RFII.

A modo de guía para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC:

- [0.5]: No discrimina
- [0.5-0.6): Test malo.
- [0.6-0.75): Test regular.
- [0.75-0.9): Test bueno.
- [0.9-0.97): Test muy bueno.
- [0.97-1): Test excelente

Siendo todos los puntos de corte:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	1.25	0.03333333	1.00000000
R# 3	1.40	0.06666667	1.00000000
R# 4	1.55	0.10000000	1.00000000
R# 5	1.65	0.16666667	1.00000000
R# 6	1.75	0.20000000	1.00000000
R# 7	1.85	0.23333333	1.00000000
R# 8	2.05	0.26666667	0.90909091
R# 9	2.25	0.33333333	0.90909091
R# 10	2.70	0.36666667	0.90909091
R# 11	3.30	0.40000000	0.90909091
R# 12	3.70	0.46666667	0.90909091
R# 13	4.00	0.50000000	0.90909091
R# 14	4.15	0.56666667	0.81818182
R# 15	4.60	0.60000000	0.81818182
R# 16	5.25	0.63333333	0.81818182
R# 17	5.95	0.63333333	0.72727273
R# 18	6.50	0.66666667	0.63636364
R# 19	6.80	0.70000000	0.63636364
R# 20	7.25	0.73333333	0.63636364
R# 21	7.60	0.76666667	0.63636364
R# 22	7.90	0.80000000	0.63636364
R# 23	8.75	0.83333333	0.63636364
R# 24	9.75	0.86666667	0.63636364
R# 25	10.35	0.90000000	0.63636364
R# 26	10.70	0.93333333	0.63636364
R# 27	11.00	0.93333333	0.54545455
R# 28	12.55	0.96666667	0.54545455
R# 29	14.75	0.96666667	0.45454545
R# 30	16.65	1.00000000	0.45454545
R# 31	19.80	1.00000000	0.36363636
R# 32	34.45	1.00000000	0.27272727
R# 33	68.15	1.00000000	0.18181818
R# 34	91.35	1.00000000	0.09090909
R# 35	Inf	1.00000000	0.00000000

Según los resultados obtenidos, se puede considerar al TIMP-2 a las 4 horas un biomarcador con un poder predictivo bueno para diagnosticar el RFII.

11.9.2. Curva ROC para IGFBP-7 determinado a las 4 horas

Seguimos calculando la curva ROC para el IGFBP-7 determinado a las 4 horas:

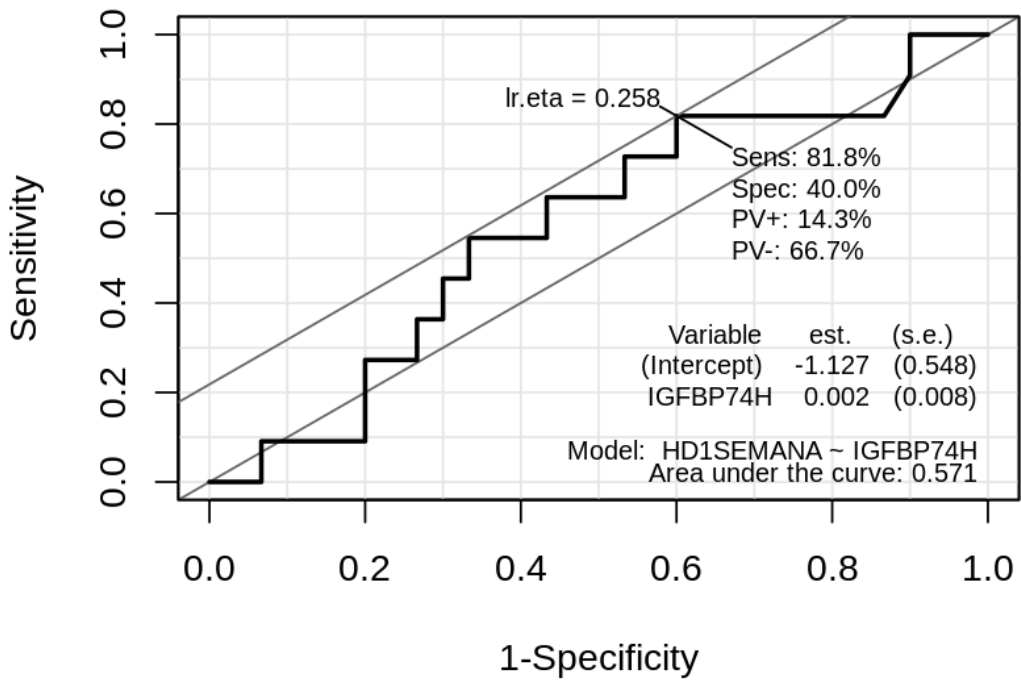


Figura 66. Curva ROC para IGFBP-7 a las 4 horas.

Nos da como resultado un **AUC de 0.571**, (IC al 95%: **0.372-0.7704**), donde el punto de corte de **IGFBP-7 de máxima sensibilidad y especificidad se encuentra en 31.25 ng/ml**, con una sensibilidad del **81,8%** y especificidad del **40%**.

Siendo todos los puntos de corte los siguientes:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	18.775	0.03333333	1.00000000
R# 3	19.400	0.06666667	1.00000000
R# 4	20.150	0.10000000	1.00000000
R# 5	20.650	0.10000000	0.90909091
R# 6	21.350	0.13333333	0.81818182
R# 7	21.800	0.16666667	0.81818182
R# 8	21.960	0.20000000	0.81818182
R# 9	22.560	0.23333333	0.81818182
R# 10	23.950	0.26666667	0.81818182
R# 11	26.400	0.30000000	0.81818182

R# 12	28.800	0.33333333	0.81818182
R# 13	30.250	0.36666667	0.81818182
R# 14	31.250	0.40000000	0.81818182
R# 15	32.000	0.40000000	0.72727273
R# 16	32.900	0.43333333	0.72727273
R# 17	33.600	0.46666667	0.72727273
R# 18	34.300	0.46666667	0.63636364
R# 19	35.000	0.50000000	0.63636364
R# 20	35.350	0.53333333	0.63636364
R# 21	35.650	0.56666667	0.63636364
R# 22	35.900	0.56666667	0.54545455
R# 23	36.350	0.60000000	0.54545455
R# 24	37.950	0.63333333	0.54545455
R# 25	40.050	0.66666667	0.54545455
R# 26	42.250	0.66666667	0.45454545
R# 27	45.100	0.70000000	0.45454545
R# 28	46.850	0.70000000	0.36363636
R# 29	50.800	0.73333333	0.36363636
R# 30	57.650	0.73333333	0.27272727
R# 31	61.450	0.76666667	0.27272727
R# 32	68.450	0.80000000	0.27272727
R# 33	75.450	0.80000000	0.18181818
R# 34	77.600	0.80000000	0.09090909
R# 35	80.250	0.83333333	0.09090909
R# 36	91.750	0.86666667	0.09090909
R# 37	109.850	0.90000000	0.09090909
R# 38	148.450	0.93333333	0.09090909
R# 39	180.600	0.93333333	0.00000000
R# 40	189.200	0.96666667	0.00000000
R# 41	Inf	1.00000000	0.00000000

Según los resultados obtenidos, se puede considerar al IGFBP-7 determinado a las 4 horas un biomarcador con un poder predictivo malo para diagnosticar el RFII.

11.9.3. Curva ROC para el NGAL a las 4 horas

Ahora vamos a calcular la curva ROC para el NGAL a las 4 horas (figura 67):

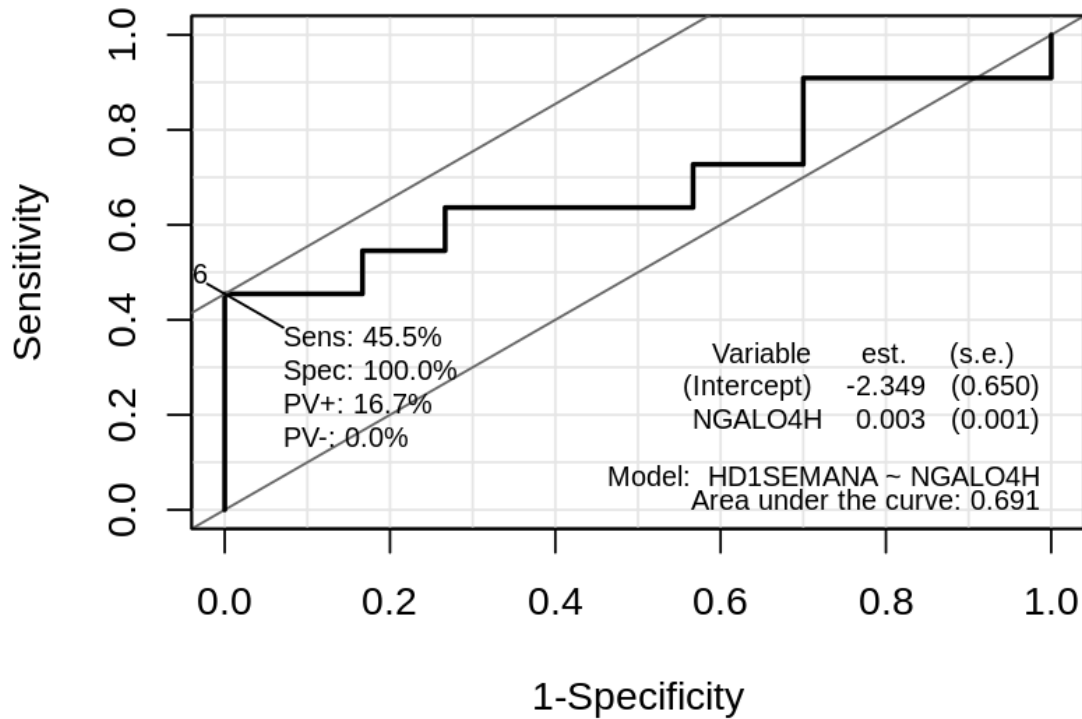


Figura 67. Curva ROC para el NGAL a las 4 horas

Se obtiene un AUC de 0.691 (IC al 95%: 0.4658-0.916), siendo el punto de corte para el NGAL a las 4 horas de máxima especificidad y sensibilidad de 804.5 ng/ml, con una especificidad del 100% y sensibilidad del 45,45%.

Siendo el resto de puntos de corte:

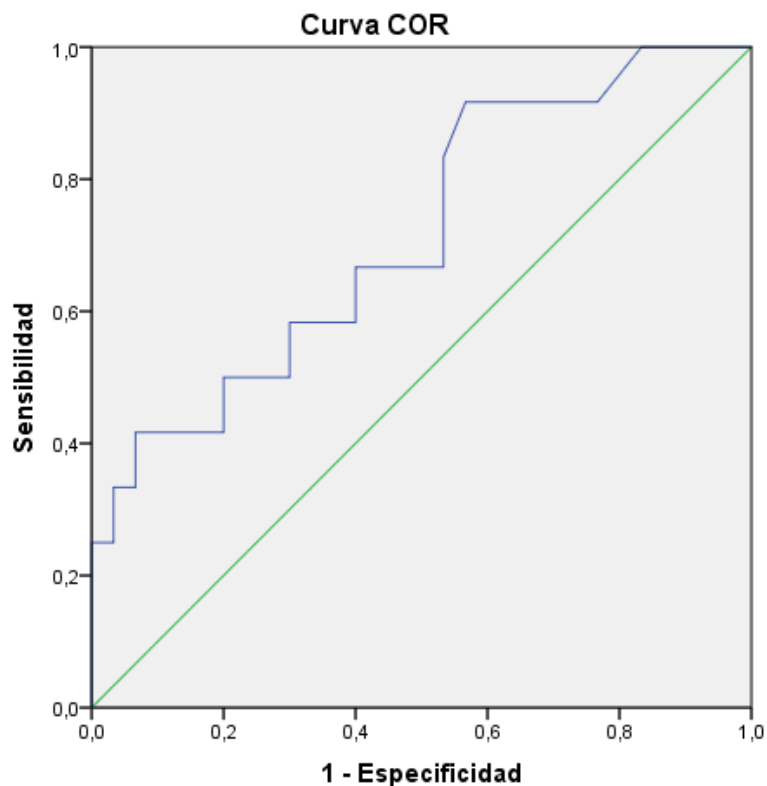
R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.0000000	1.0000000
R# 2	22.65	0.0000000	0.9090909
R# 3	36.75	0.0333333	0.9090909
R# 4	53.10	0.0666667	0.9090909
R# 5	70.30	0.1000000	0.9090909
R# 6	78.95	0.1333333	0.9090909
R# 7	87.45	0.1666667	0.9090909
R# 8	92.70	0.2000000	0.9090909
R# 9	96.70	0.2333333	0.9090909
R# 10	108.55	0.2666667	0.9090909
R# 11	121.00	0.3000000	0.9090909

R# 12	129.75	0.30000000	0.81818182
R# 13	137.45	0.30000000	0.72727273
R# 14	142.10	0.33333333	0.72727273
R# 15	151.35	0.36666667	0.72727273
R# 16	160.05	0.40000000	0.72727273
R# 17	169.35	0.43333333	0.72727273
R# 18	183.70	0.43333333	0.63636364
R# 19	192.05	0.46666667	0.63636364
R# 20	198.80	0.50000000	0.63636364
R# 21	222.20	0.53333333	0.63636364
R# 22	240.80	0.56666667	0.63636364
R# 23	244.65	0.60000000	0.63636364
R# 24	288.30	0.63333333	0.63636364
R# 25	331.85	0.66666667	0.63636364
R# 26	335.00	0.70000000	0.63636364
R# 27	352.20	0.73333333	0.63636364
R# 28	388.05	0.73333333	0.54545455
R# 29	410.95	0.76666667	0.54545455
R# 30	421.35	0.80000000	0.54545455
R# 31	446.65	0.83333333	0.54545455
R# 32	473.65	0.83333333	0.45454545
R# 33	484.95	0.86666667	0.45454545
R# 34	508.45	0.90000000	0.45454545
R# 35	534.35	0.93333333	0.45454545
R# 36	613.85	0.96666667	0.45454545
R# 37	804.50	1.00000000	0.45454545
R# 38	1048.00	1.00000000	0.36363636
R# 39	1200.50	1.00000000	0.27272727
R# 40	1313.00	1.00000000	0.18181818
R# 41	1450.35	1.00000000	0.09090909
R# 42	Inf	1.00000000	0.00000000

Según los resultados obtenidos, el NGAL a las 4 horas es un biomarcador con un regular poder predictivo para el diagnóstico de RFII.

11.9.4. Curva ROC para predecir el RFII a las 4 horas con la puntuación AKIrisk

Ahora vamos a calcular la curva ROC para el NGAL a las 4 horas (figura 68):



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 68. Curva ROC para la puntuación AKIrisk a las 4 horas

Se obtiene un AUC de 0.71 (IC al 95%: 0.541-0.890).

Veamos el resto de las coordenadas de la curva:

Variables de resultado de prueba: AKI RISK 4H

ORINA

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,9700	1,000	1,000
,0350	1,000	,833
,0450	,917	,767
,0550	,917	,733

,0700	,917	,700
,0850	,917	,667
,1000	,917	,633
,1150	,917	,567
,1250	,833	,533
,1350	,750	,533
,1450	,667	,533
,1550	,667	,467
,1650	,667	,433
,1800	,667	,400
,2500	,583	,400
,3200	,583	,367
,3350	,583	,300
,3500	,500	,300
,4250	,500	,267
,4950	,500	,233
,5350	,500	,200
,6450	,417	,200
,7450	,417	,167
,8150	,417	,133
,8900	,417	,100
,9400	,417	,067
,9650	,333	,067
,9950	,333	,033
1,6100	,250	,033
2,8600	,250	,000
5,1550	,167	,000
11,7700	,083	,000
17,7500	,000	,000

Se considera, con estos resultados, que el AKIrisk a las 4 horas tiene un poder predictivo para el RFI regular.

11.10. Regresión logística para analizar los factores que determinan la incidencia de RFII según niveles de biomarcadores a las 12 horas.

Vemos primero la correlación de estas variables. Hacemos el modelo sobre los datos de 43 pacientes, al eliminar 17 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Introducimos en el modelo las variables que nos dieron significación estadística con el RFII en la inferencia y los biomarcadores.

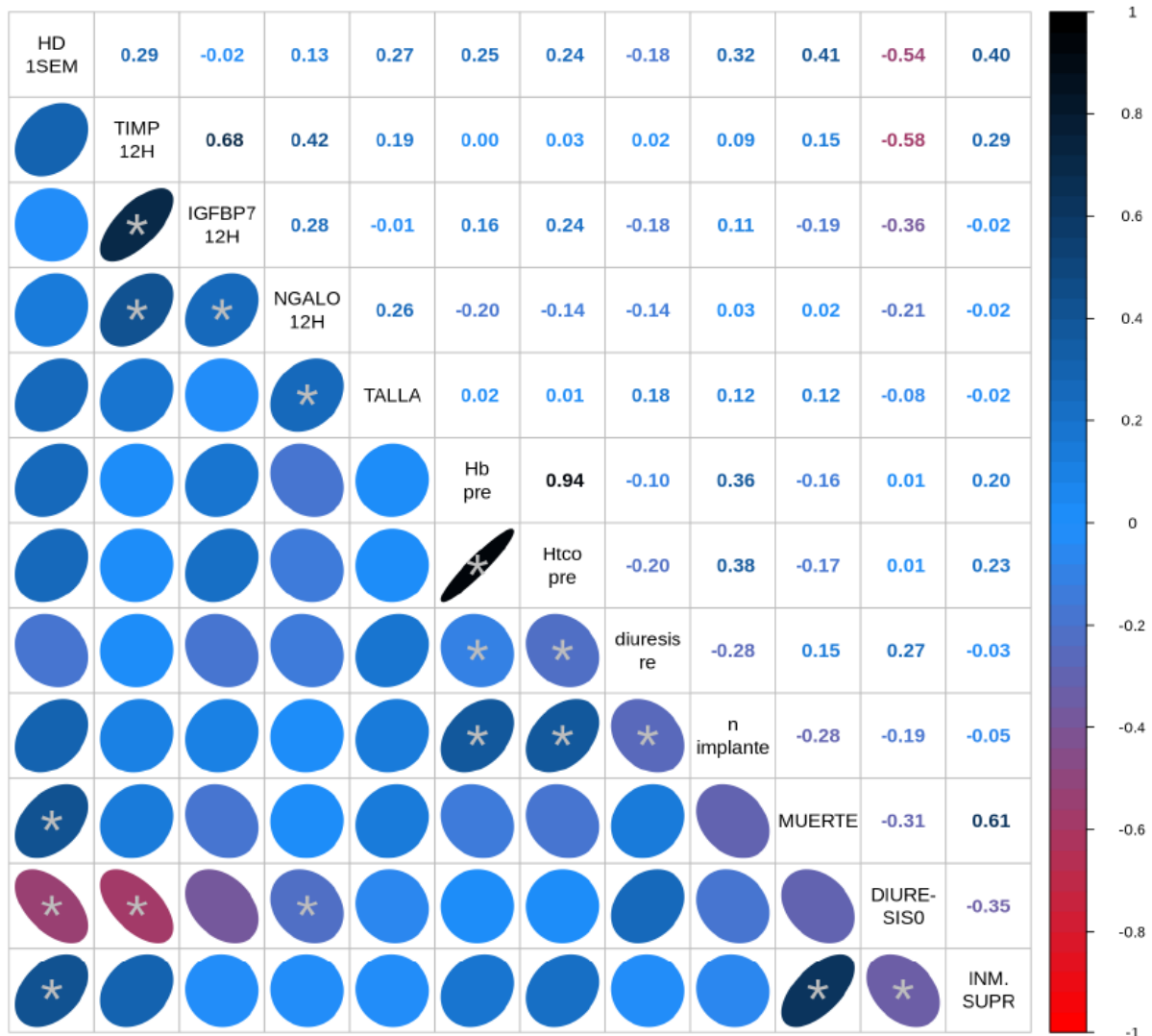


Tabla 86. Correlaciones de las variables seleccionadas para el modelo de regresión logística entre sí con lo biomarcadores a las 12 horas.

Leyenda de las variables:

- HD1sem: Retraso en la función inicial del injerto
- TIMP12H: Valores del TIMP-2 a las 12 horas
- IGFBP712h: Valores del IGFBP-7 a las 12 horas
- NGALO12H: Valores del NGAL a las 12 horas
- Talla: Talla del receptor
- Hbpre: Valores de la Hemoglobina pre-operatoria del receptor
- Htcopre: Valores de Hematocrito pre-operatorios del receptors
- Diuresisre: Diuresis residual previa del receptor
- Nimplante: Número de implante para el receptor
- MUERTE: Tipo de donación
- Diuresis0: diuresis inmediata tras la cirugía
- Inmsupr: Protocolo de inmunosupresión

Donde interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable.*

$|0.1| < s < |0.3|$: *efecto pequeño.*

$|0.3| < s < |0.5|$: *efecto mediano.*

$s > |0.5|$: *efecto grande.*

Nos vamos a quedar con aquellas variables que tienen una correlación de al menos 0.3 con la variable de la necesidad de diálisis, y con los biomarcadores sea cual sea su s . Es decir, nos quedamos con: TIMP 12H, IGFBP7 12H, NGALO 12H, TALLA, diuresisre, numeroimplante, MUERTE, DIURESIS0, INMUNOSUPR

Vamos a intentar realizar una regresión logística para la necesidad de diálisis (HD1SEMANA) a través de estas variables.

Se intenta mejorar el modelo y obtenemos el siguiente resultado:

```
R#
R# Call:
R# glm(formula = HD1SEMANA ~ IGFBP712H + NGALO12H + TALLA + diuresisre +
R#     numeroimplante + DIURESISO + INMUNOSUPR, family = binomial(),
R#     data = reg)
R#
R# Deviance Residuals:
R#      Min       1Q   Median       3Q      Max
R# -1.054e-03 -2.000e-08 -2.000e-08  2.000e-08  1.048e-03
R#
R# Coefficients:
R#              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
R# (Intercept)    -27146.139  748006.456  -0.036  0.971
R# IGFBP712H      -96.927    2670.665  -0.036  0.971
R# NGALO12H        11.820    325.850   0.036  0.971
R# TALLA          13086.118  360093.853   0.036  0.971
R# diuresisre     -1.852     51.093  -0.036  0.971
R# numeroimplante2  1265.829  407835.320   0.003  0.998
R# numeroimplante3 -1245.562  357915.672  -0.003  0.997
R# DIURESISOSI    -4797.393  132135.462  -0.036  0.971
R# INMUNOSUPRTIMO+PDN+MMF+FK  9772.719  271891.580   0.036  0.971
R# INMUNOSUPRBASILIXIMAB+PDN+FK+MMF 12762.585  354270.201   0.036  0.971
R#
R# (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
R#
R# Null deviance: 5.2703e+01 on 42 degrees of freedom
R# Residual deviance: 4.9859e-06 on 33 degrees of freedom
R# AIC: 20
R#
R# Number of Fisher Scoring iterations: 25
```

Se seleccionan las siguientes variables: IGFBP-7 a las 12h, NGAL a las 12 horas, la talla del receptor, la diuresis residual, el retrasplante, la diuresis inicial tras implante, la inmunosupresión con triple terapia + timoglobulina y la inmunosupresión con triple terapia más basiliximab. **Sin embargo, no sale un buen modelo.**

Veamos ahora los Odds Ratio e intervalos de confianza:

	Odds Ratio	2.5%	97.5%
(Intercept)	0.00	0.00	Inf
IGFBP12H	0.00	0	4.887888e+110
NGALO12H H	135969.28	0	5.133444e+93
Talla	Inf	0	Inf
Diuresisre	0.16	0	1.695999e+02
Númeroimplante2	Inf	0	Inf
Númeroimplante3	0.00	0	Inf
Diuresis0si	0.00	0	Inf
InmunosuprTIMO+PDN+MMF+FK	Inf	0	Inf
	Inf	0	Inf

Tabla 87. Odds ratio e intervalos de confianza de las variables

Podemos observar que las odds ratio de las variables no son buenas, porque son de valor 0 ó infinito, o en el caso del NGAL a las 12 horas con un valor muy elevado y unos intervalos de confianza que abarcan del cero a valores muy altos.

Además, tiene problemas de colinealidad.

Por todo ello, podemos decir que este modelo de regresión logística no es bueno para identificar variables que nos expliquen el RFII.

Curvas ROC para los biomarcadores determinados a las 12 horas

Ahora vamos a realizar una curva ROC de cada uno de los biomarcadores a las 12 horas para comparar su área bajo la curva (AUC), y calcular la sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte para comparar su poder predictivo para el diagnóstico del RFII.

11.10.1. Curva ROC para el TIMP-2 a las 12 horas

Vamos a calcular la curva ROC para el TIMP-2 a las 12 horas:

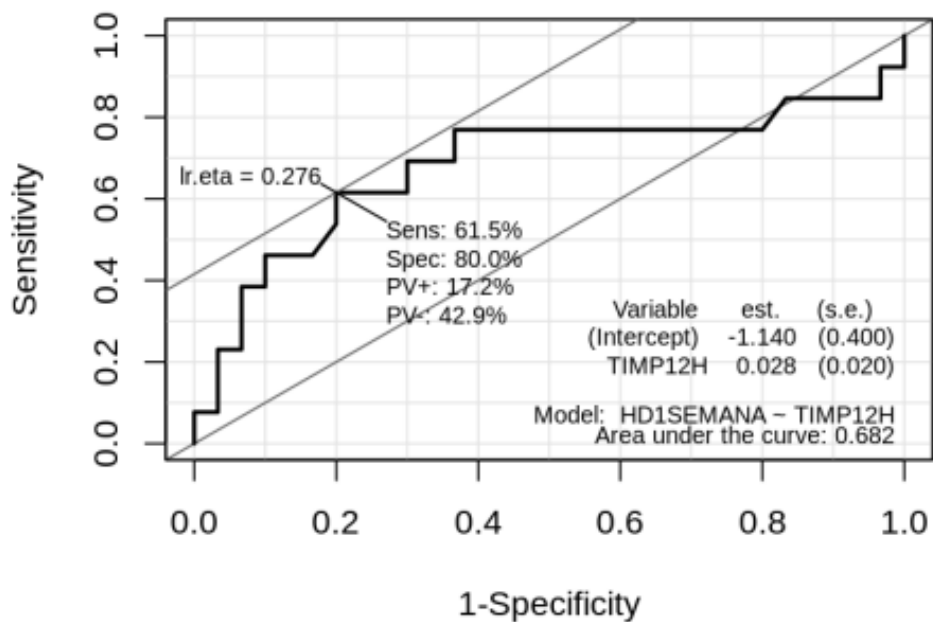


Figura 69. Curva ROC del TIMP-2 a las 12 horas

Obtenemos un AUC de 0.682 (IC al 95%: 0.4715-0.8926), donde el punto de corte de TIMP-2 de máxima sensibilidad y especificidad se encuentra en 6.35 ng/ml, con una sensibilidad del 61.5% y especificidad del 80%.

Siendo todos los valores de punto de corte:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	1.25	0.00000000	0.92307692
R# 3	1.35	0.03333333	0.92307692
R# 4	1.45	0.03333333	0.84615385
R# 5	1.70	0.06666667	0.84615385
R# 6	2.05	0.10000000	0.84615385
R# 7	2.25	0.13333333	0.84615385
R# 8	2.55	0.16666667	0.84615385
R# 9	2.95	0.20000000	0.76923077
R# 10	3.25	0.23333333	0.76923077
R# 11	3.45	0.26666667	0.76923077
R# 12	3.55	0.30000000	0.76923077
R# 13	3.75	0.33333333	0.76923077
R# 14	3.95	0.36666667	0.76923077
R# 15	4.05	0.40000000	0.76923077
R# 16	4.15	0.43333333	0.76923077
R# 17	4.45	0.46666667	0.76923077
R# 18	4.80	0.56666667	0.76923077
R# 19	5.05	0.63333333	0.76923077
R# 20	5.25	0.63333333	0.69230769
R# 21	5.35	0.70000000	0.69230769
R# 22	5.50	0.70000000	0.61538462
R# 23	5.65	0.73333333	0.61538462
R# 24	6.00	0.76666667	0.61538462
R# 25	6.35	0.80000000	0.61538462
R# 26	6.90	0.80000000	0.53846154
R# 27	7.45	0.83333333	0.46153846
R# 28	7.75	0.86666667	0.46153846
R# 29	8.05	0.90000000	0.46153846
R# 30	8.55	0.90000000	0.38461538
R# 31	9.55	0.93333333	0.38461538
R# 32	13.45	0.93333333	0.30769231
R# 33	17.20	0.93333333	0.23076923
R# 34	17.90	0.96666667	0.23076923
R# 35	34.10	0.96666667	0.15384615
R# 36	64.40	0.96666667	0.07692308
R# 37	80.50	1.00000000	0.07692308
R# 38	Inf	1.00000000	0.00000000

Dados los resultados obtenidos, el TIMP-2 a las 12 horas tiene un regular poder predictivo para el diagnóstico del RFII.

11.10.2. Curva ROC del IGFBP-7 a las 12 horas

Vamos a calcular la curva ROC para el IGFBP-7 a las 12 horas:

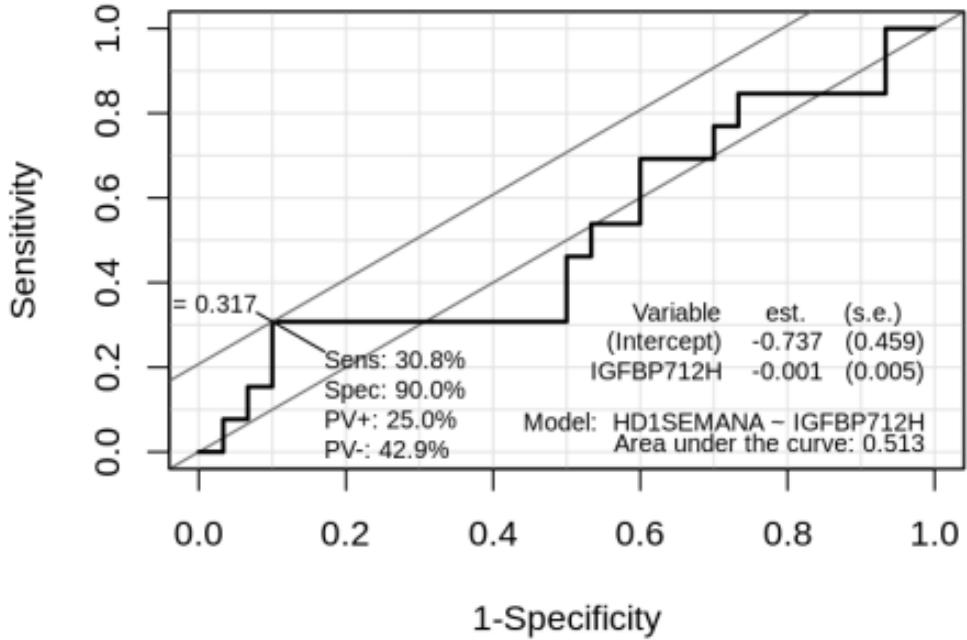


Figura 70. Curva ROC para el IGFBP-7 a las 12 horas

Obtenemos un AUC de 0.513 (IC al 95%: 0.286-0.6884), con un punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad en 41.5 ng/ml, con una sensibilidad de 69.23% y especificidad del 50%.

Siendo todas las coordenadas de la curva:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	9.75	0.03333333	1.00000000
R# 3	17.90	0.03333333	0.92307692
R# 4	19.75	0.06666667	0.92307692
R# 5	20.70	0.06666667	0.84615385
R# 6	21.20	0.10000000	0.84615385
R# 7	21.65	0.10000000	0.69230769
R# 8	21.95	0.13333333	0.69230769
R# 9	22.20	0.16666667	0.69230769
R# 10	22.70	0.20000000	0.69230769
R# 11	25.40	0.23333333	0.69230769
R# 12	28.10	0.26666667	0.69230769
R# 13	28.70	0.30000000	0.69230769
R# 14	30.55	0.33333333	0.69230769
R# 15	33.90	0.36666667	0.69230769
R# 16	35.75	0.40000000	0.69230769
R# 17	37.10	0.43333333	0.69230769
R# 18	39.65	0.46666667	0.69230769
R# 19	41.50	0.50000000	0.69230769
R# 20	42.85	0.50000000	0.61538462
R# 21	45.45	0.50000000	0.53846154
R# 22	48.45	0.53333333	0.53846154
R# 23	50.15	0.53333333	0.46153846
R# 24	54.30	0.56666667	0.46153846
R# 25	58.40	0.60000000	0.46153846
R# 26	59.40	0.60000000	0.38461538
R# 27	61.95	0.60000000	0.30769231
R# 28	66.25	0.63333333	0.30769231
R# 29	68.75	0.66666667	0.30769231
R# 30	69.20	0.70000000	0.30769231
R# 31	75.20	0.70000000	0.23076923
R# 32	82.20	0.73333333	0.23076923
R# 33	85.75	0.73333333	0.15384615
R# 34	91.80	0.76666667	0.15384615
R# 35	96.40	0.80000000	0.15384615
R# 36	99.20	0.83333333	0.15384615
R# 37	109.80	0.86666667	0.15384615
R# 38	124.25	0.90000000	0.15384615
R# 39	144.90	0.93333333	0.15384615
R# 40	168.35	0.93333333	0.07692308
R# 41	185.20	0.93333333	0.00000000
R# 42	331.65	0.96666667	0.00000000
R# 43	Inf	1.00000000	0.00000000

Dados los resultados obtenidos, el IGFBP-7 a las 12 horas es un mal biomarcador para predecir el RFIL.

11.10.3. Curva ROC del NGAL a las 12 horas

Calculemos la curva ROC para el NGAL a las 12 horas

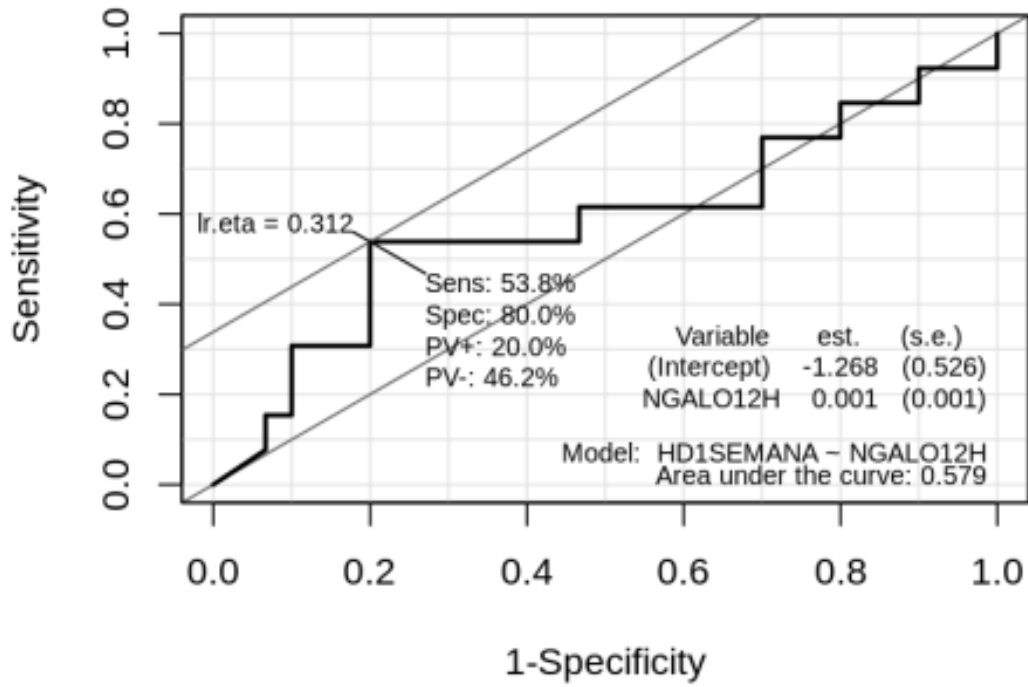


Figura 71. Curva ROC del NGAL a las 12 horas

Obtenemos un AUC de 0.579 (IC al 95%: 0.3691-0.7898), con un punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad en 601.4 ng/ml, con una sensibilidad de 53.84% y especificidad del 80%.

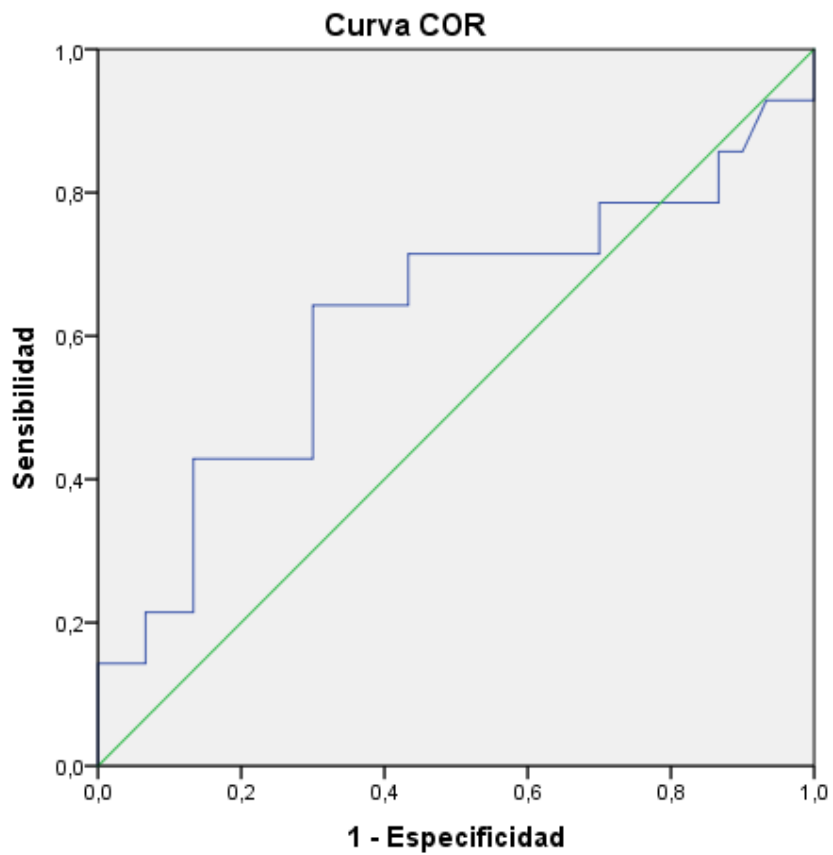
Siendo el resto de los puntos de corte:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	32.60	0.00000000	0.92307692
R# 3	52.65	0.03333333	0.92307692
R# 4	61.05	0.06666667	0.92307692
R# 5	63.45	0.10000000	0.92307692
R# 6	79.25	0.10000000	0.84615385
R# 7	101.25	0.13333333	0.84615385
R# 8	110.90	0.16666667	0.84615385
R# 9	116.35	0.20000000	0.84615385
R# 10	122.45	0.20000000	0.76923077
R# 11	128.70	0.23333333	0.76923077
R# 12	140.35	0.26666667	0.76923077
R# 13	172.75	0.30000000	0.76923077
R# 14	202.35	0.30000000	0.69230769
R# 15	218.80	0.30000000	0.61538462
R# 16	231.45	0.33333333	0.61538462
R# 17	242.25	0.36666667	0.61538462
R# 18	258.60	0.40000000	0.61538462
R# 19	269.90	0.43333333	0.61538462
R# 20	273.35	0.46666667	0.61538462
R# 21	279.00	0.50000000	0.61538462
R# 22	290.65	0.53333333	0.61538462
R# 23	311.95	0.53333333	0.53846154
R# 24	329.30	0.56666667	0.53846154
R# 25	350.85	0.60000000	0.53846154
R# 26	375.50	0.63333333	0.53846154
R# 27	437.55	0.66666667	0.53846154
R# 28	508.65	0.70000000	0.53846154
R# 29	530.85	0.73333333	0.53846154
R# 30	549.25	0.76666667	0.53846154
R# 31	601.40	0.80000000	0.53846154
R# 32	661.60	0.80000000	0.46153846
R# 33	682.70	0.80000000	0.38461538
R# 34	749.75	0.80000000	0.30769231
R# 35	819.70	0.83333333	0.30769231
R# 36	880.85	0.86666667	0.30769231
R# 37	977.25	0.90000000	0.30769231
R# 38	1039.55	0.90000000	0.23076923
R# 39	1109.70	0.90000000	0.15384615
R# 40	1182.25	0.93333333	0.15384615
R# 41	1353.10	0.93333333	0.07692308
R# 42	Inf	1.00000000	0.00000000

Dados los resultados obtenidos, se considera el NGAL a las 12 horas un mal biomarcador para predecir el RFII con un poder predictivo malo.

11.10.4. Curva ROC para el AKIrisk a las 12 horas

Calculemos la curva ROC para la puntuación AKIrisk (producto [TIMP-2].[IGFBP-7]) a las 12 horas.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 72. Curva ROC para la puntuación AKIrisk a las 12 horas.

Se obtiene un AUC de 0.623 (IC al 95% 0.426-0.819).

Siendo las coordenadas de la curva:

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: AKI RISK ORINA

12 H

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,9800	1,000	1,000
,0250	,929	1,000
,0350	,929	,933
,0450	,857	,900
,0550	,857	,867
,0650	,786	,867
,0750	,786	,833
,0850	,786	,800
,1000	,786	,700
,1350	,714	,700
,1650	,714	,633
,1800	,714	,600
,1950	,714	,533
,2050	,714	,467
,2200	,714	,433
,2450	,643	,433
,2850	,643	,400
,3350	,643	,367
,3650	,643	,333
,3750	,643	,300
,3900	,571	,300
,4050	,500	,300
,4300	,429	,300
,4550	,429	,267
,4650	,429	,233
,4900	,429	,200
,5500	,429	,167
,6050	,429	,133
,6600	,357	,133
,7050	,286	,133
,8000	,214	,133

,9600	,214	,100
1,0500	,214	,067
1,1250	,143	,067
1,1900	,143	,033
5,0200	,143	,000
10,8250	,071	,000
13,8100	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: AKI RISK ORINA 12 H tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Se considera con estos resultados que el AKIrisk a las 12 horas es un marcador para predecir el RFI con un poder predictivo regular.

11.11. Regresión logística para analizar los factores que determinan la incidencia de RFII según niveles de biomarcadores a las 24 horas.

Finalmente usaremos los datos de los biomarcadores a las 24 horas. Las variables que se introducen en el modelo son las que nos han dado significación estadística con el RFII en la inferencia y los valores de biomarcadores a las 24 horas. Vemos primero la correlación de estas variables.

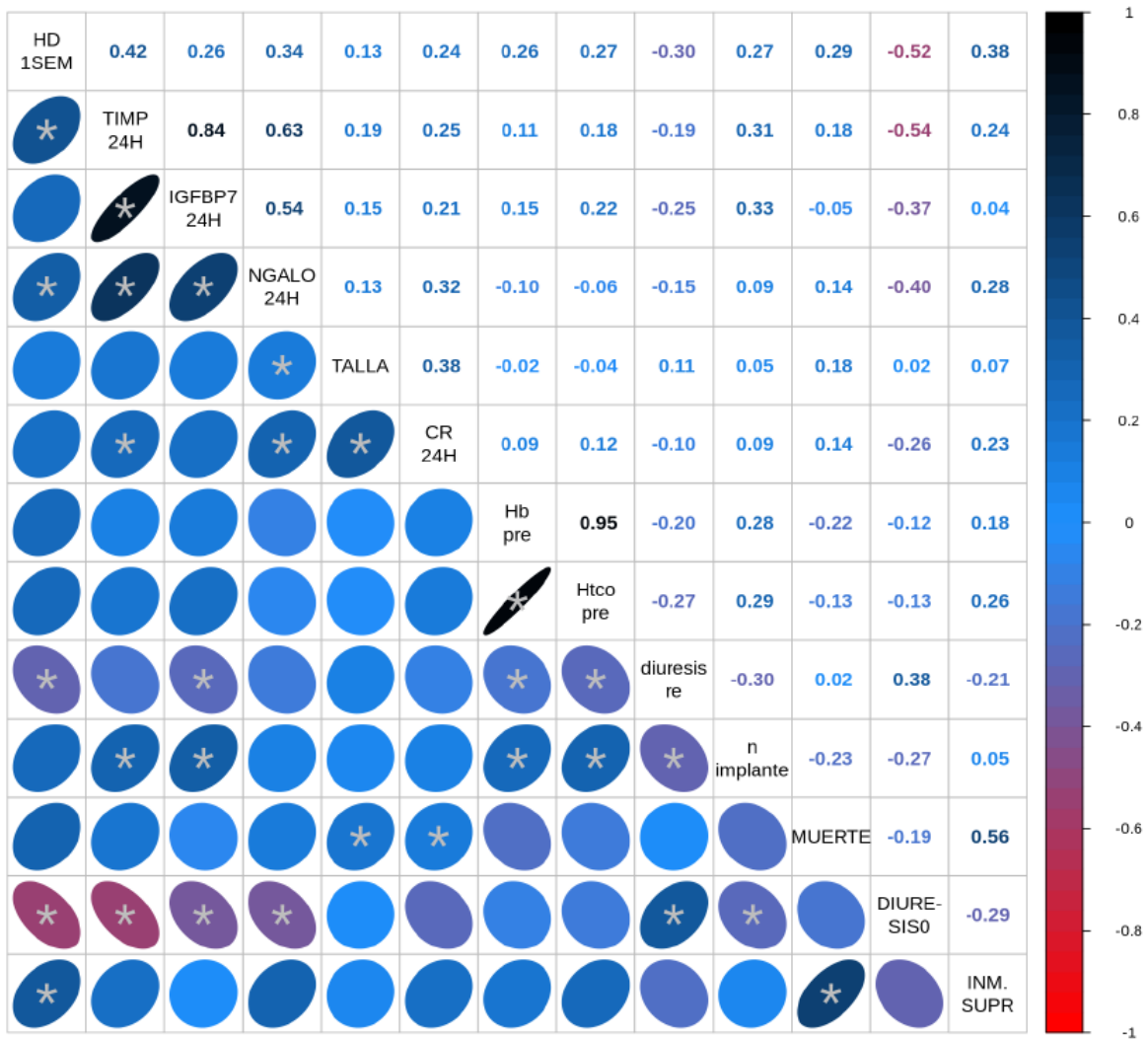


Tabla 88. Correlación de las variables entre sí con los valores de biomarcadores a las 24 horas

Leyenda de las variables:

- HD1sem: Retraso en la función inicial del injerto
- TIMP24H: Valores del TIMP-2 a las 12 horas
- IGFBP724h: Valores del IGFBP-7 a las 12 horas
- NGALO24H: Valores del NGAL a las 12 horas
- Talla: Talla del receptor
- Hbpre: Valores de la Hemoglobina pre-operatoria del receptor
- Htcopre: Valores de Hematocrito pre-operatorios del receptors
- Diuresisre: Diuresis residual previa del receptor
- Nimplante: Número de implante para el receptor
- MUERTE: Tipo de donación
- Diuresis0: diuresis inmediata tras la cirugía
- Inmsupr: Protocolo de inmunosupresión

Donde interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable.*

$|0.1| < s < |0.3|$: *efecto pequeño.*

$|0.3| < s < |0.5|$: *efecto mediano.*

$s > |0.5|$: *efecto grande.*

Nos vamos a quedar con aquellas variables que tienen una correlación de al menos 0.3 con la variable de la necesidad de diálisis, y con los valores de biomarcadores sea cual sea su s . Es decir, nos quedamos con: TIMP 24H, IGFBP7 24H, NGALO 24H, CR 24H, diuresisre, DIURESIS0, INMUNOSUPR. Vamos a intentar realizar una regresión logística para la necesidad de diálisis (HD1SEMANA) a través de estas variables.

Se intenta mejorar el modelo y obtenemos el siguiente resultado:

```
R#
R# Call:
R# glm(formula = HD1SEMANA ~ TIMP24H + IGFBP724H + diuresisre +
R#     DIURESIS0, family = binomial(), data = reg)
R#
R# Deviance Residuals:
R#   Min       1Q   Median       3Q      Max
R# -1.8336  -0.5333  -0.3927  -0.1303   1.8465
R#
R# Coefficients:
R#             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
R# (Intercept)  0.3721384  1.0684331   0.348   0.728
R# TIMP24H      0.0887203  0.0627612   1.414   0.157
R# IGFBP724H  -0.0091134  0.0072085  -1.264   0.206
R# diuresisre -0.0010163  0.0007839  -1.296   0.195
R# DIURESIS0SI -1.5084751  1.0427816  -1.447   0.148
R#
R# (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
R#
R#   Null deviance: 50.607  on 45  degrees of freedom
R# Residual deviance: 32.899  on 41  degrees of freedom
R# AIC: 42.899
R#
R# Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

El modelo selecciona las siguientes variables: TIMP-2 a las 24 horas, IGFBP-7 a las 24 horas, la diuresis residual del receptor y la diuresis inicial tras el implante, aunque ninguna por sí misma alcance significación estadística (las p son >0.05).

Veamos ahora la Odds Ratio de cada variable:

	Odds Ratio	2.5%	97.5%
(Intercept)	1.45	0.18	13.87
TIMP-2 24H	1.09	1.01	1.27
IGFBP-7 24H	0.99	0.97	1.27
Diuresisre	1.00	1.00	1.00
Diuresis0si	0.22	0.03	1.78

Tabla 89. Odds Ratio e intervalo de confianza de las variables con los valores de biomarcadores a las 24 horas

Como podemos comprobar, las odds ratio de las variables no son buenas, al estar cercanas a 1.

Al calcular el estadístico del modelo obtenemos un estadístico $\chi^2 (1) = 17.71$ y un *p-valor* $p = 0.0014 < 0.05$, siendo el modelo es significativamente mejor que el modelo solo con la constante.

Finalmente comprobamos que no hay problemas de multicolinealidad, ya que los estadísticos de VIF de las variables son menores de 10:

```

R#      TIMP24H  IGFBP724H diuresisre  DIURESISO
R#      5.151299   5.218738   1.137610   1.216926

```

Curvas ROC para los biomarcadores determinados a las 24 horas

Ahora vamos a realizar una curva ROC de cada uno de los biomarcadores a las 24 horas para comparar su área bajo la curva (AUC), y calcular la sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte para comparar su poder predictivo para el diagnóstico del RFII.

11.11.1. Curva ROC del TIMP-2 A LAS 24 HORAS

Vamos a calcular la curva ROC con el TIMP-2 determinado a las 24 horas para ver su poder predictivo para el diagnóstico del RFII:

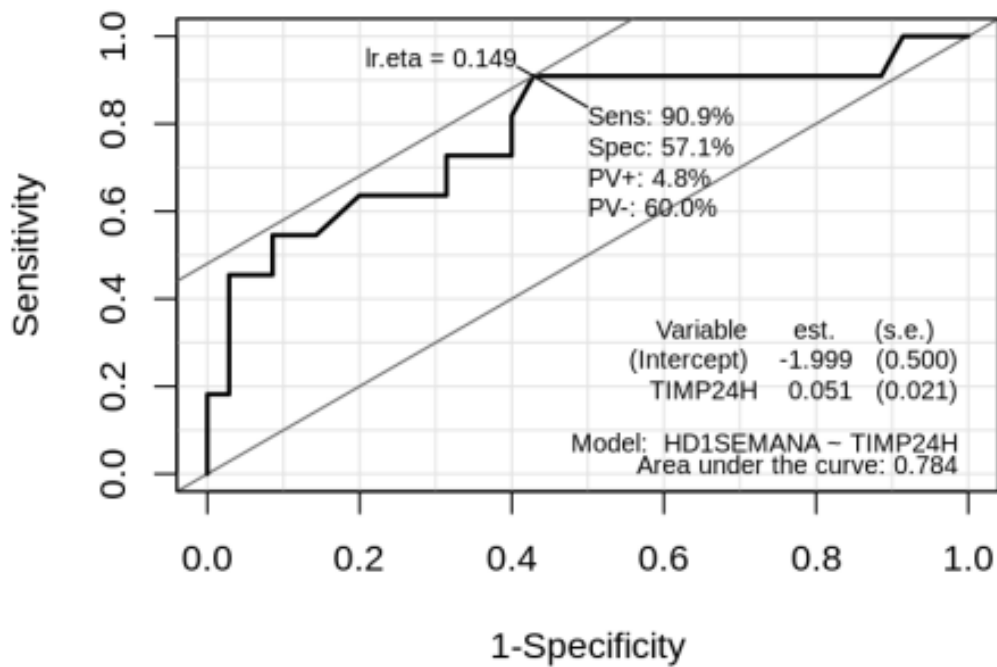


Figura 73. Curva ROC del TIMP-2 a las 24 horas

Obtenemos un AUC de 0.784 (IC al 95%: 0.6084-0.9605), con un punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad en 5.15 ng/ml, con una sensibilidad del 90.90% y especificidad del 57,14%.

Siendo el resto de los puntos de corte:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	1.35	0.02857143	1.00000000
R# 3	1.60	0.05714286	1.00000000
R# 4	1.90	0.08571429	1.00000000
R# 5	2.15	0.11428571	0.90909091
R# 6	2.35	0.14285714	0.90909091
R# 7	2.60	0.20000000	0.90909091
R# 8	2.85	0.22857143	0.90909091
R# 9	3.20	0.25714286	0.90909091
R# 10	3.65	0.34285714	0.90909091
R# 11	3.95	0.37142857	0.90909091
R# 12	4.05	0.42857143	0.90909091
R# 13	4.30	0.45714286	0.90909091
R# 14	4.65	0.48571429	0.90909091
R# 15	4.85	0.51428571	0.90909091
R# 16	5.00	0.54285714	0.90909091
R# 17	5.15	0.57142857	0.90909091
R# 18	5.25	0.60000000	0.81818182
R# 19	5.65	0.60000000	0.72727273
R# 20	6.20	0.62857143	0.72727273
R# 21	6.45	0.65714286	0.72727273
R# 22	6.65	0.68571429	0.72727273
R# 23	6.95	0.68571429	0.63636364
R# 24	7.40	0.74285714	0.63636364
R# 25	8.10	0.77142857	0.63636364
R# 26	8.80	0.80000000	0.63636364
R# 27	10.40	0.85714286	0.54545455
R# 28	11.80	0.88571429	0.54545455
R# 29	13.35	0.91428571	0.54545455
R# 30	18.65	0.91428571	0.45454545
R# 31	22.90	0.94285714	0.45454545
R# 32	30.60	0.97142857	0.45454545
R# 33	42.20	0.97142857	0.36363636
R# 34	55.70	0.97142857	0.27272727
R# 35	66.35	0.97142857	0.18181818
R# 36	82.70	1.00000000	0.18181818
R# 37	108.25	1.00000000	0.09090909
R# 38	Inf	1.00000000	0.00000000

Según los datos obtenidos, el TIMP-2 a las 24 horas es un biomarcador con un poder predictivo bueno para el diagnóstico del RFII.

11.11.2. Curva ROC del IGFBP-7 a las 24 h

Calculemos la curva ROC para el IGFBP-7 a las 24 horas:

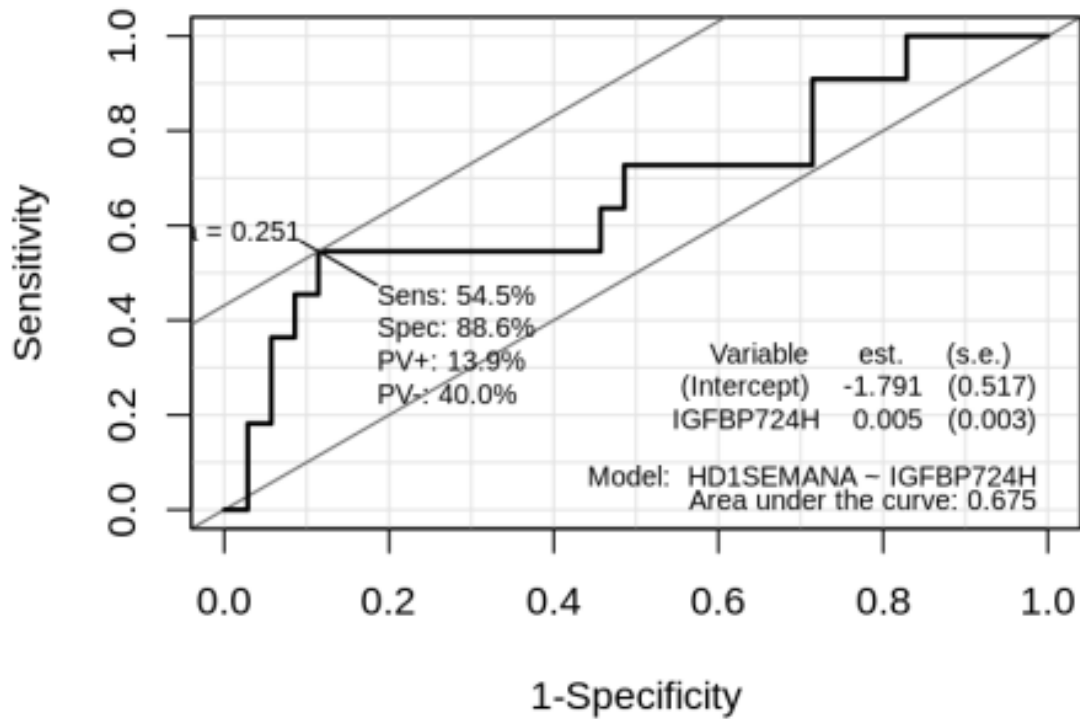


Figura 74. Curva ROC para el IGFBP-7 determinado a las 24 horas

Obtenemos un AUC de 0.675, (IC al 95%: 0.4707-0.8799), con un punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad en 142.5 ng/ml, con una sensibilidad del 54,54% y especificidad del 88,57%.

Siendo todos los puntos de corte los siguientes:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	17.925	0.02857143	1.00000000
R# 3	18.600	0.05714286	1.00000000
R# 4	19.500	0.08571429	1.00000000
R# 5	21.100	0.11428571	1.00000000
R# 6	23.400	0.14285714	1.00000000
R# 7	25.900	0.17142857	1.00000000
R# 8	27.550	0.17142857	0.90909091
R# 9	28.850	0.20000000	0.90909091
R# 10	30.600	0.22857143	0.90909091
R# 11	31.800	0.25714286	0.90909091
R# 12	33.300	0.28571429	0.90909091
R# 13	36.000	0.28571429	0.81818182
R# 14	39.100	0.28571429	0.72727273
R# 15	43.300	0.31428571	0.72727273
R# 16	46.700	0.34285714	0.72727273
R# 17	48.950	0.37142857	0.72727273
R# 18	50.950	0.40000000	0.72727273
R# 19	53.500	0.42857143	0.72727273
R# 20	56.300	0.45714286	0.72727273
R# 21	58.950	0.48571429	0.72727273
R# 22	62.000	0.51428571	0.72727273
R# 23	65.450	0.51428571	0.63636364
R# 24	68.150	0.54285714	0.63636364
R# 25	70.000	0.54285714	0.54545455
R# 26	72.050	0.57142857	0.54545455
R# 27	78.700	0.60000000	0.54545455
R# 28	85.250	0.62857143	0.54545455
R# 29	87.550	0.65714286	0.54545455
R# 30	91.100	0.68571429	0.54545455
R# 31	96.850	0.71428571	0.54545455
R# 32	103.350	0.74285714	0.54545455
R# 33	110.750	0.77142857	0.54545455
R# 34	115.850	0.80000000	0.54545455
R# 35	127.850	0.82857143	0.54545455
R# 36	140.650	0.85714286	0.54545455
R# 37	142.500	0.88571429	0.54545455
R# 38	153.300	0.88571429	0.45454545
R# 39	168.850	0.91428571	0.45454545
R# 40	234.500	0.91428571	0.36363636
R# 41	294.550	0.94285714	0.36363636
R# 42	296.450	0.94285714	0.27272727
R# 43	300.750	0.94285714	0.18181818
R# 44	325.100	0.97142857	0.18181818
R# 45	409.100	0.97142857	0.09090909
R# 46	524.900	0.97142857	0.00000000
R# 47	Inf	1.00000000	0.00000000

Dados los resultados obtenidos, se puede considerar al IGFBP-7 determinado a las 24 horas un biomarcador con un poder predictivo regular para del diagnóstico del RFII.

11.11.3. Curva ROC del NGAL a las 24 horas

Calculamos la curva ROC para el NGAL determinado a las 24 horas:

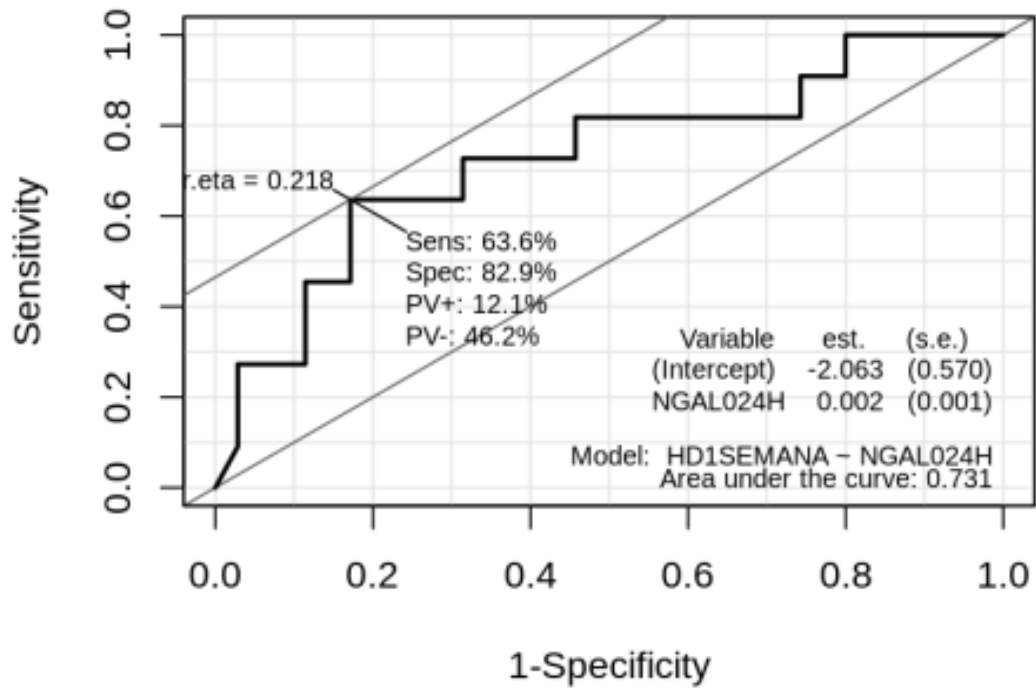


Figura 75. Curva ROC del NGAL a las 24 horas.

Obtenemos un AUC de 0.731 (IC al 95%: 0.547-0.9153), con un punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad en 456 ng/ml, con una sensibilidad del 63,63% y una especificidad del 82,86%.

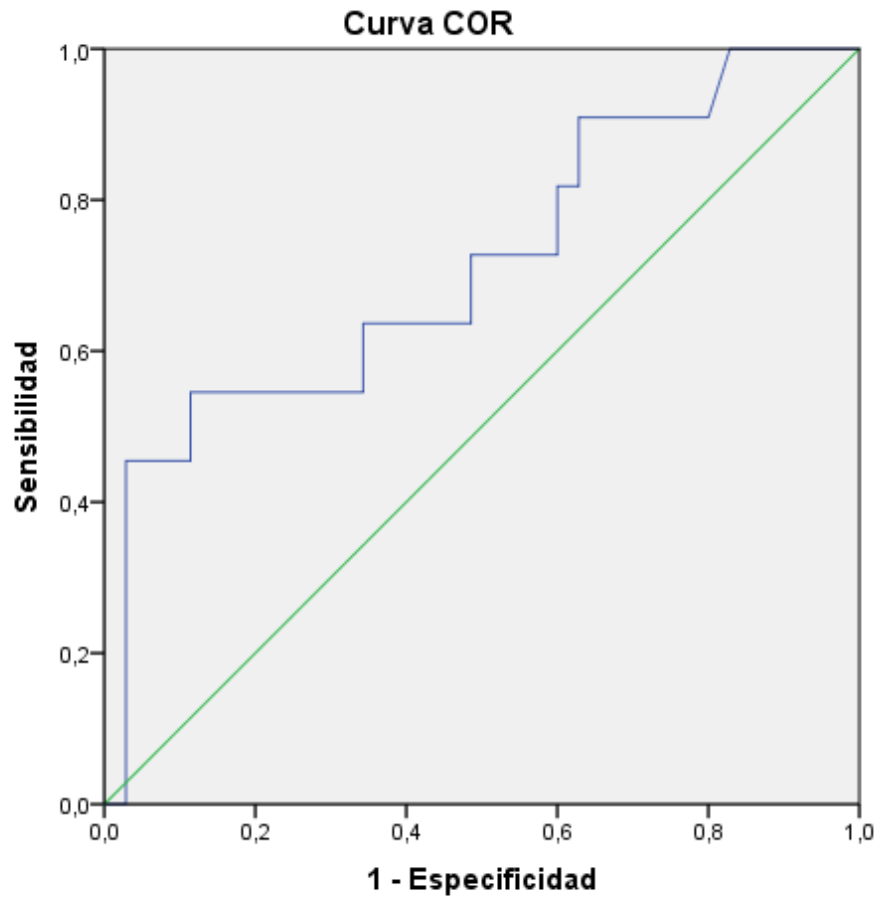
Siendo todos los puntos de corte los siguientes:

R#	threshold	specificity	sensitivity
R# 1	-Inf	0.00000000	1.00000000
R# 2	18.15	0.02857143	1.00000000
R# 3	28.85	0.05714286	1.00000000
R# 4	36.95	0.08571429	1.00000000
R# 5	45.35	0.11428571	1.00000000
R# 6	52.30	0.14285714	1.00000000
R# 7	57.40	0.17142857	1.00000000
R# 8	59.95	0.20000000	1.00000000
R# 9	69.90	0.20000000	0.90909091
R# 10	84.70	0.22857143	0.90909091
R# 11	91.80	0.25714286	0.90909091
R# 12	108.75	0.25714286	0.81818182
R# 13	130.35	0.28571429	0.81818182
R# 14	136.30	0.31428571	0.81818182
R# 15	140.10	0.34285714	0.81818182
R# 16	157.85	0.37142857	0.81818182
R# 17	178.10	0.40000000	0.81818182
R# 18	188.85	0.42857143	0.81818182
R# 19	195.45	0.45714286	0.81818182
R# 20	204.95	0.48571429	0.81818182
R# 21	216.05	0.51428571	0.81818182
R# 22	230.60	0.54285714	0.81818182
R# 23	260.65	0.54285714	0.72727273
R# 24	286.25	0.57142857	0.72727273
R# 25	299.50	0.60000000	0.72727273
R# 26	307.80	0.62857143	0.72727273
R# 27	316.45	0.65714286	0.72727273
R# 28	335.05	0.68571429	0.72727273
R# 29	354.90	0.68571429	0.63636364
R# 30	367.30	0.71428571	0.63636364
R# 31	390.20	0.74285714	0.63636364
R# 32	423.25	0.77142857	0.63636364
R# 33	438.25	0.80000000	0.63636364
R# 34	456.00	0.82857143	0.63636364
R# 35	523.50	0.82857143	0.54545455
R# 36	607.15	0.82857143	0.45454545
R# 37	679.90	0.85714286	0.45454545
R# 38	796.30	0.88571429	0.45454545
R# 39	897.35	0.88571429	0.36363636
R# 40	921.55	0.88571429	0.27272727
R# 41	1083.10	0.91428571	0.27272727
R# 42	1256.80	0.94285714	0.27272727
R# 43	1326.85	0.97142857	0.27272727
R# 44	1434.10	0.97142857	0.18181818
R# 45	1491.85	0.97142857	0.09090909
R# 46	Inf	1.00000000	0.00000000

Dados los resultados obtenidos, se puede considerar el NGAL determinado a las 24 horas un biomarcador con un poder predictivo regular para el diagnóstico del RFII.

11.11.4. Curva ROC de la puntuación AKIrisk a las 24 horas

Calculamos la curva ROC para la puntuación AKIrisk determinado a las 24 horas:



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 76. Curva ROC de la puntuación AKIrisk a las 24 horas.

Se obtiene un AUC de 0.716 (IC al 95%: 0.529-0.902).

Siendo el resto de coordenadas de la curva:

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: AKI RISK 24H

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,9700	1,000	1,000
,0350	1,000	,943
,0450	1,000	,886
,0550	1,000	,829
,0800	,909	,800
,1200	,909	,771
,1450	,909	,743
,1550	,909	,714
,1700	,909	,686
,1850	,909	,657
,1950	,909	,629
,2050	,818	,629
,2200	,818	,600
,2400	,727	,600
,2550	,727	,571
,2700	,727	,514
,3050	,727	,486
,3400	,636	,486
,3600	,636	,457
,3850	,636	,429
,4050	,636	,400
,5050	,636	,371
,6100	,636	,343
,6600	,545	,343
,7100	,545	,314
,7500	,545	,286
,8000	,545	,257
,8300	,545	,229
1,0550	,545	,200
1,3250	,545	,171
1,6950	,545	,143
2,0650	,545	,114
2,2950	,455	,114

2,9650	,455	,086
3,5400	,455	,057
7,4750	,455	,029
12,5950	,364	,029
15,8500	,273	,029
25,8200	,182	,029
34,4150	,091	,029
37,1200	,000	,029
40,2100	,000	,000

Con estos resultados, consideramos al AKIrisk determinado a las 24 horas como marcador de RFII con un poder predictivo regular.

11.12. Comparativa de las AUC de cada biomarcador:

En la siguiente tabla se expone el resumen de las diferentes AUC de cada biomarcador:

AUC	TIMP-2	IGFBP-7	NGAL	AKIrisk
4 horas	0.815	0.57	0.69	0.71
12 horas	0.68	0.513	0.579	0.623
24 horas	0.784	0.675	0.731	0.716

Tabla 90. Comparativa de los diferentes AUC de los biomarcadores a las 4, 12 y 24 horas

Si analizamos por biomarcadores observamos que el que obtiene mejor poder predictivo es el **TIMP-2**, y que es superior al resto en cada momento temporal en el que se han determinado estos. El mejor AUC del TIMP-2 se consigue determinándolo a las 4 horas, llegando a un AUC de 0.815.

El NGAL urinario mejora su poder predictivo con un AUC a las 24 horas de 0.731. Sin embargo, el biomarcador que no demuestra ser útil para predecir el RFI es el IGFBP-7. La puntuación AKIrisk que se calcula con la combinación del TIMP-2 con el IGFBP-7 no mejora el poder predictivo del TIMP-2 de forma aislada.

11.13. Estudio de la correlación entre los biomarcadores y la función renal del injerto en la primera semana tras el trasplante:

Ahora vamos a intentar ver las correlaciones entre los valores de creatinina a lo largo de los primeros 7 días con los valores de los biomarcadores a las diferentes determinaciones temporales.

11.13.1. Con el TIMP-2 a las 4 horas

Se realiza el estudio sobre 42 pacientes, ya que se eliminan del estudio 18 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se aplica el tests de Spearman, marcando con un asterisco (*) donde se obtiene una $p < 0.05$.

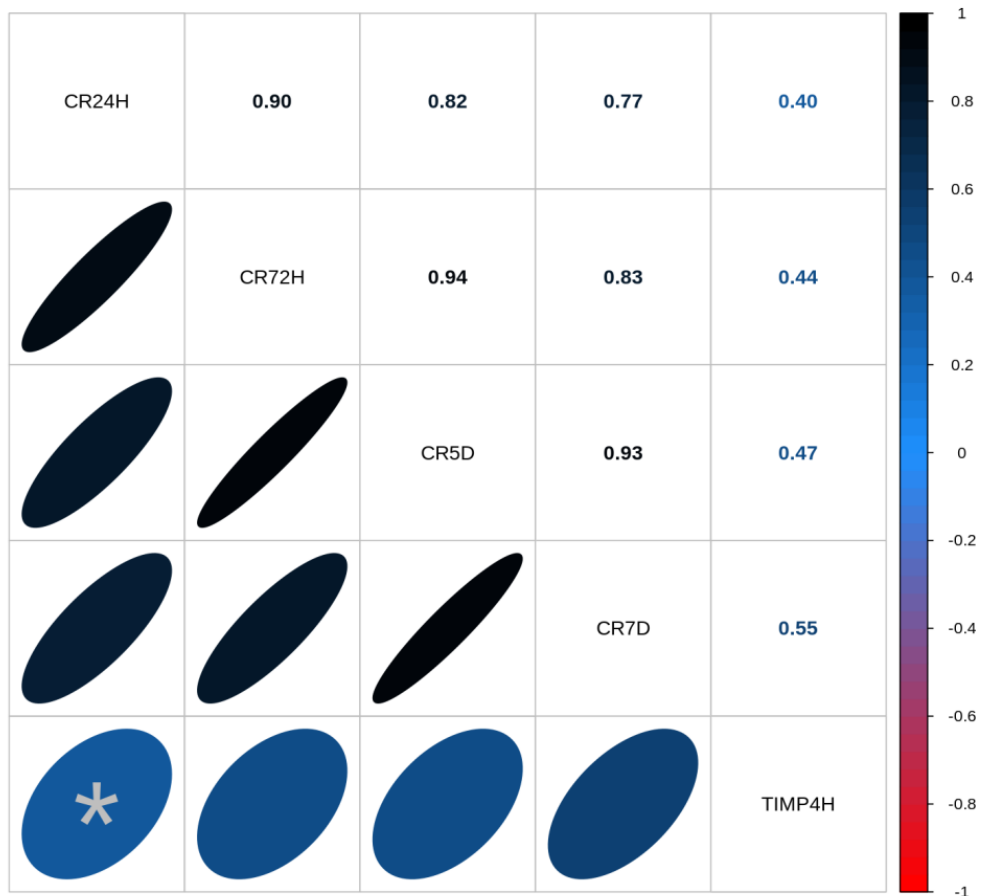


Tabla 91. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de TIMP-2 a las 4 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- TIMP4H: Valores de TIMP-2 a las 4 horas

Donde interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable.*

$|0.1| < s < |0.3|$: *efecto pequeño.*

$|0.3| < s < |0.5|$: *efecto mediano.*

$s > |0.5|$: *efecto grande.*

Se pone de manifiesto una **correlación positiva de los valores de TIMP-2 determinado a las 4 horas** con los valores de creatinina a las 24, 72 horas, 5 y 7 días, **siendo estadísticamente significativa con los niveles de Creatinina a las 24 horas, con un coeficiente de correlación de 0,4, con un efecto mediano.**

Estudio de la correlación de los niveles de TIMP-2 a las 4 horas y los valores de creatinina en los pacientes que no se han dializado.

Ahora analizaremos la correlación entre los valores de creatinina y los valores de TIMP-2 en los pacientes que no han sufrido RFII, para estudiar si en los pacientes que no han precisado diálisis, estos valores se asocian con valores más elevados de creatinina. Se realizan las correlaciones sobre 30 pacientes. Al no haber normalidad en la muestra hacemos el análisis con el test de Spearman.

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	TIMP-2 4H
Rho de Spearman	Cr24H	Coefficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,235
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,211
		N	42	42	42	42	30
	Cr72H	Coefficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,274
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,144
		N	42	42	42	42	30
	Cr5D	Coefficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,309
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,097
		N	42	42	42	42	30
	Cr7D	Coefficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,338
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,068
		N	42	42	42	42	30
	TIMP-2 4H	Coefficiente de correlación	,235	,274	,309	,338	1,000
		Sig. (bilateral)	,211	,144	,097	,068	.
		N	30	30	30	30	30

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 81. Correlaciones entre los niveles de creatinina a lo largo de la primera semana y los valores de TIMP-2 a las 4 horas en los pacientes que no han necesitado diálisis.

No observamos correlaciones estadísticamente significativas entre los valores de TIMP-2 y los valores de creatinina plasmática a las 24h, 72 h y 5 y 7 días en la muestra de pacientes que no se han dializado.

11.13.2. Con el TIMP-2 a las 12 horas:

Vamos a estudiar si hay correlación entre los valores de TIMP-2 determinado a las 12 horas y los valores de creatinina en la primera semana tras el trasplante. Se estudia sobre 44 pacientes, ya que se eliminan del estudio 16 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se utiliza el test de Spearman, marcando con * cuando se obtiene una $p < 0.05$:

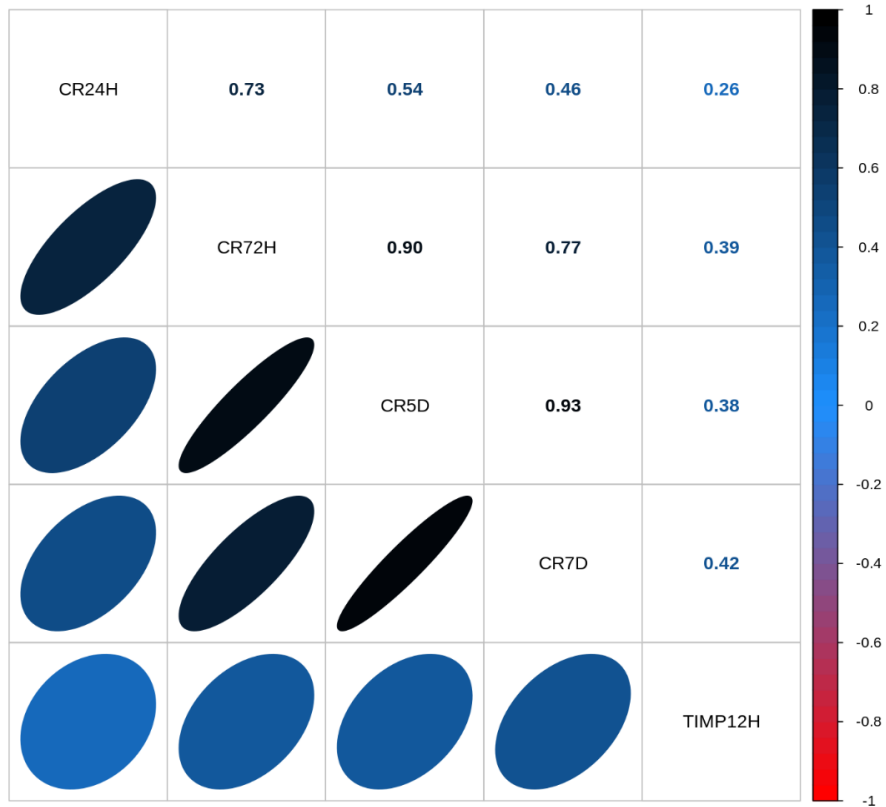


Tabla 92. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de TIMP-2 a las 12 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- TIMP12H: Valores de TIMP-2 a las 12 horas

No hay correlaciones estadísticamente significativas.

Análisis de la correlación entre los valores de TIMP-2 determinados a las 12 horas y los valores de creatinina plasmática a las 24h, 72h y 5 y 7 días en los pacientes que no han precisado diálisis.

Se realiza el estudio sobre 30 pacientes. Al no haber normalidad en la muestra hacemos el análisis con el test de Spearman.

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	TIMP-2 12 H
Rho de Spearman	Cr24H	Coeficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,200
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,289
		N	42	42	42	42	30
	Cr72H	Coeficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,286
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,126
		N	42	42	42	42	30
	Cr5D	Coeficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,333
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,072
		N	42	42	42	42	30
	Cr7D	Coeficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,289
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,122
		N	42	42	42	42	30
	TIMP-2 12 H	Coeficiente de correlación	,200	,286	,333	,289	1,000
		Sig. (bilateral)	,289	,126	,072	,122	.
		N	30	30	30	30	30

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 93. Correlaciones entre la creatinina en la primera semana y los valores de TIMP-2 a las 12 horas en los pacientes que no se han dializado.

No observamos correlaciones estadísticamente significativas.

11.13.3. Con el TIMP-2 a las 24 horas

Se estudia sobre 46 pacientes, ya que se eliminan del estudio 14 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se utiliza el test de Spearman, marcando con * cuando se obtiene una $p < 0.05$:

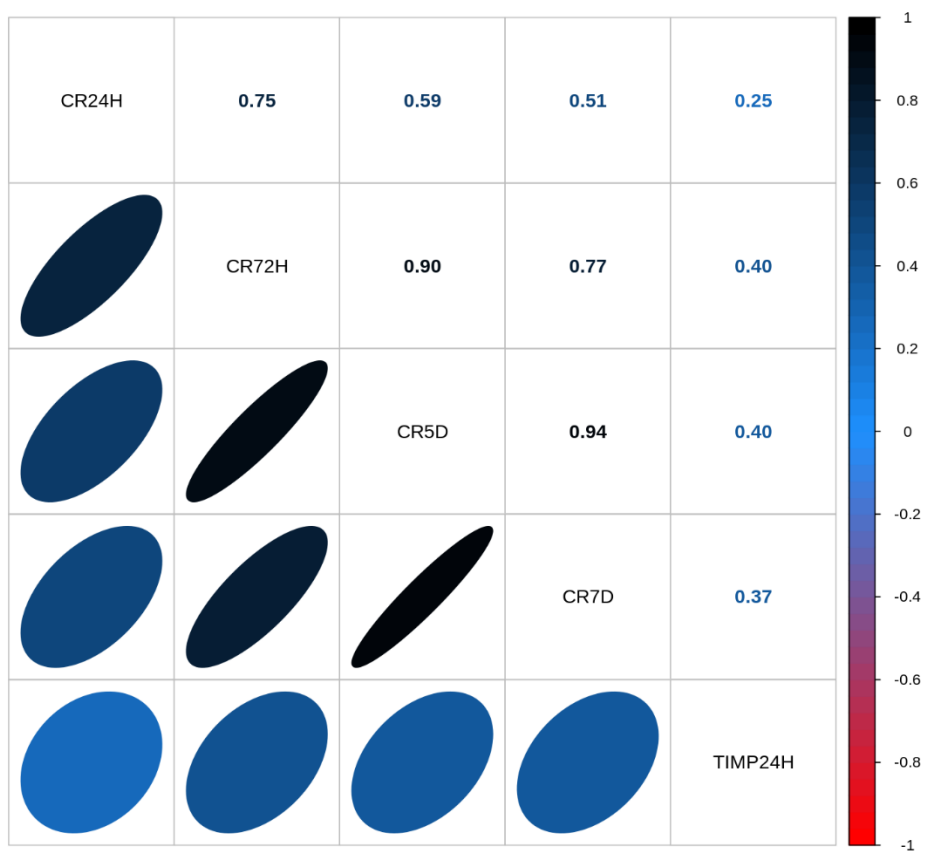


Tabla 94. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de TIMP-2 a las 24 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- TIMP24H: Valores de TIMP-2 a las 24 horas

No se observan correlaciones estadísticamente significativas.

Correlación entre los niveles de TIMP-2 a las 24 h y los niveles de creatinina en la primera semana en los pacientes que no han sufrido RFII:

Se realiza el estudio sobre 35 pacientes. Al no haber normalidad en la muestra hacemos el análisis con el test de Spearman.

Correlaciones							
		Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	TIMP-2 24 H	
Rho de Spearman	Cr24H	Coefficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,074
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,673
		N	42	42	42	42	35
	Cr72H	Coefficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,265
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,123
		N	42	42	42	42	35
	Cr5D	Coefficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,275
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,110
		N	42	42	42	42	35
	Cr7D	Coefficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,196
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,258
		N	42	42	42	42	35
	TIMP-2 24 H	Coefficiente de correlación	,074	,265	,275	,196	1,000
		Sig. (bilateral)	,673	,123	,110	,258	.
		N	35	35	35	35	35

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 95. Correlaciones entre los niveles de creatinina en la primera semana y los valores de TIMP-2 a las 24 horas.

No se observan correlaciones estadísticamente significativas.

11.13.5. Con el IGFBP-7 a las 4 horas

Se realiza el estudio sobre 42 pacientes, ya que se eliminan del estudio 18 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

se utiliza el test de Spearman, marcando con * en caso de $p < 0.05$

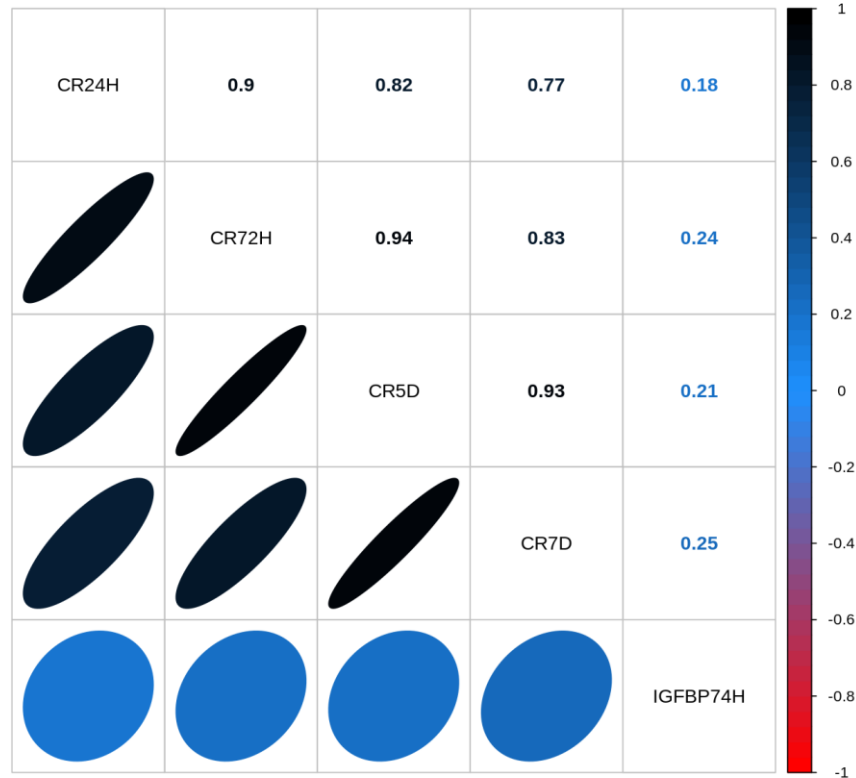


Tabla 96. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de IGFBP-7 a las 4 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- IGFBP74H: Valores de IGFBP-7 a las 4 horas

No se observan correlaciones estadísticamente significativas.

Estudio de la correlación de los niveles de IGFBP-7 a las 4 horas y los valores de creatinina en los pacientes que no se han dializado

Realizamos el análisis sobre 30 pacientes. Al no haber normalidad en la muestra hacemos el análisis con el test de Spearman.

Correlaciones							
		Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	IGFBP-7 4 H ORINA	
Rho de Spearman	Cr24H	Coeficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,198
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,294
		N	42	42	42	42	30
	Cr72H	Coeficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,285
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,127
		N	42	42	42	42	30
	Cr5D	Coeficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,333
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,072
		N	42	42	42	42	30
	Cr7D	Coeficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,363*
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,049
		N	42	42	42	42	30
	IGFBP-7 4 H ORINA	Coeficiente de correlación	,198	,285	,333	,363*	1,000
		Sig. (bilateral)	,294	,127	,072	,049	.
		N	30	30	30	30	30

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 97. Correlaciones entre la creatinina en la primera semana y los valores de IGFBP-7 a las 4 horas.

Observamos una correlación estadísticamente significativa entre los valores de IGFBP-7 y los valores de creatinina a los 7 días, con un coeficiente de correlación de Spearman (Ro, rho, ρ, o s de Spearman) de 0,363, con un efecto entre pequeño y mediano.

11.13.6. Con IGFBP-7 a las 12 horas

Se realiza el estudio sobre 44 pacientes, ya que se eliminan del estudio 16 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se utiliza el test de Spearman, marcando con * en caso de $p < 0.05$:

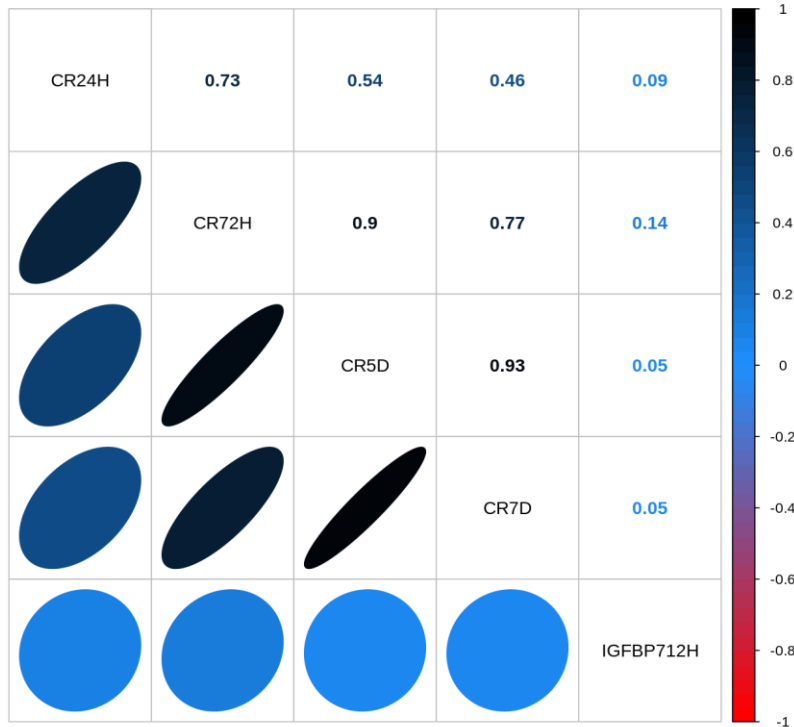


Tabla 88. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de IGFBP-7 a las 12 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- IGFBP712H: Valores de IGFBP-7 a las 12 horas

No observamos correlación estadísticamente significativa.

Estudio de la correlación de los niveles de IGFBP-7 a las 12 horas y los valores de creatinina en los pacientes que no se han dializado

Hacemos el análisis sobre 30 pacientes. Al no haber normalidad en la muestra hacemos el análisis con el test de Spearman.

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	IGFBP-7 12 H
Rho de Spearman	Cr24H	Coefficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,087
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,648
		N	42	42	42	42	30
	Cr72H	Coefficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,175
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,355
		N	42	42	42	42	30
	Cr5D	Coefficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,164
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,388
		N	42	42	42	42	30
	Cr7D	Coefficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,113
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,553
		N	42	42	42	42	30
	IGFBP-7 12 H	Coefficiente de correlación	,087	,175	,164	,113	1,000
		Sig. (bilateral)	,648	,355	,388	,553	.
		N	30	30	30	30	30

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 99. Correlaciones entre la creatinina a lo largo de la primera semana y los valores de IGFBP-7 a las 12 horas

No observamos correlaciones estadísticamente significativas.

11.13.7. Con el IGFBP-7 a las 24 horas

Se realiza el estudio sobre 46 pacientes, ya que se eliminan del estudio 14 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se utiliza el test de Spearman, marcando con * en caso de $p < 0.05$:

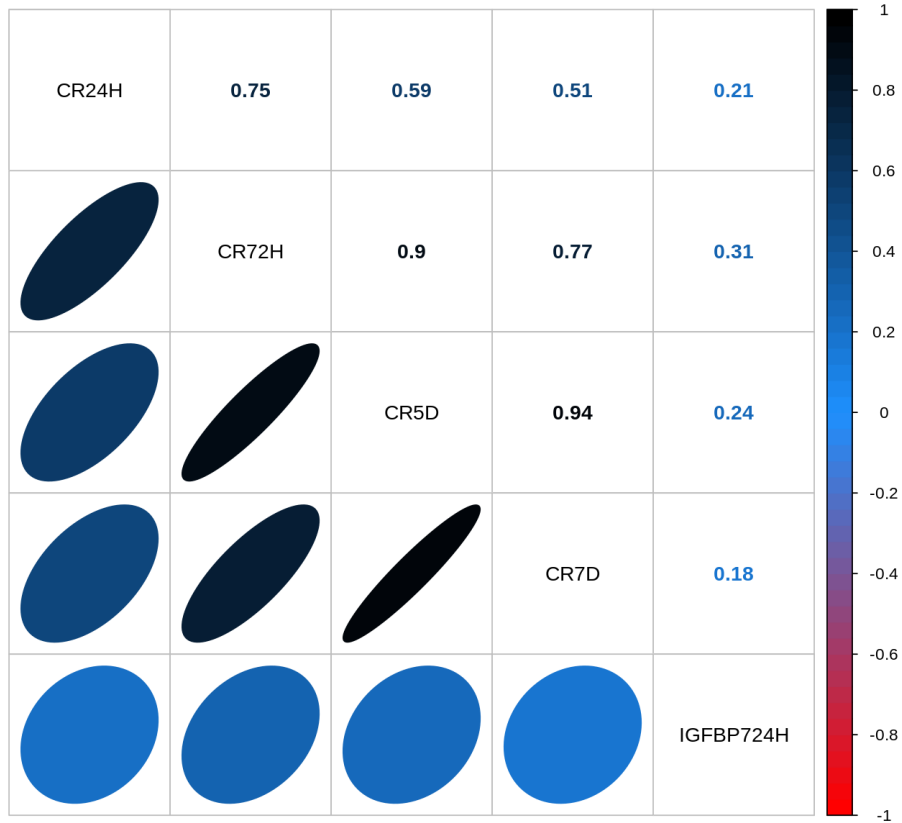


Tabla 100. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de IGFBP-7 a las 24 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- IGFBP724H: Valores de IGFBP-7 a las 24 horas

No se observa correlación que alcance significación estadística.

Estudio de la correlación de los niveles de IGFBP-7 a las 24 horas y los valores de creatinina en los pacientes que no se han dializado

Analizamos sobre 35 pacientes. Al no haber normalidad, se utiliza el test de Spearman.

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	IGFBP-7 24H
Rho de Spearman	Cr24H	Coefficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,040
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,819
		N	42	42	42	42	35
	Cr72H	Coefficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,208
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,230
		N	42	42	42	42	35
	Cr5D	Coefficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,182
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,295
		N	42	42	42	42	35
	Cr7D	Coefficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,076
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,664
		N	42	42	42	42	35
	IGFBP-7 24H	Coefficiente de correlación	,040	,208	,182	,076	1,000
		Sig. (bilateral)	,819	,230	,295	,664	.
		N	35	35	35	35	35

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 101. Correlaciones entre la creatinina a lo largo de la primera semana y los valores de IGFBP-7 a las 12 horas en los pacientes que no se han dializado

No observamos correlaciones estadísticamente significativas.

11.13.8. Con NGAL a las 4 horas

Se realiza el estudio sobre 46 pacientes, ya que se eliminan del estudio 14 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se utiliza el test de Spearman, marcando con * donde se obtenga una $p < 0.05$.

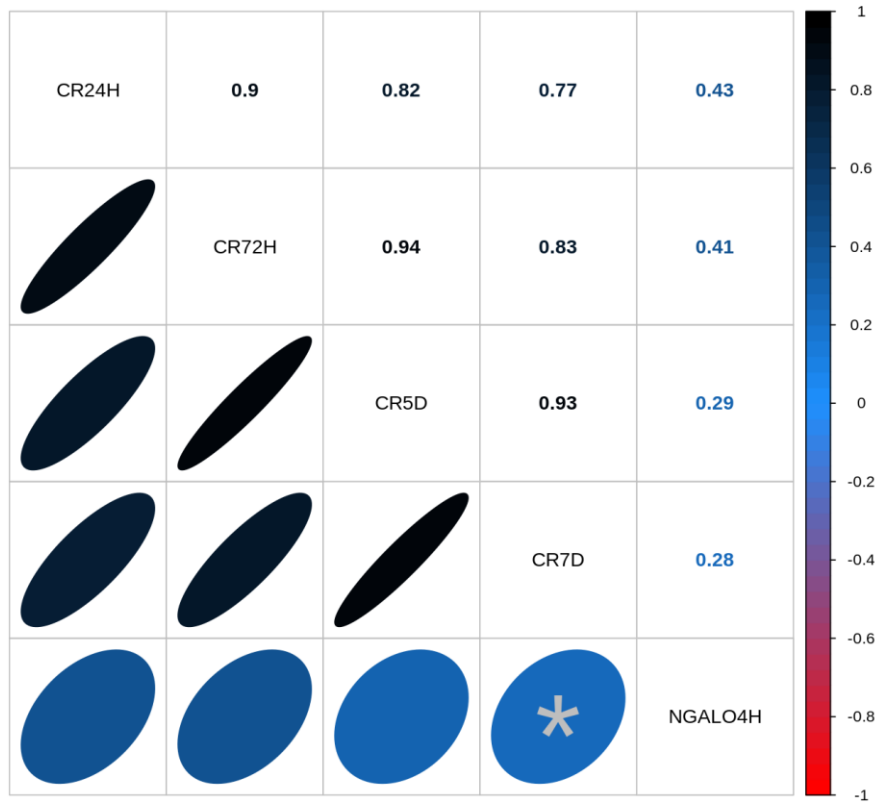


Tabla 102. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de NGAL a las 4 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- NGALO4H: Niveles de NGAL determinados a las 4 horas

Observamos una correlación estadísticamente significativa positiva entre los valores de NGAL determinado a las 4 horas y los valores de creatinina a los 7 días, con una r de 0.28, siendo el efecto pequeño.

Correlación del NGAL urinario a las 4 horas con los niveles de Creatinina a la semana excluyendo a los pacientes que se han dializado.

Si realizamos la comparación estudiando solo a los pacientes que no han sufrido RFII (esto es, sin diálisis en la primera semana), analizamos sobre 30 pacientes. Realizamos el test de Spearman:

Correlaciones							
		Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	NGAL URINARIO 4 H	
Rho de Spearman	Cr24H	Coefficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,428*
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,018
		N	42	42	42	42	30
	Cr72H	Coefficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,392*
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,032
		N	42	42	42	42	30
	Cr5D	Coefficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,293
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,116
		N	42	42	42	42	30
	Cr7D	Coefficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,184
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,331
		N	42	42	42	42	30
	NGAL URINARIO 4 H	Coefficiente de correlación	,428*	,392*	,293	,184	1,000
		Sig. (bilateral)	,018	,032	,116	,331	.
		N	30	30	30	30	30
**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).							
*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).							

Tabla 103. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de NGAL a las 4 horas en los pacientes que no se han dializado.

Observamos una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de NGAL de-terminados a las 4 horas con los valores de creatinina a las 24 y 72 horas, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,428 para la Cr a las 24 horas (efecto mediano-grande) y de 0,392 para la Cr a las 72 horas (efecto mediano).

11.13.9. Con NGAL a las 12 horas

Se incluyen en el estudio 45 sujetos, ya que se eliminan del estudio 15 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se utiliza el test de Spearman.

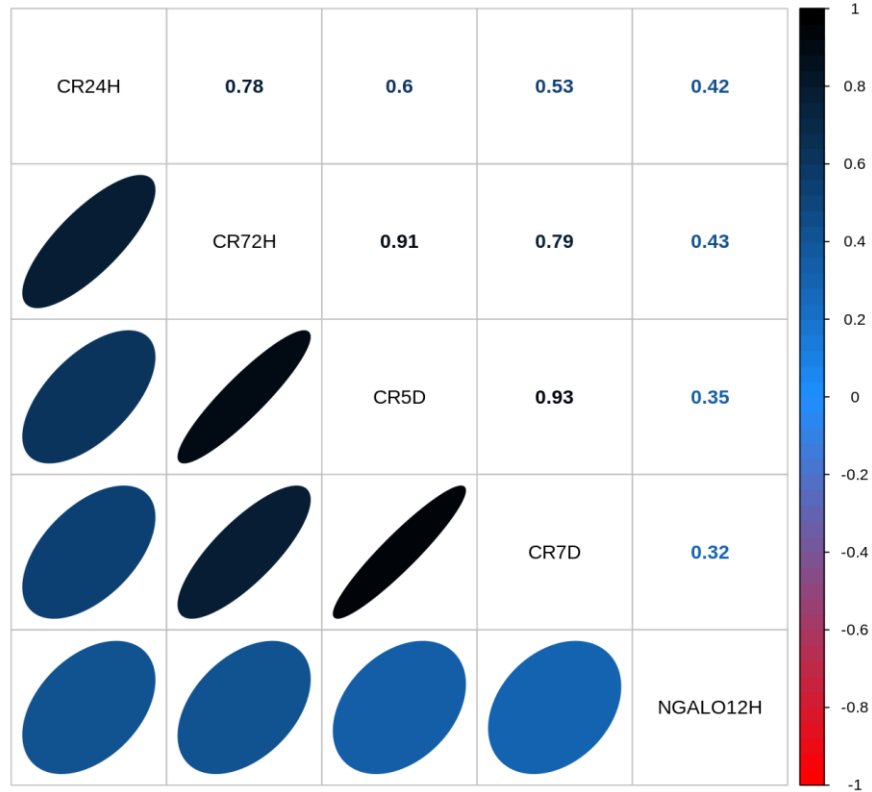


Tabla 104. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de NGAL a las 12 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- NGALO12H: Niveles de NGAL determinados a las 12 horas

No se observan correlaciones estadísticamente significativas.

Correlación del NGAL urinario a las 12 horas con los niveles de Creatinina a la semana excluyendo a los pacientes que se han dializado

Analizamos sobre 32 pacientes con el test de Spearman:

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	NGAL URINARIO 12H
Rho de Spearman	Cr24H	Coeficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,469**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,007
		N	42	42	42	42	32
	Cr72H	Coeficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,447*
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,010
		N	42	42	42	42	32
	Cr5D	Coeficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,406*
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,021
		N	42	42	42	42	32
	Cr7D	Coeficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,270
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,136
		N	42	42	42	42	32
	NGAL URINARIO 12H	Coeficiente de correlación	,469**	,447*	,406*	,270	1,000
		Sig. (bilateral)	,007	,010	,021	,136	.
		N	32	32	32	32	32
**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).							
*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).							

Tabla 105. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y el NGAL a las 12 horas en los pacientes que no se han dializado

Observamos correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de NGAL determinados a las 12 horas, y los valores de creatinina a las 24, 72 y 5 días, con un coeficiente de correlación a las 24 h de 0,469; a las 72 horas de 0,447 y a los 5 días de 0,406 (efectos entre mediano y grande).

11.13.10. Con NGAL a las 24 horas

Se estudia sobre 47 sujetos, con el test de Spearman:

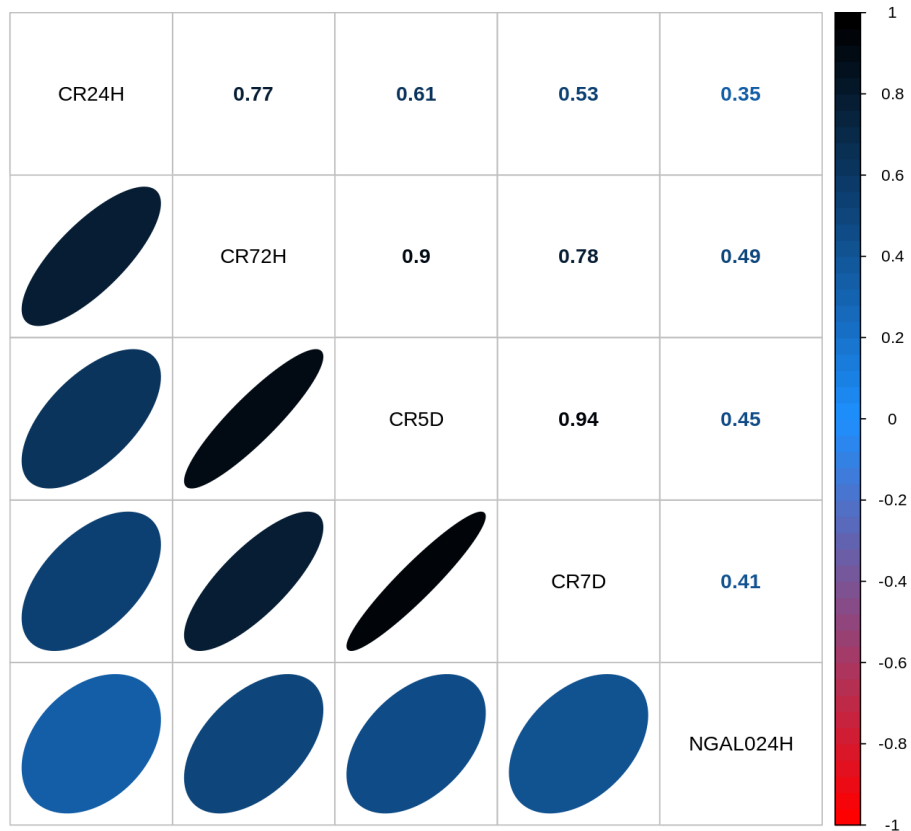


Tabla 106. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de NGAL a las 24 horas

Leyenda de las variables:

- CR24H: Valores de Creatinina a las 24 horas
- CR72H: Valores de Creatinina a las 72 horas
- CR5D: Valores de Creatinina a los 5 días
- CR7D: Valores de Creatinina a los 7 días
- NGAL024H: Niveles de NGAL determinados a las 24 horas

No se observan correlaciones estadísticamente significativas.

Correlación del NGAL urinario a las 24 horas con los niveles de Creatinina a la semana excluyendo a los pacientes que se han dializado

Estudiamos solo a los pacientes que no se han dializado en la primera semana. Analizamos sobre 36 pacientes. Realizamos el test de Spearman al no haber normalidad en la muestra:

Correlaciones							
			Cr24H	Cr72H	Cr5D	Cr7D	NGAL URINARIO 24H
Rho de Spearman	Cr24H	Coeficiente de correlación	1,000	,798**	,681**	,601**	,244
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,152
		N	42	42	42	42	36
	Cr72H	Coeficiente de correlación	,798**	1,000	,926**	,810**	,423*
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,010
		N	42	42	42	42	36
	Cr5D	Coeficiente de correlación	,681**	,926**	1,000	,947**	,373*
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,025
		N	42	42	42	42	36
	Cr7D	Coeficiente de correlación	,601**	,810**	,947**	1,000	,276
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,103
		N	42	42	42	42	36
	NGAL URINARIO 24H	Coeficiente de correlación	,244	,423*	,373*	,276	1,000
		Sig. (bilateral)	,152	,010	,025	,103	.
		N	36	36	36	36	36

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 107. Correlaciones entre la Creatinina en los 7 primeros días y los valores de NGAL a las 24 horas en los pacientes que no se han dializado.

Observamos correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de NGAL determinados a las 24 horas, y los valores de creatinina a las 72 horas y 5 días, con un coeficiente de correlación a las 72 horas de 0.423 y a los 5 días de 0,373 (efecto mediano).

11.14. Estudio de la correlación del FGe a los 3, 6 y 12 meses con los valores de los diferentes biomarcadores

Vamos a estudiar en este apartado si los valores de los diferentes biomarcadores NGAL, IGFBP-7 y TIMP-2 determinados a las 4, 12 y 24 horas se correlacionan con la función renal del injerto a los 3, 6 y 12 meses, medido por el FGe según la fórmula CKD-EPI

Empezamos con el estudio de la correlación con los valores de TIMP-2 a diferentes momentos tras el trasplante.

11.14.1. Con los valores del TIMP-2 a las 4 horas

Se eliminan del estudio 20 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 40 pacientes, con el test de Spearman, marcando con * si $p < 0.05$, **no obteniendo correlaciones estadísticamente significativas:**

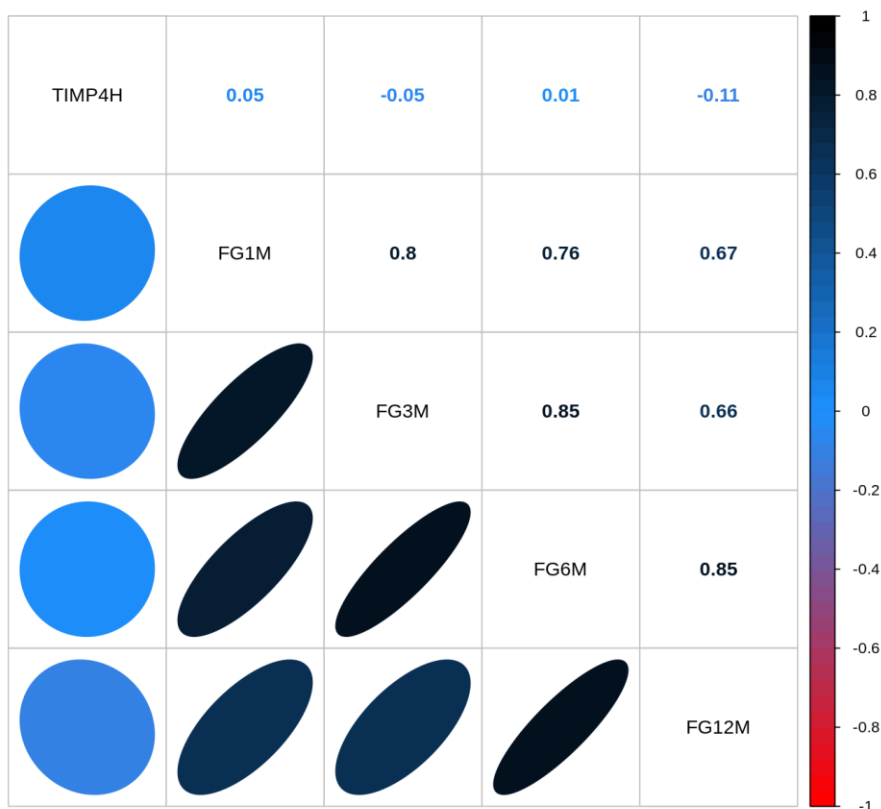


Tabla 108. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y los valores de TIMP-2 a las 4 horas

11.14.2. Con los valores del TIMP-2 a las 12 horas

Se eliminan del estudio 18 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se analiza sobre 42 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

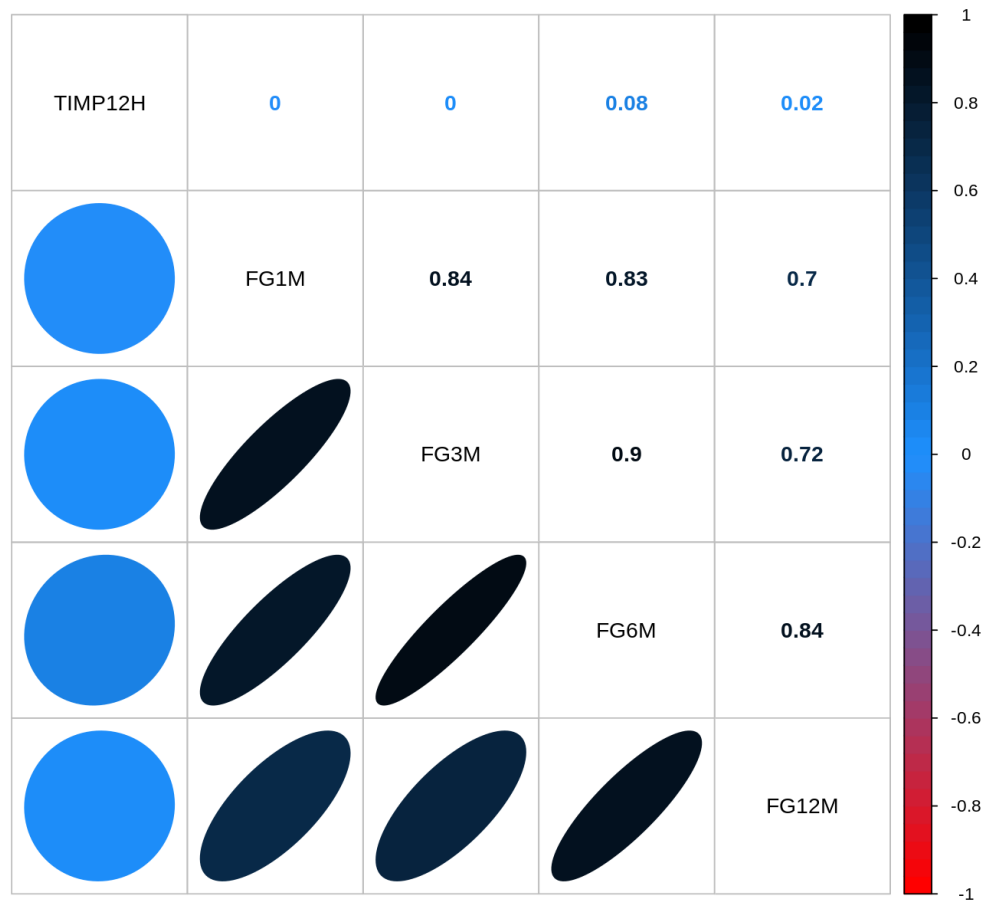


Tabla 109. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y los valores de TIMP-2 a las 12 horas

11.14.3. Con los valores del TIMP-2 a las 24 horas

Se eliminan del estudio 16 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables.

Se analiza sobre 44 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **Encontramos una muy débil correlación negativa entre los valores de TIMP-2 determinado a las 24 horas con los niveles de FGe a los 6 meses.**

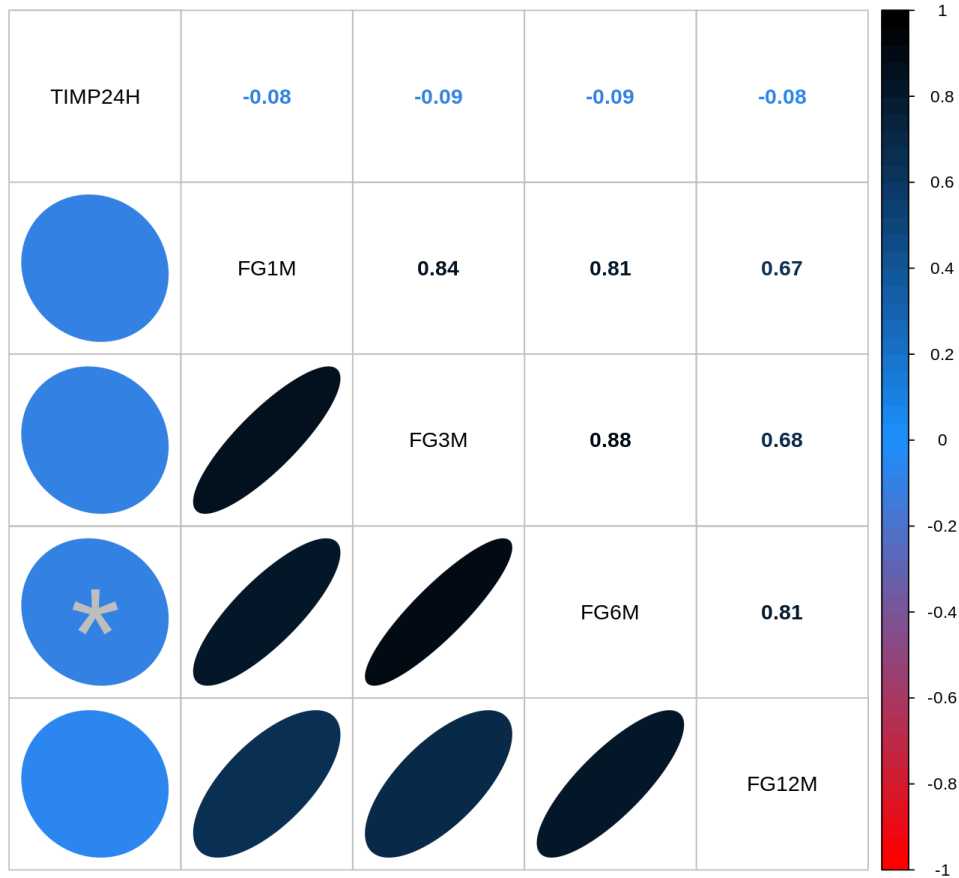


Tabla 110. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el TIMP-2 a las 24 horas

11.14.4. Con los valores del IGFBP-7 a las 4 horas

Se eliminan del estudio 20 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 40 pacientes

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

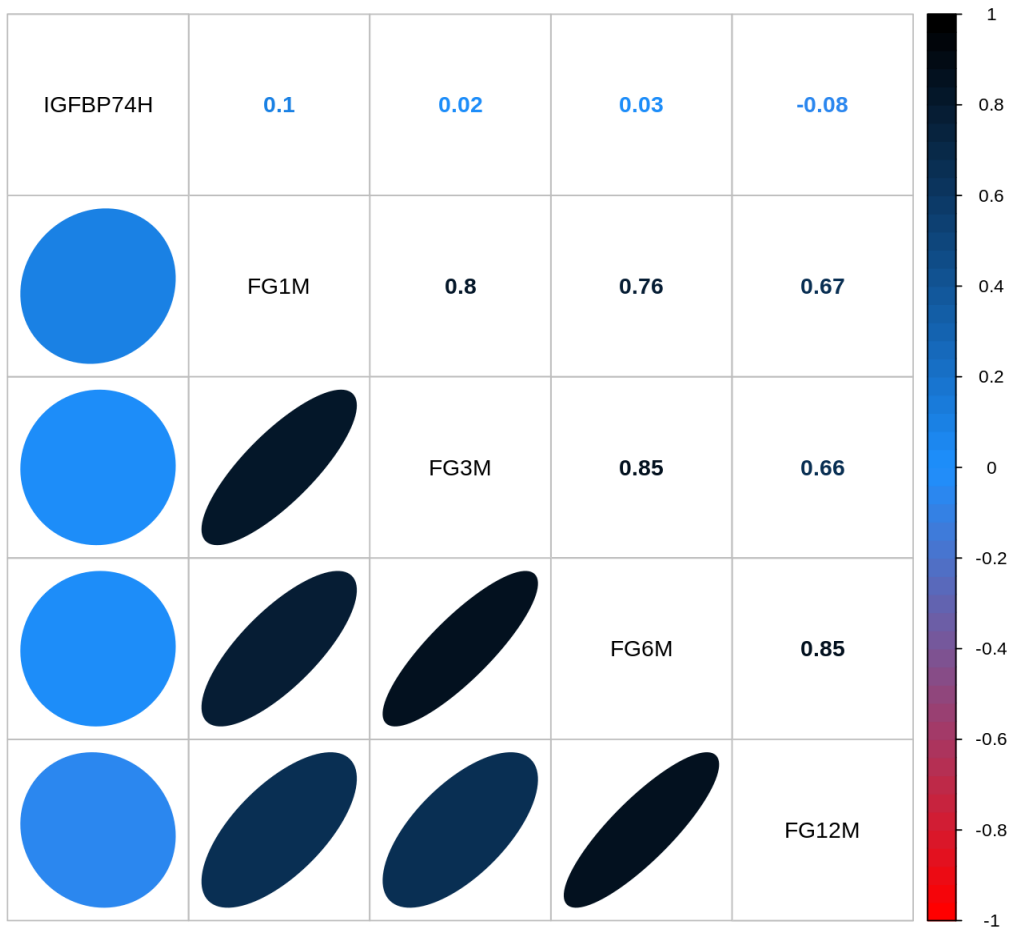


Tabla 111. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el IGFBP-7 a las 4 horas

11.14.5. Con el IGFBP-7 a las 12 horas

Se eliminan del estudio 18 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 42 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

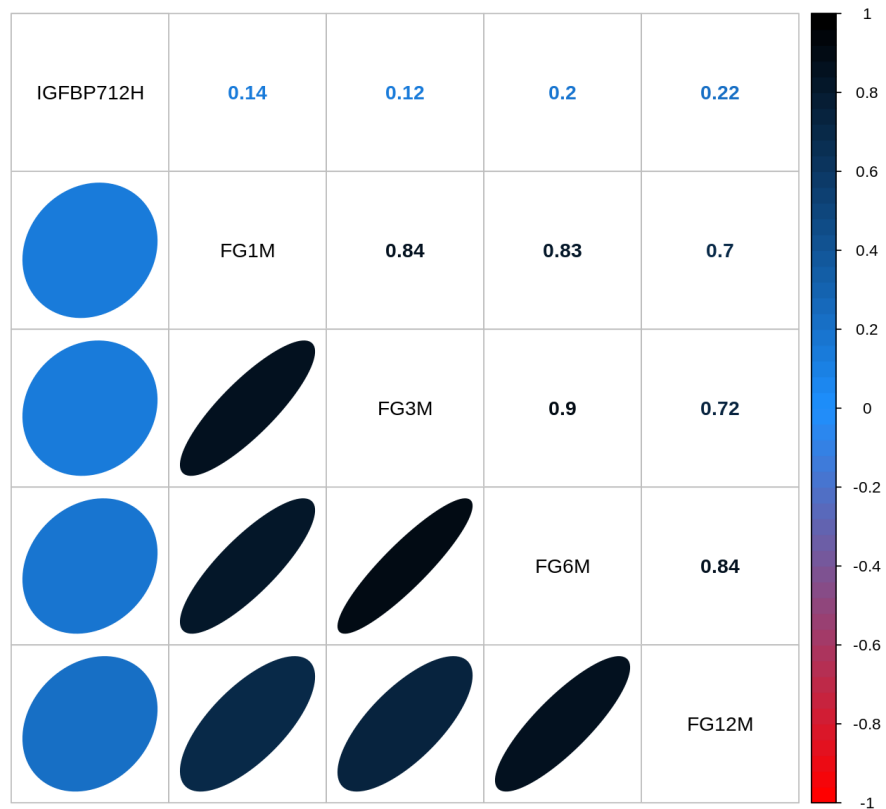


Tabla 112. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el IGFBP-7 a las 12 horas

11.14.6. Con el IGFBP-7 a las 24 horas

Se eliminan del estudio 16 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 46 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

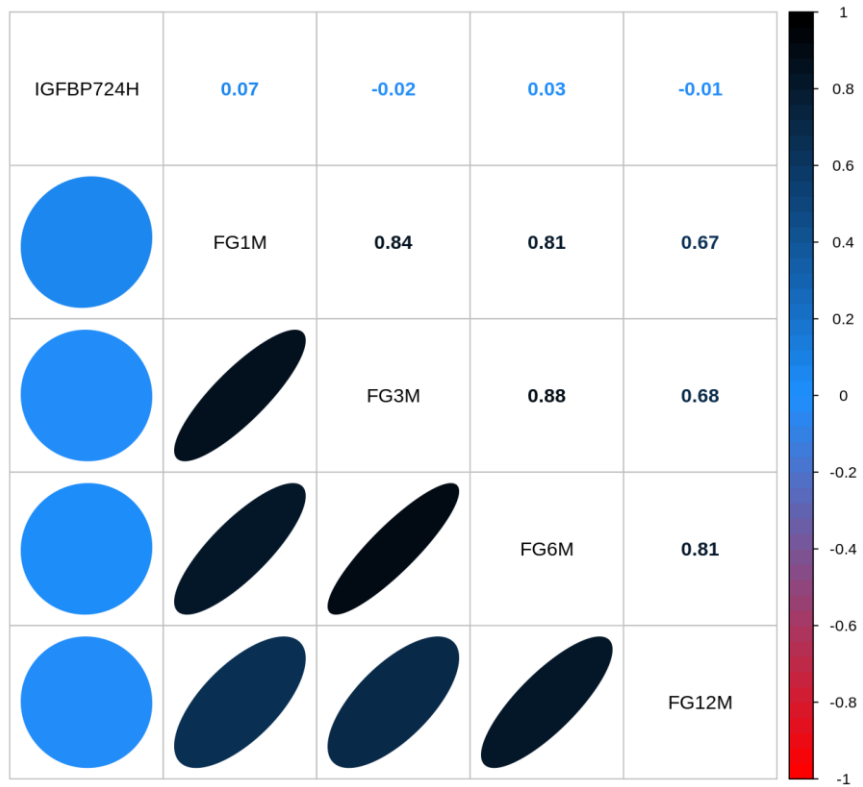


Tabla 113. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y los valores de IGFBP-7 a las 24 horas

11.14.7. Con los valores del NGAL a las 4 horas

Se eliminan del estudio 20 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 40 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

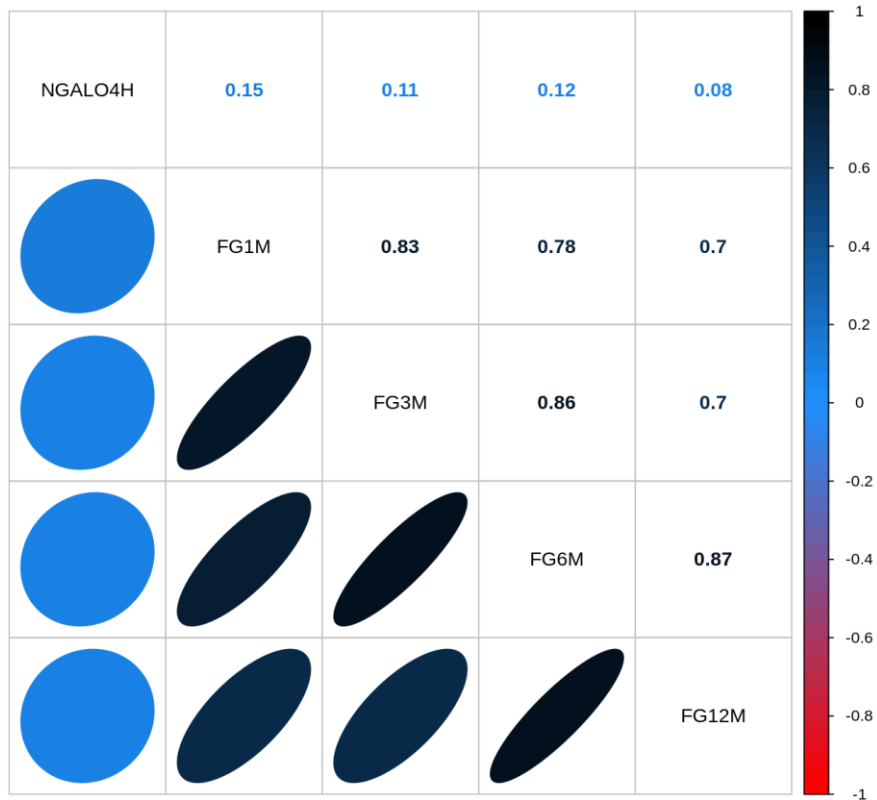


Tabla 114. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el NGAL a las 4 horas

11.14.8 Con el NGAL a las 12 horas

Se eliminan del estudio 17 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 43 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman. **No se detecta correlación estadísticamente significativa.**

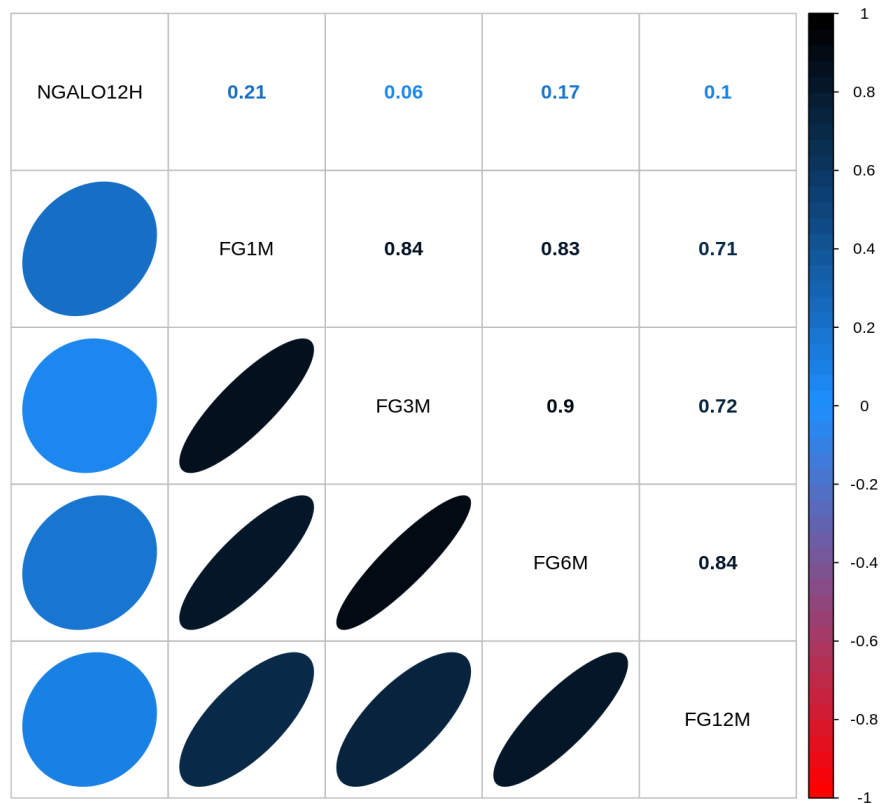


Tabla 115. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el NGAL a las 12 horas

11.14.9. Con el NGAL a las 24 horas

Se eliminan del estudio 15 de los individuos ya que tienen valores perdidos en algunas de las variables. Se analiza sobre 45 pacientes.

Se utiliza el test de Spearman.

No se detecta correlación estadísticamente significativa.

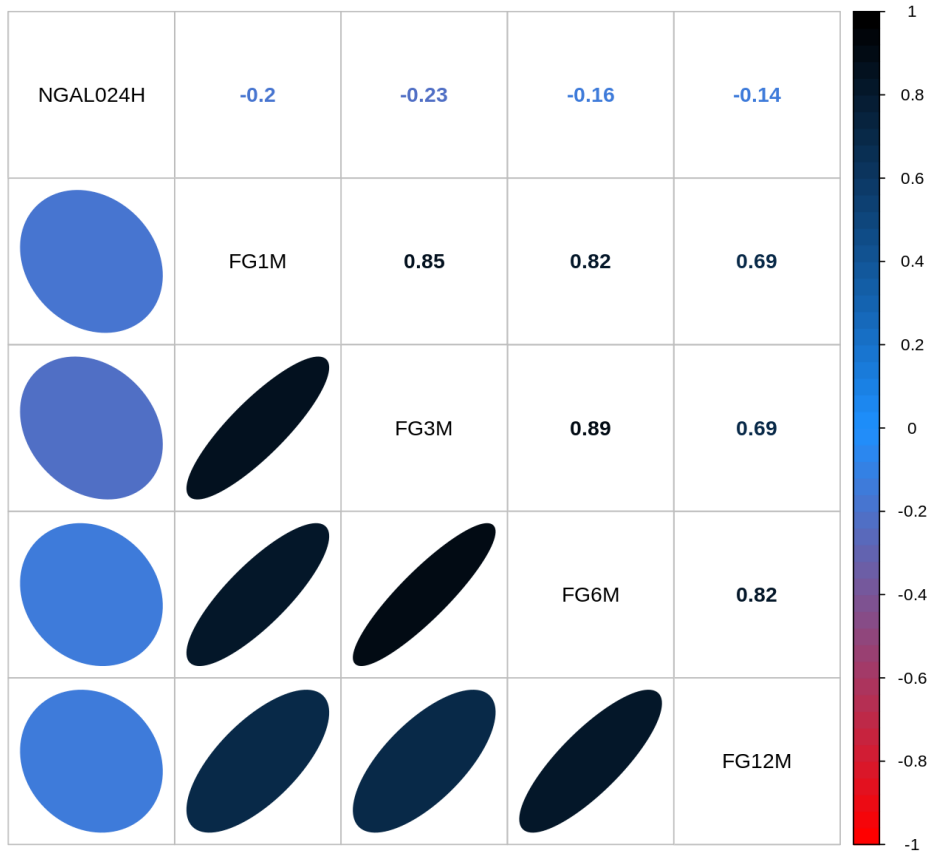


Tabla 116. Correlaciones entre el FGe al mes y a los 3, 6 y 12 meses y el NGAL a las 24 horas

11.15. Estudio de la relación entre pérdida del injerto renal a los 12 meses y valores de los biomarcadores

Debido a que solo 3 pacientes han perdido el injerto a los 12 meses, solo se va a hacer análisis descriptivo comparando los valores de los pacientes que han perdido el injerto versus los que lo tienen funcionando.

11.15.1 Con el TIMP-2 a las 4 horas:

Disponemos de valores de TIMP-2 a las 4 horas de 2 de los 3 pacientes que perdieron el injerto renal (Tabla 117):

INJERTO FUNCIONANTE A LOS 12 MESES		N	Media
TIMP-2 4h (ng/ml)	NO	2	57.65 (21.9- 93.4; DE: 50.56)
	SI	40	8.80 (1.2-89.3; DE: 15.16)

Tabla 117. Valores descriptivos de TIMP-2 a las 4 horas según injerto funcionando a los 12 meses.

Veamos los valores de forma gráfica:

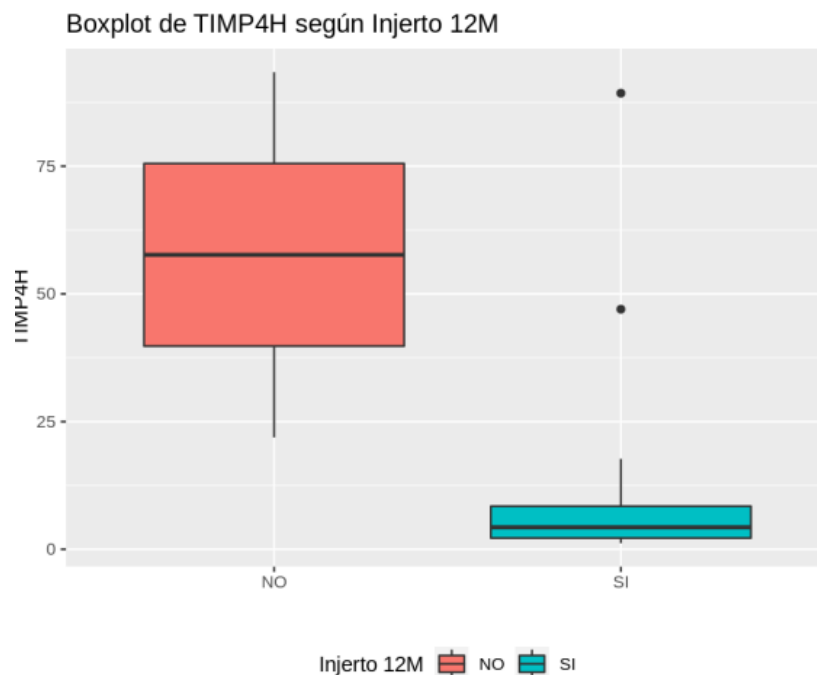


Figura 77. Valores de TIMP-2 a las 4 horas según injerto funcionando a los 12 meses

Se observa que los 2 pacientes que perdieron el injerto antes de los 12 meses, tuvieron unos valores de TIMP-2 muy por encima de la media de los que mantienen el injerto funcionando.

11.15.2. Con el TIMP-2 a las 12 horas

Ahora veamos los valores medios de TIMP-2 a las 12 horas según la supervivencia del injerto.

Primero veamos un descriptivo:

INJERTO FUNCIONANTE A 12 MESES		N	Media
TIMP-2 12h (ng/ml)	NO	2	66.1 (50-82.2, DE: 22.77)
	SI	42	7.48 (1.2-78.8, DE: 11.96)

Tabla 118. Valores descriptivos de TIMP-2 a las 12 horas según injerto funcionante a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

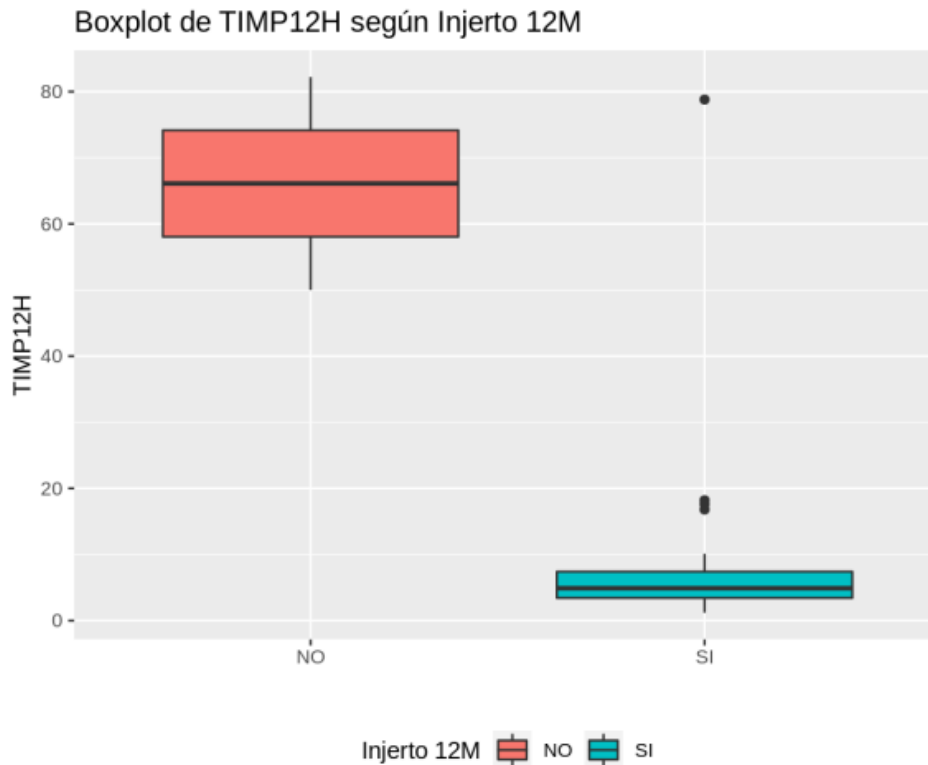


Figura 78. Valores de TIMP-2 a las 12 horas según injerto funcionante a los 12 meses

Los 2 pacientes que pierden el injerto durante el primer año tuvieron unos valores de TIMP-2 muy por encima de la media de los pacientes que mantienen injerto funcionante a los 12 meses.

11.15.3. Con el TIMP-2 a las 24 horas

Seguimos estudiando los valores de TIMP-2 a las 24 horas en los pacientes que perdieron el injerto en los 12 meses tras el trasplante.

INJERTO 12 MESES FUNCIONANTE		N	Media
TIMP-2 24h	NO	2	91.90 (64.9-118.9; DE: 38.18)
(ng/ml)	SI	44	18.4 (1.2-97.6; DE: 18.40)

Tabla 119. Valores descriptivos de TIMP-2 a las 24 horas injerto funcionante a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

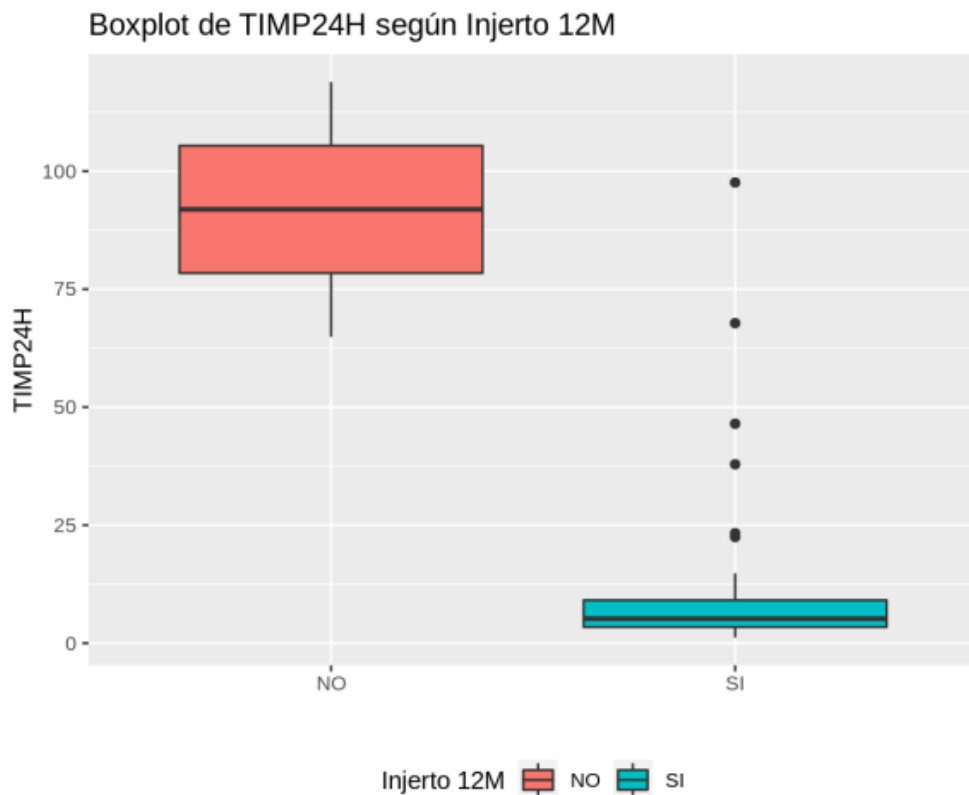


Figura 79. Valores de TIMP-2 a las 24 h según injerto funcionante a los 12 meses

Se sigue observando valores de TIMP-2 en los pacientes que pierden el injerto muy por encima de la media de los que permanecen con injerto funcionante.

11.15.4. Con el IGFBP-7 a las 4 horas

Ahora veamos los valores medios de IGFBP-7 a las 4 horas según la supervivencia del injerto.

	INJERTO 12 MESES FUNCIONANTE	N	Media
IGFBP-7 4h	NO	2	112.95 (46.6-179.3; DE: 93.83)
(ng/ml)	SI	40	48.80 (18.75-196.5; DE: 40.22)

Tabla 120. Valores descriptivos de IGFBP-7 a las 4 horas según injerto funcionante a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

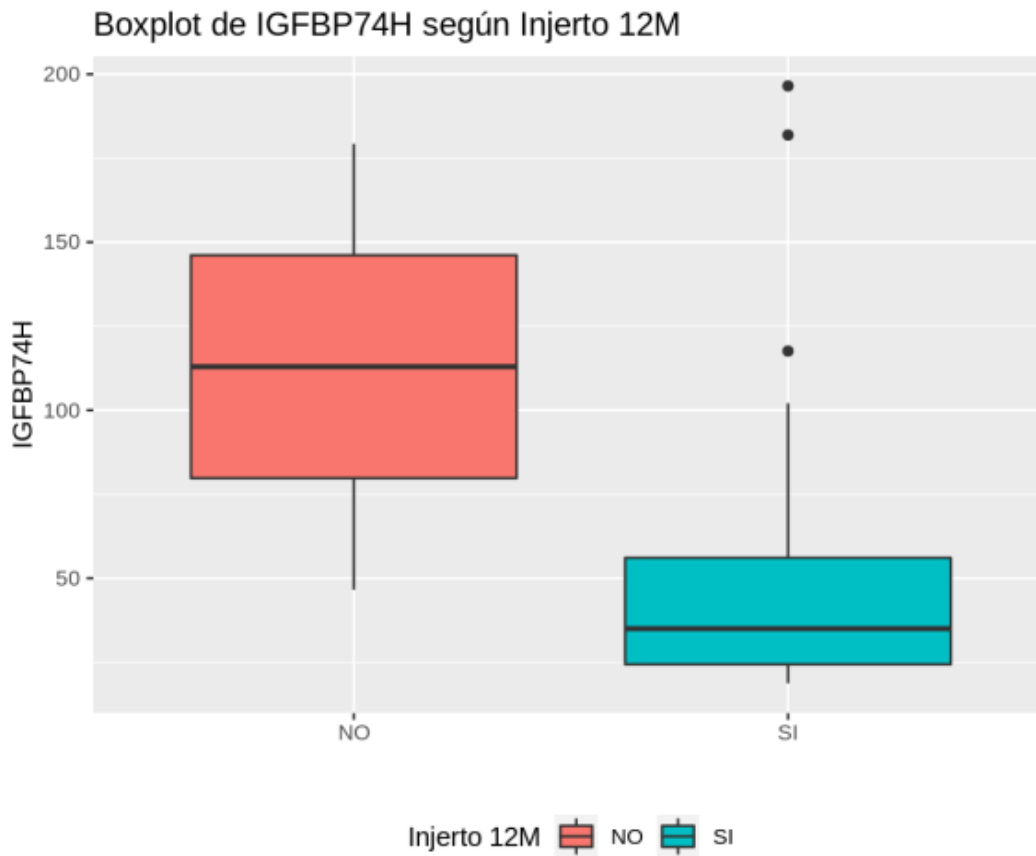


Figura 80. Valores de IGFBP-7 a las 4 horas y supervivencia del injerto a los 12 meses.

En este caso, tenemos 2 muestras, con una desviación estándar muy amplia. No podemos observando el descriptivo, hacer una comparación clara.

11.15.5. IGFBP-7 a las 12 horas

Ahora veamos los valores medios de IGFBP-7 a las 12 horas según la supervivencia del injerto.

	INJERTO FUNCIONANTE 12 meses	N	Media
IGFBP-7 12h	NO	2	168.35 (159.8-179.9; DE: 12.09)
(ng/ml)	SI	42	63.47 (2.8-469.8; DE: 74.15)

Tabla 121. Valores descriptivos de IGFBP-7 a las 12 horas según injerto funcionante a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

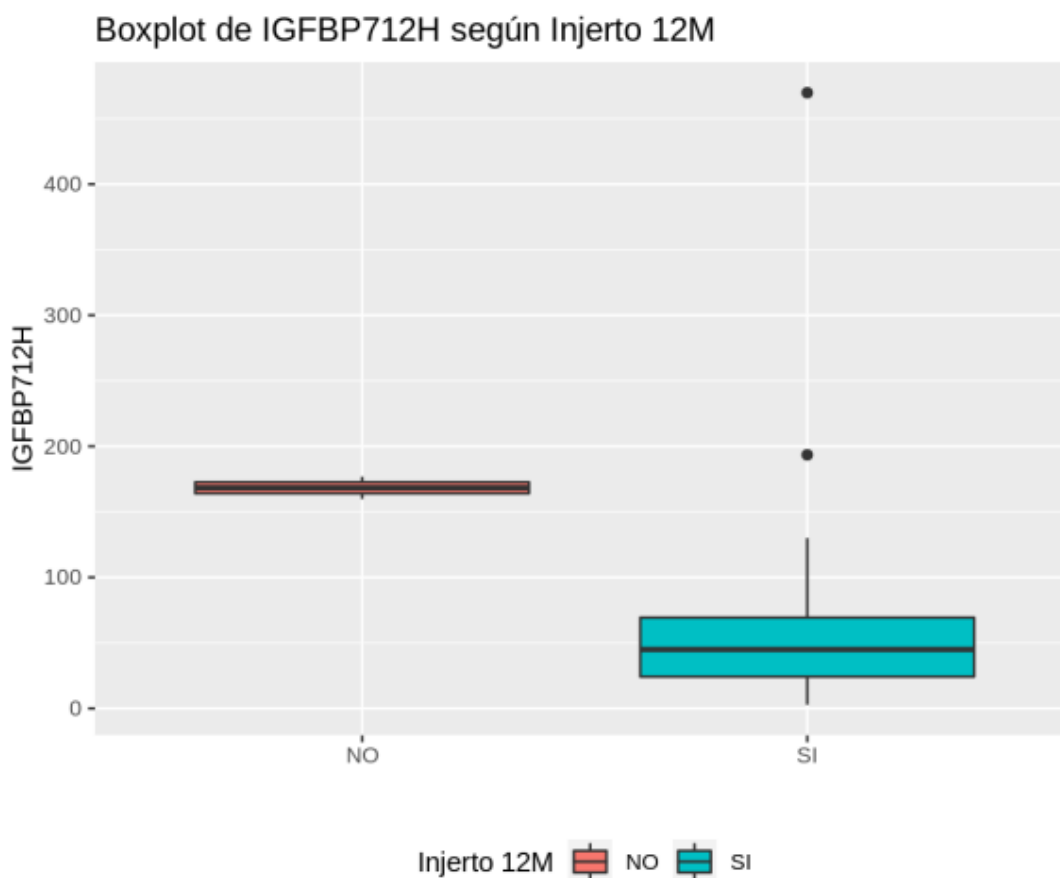


Figura 81. Valores de IGFBP-7 a las 12 horas según injerto funcionante a los 12 meses

En este caso, los 2 valores de IGFBP-7 a las 12 horas en los pacientes que perdieron el injerto en el primer año tras el trasplante son muy similares, y podemos observar que están muy por encima de los valores medios de IGFBP-7 de los que mantuvieron el injerto funcionante.

11.15.6. IGFBP-7 a las 24 horas

Ahora veamos los valores medios de IGFBP-7 a las 12 horas según la supervivencia del injerto.

	INJERTO 12 MESES FUNCIONANTE	N	Media
IGFBP-7 24h	NO	2	234.55 (174.5-294.6; DE: 84.92)
(ng/ml)	SI	44	108.34 (17.65-578.6; DE: 122.8)

Tabla 122. Valores descriptivos de IGFBP-7 a las 24 horas según la supervivencia del injerto a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

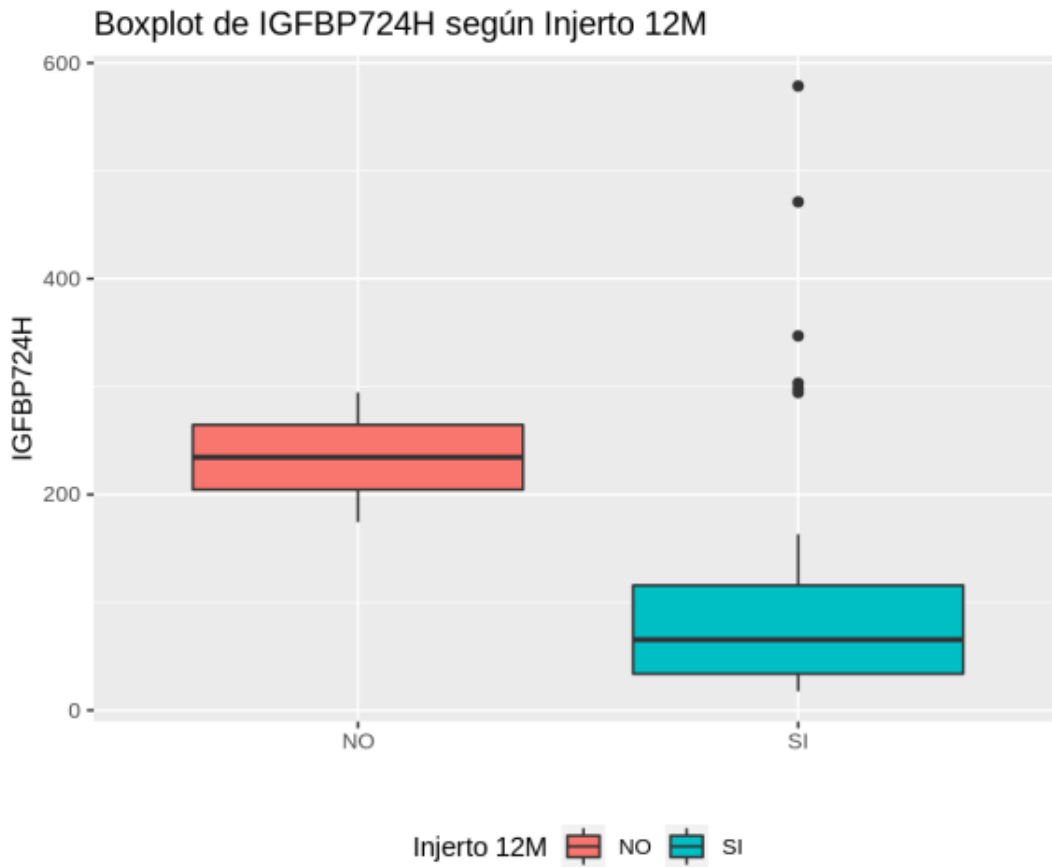


Figura 82. Valores de IGFBP-7 a las 24 horas y supervivencia del injerto a los 12 meses

Hay una desviación estándar también amplia. Sin embargo, los 2 valores de los pacientes que perdieron el injerto están por encima de los valores medios de los pacientes con injerto funcional al año del trasplante.

11.15.7 NGAL a las 4 horas

Veamos los valores medios de NGAL a las 4 horas según supervivencia del injerto:

	INJERTO 12 MESES FUNCIONANTE	N	Media
NGAL 4h	NO	2	1450.3 (1400-1500; DE: 70.22)
(ng/ml)	SI	40	342.52 (10.5-1500; DE: 340.4)

Tabla 123. Valores descriptivos de NGAL a las 4 horas según injerto funcionante a los 12 meses.

Veamos los resultados de forma gráfica:

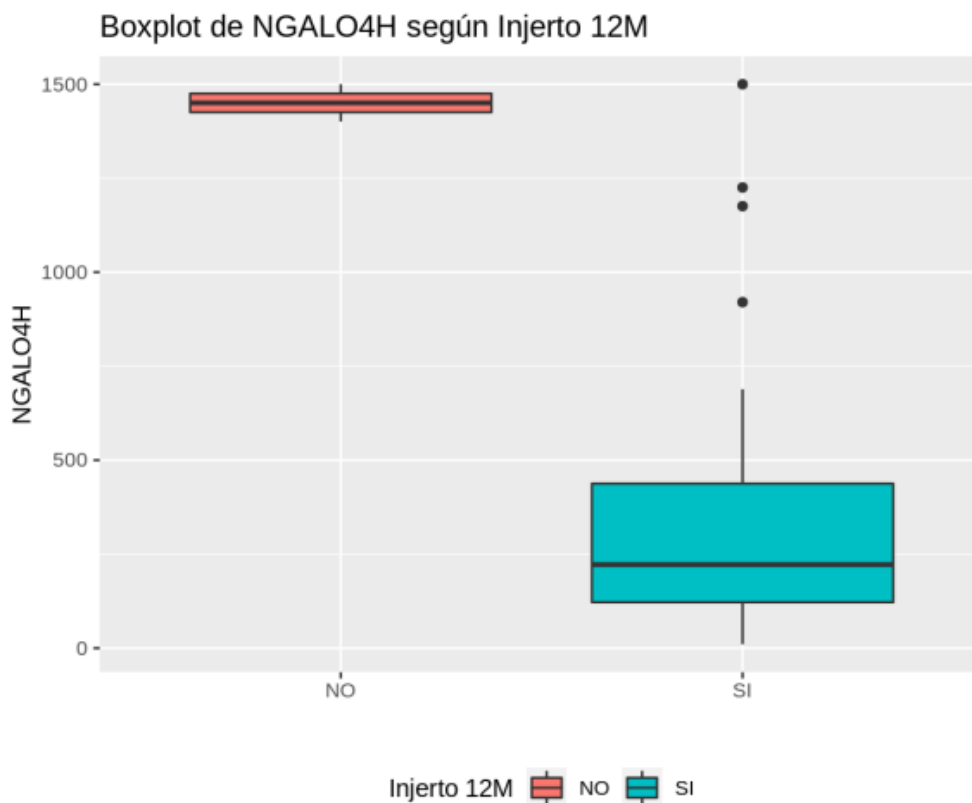


Figura 83. Valores de NGAL a las 4 horas según supervivencia del injerto a los 12 meses.

Se objetiva que los 2 pacientes que perdieron el injerto presentaron valores muy elevados de NGAL a las 4 horas, muy por encima de los valores medios de los que mantienen el injerto funcionante a los 12 meses.

11.15.8. NGAL a las 12 horas

Veamos los valores medios de NGAL a las 12 horas según supervivencia del injerto

	INJERTO FUNCIONANTE 12 MESES	N	Media
NGAL 12h	NO	2	1280.5 (1061.1-1500; DE: 310.35)
(ng/ml)	SI	43	423.36 (7.2-1500; DE: 395.85)

Tabla 124. Valores descriptivos del NGAL a las 12 horas según supervivencia del injerto.

Veamos los resultados de forma gráfica:

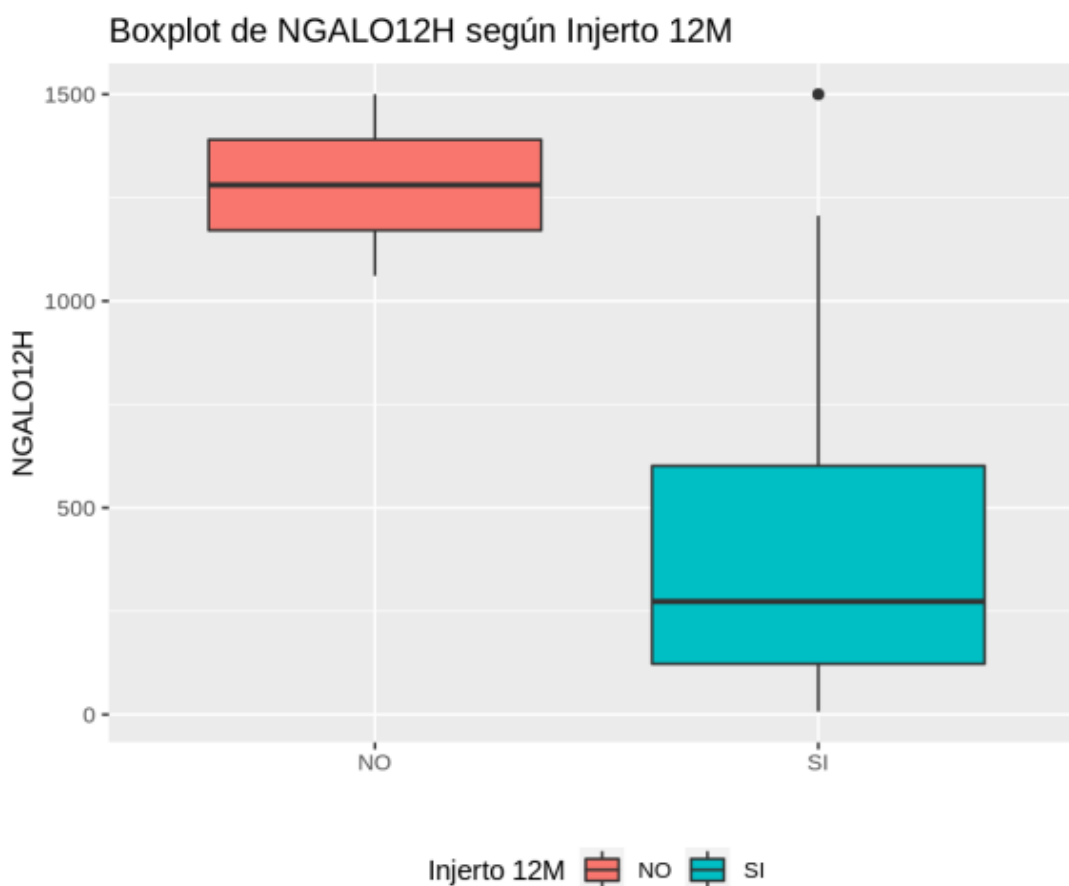


Figura 84. Valores de NGAL determinados a las 12 horas según supervivencia del injerto.

Objetivamos que los 2 pacientes que perdieron el injerto tuvieron valores muy por encima de la media comparado con los que mantuvieron el injerto funcionando a los 12 meses.

11.15.9. NGAL a las 24 horas

Veamos los valores medios de NGAL a las 12 horas según supervivencia del injerto

	INJERTO FUNCIONANTE A 12 MESES	N	Media
NGAL 24h	NO	2	1442.25 (1384.5-1500; DE: 81.67)
(ng/ml)	SI	45	379.32 (10.1-1500; DE: 395.48)

Tabla 125. Valores descriptivos del NGAL a las 24 horas según supervivencia del injerto.

Veamos los resultados de forma gráfica:

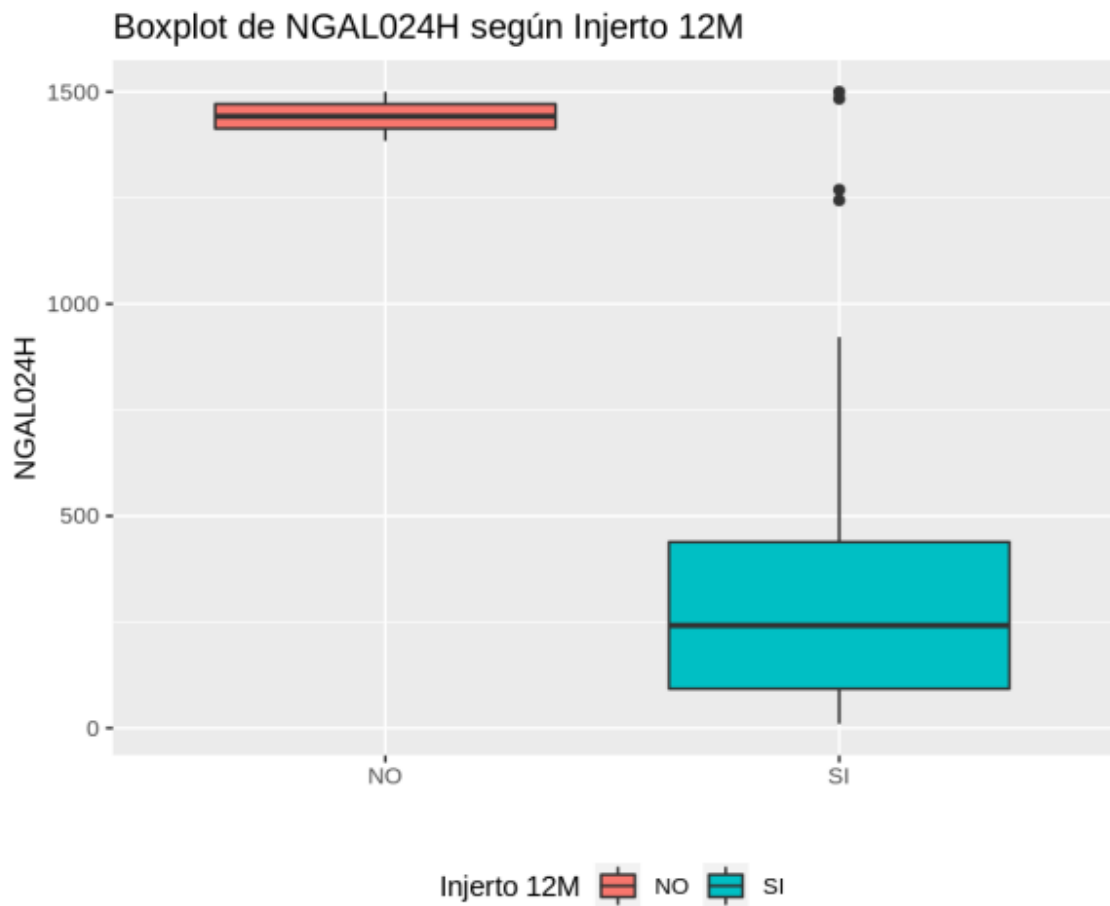


Figura 85. Valores de NGAL determinados a las 24 horas según supervivencia del injerto.

Se observa que los 2 pacientes que perdieron el injerto tuvieron valores de NGAL a las 24 horas muy por encima de la media obtenida en el grupo de pacientes que mantuvieron injerto funcional al año del trasplante.

12. DISCUSIÓN

La ERC es la causante de que, en España, más de 64000 pacientes necesiten para sobrevivir un tratamiento sustitutivo de su función renal. Debido a sus resultados en cuanto a mejora en la calidad de vida, aumento en la supervivencia del paciente e importante ahorro económico comparado con la diálisis, el trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con ERC estadio 5. A pesar de que España es líder mundial en donaciones, no hay suficientes órganos para todos los pacientes que están incluidos en la lista de espera de trasplante renal. Este hecho ha llevado a que se realicen trasplantes renales de donantes con un perfil subóptimo en cuanto a factores de riesgos cardiovasculares o añosos, y se haya incluido de forma habitual la donación en asistolia. Todos estos factores pueden contribuir a la aparición de una complicación inmediata tras el trasplante que es el RFII. A corto plazo, se ha asociado a incremento en el riesgo de sufrir un rechazo agudo, aumento de la estancia y de los costes económicos hospitalarios. Cuando se analiza la evolución de los pacientes que padecieron RFII a largo plazo se ha puesto de manifiesto que la supervivencia del injerto es menor, con un riesgo de pérdida del injerto al año y cinco años mucho más elevado comparado con los pacientes que tuvieron función renal inmediata.

Por todo ello, es de primordial importancia identificar y minimizar en todo lo posible los factores que puedan precipitarlo. Un diagnóstico precoz nos posibilita poner en marcha acciones para tratar de minimizar su magnitud, como adaptar los protocolos de inmunosupresión o implementar el manejo del balance hidroelectrolítico, ya que, hoy en día no hay tratamiento específico para esta complicación. En un futuro, si disponemos de ello, permitiría iniciar el tratamiento en las primeras horas tras el trasplante. La base fisiopatológica del RFII es el daño renal agudo ocasionado por la isquemia-reperfusión. En los últimos años se ha hecho un esfuerzo para identificar a los pacientes con DRA antes de que se manifieste como deterioro de la función renal. Para ello, se han ido identificando una serie de moléculas que aparecen en la orina o en la sangre de los sujetos que la padecen. Estas moléculas se denominan biomarcadores de daño renal. De entre los más estudiados se encuentran el NGAL, y dos proteínas denominadas TIMP-2 e IGFBP-7. De estos tres biomarcadores, en el ámbito del trasplante renal, uno de los más estudiados es el NGAL. Sin embargo, hay escasa literatura en relación con la aplicabilidad del TIMP-2 e IGFBP-7 como biomarcadores predictores del RFII, y, en nuestro conocimiento, solo un trabajo que los compara entre ellos.

Creemos que este trabajo aporta evidencia científica acerca de la utilidad de los biomarcadores en el ámbito del diagnóstico del RFII con los marcadores de paro celular y del NGAL. Hemos seleccionado estos biomarcadores, por dos motivos:

-El primero porque son dos tipos de biomarcadores en los que más evidencia hay de su utilidad en el ámbito del diagnóstico del daño renal agudo.

-Segundo, porque los test que los determinan están comercializados en España, por lo que, si se comprueba su utilidad, sería relativamente sencillo añadir su determinación en la práctica clínica diaria.

Con respecto al tipo de muestra sobre la que se hace el estudio, se ha elegido la orina debido a que el test utilizado para la determinación de los marcadores de paro celular se realiza en orina, y, en el caso del NGAL, porque en los pacientes con ERC, se ha observado que los valores plasmáticos están alterados por la propia insuficiencia renal.

En esta tesis doctoral tenemos como objetivo principal analizar si los valores de los biomarcadores urinarios NGAL, IGFBP-7 y TIMP-2 determinados a diferentes momentos tras el trasplante (4, 12 y 24 horas) pueden predecir qué pacientes van a padecer un RFII, definido como la necesidad de diálisis en los primeros 7 días post-transplante.

Como segundo objetivo tratamos de averiguar si hay una correlación entre los valores de estos biomarcadores y la función renal del injerto a los 3,6 y 12 meses. Para ello se hace un seguimiento de los pacientes que componen la muestra hasta el año.

Comparamos nuestros resultados acerca del poder predictivo de los marcadores de paro celular TIMP-2 e IGFBP-7 con los trabajos descritos en la literatura:

Hay tres trabajos en nuestro conocimiento en los que se estudian los marcadores de paro celular como biomarcadores predictores de RFII.

-Realizamos la comparación de nuestros resultados con los que describe el trabajo de Pianta (212), que se realizó sobre 56 receptores, incluyendo injertos procedentes tanto de donantes en muerte cerebral como en asistolia. Se determinaron los marcadores de paro celular a las 4,8 y 12 horas. Se determinaron por separado cada biomarcador con métodos analíticos diferentes, y luego calcularon el producto sin usar el método Nephrocheck®. Un 39% tuvo RFII. Excluyeron del cálculo del

AUC a los pacientes en anuria, ya que lo consideran un marcador clínico muy específico para el RFII. Por lo tanto, calcularon el AUC sobre una n de 49 pacientes para las 4 horas, y sobre una n de 47 pacientes para las 8 y 12 horas. Sus resultados mostraron un AUC para los biomarcadores determinados a las 4 horas para TIMP-2: 0.73, para IGFBP-7 de 0.71 y para el producto [TIMP-2].[IGFBP-7]: 0.76. El único biomarcador que mejoró su AUC a las 12 horas es el TIMP-2. En nuestro caso, también el biomarcador que mostró una mejor AUC es el TIMP-2. A diferencia del estudio de Pianta, en nuestro trabajo el TIMP-2 no mejora su capacidad predictiva con el paso del tiempo, ya que el valor más elevado del TIMP-2 se obtuvo a las 4 horas.

-Del único estudio del que tengo conocimiento que compara a la vez el NGAL urinario con el TIMP-2 y el IGFBP-7 es el de Yang (213), con una muestra de 72 pacientes, con injertos procedentes de donante cadáver (no especifica si son donantes en asistolia o en muerte cerebral) y un alto porcentaje de injertos de donante de vivo (más del 50%). En ese estudio, tienen RFII (definida como necesidad de diálisis en la primera semana) un 31% de los pacientes. En este estudio se determinan los valores de los biomarcadores inmediatamente tras la reperfusión, y calcularon la curva ROC solo con el producto [TIMP-2].[IGFBP-7] y con el NGAL urinario, con un resultado de un AUC para el producto [TIMP-2].[IGFBP-7] de 0.867 y para NGAL de 0.844. En este trabajo, el producto de los dos marcadores de paro celular obtuvo mejores resultados de capacidad predictiva comparado con el NGAL. Como consideración, decir que en el trabajo de Yang no se utilizó el método Nephrocheck® para calcular la puntuación AKIRisk®, ya que no estaba disponible en Corea del Sur, y se determinaron de forma separada por ELISA cada biomarcador. En nuestro caso, el AUC para la puntuación AKIRisk® también fue superior a la del NGAL a las 4 y 12 horas, pero no a las 24 horas. Sin embargo, no calcularon por separado el AUC de TIMP-2 y de IGFBP-7.

-Si lo comparamos con el trabajo de Bank (214), hay varias diferencias entre los dos trabajos que tener en cuenta. En primer lugar, que su muestra se componía exclusivamente de pacientes receptores de injerto de donación en asistolia. En segundo lugar, que la determinación se realiza a lo largo del primer día del trasplante, los biomarcadores se determinan por ELISA, y por último, que hacen un cálculo con corrección por la osmolaridad urinaria. En el trabajo de Bank el AUC para el TIMP-2 en el primer día fue de 0.89 sin corregir por osmolaridad para el diagnóstico del RFII. Sin embargo, el IGFBP-7 no demostraba buena capacidad predictiva (AUC de 0.63 en el primer día). De nuevo, el TIMP-2 aparece como un buen biomarcador para el RFII en el periodo postoperatorio precoz, en consonancia con los resultados de nuestro trabajo.

Comparativa con los trabajos previos realizados con NGAL urinario

Con respecto al NGAL urinario hay más estudios sobre su valor predictivo del RFII, pero con resultados dispares, probablemente en relación con la procedencia del injerto (donante en asistolia, en muerte encefálica o de vivo) y al tamaño muestral, también por la definición de RFII en algunos trabajos. Nuestros resultados estarían en consonancia con los obtenidos por Hollmen (205) en cuanto a que su grupo obtuvo un AUC para el NGAL urinario de 0.748 en el primer día post-trasplante, o con los de Kanter (196), aunque hay que tener en cuenta que éste realizó los cálculos sobre una muestra de solo 38 pacientes. El trabajo más comparable sería con el de Fonseca (200), que tiene un tamaño muestral de 40 pacientes, y obtuvo un AUC para el NGAL urinario determinado entre las 3-6 horas de 0.77. Otros autores han obtenido muchos mejores resultados para el AUC del NGAL urinario, aunque lo que destaca es que los puntos de corte muy heterogéneos, siendo desde menos de 200 ng/ml en el primer día (Kanter) hasta los resultados de Parikh (190) en el día 0 un AUC de 0.90, con un punto de corte de NGAL urinario en 1000 ng/mg de Cr.

Se adjunta una tabla en la que se compara las similitudes-diferencias con nuestro trabajo y el resto descrito en la literatura en nuestro conocimiento.

AUTOR	SEMEJANZAS	DIFERENCIAS	LIMITACIONES
Rahimzadeh (197)	Unicéntrico Prospectivo Seguimiento a un año.	NGAL en suero y orina día 1, 3 y 7	Tamaño muestral limitado n=27 Solo población pediátrica. Solo donantes de vivo. No hubo pacientes con RFII
Kanter (196)	Unicéntrico Prospectivo	Determinaciones en los días 1, 3, 6, and 10 post-transplante.	Tamaño muestral limitado n=38 Donantes cadáver, no especifica si asistolia.
Lacquatini (193)	Unicéntrico Prospectivo	NGAL en suero y en orina, 1 medición en el día 1	N=40, Donante vivo y cadáver.
Fonseca (200)	Unicéntrico Prospectivo Donante cadáver y vivo Definición de RFII Análisis multivariante Seguimiento a 1 año.	Determinaciones: 3 to 6 h; 8 to 12 h; 2º, 4º y 7º día. 1 solo biomarcador	N= 40, obtienen muestra de NGAL: -30 pacientes en día 0. -35 pacientes día 1, 2 y 7 día -36 en el 4º
Parikh (190)	Unicéntrico Prospectivo Multimarcador	No hay donantes en asistolia Corrigen NGAL por mg/Cr Primer día post-trasplante.	Muestra de 53 pacientes Adultos y pediátricos. No hay datos de pacientes anúricos o sin

	Donante vivo y cadáver	2 biomarcadores	muestra.
Qurashi (198)	Unicéntrico Prospectivo	2 medidas de NGAL urinario (en líquido de perfusión y a las 6 horas) Un solo biomarcador No calcula curva ROC	N=67, pero muestras de NGAL urinario a las 6 h en 58 pacientes, pero no datos de pacientes anúricos o sin muestra. Donante vivo (61%) y cadáver, pero no especifica si asistolia. No análisis multivariante para explicar RFII No calcula la curva ROC
Choi (199)	Unicéntrico Prospectivo Donante vivo y cadáver Definición RFII Seguimiento a 1 año	Determinaciones en el día 0,2 y 6 2 biomarcadores	N=69
Pajek (175)	Unicéntrico Prospectivo	4, 10, 24 y 48 h Solo donantes cadáver (no especifica si asistolia)	N= 74, análisis sobre 71 RFII diálisis.
Nieto-Ríos (194)	Unicéntrico Prospectivo	N:79 Momento temporal: 1, 12, 24 y 48 horas 1 solo biomarcador	N=79 pacientes, se excluyeron del análisis a los pacientes en anuria las primeras 6 horas. Donante cadáver población receptor >12 años. No hay DCE. Definición de RFII (combina diálisis y Cr)
Hall (189)	Prospectivo Definición de RFII	Multicéntrico Donantes cadáver solo Momento temporal: 0, 6, 12, 18h, 1º y 2º día.	N=91 No datos acerca de pacientes anúricos o sin muestra. No seguimiento a largo plazo. Hace regresión logística
Buemi (202)	Unicéntrico Prospectivo Donante vivo y cadáver Análisis multivariante	NGAL en plasma y orina en donante y receptor. Determinaciones a las 6, 24 y 48 horas Definición de RFII (Cr y FG)	N=97
Hollmen (191)	Unicéntrico- Prospectivo	NGAL urinario pre, 1º, 2º, 3º, 7º, 4º días post-trasplante	N=176, análisis en el día 1 sobre 134 pacientes.

	Seguimiento medio-largo plazo	Solo donantes cadáver	Análisis multivariante.
	Análisis multivariante	Definición de RFII	
Cui (192)	Unicéntrico	4, 12, 24, 48, and 72 horas	N=123 pacientes
	Prospectivo	Solo donantes cadáver	2 biomarcadores
		Combina biomarcadores con Cr plasma	No datos pacientes anuria. Definición de RFII (combina Cr y diálisis) No hace análisis multivariante
Maier (201)	Unicéntrico	Excluyen a retrasplantes	N=170, en día 1 muestras de 164 pacientes
	Prospectivo	NGAL en Suero y orina	
	Definición RFII	Determinaciones en día 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	
		Seguimiento a 5 años	

Tabla 126. Comparativa de los trabajos en los que se investiga el NGALu como predictor de RFII

Fortalezas de nuestro trabajo:

-Es un trabajo en el que se ha estudiado simultáneamente a 3 de los biomarcadores con los que hay más trabajos publicados acerca de su utilidad como predictor de daño renal agudo. Hasta la fecha, solo se ha encontrado en nuestro conocimiento 1 trabajo que los compare a la vez sobre la misma muestra para analizar su uso como predictor de RFII tras el trasplante renal, con una sola determinación inmediatamente tras la reperusión, y sin analizar de forma separada cada uno de los 3. En nuestro trabajo, se hacen mediciones seriadas a las 4, 12 y 24 horas, y se analiza por separado el TIMP-2, IGFBP-7 y el NGAL, además de la combinación de 2 de ellos con la puntuación AKIrisk.

-Se ha completado un periodo de seguimiento de los pacientes hasta un año, lo que aporta perspectiva acerca de la evolución de la función del injerto y de su supervivencia.

Debilidades:

-Este es un trabajo en un único centro trasplantador con un tamaño muestral modesto. Nuestra muestra se compone de 60 pacientes. Si los comparamos con la literatura, nos encontramos que de los 14 trabajos en los que se ha estudiado el NGAL en orina como biomarcador de RFII, solo 3

tenían más de 100 pacientes y 5 trabajos publicados tenían una muestra de menos de 60 pacientes, siendo el tamaño muestral más pequeño de 27 pacientes.

-De los 3 trabajos encontrados sobre los marcadores de paro celular IGFBP-7 y TIMP-2 urinarios, uno tiene una n de 74, otro de 72 y 1 de 56, pero en este último trabajo también se calculan las AUC sobre 47-49 pacientes. Por tanto, es una población muestral modesta, pero entra dentro de lo publicado anteriormente para analizar el RFII. Por otro lado, si analizamos el tamaño de los estudios en los que se analiza la correlación entre los niveles de biomarcadores y la función renal a medio plazo, se encuentra en torno a los 40 pacientes.

-La principal debilidad del trabajo es que no se ha podido obtener muestras en todas las secuencias temporales en todos los pacientes. El diseño del estudio es muy metódico, con determinaciones precisas a las 4, 12 y 24 horas, y el análisis de los biomarcadores se realiza sobre una población de entre 42-45 pacientes. La anuria del paciente en ese momento obviamente no se puede cambiar, (la diuresis es horaria, se vacía el medidor para que no se recoja la orina que no corresponda con el momento exacto de la determinación), aunque también hay que decir que ha habido algún paciente al que, no se ha extraído la muestra por haber pasado el tiempo previsto para la determinación o por extravío puntual de alguna de ellas. Estas dificultades, sobre todo con la anuria tras el implante se ha visto también reflejada en el trabajo de Pianta, y también las describe Hollmen en su trabajo sobre NGAL urinario de 2010, en el que sobre 176 receptores en el día 1 solo pudo obtener muestra de 134. Qurashi hace su trabajo sobre una n=67, pero muestras de NGAL urinario a las 6 h en 58 pacientes. Pianta, en su trabajo sobre los marcadores de paro celular, de una muestra inicial de 56 pacientes calculó el AUC sobre una n de 49 pacientes para las 4 horas, y sobre una n de 47 pacientes para las 8 y 12 horas. Por último, Fonseca, con un tamaño muestral de 40 pacientes obtiene muestra de NGAL de 30 pacientes en día 0, 35 pacientes día 1, 2 y 7 días y de 36 en el 4º día.

Por tanto, observamos que suele haber esa limitación en otros trabajos previos publicados.

¿Por qué el TIMP-2 es el biomarcador que obtiene mejores resultados como predictor de RFII?

Los hallazgos de nuestro trabajo ponen de manifiesto que, a pesar de que tanto el NGAL, el IGFBP-7 y el TIMP-2 son marcadores de DRA, su poder predictivo difiere, siendo llamativo el hallazgo de que el IGFBP-7 no obtiene un buen poder predictivo pese a que la determinación conjunta con el

TIMP-2 por medio de su producto mediante la puntuación AKIrisk, obtenida a través del método comercial Neprocheck® se ha validado como de utilidad para predecir el desarrollo de DRA en otros escenarios, como, p.e. en la sepsis.

Este hecho nos debe hacer reflexionar acerca de los mecanismos fisiopatológicos implicados en los diferentes tipos de DRA. El resultado final de una lesión renal es la pérdida de función renal, pero los mecanismos por los que se llega a este desenlace son diferentes, y su diana principal, también.

El NGAL es una proteína cuya síntesis deriva de un gen de respuesta rápida, con una síntesis muy repartida por varios órganos y sistemas, y cuya expresión se incrementa en respuesta a varios tipos de DRA como, por ejemplo, en el contexto de sepsis por su papel bactericida derivado de la capacidad de retirar los sideróforos que la bacteria tiene para suministrarse de hierro, por lo que su determinación, aunque refleja bien el estado de riesgo de DRA, no sería muy específico del mecanismo que lo produce.

En el DRA inducido por la isquemia-reperfusión las partes anatómicas más afectadas serían las que ya de por sí son más sensibles a la isquemia, como la médula. Se sabe por estudios experimentales que el IGBP-7 se expresa en el túbulo proximal casi exclusivamente, y el TIMP-2 en el túbulo distal (216). Esta diferente localización de los biomarcadores podría ser la responsable de que, en diferentes mecanismos de DRA sea más útil un biomarcador u otro. Así, el IGFBP-7 se postula como un biomarcador más útil en el DRA que aparece post-quirúrgico o en la afectación renal secundario a un Mieloma Múltiple (217), en el que se vería más afectado el túbulo proximal y el TIMP-2 en el RFII, ya que al afectar el fenómeno de isquemia-reperfusión de forma más intensa al túbulo distal sería un biomarcador más útil en este contexto.

Aportaciones que puede hacer nuestro trabajo en el ámbito del trasplante renal:

El RFII es una complicación que ha ido incrementándose con el paso del tiempo. Esto ha hecho que se intenten desarrollar estrategias para minimizarla debido a sus deletéreas consecuencias tanto a corto como a largo plazo en la supervivencia del injerto. Uno de los avances que se pueden hacer en este sentido es su diagnóstico precoz de forma fiable, que permita dar el salto cualitativo de la estimación previa al trasplante que ya se realiza en base, sobre todo, a las características del donante, al diagnóstico en el momento tras la implantación del injerto, con un método analítico sencillo de realizar técnicamente, que se determina con una muestra de orina, comercializado en España y con un resultado que se obtendría en un periodo de tiempo menor a una hora. Ese resultado podría, en nuestra opinión, guiar el manejo del paciente, tanto en el protocolo de inmunosu-

presión, propiciando que se retrasara la introducción del anticalcineurínico o se adaptase el resto de inmunosupresión y que se optase por un manejo menos agresivo en la hidratación intravenosa del paciente, habida cuenta que el principal motivo que condujo a la realización de la hemodiálisis fue la sobrecarga hidrosalina. Se precisarían de ensayos clínicos en los que se comparase la evolución de los pacientes según manejo guiado por los niveles de TIMP-2 versus manejo estándar para comprobar su utilidad en este tema.

13. CONCLUSIONES

Con respecto a nuestras hipótesis de trabajo, podemos concluir:

1. En los pacientes trasplantados renales, la concentración urinaria de TIMP-2 evaluada en el postoperatorio del trasplante renal permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII, con una capacidad predictiva máxima a las 4 horas, con un AUC de 0.815, con un punto de corte combinado de máxima sensibilidad y especificidad de TIMP-2: 10.7 ng/ml, con una sensibilidad de 63.6% y de especificidad de 93.3% para discriminar a los pacientes que van a sufrir RFII, por lo que es un marcador con poder predictivo bueno.
2. En los pacientes trasplantados renales, la concentración urinaria de IGFBP-7 evaluada en el postoperatorio no permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII.
3. En los pacientes trasplantados renales, la concentración urinaria de NGAL permite la identificación precoz de los pacientes que van a desarrollar RFII, con una capacidad predictiva regular, con un AUC máximo a las 24 horas de 0.731.
4. La combinación del producto de las concentraciones urinarias de los biomarcadores [TIMP-2]x[IGFBP-7] no mejora el resultado de la concentración urinaria de TIMP-2 determinado de forma aislada.
5. La concentración urinaria de TIMP-2 a las 24 horas se correlaciona con significación estadísticamente significativa débilmente de forma negativa con los valores de FGe a los 6 meses.

14. BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) 3: 1-150
2. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009. Dic. 5732. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20038967.
3. Informe de Diálisis y Trasplante 2020. Registros Autonómicos-de Enfermos Renales-ONT. Registro Español de Enfermos Renales (REER). Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20REER%202020%20PRELIMINAR.pdf>, consultado el 11 de Diciembre de 2021.
4. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Alvarez-Ude F, Díaz-Corte C, Naves M, Navascúes RA, Ureña A, Alvarez-Grande J. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant*. 2000 Jun;14(3):199-207. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140304.x. PMID: 10831077.
5. Costa-Requena G, Cantarell MC, Moreso F, Parramon G, Seron D. Health related quality of life in renal transplantation: 2 years of longitudinal follow-up. *Med Clin (Barc)*. 2017 Aug 10;149(3):114-118. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.032. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28427723.
6. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method. *Nefrologia*. 2014;34(4):458-68. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12501. PMID: 25036059.
7. Organización Nacional de Trasplantes, ONT. Memoria de actividad de donación 2020 [consultado 11 de Diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20RENAL%20ESPA%20C3%91A%202020.pdf>
8. Organización Nacional de Trasplante, ONT. Memoria actividad donación y trasplante renal. España 2020, [consultado el 29 de diciembre de 2021] Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20RENAL%20ESPA%20C3%91A%202020.pdf>

9. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114-25. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x. PMID: 12694055.
10. Documento de consenso nacional sobre donación en asistolia, año 2012, disponible en <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPAÑA.%20SITUACIÓN%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>
11. Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2009;88(4):542-52.
12. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation*. 2009 Apr 27;87(8):1201-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31819ec3a6. PMID: 19384167.
13. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SR, Tullius SG. The combined risk of donor quality and recipient age: higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation*. 2014 Nov 27;98(10):1069-76. doi: 10.1097/TP.000000000000181. PMID: 24918617; PMCID: PMC4455544.
14. Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, Rondeau E, Cohen S, Lang P, Grimbert P. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):546-52. doi: 10.1038/sj.ki.5000102. PMID: 16407884.
15. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):589-597. doi: 10.1681/ASN.V123589. PMID: 11181808.
16. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015 May;99(5):991-6. doi: 10.1097/TP.0000000000000474. PMID: 25340611.
17. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J; Catalan Renal Registry Committee. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From De-

ceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant*. 2016 Sep;16(9):2724-33. doi: 10.1111/ajt.13800. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27004984.

18. Portolés JM, Pérez-Sáez MJ, López-Sánchez P, Lafuente-Covarrubias O, Juega J, Hernández D, Espí J, Navarro MD, Mazuecos MA, Rodríguez-Ferrero ML, Maruri-Kareaga N, Moreso F, Melilli E, de Souza E, Ruiz JC, Llamas F, Gutiérrez-Dalmau A, Guirado L, Martín-Moreno P, Pérez Flores I, Fernández-García A, Jiménez C, Gavela E, Ramos A, Pascual J; en representación del grupo GEODAS. Kidney transplant from controlled donors following circulatory death: Results from the GEODAS-3 multicentre study. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019 Mar-Apr;39(2):151-159. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.07.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30497696.

19. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, D'Alessandro AM, Odorico S, Kaufman DB, Fernandez LA. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant*. 2018 Mar;32(3):e13190. doi: 10.1111/ctr.13190. PMID: 29314286; PMCID: PMC6455919.

20. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015 Oct;88(4):851-8. doi: 10.1038/ki.2015.190. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26108067.

21. Matas AJ, Gillingham KJ, Elick BA, Dunn DL, Gruessner RW, Payne WD, Sutherland DE, Najarian JS. Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants. *Clin Transplant*. 1997 Aug;11(4):259-64. PMID: 9267712.

22. Saidi RF, Elias N, Kawai T, Hertl M, Farrell ML, Goes N, Wong W, Hartono C, Fishman JA, Kotton CN, Tolloff-Rubin N, Delmonico FL, Cosimi AB, Ko DS. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2769-74. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01993.x. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17927805.

23. Buchanan PM, Schnitzler MA, Axelrod D, Salvalaggio PR, Lentine KL. The clinical and financial burden of early dialysis after deceased donor kidney transplantation. *J Nephrol Ther*. 2012;2012(Suppl 4):001. doi: 10.4172/2161-0959.s4-001. Epub 2011 Nov 2. PMID: 32913667; PMCID: PMC7480936.

24. Kim DW, Tsapepas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A, Wang W, Mayne TJ, Mohan S. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Trans-*

plant. 2020 Oct;34(10):e14022. doi: 10.1111/ctr.14022. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32573812; PMCID: PMC8415124.

25. Tugmen C, Sert I, Kebabci E, Murat Dogan S, Tanrisev M, Alparslan C, Kilicaslan Ayna T, Olmez M, Karaca C. Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Early Graft Function. *Prog Transplant*. 2016 Jun;26(2):172-7. doi: 10.1177/1526924816640978. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27207406.

26. Lebranchu Y, Halimi JM, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Oppenheimer F, Pohanka E, Salvadori M, Soergel M, Tufveson G; MOST International Study Group. Delayed graft function: risk factors, consequences and parameters affecting outcome-results from MOST, A Multinational Observational Study. *Transplant Proc*. 2005 Jan-Feb;37(1):345-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.12.297. PMID: 15808638.

27. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):1039-47. doi: 10.1093/ndt/gfn667. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19103734.

28. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, Kim SJ. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;21(1):153-61. doi: 10.1681/ASN.2009040412. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875806; PMCID: PMC2799285.

29. Narayanan R, Cardella CJ, Cattran DC, Cole EH, Tinckam KJ, Schiff J, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of death with graft function in living donor kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov;56(5):961-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.024. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20870331.

30. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, Soomro N, Jaques BC, Manas DM, Talbot D. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: A single-center experience. *Transplantation*. 2002 Sep 15;74(5):664-9. doi: 10.1097/00007890-200209150-00013. PMID: 12352883.

31. Doshi MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):122-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01587.x. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17061982.

32. Liu Y, Liu H, Shen Y, Chen Y, Cheng Y. Delayed Initiation of Tacrolimus Is Safe and Effective in Renal Transplant Recipients With Delayed and Slow Graft Function. *Transplant*

Proc. 2018 Oct;50(8):2368-2370. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.101. Epub 2018 Mar 20. PMID: 30316359.

33. Butler T, Hayde N. Impact of Induction Therapy on Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation in Mated Kidneys. *Transplant Proc.* 2017 Oct;49(8):1739-1742. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.032. PMID: 28923618.

34. Guirado L. Does Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobuline®) Have a Role in Avoiding Delayed Graft Function in the Modern Era of Kidney Transplantation? *J Transplant.* 2018 Jul 12;2018:4524837. doi: 10.1155/2018/4524837. PMID: 30112193; PMCID: PMC6077603.

35. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71. doi: 10.1093/ndt/gft218. PMID: 24026881.

36. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, Zhu X, Guo Z, He X. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(3):e56368. doi: 10.1371/journal.pone.0056368. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23536758; PMCID: PMC3594243.

37. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron.* 2018;140(2):94-98. doi: 10.1159/000491558. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30007955; PMCID: PMC6165700.

38. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2279-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21929642; PMCID: PMC3280444.

39. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant.* 2016 Oct;30(10):1198-1208. doi: 10.1111/ctr.12832. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27543840.

40. Powell JT, Tsapepas DS, Martin ST, Hardy MA, Ratner LE. Managing renal transplant ischemia reperfusion injury: novel therapies in the pipeline. *Clin Transplant.* 2013 Jul-Aug;27(4):484-91. doi: 10.1111/ctr.12121. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23614480.

41. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):251-8. doi: 10.1038/ki.2014.18. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24522494.

- 42.** Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57(3):466-75. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.054. Epub 2011 Jan 22. PMID: 21257243.
- 43.** Caballero F. y Matesanz R. Manual de Donación y Trasplante de Órganos Humanos. Disponible en <http://www.ont.es/publicaciones/Paginas/Publicaciones.aspx>
- 44.** Guía S.E.N.-ONT sobre Trasplante Renal de donante vivo. *Nefrologia* 2010;30(Suppl 2):3-13
- 45.** Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, Roberts JP, Wynn JJ, Metzger RA, Freeman RB, Port FK, Merion RM, Love RB, Busuttil RW, Delmonico FL. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant.* 2002 Sep;2(8):701-11. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x. PMID: 12243491.
- 46.** Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009 Jul 27;88(2):231-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b. PMID: 19623019.
- 47.** Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, Wang X, Shteyn E, Cherikh W, Stewart D, Samana CJ, Chung A, Hart A, Kasiske BL. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Aug;25(8):1842-8. doi: 10.1681/ASN.2013070784. Epub 2014 May 15. PMID: 24833128; PMCID: PMC4116061.
- 48.** Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, Gracia-Guindo MC, Borrego-Utiel F, Cabello-Díaz M, Bedoya-Pérez R, Alonso-Gil M, Salgueira-Lazo M, Roa-Romero LM. Does the Kidney Donor Profile Index (KDPI) predict graft and patient survival in a Spanish population? *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Nov-Dec;38(6):587-595. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.06.009. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30243494.
- 49.** Pascual J, Pérez-Sáez MJ. Kidney Donor Profile Index: Can it be extrapolated to our environment? *Nefrologia.* 2016 Sep-Oct;36(5):465-468. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.005. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27550146

- 50.** Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sep;23(9):2995-3003. doi: 10.1093/ndt/gfn158. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18408075; PMCID: PMC2727302.
- 51.** Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1303-11. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60827-6. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20727576.
- 52.** Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997 Apr 15;63(7):968-74. doi: 10.1097/00007890-199704150-00011. PMID: 9112349.
- 53.** Nicholson ML, Wheatley TJ, Horsburgh T, Edwards CM, Veitch PS, Bell PR. The relative influence of delayed graft function and acute rejection on renal transplant survival. *Transpl Int*. 1996;9(4):415-9. doi: 10.1007/BF00335705. PMID: 8819280.
- 54.** Koning OH, van Bockel JH, van der Woude FJ, Persijn GG, Hermans J, Ploeg RJ. Risk factors for delayed graft function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. European Multicenter Study Group on Organ Preservation. *Transplant Proc*. 1995 Feb;27(1):752-3. PMID: 7879171.
- 55.** Freedland SJ, Mishkin F, Shoskes DA. Effective renal plasma flow calculated from a single blood sample following Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine renal scan can predict delayed graft function in renal transplantation. *Tech Urol*. 2001 Dec;7(4):281-4. PMID: 11763488.
- 56.** Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):859-66. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00235.x. PMID: 10916111.
- 57.** Zeraati AA, Naghibi M, Kianoush S, Ashraf H. Impact of slow and delayed graft function on kidney graft survival between various subgroups among renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2009 Sep;41(7):2777-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.038. Erratum in: *Transplant Proc*. 2011 Oct;43(8):3149. Kianoosh, S [corrected to Kianoush, S]. PMID: 19765433.
- 58.** Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. Impact of acute rejection and early allograft function on renal

allograft survival. *Transplantation*. 1997 Jun 15;63(11):1611-5. doi: 10.1097/00007890-199706150-00013. PMID: 9197355.

59. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Palomar R, Cortoruelo JG, Zubimendi JA, Martín de Francisco AL, Arias M. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant*. 2004 Jul;4(7):1163-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00488.x. PMID: 15196076.

60. Barry JM, Shively N, Hubert B, Hefty T, Norman DJ, Bennett WM. Significance of delayed graft function in cyclosporine-treated recipients of cadaver kidney transplants. *Transplantation*. 1988 Feb;45(2):346-8. doi: 10.1097/00007890-198802000-00020. PMID: 3278427.

61. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O, Lavayssiere L, Ribes D, Esposito L, Filola G, Durand D, Rostaing L. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(7):903-9. doi: 10.1097/01.tp.0000173791.42893.08. PMID: 16249737.

62. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*. 2013 Nov 27;96(10):885-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a19348. PMID: 24056620.

63. Beneyto I, Alonso-Melgar A, Cofán F, Errasti P, Fijo J, Gutiérrez-Dalmau A, Jimeno L, López-Oliva M, Manonelles A, Pérez-Sáez MJ, Polanco N, román E, Romero R, Sánchez Hernández R, Serra N. Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo. *Nefrología Sup Ext* 2015;6(2): 68-73

64. Pérez Tamajón L. Nefrología al día. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. (Consulta el 20-3-2022). Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/140>

65. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov;14(11):2967-74. doi: 10.1097/01.asn.0000093254.31868.85. PMID: 14569108.

66. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Oct;10(10):2279-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x. PMID: 20883559.

- 67.** Ding CG, Tai QH, Han F, Li Y, Tian XH, Tian PX, Ding XM, Pan XM, Zheng J, Xiang HL, Xue WJ. Predictive Score Model for Delayed Graft Function Based on Easily Available Variables before Kidney Donation after Cardiac Death. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Oct 20;130(20):2429-2434. doi: 10.4103/0366-6999.216409. PMID: 29052563; PMCID: PMC5684627.
- 68.** Jeldres C, Cardinal H, Duclos A, Shariat SF, Suardi N, Capitanio U, Hébert MJ, Karakiewicz PI. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J*. 2009 Oct;3(5):377-82. doi: 10.5489/cuaj.1147. PMID: 19829730; PMCID: PMC2758516.
- 69.** Chapal M, Le Borgne F, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Soullillou JP, Launay K, Daguin P, Offredo L, Giral M, Foucher Y. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1130-9. doi: 10.1038/ki.2014.188. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24897036.
- 70.** Menger MD, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol*. 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1892-900. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1892. PMID: 1481913.
- 71.** Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*. 1993;14(3):165-75. doi: 10.1002/micr.1920140307. PMID: 8479314.
- 72.** Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1134-40. doi: 10.1093/ndt/gft488. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24335382.
- 73.** Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Brain death induced renal injury. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Apr;16(2):151-6. doi: 10.1097/MOT.0b013e328344a5dc. PMID: 21415817.
- 74.** Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;298:229-317. doi: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7. PMID: 22878108; PMCID: PMC3904795.
- 75.** Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, Candi E, Carmona-Gutierrez D,

Cecconi F, Chan FK, Chandel NS, Cheng EH, Chipuk JE, Cidlowski JA, Ciechanover A, Cohen GM, Conrad M, Cubillos-Ruiz JR, Czabotar PE, D'Angiolella V, Dawson TM, Dawson VL, De Laurenzi V, De Maria R, Debatin KM, DeBerardinis RJ, Deshmukh M, Di Daniele N, Di Virgilio F, Dixit VM, Dixon SJ, Duckett CS, Dynlacht BD, El-Deiry WS, Elrod JW, Fimia GM, Fulda S, García-Sáez AJ, Garg AD, Garrido C, Gavathiotis E, Golstein P, Gottlieb E, Green DR, Greene LA, Gronemeyer H, Gross A, Hajnoczky G, Hardwick JM, Harris IS, Hengartner MO, Hetz C, Ichijo H, Jäättelä M, Joseph B, Jost PJ, Juin PP, Kaiser WJ, Karin M, Kaufmann T, Kepp O, Kimchi A, Kitsis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, López-Otín C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malorni W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema JP, Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkenin JD, Moll UM, Muñoz-Pinedo C, Nagata S, Nuñez G, Oberst A, Oren M, Overholtzer M, Pagano M, Panaretakis T, Pasparakis M, Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S, Peter ME, Piacentini M, Pinton P, Prehn JHM, Puthalakath H, Rabinovich GA, Rehm M, Rizzuto R, Rodrigues CMP, Rubinsztein DC, Rudel T, Ryan KM, Sayan E, Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell BR, Strasser A, Szabadkai G, Tait SWG, Tang D, Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden MG, Villunger A, Virgin HW, Vousden KH, Vucic D, Wagner EF, Walczak H, Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z, Zhivotovsky B, Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29362479; PMCID: PMC5864239.

76. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Cell Death Patterns Due to Warm Ischemia or Reperfusion in Renal Tubular Epithelial Cells Originating from Human, Mouse, or the Native Hibernator Hamster. *Biology (Basel).* 2018 Nov 15;7(4):48. doi: 10.3390/biology7040048. PMID: 30445750; PMCID: PMC6316155.

77. Mulay SR, Kumar SV, Lech M, Desai J, Anders HJ. How Kidney Cell Death Induces Renal Necroinflammation. *Semin Nephrol.* 2016 May;36(3):162-73. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.03.004. PMID: 27339382.

78. Sarhan M, von Mässenhausen A, Hugo C, Oberbauer R, Linkermann A. Immunological consequences of kidney cell death. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 25;9(2):114. doi: 10.1038/s41419-017-0057-9. PMID: 29371597; PMCID: PMC5833784.

- 79.** Mulay SR, Linkermann A, Anders HJ. Necroinflammation in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan;27(1):27-39. doi: 10.1681/ASN.2015040405. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26334031; PMCID: PMC4696588.
- 80.** Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4210-21. doi: 10.1172/JCI45161. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22045571; PMCID: PMC3204829.
- 81.** Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000 Jul;9(4):427-34. doi: 10.1097/00041552-200007000-00015. PMID: 10926180.
- 82.** Molitoris BA, Marrs J. The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med.* 1999 May;106(5):583-92. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00061-3. PMID: 10335732.
- 83.** Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010 May;11(5):373-84. doi: 10.1038/ni.1863. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20404851.
- 84.** Assadiasl S, Mousavi MJ, Amirzargar A. Toll-Like Receptor 4 in Renal Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2018 Jun;16(3):245-252. PMID: 29809117.
- 85.** Zhao H, Perez JS, Lu K, George AJ, Ma D. Role of Toll-like receptor-4 in renal graft ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Apr 15;306(8):F801-11. doi: 10.1152/ajprenal.00469.2013. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24523386; PMCID: PMC3989634.
- 86.** Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015 May 26;6:257. doi: 10.3389/fimmu.2015.00257. PMID: 26074922; PMCID: PMC4443744.
- 87.** Montero RM, Sacks SH, Smith RA. Complement-here, there and everywhere, but what about the transplanted organ? *Semin Immunol.* 2016 Jun;28(3):250-9. doi: 10.1016/j.smim.2016.04.007. Epub 2016 May 11. PMID: 27179705.
- 88.** Poppelaars F, Seelen MA. Complement-mediated inflammation and injury in brain dead organ donors. *Mol Immunol.* 2017 Apr;84:77-83. doi: 10.1016/j.molimm.2016.11.004. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27989433.
- 89.** Damman J, Schuurs TA, Ploeg RJ, Seelen MA. Complement and renal transplantation: from donor to recipient. *Transplantation.* 2008 Apr 15;85(7):923-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181683cf5. PMID: 18408568.

- 90.** van Werkhoven MB, Damman J, van Dijk MCRF, Daha MR, de Jong IJ, Leliveld A, Krikke C, Leuvenink HG, van Goor H, van Son WJ, Olinga P, Hillebrands JL, Seelen MAJ. Complement mediated renal inflammation induced by donor brain death: role of renal C5a-C5aR interaction. *Am J Transplant.* 2013 Apr;13(4):875-882. doi: 10.1111/ajt.12130. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23398742.
- 91.** López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039. PMID: 23746838; PMCID: PMC3836174.
- 92.** Tullius SG, Rabb H. Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1920-1929. doi: 10.1056/NEJMra1507080. PMID: 29768153.
- 93.** Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet.* 2017 Feb 25;389(10071):779-781. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30543-3. PMID: 28248160; PMCID: PMC5460771.
- 94.** Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872. Epub 2004 May 24. PMID: 15312219; PMCID: PMC522841.
- 95.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2,
- 96.** Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713. PMID: 17331245; PMCID: PMC2206446.
- 97.** Belayev LY, Palevsky PM. The link between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Mar;23(2):149-54. doi: 10.1097/01.mnh.0000441051.36783.f3. PMID: 24384553; PMCID: PMC4179244.
- 98.** Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 May;22(3):351-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe5c5. PMID: 23508059.

- 99.** Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-308. doi: 10.1159/000469669. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28441651.
- 100.** Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jul;29(7):1301-11. doi: 10.1093/ndt/gft510. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24385545; PMCID: PMC4081632.
- 101.** Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif*. 2009;28(3):165-74. doi: 10.1159/000227785. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19590184.
- 102.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425-32. PMID: 7683678.
- 103.** Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996 Aug 15;318 (Pt 1)(Pt 1):1-14. doi: 10.1042/bj3180001. PMID: 8761444; PMCID: PMC1217580.
- 104.** Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002 Nov;10(5):1033-43. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00708-6. PMID: 12453412.
- 105.** Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals*. 2006 Apr;19(2):211-5. doi: 10.1007/s10534-005-3251-7. PMID: 16718606.
- 106.** Bao GH, Ho CT, Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *RSC Adv*. 2015;5(126):104363-104374. doi: 10.1039/C5RA18736B. Epub 2015 Dec 3. PMID: 27617081; PMCID: PMC5014392.
- 107.** Bao G, Clifton M, Hoette TM, Mori K, Deng SX, Qiu A, Viltard M, Williams D, Paragas N, Leete T, Kulkarni R, Li X, Lee B, Kalandadze A, Ratner AJ, Pizarro JC, Schmidt-Ott KM, Landry DW, Raymond KN, Strong RK, Barasch J. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol*. 2010 Aug;6(8):602-9. doi: 10.1038/nchembio.402. Epub 2010 Jun 27. PMID: 20581821; PMCID: PMC2907470.
- 108.** Le Cabec V, Calafat J, Borregaard N. Sorting of the specific granule protein, NGAL, during granulocytic maturation of HL-60 cells. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2113-21. PMID: 9058734.

- 109.** Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1826(1):129-69. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.008. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22513004; PMCID: PMC3362670.
- 110.** Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J*. 1999 Jul;31(7):433-41. doi: 10.1023/a:1003708808934. PMID: 10475571.
- 111.** Bauvois B, Susin SA. Revisiting Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner? *Cancers (Basel)*. 2018 Sep 18;10(9):336. doi: 10.3390/cancers10090336. PMID: 30231474; PMCID: PMC6162539.
- 112.** Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2229-35. doi: 10.2215/CJN.00980110. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829422; PMCID: PMC2994084.
- 113.** Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas TL, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1451-8. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.06.014. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22728330; PMCID: PMC3664277.
- 114.** Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem*. 1995 Sep 22;270(38):22565-70. doi: 10.1074/jbc.270.38.22565. PMID: 7545679.
- 115.** Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, Yan ZQ. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol*. 2006 Dec;169(6):2245-53. doi: 10.2353/ajpath.2006.050706. PMID: 17148685; PMCID: PMC1762469.
- 116.** Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol*. 2003 Dec 15;171(12):6630-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.12.6630. PMID: 14662866.
- 117.** Zhao P, Elks CM, Stephens JM. The induction of lipocalin-2 protein expression in vivo and in vitro. *J Biol Chem*. 2014 Feb 28;289(9):5960-9. doi: 10.1074/jbc.M113.532234. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24391115; PMCID: PMC3937664.
- 118.** Karlsen JR, Borregaard N, Cowland JB. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression by co-stimulation with interleukin-17 and tumor necrosis

factor-alpha is controlled by IkappaB-zeta but neither by C/EBP-beta nor C/EBP-delta. *J Biol Chem*. 2010 May 7;285(19):14088-100. doi: 10.1074/jbc.M109.017129. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20220144; PMCID: PMC2863242.

119. Han M, Li Y, Liu M, Li Y, Cong B. Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. *BMC Nephrol*. 2012 Jun 27;13:25. doi: 10.1186/1471-2369-13-25. PMID: 22564340; PMCID: PMC3474147.

120. Østvik AE, Granlund AV, Torp SH, Flatberg A, Beisvåg V, Waldum HL, Flo TH, Espevik T, Damås JK, Sandvik AK. Expression of Toll-like receptor-3 is enhanced in active inflammatory bowel disease and mediates the excessive release of lipocalin 2. *Clin Exp Immunol*. 2013 Sep;173(3):502-11. doi: 10.1111/cei.12136. PMID: 23668802; PMCID: PMC3949638.

121. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):407-13. doi: 10.1681/ASN.2006080882. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229907.

122. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005 Jan 31;579(3):773-7. doi: 10.1016/j.febslet.2004.12.031. PMID: 15670845.

123. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*. 2005 Dec 29;123(7):1293-305. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.027. PMID: 16377569.

124. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):595-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18725016.

125. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004 Dec 16;432(7019):917-21. doi: 10.1038/nature03104. Epub 2004 Nov 7. PMID: 15531878.

- 126.** Nasioudis D, Witkin SS. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections. *Med Microbiol Immunol.* 2015 Aug;204(4):471-9. doi: 10.1007/s00430-015-0394-1. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25716557.
- 127.** Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, Fong HE, Cheung CC, Mak TW. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 7;103(6):1834-9. doi: 10.1073/pnas.0510847103. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446425; PMCID: PMC1413671.
- 128.** Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG, Wallnöfer EA, Amberger A, Obrist P, Berger T, Mak TW, Maglione M, Margreiter R, Schneeberger S, Troppmair J. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *Am J Transplant.* 2007 Apr;7(4):779-88. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01723.x. PMID: 17391123.
- 129.** La Manna G, Ghinatti G, Tazzari PL, Alviano F, Ricci F, Capelli I, Cuna V, Todeschini P, Brunocilla E, Pagliaro P, Bonsi L, Stefoni S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin increases HLA-G(+)/FoxP3(+) T-regulatory cell population in an in vitro model of PBMC. *PLoS One.* 2014 Feb 27;9(2):e89497. doi: 10.1371/journal.pone.0089497. PMID: 24586826; PMCID: PMC3937322.
- 130.** Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem.* 2005 Mar 4;280(9):7875-82. doi: 10.1074/jbc.M413192200. Epub 2005 Jan 6. PMID: 15637066.
- 131.** Nilsen-Hamilton M, Liu Q, Ryon J, Bendickson L, Lepont P, Chang Q. Tissue involution and the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;995:94-108. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03213.x. PMID: 12814942.
- 132.** Thévenod F. Iron and Its Role in Cancer Defense: A Double-Edged Sword. *Met Ions Life Sci.* 2018 Feb 5;18:/books/9783110470734/9783110470734-021/9783110470734-021.xml. doi: 10.1515/9783110470734-021. PMID: 29394034.
- 133.** Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene. *Cancer Lett.* 2010 Feb 1;288(1):10-6. doi: 10.1016/j.canlet.2009.05.027. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19540040.

- 134.** Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):255-8. doi: 10.1159/000143726. Epub 2008 Jul 5. PMID: 18600028.
- 135.** Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem.* 2012 Mar;49(Pt 2):190-3. doi: 10.1258/acb.2011.011105. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22323662.
- 136.** Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;14(10):2534-43. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6. PMID: 14514731.
- 137.** Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Oga-
wa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao
K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli,
proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009 Feb;75(3):285-94. doi:
10.1038/ki.2008.499. Epub 2008 Oct 1. PMID: 19148153.
- 138.** Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li
JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis
C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron com-
plex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005
Mar;115(3):610-21. doi: 10.1172/JCI23056. PMID: 15711640; PMCID: PMC548316.
- 139.** Nasmyth K. Viewpoint: putting the cell cycle in order. *Science.* 1996 Dec
6;274(5293):1643-5. doi: 10.1126/science.274.5293.1643. PMID: 8984634.
- 140.** Shankland SJ, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: role in hyper-
trophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Apr;278(4):F515-29.
doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.4.F515. PMID: 10751212.
- 141.** Harashima H, Dissmeyer N, Schnittger A. Cell cycle control across the eukaryotic
kingdom. *Trends Cell Biol.* 2013 Jul;23(7):345-56. doi: 10.1016/j.tcb.2013.03.002. Epub
2013 Apr 6. PMID: 23566594.
- 142.** Graña X, Reddy EP. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin de-
pendent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors
(CKIs). *Oncogene.* 1995 Jul 20;11(2):211-9. PMID: 7624138.

- 143.** Shankland SJ. Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Kidney Int.* 1999 Oct;56(4):1208-15. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00709.x. PMID: 10610411.
- 144.** Alenzi FQ. Links between apoptosis, proliferation and the cell cycle. *Br J Biomed Sci.* 2004;61(2):99-102. doi: 10.1080/09674845.2004.11732652. PMID: 15250676.
- 145.** Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest.* 1994 May;93(5):2175-88. doi: 10.1172/JCI117214. PMID: 7910173; PMCID: PMC294357.
- 146.** Bonventre JV. Primary proximal tubule injury leads to epithelial cell cycle arrest, fibrosis, vascular rarefaction, and glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):39-44. doi: 10.1038/kisup.2014.8. PMID: 26310195; PMCID: PMC4536970.
- 147.** Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med.* 2010 May;16(5):535-43, 1p following 143. doi: 10.1038/nm.2144. Epub 2010 May 2. PMID: 20436483; PMCID: PMC3928013.
- 148.** Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jan;31(1):16-22. doi: 10.1093/ndt/gfv130. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26044835; PMCID: PMC4703048.
- 149.** Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan;1803(1):55-71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20080133; PMCID: PMC2853873.
- 150.** Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. *Sci Signal.* 2008 Jul 8;1(27):re6. doi: 10.1126/scisignal.127re6. PMID: 18612141; PMCID: PMC2493614.
- 151.** Wang Z, Famulski K, Lee J, Das SK, Wang X, Halloran P, Oudit GY, Kassiri Z. TIMP2 and TIMP3 have divergent roles in early renal tubulointerstitial injury. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):82-93. doi: 10.1038/ki.2013.225. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23760282.
- 152.** Emllet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH 4th, Morrisroe S, Volpe JK, Kellum JA. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule

- cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Feb 1;312(2):F284-F296. doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28003188; PMCID: PMC5336590.
- 153.** Cavdar Z, Oktay G, Egrilmez MY, Genc S, Genc K, Altun Z, Islekel H, Guner G. In vitro reoxygenation following hypoxia increases MMP-2 and TIMP-2 secretion by human umbilical vein endothelial cells. *Acta Biochim Pol.* 2010;57(1):69-73. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20216978.
- 154.** Johnson ACM, Zager RA. Mechanisms Underlying Increased TIMP2 and IGFBP7 Urinary Excretion in Experimental AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug;29(8):2157-2167. doi: 10.1681/ASN.2018030265. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980651; PMCID: PMC6065093.
- 155.** Oh Y, Nagalla SR, Yamanaka Y, Kim HS, Wilson E, Rosenfeld RG. Synthesis and characterization of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7. Recombinant human mac25 protein specifically binds IGF-I and -II. *J Biol Chem.* 1996 Nov 29;271(48):30322-5. doi: 10.1074/jbc.271.48.30322. PMID: 8939990.
- 156.** Yamanaka Y, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y. Inhibition of insulin receptor activation by insulin-like growth factor binding proteins. *J Biol Chem.* 1997 Dec 5;272(49):30729-34. doi: 10.1074/jbc.272.49.30729. PMID: 9388210.
- 157.** López-Bermejo A, Khosravi J, Fernández-Real JM, Hwa V, Pratt KL, Casamitjana R, Garcia-Gil MM, Rosenfeld RG, Ricart W. Insulin resistance is associated with increased serum concentration of IGF-binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25). *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2333-9. doi: 10.2337/db05-1627. PMID: 16873698.
- 158.** Liu LX, Huang S, Zhang QQ, Liu Y, Zhang DM, Guo XH, Han DW. Insulin-like growth factor binding protein-7 induces activation and transdifferentiation of hepatic stellate cells in vitro. *World J Gastroenterol.* 2009 Jul 14;15(26):3246-53. doi: 10.3748/wjg.15.3246. PMID: 19598300; PMCID: PMC2710780.
- 159.** Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koynner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmele T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Feb 6;17(1):R25. doi: 10.1186/cc12503. PMID: 23388612; PMCID: PMC4057242.

- 160.** Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004 May-Jun;24(3):307-15. doi: 10.1159/000078452. Epub 2004 May 12. PMID: 15148457.
- 161.** Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin CS, Barasch J. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med.* 2011 Feb;17(2):216-22. doi: 10.1038/nm.2290. Epub 2011 Jan 16. PMID: 21240264; PMCID: PMC3059503.
- 162.** Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, Huang B, Liu Y, Huang WQ, Wu J, Yin YH. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 16;20:41. doi: 10.1186/s13054-016-1212-x. PMID: 26880194; PMCID: PMC4754917.
- 163.** Kim S, Kim HJ, Ahn HS, Song JY, Um TH, Cho CR, Jung H, Koo HK, Park JH, Lee SS, Park HK. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2016 Jun;33:213-23. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.02.014. Epub 2016 Feb 26. PMID: 27017333.
- 164.** Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):746-55. doi: 10.1093/ejcts/ezv199. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26094017.
- 165.** Wang K, Duan CY, Wu J, Liu Y, Bei WJ, Chen JY, He PC, Liu YH, Tan N. Predictive Value of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016 Aug;32(8):1033.e19-29. doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.011. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26860774.
- 166.** Hang CC, Yang J, Wang S, Li CS, Tang ZR. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2017 Jun;45(3):1231-1244. doi: 10.1177/0300060517709199. Epub 2017 May 28. PMID: 28553762; PMCID: PMC5536404.
- 167.** Angeletti S, Fogolari M, Morolla D, Capone F, Costantino S, Spoto S, De Cesaris M, Lo Presti A, Ciccozzi M, Dicuonzo G. Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in

the Diagnosis and Early Treatment of Acute Kidney Injury in a Case Series of Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Case Series. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:3708210. doi: 10.1155/2016/3708210. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27022499; PMCID: PMC4789043.

168. Soyler C, Tanriover MD, Asciglu S, Aksu NM, Arici M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict acute kidney injury in acute decompensated heart failure patients. *Ren Fail.* 2015 Jun;37(5):772-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1033324. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25869054.

169. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, Nuti R, Ronco C. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015 Jul 1;116(1):104-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.043. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25943992.

170. Maisel AS, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, Mueller C, Filippatos G, Nowak R, Horgan C, Kontos MC, Cannon CM, Müller GA, Birkhahn R, Clopton P, Taub P, Vilke GM, McDonald K, Mahon N, Nuñez J, Briguori C, Passino C, Murray PT. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalizations: The AKINESIS Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 27;68(13):1420-1431. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.055. PMID: 27659464.

171. Dupont M, Shrestha K, Singh D, Awad A, Kovach C, Scarpino M, Maroo AP, Tang WH. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jun;14(6):597-604. doi: 10.1093/eurjhf/hfs039. Epub 2012 Apr 14. PMID: 22505396; PMCID: PMC3359861.

172. Ahn JY, Lee MJ, Seo JS, Choi D, Park JB. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker for the detection of acute kidney injury in adult poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(2):127-33. doi: 10.3109/15563650.2015.1118487. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26683351.

173. Yang HT, Yim H, Cho YS, Kym D, Hur J, Kim JH, Chun W, Kim HS. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care.* 2014 Jul 14;18(4):R151. doi: 10.1186/cc13989. PMID: 25023056; PMCID: PMC4223400.

- 174.** Kim Y, Cho YS, Kym D, Yoon J, Yim H, Hur J, Chun W. Diagnostic performance of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and creatinine for acute kidney injury in burn patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018 Jun 26;13(6):e0199600. doi: 10.1371/journal.pone.0199600. PMID: 29944687; PMCID: PMC6019252.
- 175.** Rakkolainen I, Vuola J. Plasma NGAL predicts early acute kidney injury no earlier than s-creatinine or cystatin C in severely burned patients. *Burns*. 2016 Mar;42(2):322-8. doi: 10.1016/j.burns.2015.11.006. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26724852.
- 176.** Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, Sallapant S, Tiranathanagul K, Komolmit P, Tangkijvanich P. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol*. 2015 Oct 16;15:140. doi: 10.1186/s12876-015-0372-5. PMID: 26474856; PMCID: PMC4609129.
- 177.** Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, Abdel-Rahim A. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *Ann Hepatol*. 2018 July - August ;17(4):624-630. doi: 10.5604/01.3001.0012.0931. PMID: 29893703.
- 178.** Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018 Mar;44(3):323-336. doi: 10.1007/s00134-018-5126-8. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541790; PMCID: PMC5861176.
- 179.** Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):856-63. doi: 10.1007/s00467-006-0055-0. Epub 2006 Apr 14. PMID: 16528543.
- 180.** Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Nagaoka K, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant*. 2008;17(1-2):129-34. doi: 10.3727/000000008783907116. PMID: 18472448.
- 181.** Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, Kowalewski R, Gacko M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospec-

tive study. *Transplant Proc.* 2009 Jan-Feb;41(1):154-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.092. PMID: 19249501.

182. Hollmen ME, Kyllönen LE, Merenmies J, Salmela KT. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and recovery of kidney graft function after transplantation. *BMC Nephrol.* 2014 Jul 28;15:123. doi: 10.1186/1471-2369-15-123. PMID: 25066815; PMCID: PMC4122536.

183. Bataille A, Abbas S, Semoun O, Bourgeois É, Marie O, Bonnet F, Resche-Rigon M, Abboud I, Losser MR, Jacob L. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation.* 2011 Nov 15;92(9):1024-30. doi: 10.1097/TP.0b013e318230c079. PMID: 21956199.

184. Kusaka M, Iwamatsu F, Kuroyanagi Y, Nakaya M, Ichino M, Marubashi S, Nagano H, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin during the early postoperative period predicts the recovery of graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *J Urol.* 2012 Jun;187(6):2261-7. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.033. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22503046.

185. Lee EY, Kim MS, Park Y, Kim HS. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 as predictive biomarkers for delayed graft function after kidney transplantation. *J Clin Lab Anal.* 2012 Jul;26(4):295-301. doi: 10.1002/jcla.21520. PMID: 22811364; PMCID: PMC6807575.

186. Pezeshgi A, Abedi Azar S, Ghasemi H, Kamali K, Esmaeilzadeh A, Hajsalimi B, Pour-Asghar S, Behmanesh MR, Kiafar M. Role of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an emerging biomarker of acute renal failure following kidney transplantation and its correlation with plasma creatinine. *J Renal Inj Prev.* 2016 Mar 25;5(2):98-103. doi: 10.15171/jrip.2016.21. PMID: 27471743; PMCID: PMC4962678.

187. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, Manzione AM, Gai M, Tognarelli G, Ranghino A, Dolla C, Ferrario S, Tetta C, Segoloni GP, Camussi G, Biancone L. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors. *PLoS One.* 2015 Jun 30;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279. PMID: 26125566; PMCID: PMC4488380.

188. Mahdavi-Mazdeh M, Amerian M, Abdollahi A, Hatmi ZN, Khatami MR. Comparison of Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) with Serum Creatinine in Pre-

diction of Kidney Recovery after Renal Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2012;3(4):176-82. PMID: 25013643; PMCID: PMC4089298.

189. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, Han WK, Marcus RJ, Parikh CR. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):189-97. doi: 10.1681/ASN.2009030264. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762491; PMCID: PMC2799276.

190. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1639-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x. PMID: 16827865.

191. Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2011 Jan;79(1):89-98. doi: 10.1038/ki.2010.351. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861824.

192. Cui LY, Zhu X, Yang S, Zhou JS, Zhang HX, Liu L, Zhang J. Prognostic Value of Levels of Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Interleukin-18 in Patients With Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Dec;47(10):2846-51. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.10.042. PMID: 26707300.

193. Lacquaniti A, Caccamo C, Salis P, Chirico V, Buemi A, Cernaro V, Noto A, Pettinato G, Santoro D, Bertani T, Buemi M, David A. Delayed graft function and chronic allograft nephropathy: diagnostic and prognostic role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biomarkers.* 2016;21(4):371-8. doi: 10.3109/1354750X.2016.1141991. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26900638.

194. Nieto-Ríos JF, Serna-Higuera LM, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Vélez-Echeverry C, Vanegas-Ruiz JJ, Bedoya AM, Lopera SL, Rojano-Held N, Giraldo ND, Zuluaga-Valencia GA. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of delayed graft function. *Biomedica.* 2016 Jun 3;36(2):213-9. doi: 10.7705/biomedica.v36i2.2703. PMID: 27622482.

195. Pajek J, Škoberne A, Šosterič K, Adlešič B, Leskošek B, Bučar Pajek M, Osredkar J, Lindič J. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function. *BMC Nephrol.* 2014 Jul 16;15:117. doi: 10.1186/1471-2369-15-117. PMID: 25027586; PMCID: PMC4107724.

- 196.** Kanter J, Beltran S, Molina D, Vallecillo J, Sancho A, Gavela E, Avila A, Molina P, Gorriz JL, Pallardo L. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after kidney transplantation: is it a good biomarker to assess delayed graft function? *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1368-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.019. PMID: 23726574.
- 197.** Rahimzadeh N, Otukesh H, Hoseini R, Sorkhi H, Otukesh M, Hoseini S, Torkzaban M. Are serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin predictive of renal graft function in short term? *Pediatr Transplant.* 2012 Nov;16(7):796-802. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01770.x. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22943581.
- 198.** Qurashi S, Ghamdi G, Jaradat M, Tamim H, Aljumah A, Tamimi W, Al Dawood A, Binsalih S, Al Sayyari A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and the occurrence of delayed graft function after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014 Oct;12(5):396-400. doi: 10.6002/ect.2013.0300. Epub 2014 Jun 25. PMID: 25019387.
- 199.** Choi HM, Park KT, Lee JW, Cho E, Jo SK, Cho WY, Kim HK. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts graft outcome up to 1 year after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):122-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.080. Epub 2012 Sep 15. PMID: 23267793.
- 200.** Fonseca I, Oliveira JC, Almeida M, Cruz M, Malho A, Martins LS, Dias L, Pedroso S, Santos J, Lobato L, Castro Henriques A, Mendonça D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation is an early marker of graft dysfunction and is associated with one-year renal function. *J Transplant.* 2013;2013:650123. doi: 10.1155/2013/650123. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24288591; PMCID: PMC3833111.
- 201.** Maier HT, Ashraf MI, Denecke C, Weiss S, Augustin F, Messner F, Vallant N, Böcklein M, Margreiter C, Göbel G, Pratschke J, Öfner-Velano D, Aigner F. Prediction of delayed graft function and long-term graft survival by serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the early postoperative phase after kidney transplantation. *PLoS One.* 2018 Jan 5;13(1):e0189932. doi: 10.1371/journal.pone.0189932. PMID: 29304176; PMCID: PMC5755755.
- 202.** Buemi A, Musuamba F, Frederic S, Douhet A, De Meyer M, De Pauw L, Darius T, Kanaan N, Wallemacq P, Mourad M. Is plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determination in donors and recipients predictive of renal function after kidney transplantation? *Clin Biochem.* 2014 Oct;47(15):68-72. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.079. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25011070.

- 203.** Jafari A, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, Abdollahi A. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker for Prediction of 3-Month Graft Survival after Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2017;8(1):17-27. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28299024; PMCID: PMC5347402.
- 204.** Koo TY, Jeong JC, Lee Y, Ko KP, Lee KB, Lee S, Park SJ, Park JB, Han M, Lim HJ, Ahn C, Yang J. Pre-transplant Evaluation of Donor Urinary Biomarkers can Predict Reduced Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3076. doi: 10.1097/MD.0000000000003076. PMID: 26986138; PMCID: PMC4839919.
- 205.** Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Merenmies J, Salmela KT. Deceased donor neutrophil gelatinase-associated lipocalin and delayed graft function after kidney transplantation: a prospective study. *Crit Care.* 2011;15(3):R121. doi: 10.1186/cc10220. Epub 2011 May 5. PMID: 21545740; PMCID: PMC3218974.
- 206.** Jia HM, Huang LF, Zheng Y, Li WX. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care.* 2017 Mar 25;21(1):77. doi: 10.1186/s13054-017-1660-y. PMID: 28340605; PMCID: PMC5366112.
- 207.** Liu C, Lu X, Mao Z, Kang H, Liu H, Pan L, Hu J, Wang L, Zhou F. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(27):e7484. doi: 10.1097/MD.0000000000007484. PMID: 28682920; PMCID: PMC5502193.
- 208.** Song Z, Ma Z, Qu K, Liu S, Niu W, Lin T. Diagnostic prediction of urinary [TIMP-2] x [IGFBP7] for acute kidney injury: A meta-analysis exploring detection time and cutoff levels. *Oncotarget.* 2017 Oct 13;8(59):100631-100639. doi: 10.18632/oncotarget.21903. PMID: 29246007; PMCID: PMC5725049.
- 209.** Tai Q, Yi H, Wei X, Xie W, Zeng O, Zheng D, Sun J, Wang G, Wang S, Liu G. The Accuracy of Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the Diagnosis of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2020 Oct;35(10):1013-1025. doi: 10.1177/0885066618807124. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30376758.

- 210.** Su LJ, Li YM, Kellum JA, Peng ZY. Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018 Aug;121(2):350-357. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.069. Epub 2018 May 3. PMID: 30032873.
- 211.** Jia HM, Huang LF, Zheng Y, Li WX. Prognostic value of cell cycle arrest biomarkers in patients at high risk for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2017 Nov;22(11):831-837. doi: 10.1111/nep.13095. PMID: 28646585.
- 212.** Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. Evaluation of biomarkers of cell cycle arrest and inflammation in prediction of dialysis or recovery after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015 Dec;28(12):1392-404. doi: 10.1111/tri.12636. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26174580.
- 213.** Yang J, Lim SY, Kim MG, Jung CW, Cho WY, Jo SK. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase and Insulin-like Growth Factor-7 as Early Biomarkers of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2017 Nov;49(9):2050-2054. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.09.023. PMID: 29149959.
- 214.** Bank JR, Ruhaak R, Soonawala D, Mayboroda O, Romijn FP, van Kooten C, Cobbaert CM, de Fijter JW. Urinary TIMP-2 Predicts the Presence and Duration of Delayed Graft Function in Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2019 May;103(5):1014-1023. doi: 10.1097/TP.0000000000002472. PMID: 30300282.
- 215.** Kwiatkowska E, Domanski L, Bober J, Safranow K, Romanowski M, Pawlik A, Kwiatkowski S, Ciechanowski K. Urinary Metalloproteinases-9 and -2 and Their Inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 are Markers of Early and Long-Term Graft Function After Renal Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(3):288-97. doi: 10.1159/000443431. Epub 2016 May 6. PMID: 27160811.
- 216.** Emllet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH 4th, Morrisroe S, Volpe JK, Kellum JA. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Feb 1;312(2):F284-F296. doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28003188; PMCID: PMC5336590.)
- 217.** Woziwodzka K, Małyżko J, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P, Jurczyszyn A, Batko K, Mazur P, Banaszkiwicz M, Krzanowski M, Gołasa P, Małyżko JA, Drożdż R, Krzanowska K. Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in

Multiple Myeloma Patients. Medicina (Kaunas). 2021 Dec 10;57(12):1348. doi:
10.3390/medicina57121348. PMID: 34946293; PMCID: PMC8703512.

- HORA REALIZACION:
- COMPLICACIONES QX: SI NO
- TRANSFUSION: NO (0) SI (1) , UNIDADES:
- TIPO DE TRANSFUSIÓN: CH (1); Plaquetas (2); Plasma(3).
- Diuresis espontánea tras implante: SI (1) NO (0)

VALORES BIOQUIMICOS:

NGAL URINARIO:

- 4 HORAS
- 12 HORAS
- 24 HORAS:

TIMP-2:

- 4 HORAS:
- 12 HORAS:
- 24 HORAS:

IGFBP-7:

- 4 HORAS:
- 12 HORAS:
- 24 HORAS:

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESION: (DETALLAR)

EVOLUCION POSTCIRUGIA:

- CREATININA A LAS 24 HORAS:
- CREATININA A LAS 72 HORAS:
- CREATININA A LOS 5 DIAS:
- CREATININA A LOS 7 DIAS:
- NECESIDAD DE HD EN LAS PRIMERAS 24 HORAS: SI (1) NO (0). MOTIVO: SOBRECARGA DE VOLUMEN (1). ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS (2) OTROS MOTIVOS (3)
- NECESIDAD DE HD EN LOS PRIMERAS 72 HORAS: SI (1) NO (0). MOTIVO: VOLUMEN U OLIGOANURIA (1) ANALITICA (2) MIXTA (3) OTROS MOTIVOS (4)

- NECESIDAD DE HD EN LA 1° SEMANA: NO (0) SI (0). MOTIVO: OLIGOANURIA (1) ANALITICA (2) OTROS (3)
- NUMERO DE SESIONES EN TOTAL DE HD EN LA 1° SEMANA:
- BIOPSIA RENAL EN LA 1° SEMANA: NO (0) SI (1). MOTIVO:
- RESULTADO: NTA (1) RECHAZO AGUDO (2) OTROS (3)
- TRATAMIENTO CON BOLOS DE ESTEROIDES EN LA PRIMERA SEMANA: NO (0) SI (1)
- FECHA DE ALTA:
- DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA:
- ALTA CON INJERTO FUNCIONANTE: NO (0) SI (1)
- Creatinina al alta hospitalaria:

EVOLUCION AMBULATORIA:

- CREATININA AL MES:
- CREATININA A LOS 3 MESES:
- CREATININA A LOS 6 MESES:
- CREATININA A LOS 12 MESES:
- INJERTO FUNCIONANTE A LOS 6 MESES: NO (0) SI (1)
- INJERTO FUNCIONANTE A LOS 12 MESES: NO (0) SI (1)

ANEXO II HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES NGAL PLASMÁTICO Y URINARIO, CISTATINA URINARIA Y MARCADORES DE PARADA DEL CICLO CELULAR [TIMP][GFBP] EN EL DIAGNÓSTICO DE RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

El estudio en el que le proponemos formar parte es un estudio que trata de encontrar una sustancia en sangre o en orina que sea capaz de predecir la evolución de los trasplantes renales en las primeras horas tras su implante.

Los marcadores que se van a estudiar se llaman cistatina C, NGAL y (TIMP-2). (IGFBP-7). Se van a analizar en la orina y sangre de los pacientes en las horas siguientes al implante del riñón, y sus niveles pueden alertar de que ese riñón va a tardar en funcionar, y que posiblemente, necesitará diálisis en la siguiente semana. Esto tiene interés a la hora de distinguir ese retraso en la función del injerto de otros como el rechazo. Además se va a estudiar si los niveles de esos marcadores predicen la evolución a largo plazo de ese riñón (a los 3,6 y 12 meses).

Además de realizarle analíticas de orina y de sangre, a lo largo del primer año tras el trasplante, se recogería información de sus historia clínica, que se haría de forma anónima, de acuerdo con la legislación vigente en España (ley orgánica LOPD 15/1999).

Si decide no otorgar el consentimiento, su negativa no afectará en absoluto a la atención en el tratamiento ni a la atención que reciba por parte del equipo médico. Asimismo, si otorga el consentimiento, tampoco se modificará la atención que reciba.

Usted es libre, después de firmar el consentimiento, de retirarlo en el momento que crea oportuno, y sin tener que dar ningún tipo de explicación al respecto.

ANEXO III CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (Nombre del paciente o tutor legal en su defecto).....

Con DNI nº.....accedo a formar parte del estudio titulado **UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES NGAL PLASMÁTICO Y URINARIO, CISTATINA URINARIA Y MARCADORES DE PARADA DEL CICLO CELULAR [TIMP-2][IGFBP-7] EN EL DIAGNÓSTICO DE RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL**, PROPUESTO POR EL Doctor (nombre del médico que propone el estudio).....

Tras hablar con el Dr. (nombre del médico que propone el estudio).....:

- He podido leer la hoja de información
- He comprendido la utilidad del estudio
- Se han atendido a todas mis dudas y preguntas.

Asimismo soy consciente de que puedo renunciar a permanecer en el estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que se afecte la atención que reciba ni el tratamiento por parte del equipo médico

Murcia, ade de.....

Firma del médico

ANEXO IV.
PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL H.C.U.V.A.

SERVICIO DE NEFROLOGIA
UNIDAD TRASPLANTE RENAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA-MURCIA

PROTOCOLO 1 DE TRASPLANTE RENAL (DONANTE – RECEPTOR ÓPTIMOS)

Donante óptimo:

- <60 años sin factores de riesgo cardiovascular.

Bajo riesgo de NTA:

- No donante en asistolia
- No donante con fracaso renal agudo.
- No TIF > 24 h

Receptor con bajo riesgo inmunológico

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR:

1. Metilprednisolona-Prednisona:

- 500 mg iv intraoperatorio.
- 250 mg iv el primer día.
- 125 mg iv el segundo día.
- 30 mg del 3º día hasta 7º día, que se baja a 20 mg/día hasta 14 º día
- 3º semana: 20-15 mg alternando hasta 21º día que se reduce a 15 mg/día que se mantiene hasta cumplir el 1er mes
- 2º y 3º mes: Reducir progresivamente hasta 10 mg/día (3er mes)
- 4ºmes al 6ºmes: Reducción de 2,5 mg cada mes hasta llegar a 10 mg/48 horas el 6ºmes. Posteriormente valorar individualmente a que pacientes se le pueden suspender los corticoides.

Si riesgo de desarrollar diabetes, DM tipo 2 ,VHC positiva (Carga viral negativa):

- 500 mg intraoperatorio
- 250 mg 1º día
- 125 mg 2º día
- 30 mg/día a partir del 3º día
- Disminuir 5 mg/48 horas hasta llegar a 20 mg/día el día 7, después bajar 5 mg/semana hasta llegar a 5 mg/día aproximadamente el día 30.

2. Micofenolato:

- Preoperatorio: 1 gramo de micofenolato mofetil
- Micofenolato mofetil (Cellcept[®]) 1 gramo (VI o VO) cada 12 horas desde el día 0 o Micofenolato sódico (Myfortic[®])(Ceptava[®]) 720 mg cada 12 horas (VO)

A partir del 1er mes se mantendrá dosis de micofenolato mofetil 500 mg cada 12 horas o micofenolato sódico 360 mg cada 12 horas, siempre que esta asociado a tacrolimus.

3. Tacrolimus (Prograf[®] Adoport[®]) o Tacrolimus de liberación retardada (Advagraf[®] -Envarsus[®]):

- Preoperatorio: Prograf: 0,075 mg/Kg (aproximadamente 5 mg para 70 Kg de peso).
- Prograf- Adoport: 0,15 mg/kg/día repartidos en dos dosis vía oral a partir del día 0 (si i.v. 1/5 de la dosis en 24 horas en perfusión continua, se administrará diluyendo en 500 cc de glucosado o fisiológico /en cristal o plástico, no PVC). Evitar el tacrolimus i.v. durante más de 7 días seguidos pues están descritas reacciones anafilácticas al aceite de ricino polioxitileno que contiene la formulación del tacrolimus i.v. Para realizar niveles cuando el tratamiento es en perfusión continua se suspenderá durante una hora la perfusión y se harán niveles una hora después de la parada.
- Advagraf - Envarsus: 0,20 mg/Kg/día en una sola dosis por la mañana (solo oral).

- Niveles:

- 1ºmes: 10 ng/ml,
- 2º-3ºmes: 8-10 ng/ml
- 4º-6º mes: 6- 8 ng/ ml
- 6º - 12º mes: 6-7 ng/ml
- > 12º meses: 4-6 ng/ml, asociado a micofenolico o everolimus

4. Ciclosporina: (Sandimmun neoral[®])

- En receptores VHC positivos (carga viral negativa), enfermedad inflamatoria intestinal, o con riesgo de desarrollar una diabetes mellitus postrasplante (obesidad importante con IMC > 33, hiperglucemia en ayunas, diabetes gestacional) se indicará tratamiento con ciclosporina vía oral a dosis de 10 mg/kg/día repartidos en 2 tomas. Cuando se utilice la vía i.v se pondrá 1/3 de la dosis diluido en 500 cc de suero fisiológico o glucosado a pasar en 6 horas.

- Niveles basales de Sandimmun:

- 1ºmes: 175- 200 ng/ml
- 2º y 3º mes: 150 -175 ng/ml
- 4º y 6º mes: 150 ng/ml
- 7º-12º: 100-150 ng/ml
- > 1 año: 75 -100 ng/ml

- Ciclosporinemia a las 2 horas:
 - 1º mes: 1700 ng/ml
 - 2º y 3º mes: 1300-1500 ng/ml
 - 4º y 6º mes: 1100 ng/ml
 - 7º y 12º: 900 ng/ml
 - > 1 año: < 800 ng/ml
 - 1 – 2 años: 600 ng/ml
 - A partir del 3º año: <ó = 500 ng/ml

Cuando se utilice ciclosporina, se asociara micofenolato mofetil (1000 mg cada 12 horas o micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas)

En donante optimo, pero en pacientes con status CMV D+/R- y/o en los que tienen riesgo de recidiva de un tumor previo. Se utilizará triple terapia con prednisona, tacrolimus y everolimus, según la siguiente pauta:

1. Metilprednisolona:

- 500 mg iv intraoperatorio.
- 250 mg iv el primer día.
- 125 mg iv el segundo día.
- 30 mg del 3º día hasta 7º día, que se baja a 20 mg/día hasta 14 º día
- 3ª semana: 20-15 mg alternando hasta 21º día que se reduce a 15 mg/día que se mantiene hasta cumplir el 1er mes
- 2º y 3º mes: Reducir progresivamente hasta 10 mg/día (3er mes)
- 4º mes al 6º mes: Reducción de 2,5 mg cada mes hasta llegar a 10 mg/48 horas el 6º mes. Posteriormente valorar individualmente a que pacientes se le pueden suspender los corticoides.

Si riesgo de desarrollar diabetes, DM tipo 2 ,VHC positiva (Carga viral negativa):

- 500 mg intraoperatorio
- 250 mg 1º día
- 125 mg 2º día
- 30 mg/día a partir del 3º día
- Disminuir 5 mg/48 horas hasta llegar a 20 mg/día el día 7, después bajar 5 mg/semana hasta llegar a 5 mg/día aproximadamente el día 30.

3.a Everolimus (Certican^R)

1 mg cada 12 horas (1 hora antes de desayuno y cena). Iniciar a las 12 horas de la cirugía, pudiéndose administrar junto con Prograf. Si esta contraindicado iniciar con everolimus, se utilizara micofenolato mofetil.

Los niveles de Certican estarán entre 3-6 ng/mL y la suma de ambos fármacos alcanza una exposición entre 8-12 ng/mL durante el 1er mes. Durante el 1er mes intentar mantener los niveles de everolimus en torno a 3 ng/ml, y posteriormente se podrá aumentar hasta 6 ng/ml

Durante el 2º hasta el 6º mes la suma de ambos fármacos debe alcanzar una exposición de 10 ng/mL

A partir del 6º mes, la suma de ambos fármacos alcanza una exposición de \approx 10 ng/mL

3.b Micofenolato mofetil:

- Preoperatorio: 1 gramo de micofenolato mofetil
- Micofenolato mofetil (Cellcept[®]) 1 gramo cada 12 horas desde el día 0 durante el 1er mes, y después 500 mg cada 12 horas o Micofenolato sódico (Myfortic[®]) 720 mg cada 12 horas durante el 1er mes y después 360 mg cada 12 horas.

4. Tacrolimus :

Se introduce desde el primer día: 0,075 mg/kg/día repartidos en 2 dosis. Si Advagraf: iniciar con 0,10 mg/Kg/día en una sola dosis por la mañana.

Niveles:

- 1ºmes: 8 ng/ml
- 2º-3ºmes: 6-8 ng/ml
- 4º-6º mes: 6 ng/ ml
- >6º : 4 - 6 ng/ml

Contraindicaciones de everolimus

- Alto riesgo inmunológico
- Alto riesgo de recurrencia de GN
- SHU atípico / GNC3
- Obesidad con IMC > 30
- Enfermedad pulmonar crónica

SERVICIO DE NEFROLOGIA
UNIDAD TRASPLANTE RENAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA-MURCIA

PROTOCOLO 2 DE TRASPLANTE RENAL (RECEPTOR DE RIESGO NEFROLÓGICO)

Donante > 60 años

Donante > 50 años con factores de riesgo cardiovascular (2 o mas)

Donante con fracaso renal agudo.

TIF > 24 h

Donante en asistolia (excepto que tenga riesgo inmunológico)

1. **Timoglobulina:** 1 mg/Kg/día desde el día 0, administrando la primera dosis en quirófano por vía central antes de anastomosis vascular. (3 dosis en total).

Premedicar con paracetamol y polaramine iv. (2ª y 3ª dosis, y poner después de la dosis de metilprednisolona de la mañana)

Se reducirá la dosis a la mitad si leucocitos < 3.000 o plaquetas < 75.000.

Se suspenderá si leucocitos < 2.000 o plaquetas < 50.000.

Nota: si la serología para el virus de Epstein-Barr es negativa, **no se pondrá timoglobulina**. En su lugar se pondrá Basiliximab: 2 dosis, los días 0 y 4.

2. Metilprednisolona-Prednisona:

- 500 mg iv intraoperatorio.
- 125 mg iv el primer día.
- 30 mg vo el segundo día hasta el 5º dia
- Disminuir 5 mg/48 h hasta llegar hasta 20 mg el 9º dia postrasplante.
- 3ª semana: 20 mg/día

- 4ª semana: 15 mg/día.
- 2º y 3º mes: 10 mg/día
- 4ºmes al 6ºmes: Reducción de 2,5 mg cada mes hasta llegar a 10 mg/48 horas el 6ºmes. Posteriormente valorar individualmente a qué pacientes se le pueden suspender los corticoides.

Si riesgo de desarrollar diabetes, DM tipo 2 o pacientes con VHC: se disminuirá dosis lo más rápidamente posible.

3.a Everolimus (Certican[®])

1 mg cada 12 horas (1 hora antes de desayuno y cena). Iniciar a

las 12 horas de la cirugía, pudiéndose administrar junto con Prograf. Si esta contraindicado iniciar con everolimus, se utilizara micofenolato mofetil.

Los niveles de Certican estarán entre 3-6 ng/mL y la suma de ambos fármacos alcanza una exposición entre 8-12 ng/mL durante el 1er mes. Durante el 1er mes intentar mantener los niveles de everolimus en torno a 3 ng/ml, y posteriormente se podrá aumentar hasta 6 ng/ml

Durante el 2º hasta el 6º mes la suma de ambos fármacos debe alcanzar una exposición de 10 ng/mL

A partir del 6º mes, la suma de ambos fármacos alcanza una exposición de 10 ng/mL

3.b Micofenolato mofetil:

- Preoperatorio: 1 gramo de micofenolato mofetil
- Micofenolato mofetil (Cellcept[®]) 1 gramo cada 12 horas desde el día 0 durante el 1er mes, y después 500 mg cada 12 horas o Micofenolato sódico (Myfortic[®]) 720 mg cada 12 horas durante el 1er mes y después 360 mg cada 12 horas.

5. Tacrolimus o ciclosporina:

4 a. Tacrolimus:

Se introduce desde el primer día: 0,075 mg/kg/día repartidos en 2 dosis. Si Advagraf: iniciar con 0,10 mg/Kg/día en una sola dosis por la mañana.

Niveles:

- 1ºmes: 8 ng/ml
- 2º-3ºmes: 6-8 ng/ml
- 4º-6º mes: 6 ng/ ml

- 6º - 12º mes: 4 - 6 ng/ml
- > 12º meses: 4-6 ng/ml,

4 b. Ciclosporina:

- En receptores VHC positivos-carga viral negativa o con riesgo de desarrollar una diabetes mellitus post-trasplante (obesidad importante, hiperglucemia en ayunas, antecedentes familiares de diabetes tipo 2) se indicará tratamiento con ciclosporina vía oral:

Primer día: 5 mg/kg/día repartidos en 2 dosis para mantener niveles basales entre 100-150 ng/ml o entre 1300-1500 si se realiza a las 2 horas de la toma. Cuando mejore la función renal mantendremos niveles iguales a protocolo 1:

- Niveles basales de Sandimmun:

- 1ºmes: 150 ng/ml

- 2º y 3º mes: 150 ng/ml

- 4º y 6º mes: 125-150 ng/ml

- 7º-12º: 100-150 ng/ml

- > 1 año: 75 -100 ng/ml

- Ciclosporinemia a las 2 horas:

- 1º mes: 1700 ng/ml

- 2º y 3º mes: 1300-1500 ng/ml

- 4º y 6º mes: 1100 ng/ml

- 7º y 12º: 900 ng/ml

- > 1 año: < 800 ng/ml

- 1 – 2 años: 600 ng/ml

- A partir del 3ºaño: <ó = 500 ng/ml

Si utilizamos ciclosporina, siempre la asociaremos a micofenolato. La dosis de micofenolato no se reducirá cuando utilicemos ciclosporina.

Contraindicaciones de everolimus

- Alto riesgo inmunológico
- Alto riesgo de recurrencia de GN
- SHU atípico / GNC3

Obesidad con IMC > 30 -35

Enfermedad pulmonar

SERVICIO DE NEFROLOGIA
UNIDAD TRASPLANTE RENAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA-MURCIA

PROTOCOLO 3: RECEPTOR DE RIESGO INMUNOLÓGICO

Se considera a los pacientes con uno o más de los siguientes criterios :

- Programa PATHI
- PRAc histórico o actual (en los últimos 2 años) > 50%
- 2º TX con pérdida del primer injerto por causa inmunológica + PRAc > 25% en el último año). Nota: evitar repetir incompatibilidades existentes en el primer trasplante.
- Tercer o más trasplantes
- Prueba cruzada histórica positiva (DSA positivos con MFI < 3000)*

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

- **Timoglobulina:** 1,25 mgr/Kgr/día desde el día 0 (1ª dosis intraquirófano con vía central) hasta el 6º día postrasplante (7 dosis). Control posterior de la dosis con hemograma y según protocolo del uso de timoglobulina y del resto de tto inmunosupresor.
- **Micofenolato mofetil :**
 - 1000 mgr preoperatorio vo
 - 500 mgr cada 12 h a partir del día 1 (iv o vo según tolerancia).
 - Tras acabar timoglobulina, valorar micofenolato 1000 mg cada 12 horas si lo tolera, durante 3 meses.
- **Prednisona :** seguir dosis según protocolo. (Si riesgo de desarrollar diabetes o es VHC +, se pondrá la mitad de la dosis).
- **Tacrolimus :** 0,150 mgr/kgr /día dividido en 2 dosis a partir de las primeras 24 h (día 0).

Niveles : 1 mes : 10-12 ng/ml (nunca menores de 10)
2-12 meses: 8-10 ng/ml
> 12 meses: 6-8 ng/ml

ANEXO V

AUTORIZACIÓN JEFE DE SERVICIO:

TITULO: UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES NGAL PLASMÁTICO Y URINARIO, CISTATINA URINARIA Y
MARCADORES DE PARADA DEL CICLO CELULAR [TIMP-2][IGFBP-7] URINARIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE
RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: SILVIA SOTO ALARCÓN

Luisa Jimeno García como Jefe de Servicio de Nefrología,

DECLARO:

Que conozco cuanta documentación da base al trabajo del Proyecto, que el investigador principal y el resto del equipo, reúne las características de competencia necesarias para realizar este proyecto, así como la metodología específica del proyecto de referencia, y por lo tanto:

(Señale lo que proceda)

- Autorizo la realización de este Proyecto en el Servicio que dirijo.
 NO autorizo la realización de este Proyecto en el Servicio que dirijo por los siguientes motivos:

En Murcia, a 29 de Junio de 2017

Fdo: Luisa Jimeno García



ANEXO VI



PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

Solicitante: **SILVIA SOTO ALARCON**

DNI: **23013072P**

Denominación del Trabajo: **"Utilidad de biomarcadores en el diagnóstico del retraso de la función inicial del injerto en receptores del trasplante renal"**.

Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): **TESIS DOCTORAL**

Servicio de desarrollo: **NEFROLOGÍA**

Tutor en el centro: **Alicia Hernández Torres**

Fechas de realización: **2016-2017**

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

En El Palmar, a 18 de Julio de 2017

El Presidente de la Comisión


José Domingo Cubillana Herrero

Vº Bº El Director Gerente del Área I


Juan Antonio Marqués Espí

ANEXO VII. DESCRIPCIÓN MÉTODO ANALÍTICO NEPHROCHECK



Prospecto del kit de análisis NEPHROCHECK®

Exclusivo para exportación. No se vende en Estados Unidos.



Fabricado para
Astute Medical, Inc.
3550 General Atomics Ct.
Building 2
San Diego, CA 92121
EE. UU.



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover
Alemania

Uso previsto

El análisis NEPHROCHECK® es un dispositivo de diagnóstico *in vitro* que mide cuantitativamente las proteínas TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteinasa 2) e IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7) relacionadas con la función renal en la orina humana mediante inmunoanálisis de fluorescencia por el medidor ASTUTE140®. El resultado del análisis está previsto usarse junto con una evaluación clínica, a modo de ayuda en la evaluación del riesgo de daño renal aguda en pacientes gravemente enfermos. El análisis NEPHROCHECK® está indicado únicamente para uso con receta médica.

Resumen y explicación

El daño renal agudo (DRA) es una de las morbilidades más prevalentes y graves en pacientes críticos, y está asociada a muchas enfermedades agudas y crónicas.¹⁻⁶ La repercusión económica y el problema para la sanidad pública del DRA es muy preocupante especialmente en referencia con el aumento de la mortalidad, morbilidad, período de permanencia en la UCI y unos costes hospitalarios sustancialmente incrementados, así como consecuencias sanitarias a más largo plazo.⁷⁻¹³ Los análisis para evaluar el DRA proporcionan a los médicos información importante y, junto con otra información clínica disponible, pueden ayudarles a optimizar el tratamiento de los pacientes.^{4,13-14}

Principios del procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

El análisis NEPHROCHECK® es un cartucho de un solo uso compuesto de pruebas para dos biomarcadores de proteínas, TIMP-2 (inhibidor tisular de metaloproteinasa 2) e IGFBP-7 (proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 7), en una tira reactiva de membrana rodeada por una cubierta de plástico que emplea una técnica de inmunoanálisis tipo sándwich. El procedimiento del análisis requiere que el operador aplique una muestra de orina clínica reciente o descongelada (es decir, anteriormente congelada), mezclada con conjugado fluorescente etiquetado, en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® y que, a continuación, introduzca el cartucho del análisis en el medidor ASTUTE140® para realizar la incubación, obtener la lectura y calcular y visualizar el resultado. El medidor ASTUTE140® es un analizador de sobremesa que convierte la señal fluorescente de las dos concentraciones de inmunoanálisis de TIMP-2 e IGFBP-7 contenidas en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en un único resultado numérico.

Materiales suministrados

El cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el kit de análisis NEPHROCHECK® contienen todos los reactivos necesarios para la generación de resultados del análisis NEPHROCHECK® en muestras de orina de humanos adultos.

El cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® contienen:

- Anticuerpos monoclonales murinos y policlonales de cabra anti TIMP-2

- Anticuerpos monoclonales murinos y policlonales de cabra anti IGFBP-7
- Tinción fluorescente
- Estabilizadores
- Excipientes

El kit de análisis NEPHROCHECK® (NP. 500003) contiene:

- Análisis NEPHROCHECK® 25
- Vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® **CONJUGATE VIAL** 25
- Tarjeta RFID del análisis NEPHROCHECK® **RFID NEPHROCHECK** 1
- Solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® (2 x 5 ml) **BUFFER VIAL** 1
- Prospecto de NEPHROCHECK® 1

Materiales necesarios pero no suministrados

- Kit de medidor ASTUTE140® (NP. 500000)
- Kit de control líquido NEPHROCHECK® (NP. 500005)
- Dispositivo de control de calidad electrónico (CCE) NEPHROCHECK® (NP. 400013)
- Pipeta calibrada de precisión (capacidad de dispensación de 100 µl)

Advertencias y precauciones

- Para uso de diagnóstico *in vitro*.
- El kit de análisis NEPHROCHECK® está diseñado para que lo utilicen profesionales médicos formados.
- No utilice el kit de análisis NEPHROCHECK® después de la fecha de caducidad impresa en la parte externa de la caja.
- Siga cuidadosamente las instrucciones y los procedimientos descritos en este prospecto.
- Conserve el cartucho de análisis NEPHROCHECK® y el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® en la bolsa sellada hasta que estén listos para su uso inmediato.
- Las muestras de pacientes, los cartuchos usados del análisis NEPHROCHECK® y las puntas de pipeta usadas pueden ser potencialmente infecciosos. Deberán establecerse unos protocolos de manipulación y eliminación adecuados en conformidad con las normativas federales y locales.
- El análisis NEPHROCHECK® debe usarse únicamente con el medidor ASTUTE140® y el kit de control líquido NEPHROCHECK®.
- Los viales del conjugado del NEPHROCHECK® incluidos en el kit de análisis NEPHROCHECK® deben usarse únicamente con los cartuchos de análisis NEPHROCHECK® contenidos en la misma caja del kit. Los viales del conjugado del análisis NEPHROCHECK® no deben usarse con los cartuchos de otras cajas o proporcionados con otros productos.
- El kit de análisis NEPHROCHECK® requiere el uso de pipetas de precisión calibradas. Se recomienda que los usuarios revisen los procedimientos adecuados para el uso de estos dispositivos con el fin de garantizar una dispensación precisa de volúmenes.
- Con el fin de minimizar la contaminación, las puntas de las pipetas son desechables y debe usarse una nueva para cada toma de muestra nueva.
- Los protocolos de identificación de pacientes que contienen los caracteres especiales "+", "&" o "@", deben introducirse en el medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras. No deberán introducirse, en ningún caso, mediante un teclado externo.

Requisitos de almacenamiento y manipulación

- Antes de usar el kit de análisis NEPHROCHECK®, verifique que los componentes no presenten daños. Si detecta algún daño, no utilice el kit de análisis NEPHROCHECK®.
- El material del vial del conjugado de NEPHROCHECK® está liofilizado.
- Si se almacenan a entre 4–25 °C (entre 39,2–77 °F), los componentes del kit de análisis NEPHROCHECK® son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la caja.
- Si la parte no utilizada de la solución amortiguadora abierta del análisis NEPHROCHECK® se almacena correctamente a entre 4–25 °C (entre 39,2–77 °F), es estable hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta de la botella o hasta 28

días después de la apertura inicial de la botella (lo que ocurra primero).

- Cada análisis de NEPHROCHECK® y vial conjugado del análisis NEPHROCHECK® es de un solo uso.
- Cuando haya realizado todos los análisis incluidos en la caja del kit, elimine la solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® restante de acuerdo con las normativas locales.

Si los materiales del kit se han almacenado refrigerados, deje que los componentes alcancen una temperatura entre 18–25 °C (64–77 °F) y una humedad relativa entre el 30–50 % antes de abrir la bolsa de aluminio.

Primeros pasos

Mediante la tarjeta RFID suministrada, deberá registrarse cada lote de análisis NEPHROCHECK® en el medidor ASTUTE140® antes del primer uso.

Configure el medidor ASTUTE140® y ejecute el procedimiento de control de calidad electrónico (CCE) ASTUTE140® y el procedimiento de control de calidad líquido (CCL) NEPHROCHECK® (consulte "Instalación" y "Funcionamiento del medidor ASTUTE140®" en el manual del usuario del medidor ASTUTE140® para obtener instrucciones detalladas).

Tarjetas RFID y registro de lotes

Todos los nuevos dispositivos de control de calidad electrónico (CCE) ASTUTE140® kits de control líquido NEPHROCHECK® y kits de análisis NEPHROCHECK® se suministran con una o más tarjetas RFID. Estas tarjetas RFID contienen información de producto específica del lote como números de lote de producto, fechas de caducidad e información de calibración. Las tarjetas RFID deben usarse para transferir (o registrar) información específica del lote para cada nuevo kit en el medidor ASTUTE140® antes del primer uso. Para registrar un lote del kit o del dispositivo, localice las tarjetas RFID incluidas en el kit o dispositivo y realice los pasos indicados a continuación (consulte "Funcionamiento del medidor ASTUTE140®" en el manual del usuario del medidor ASTUTE140® para obtener instrucciones detalladas).

Nota: El kit de control líquido NEPHROCHECK® se suministra con dos tarjetas RFID, una para cada nivel de control. El proceso de registro de control líquido debe realizarse para cada nivel de control.

Registro de tarjetas RFID con el medidor ASTUTE140® (transferir información específica de lote)

1. Desde el **Menú principal**, use las teclas de desplazamiento (flechas) para destacar y seleccionar el icono Menú de operador.
2. Pulse la tecla programable derecha para visualizar la pantalla **Gestionar lotes**.
3. Use la tecla programable para seleccionar **Gestionar lotes de análisis** o use las teclas de flecha para destacar y seleccionar **Gestionar lotes CCL** o **Gestionar dispositivos CCE**.
4. Aparecerá la pantalla **Registrado** que mostrará todos los lotes registrados con anterioridad (**Lotes de análisis**, **CCL** o **Dispositivos CCE**), pulse en **Opciones** mediante la tecla programable derecha.
5. Cuando visualice el menú emergente **Opciones**, use las teclas de flecha para destacar **Registrar lote** (o **Dispositivo** para CCE) y pulse la tecla programable derecha para **Seleccionar**.
6. Cuando se le pida, apoye la tarjeta RFID contra el teclado numérico para registrar la información y pulse la tecla programable derecha para seleccionar **OK**.
7. Si se ha registrado correctamente, aparecerá una pantalla que indicará que se ha leído correctamente el número de lote (o dispositivo) de la tarjeta RFID. Pulse la tecla programable derecha para seleccionar **Aceptado**. El lote o dispositivo que se acaba de registrar deberá aparecer en la lista de lotes o dispositivos registrados.
8. Si no se ha registrado correctamente, aparecerá un mensaje de error. Pulse la tecla programable derecha para seleccionar **OK** y cerrar el mensaje de error. Repita los pasos anteriores. Si no se ha registrado correctamente en el segundo intento, póngase en contacto con el servicio técnico de Astute.
9. Después de usarla, devuelva la tarjeta RFID a su funda y almacénala junto con el número de lote con el que se suministró.
10. Para registrar un segundo control líquido en un conjunto o para registrar otro lote o dispositivo, use las teclas de flecha para seleccionar **Registrar lote** o **Dispositivo** desde el menú emergente **Opciones** y repita los pasos anteriores.

Recogida y preparación de muestras

El análisis NEPHROCHECK® está diseñado para utilizarse únicamente con muestras de orina recientes o congeladas de pacientes adultos recientes. No se han descrito otros tipos de muestras.

Muestras no congeladas/no refrigeradas

1. Recoja una muestra de orina reciente de aproximadamente 10 ml en una recipiente de recogida de muestras limpio y sin aditivos. En el caso de pacientes con sondas vesicales permanentes, la bolsa de recogida deberá vaciarse primero

y, a continuación, se recogerá una muestra de orina reciente. La muestra también puede recogerse de un urómetro en caso de que haya uno presente. Transporte la muestra de orina al laboratorio que procesará el análisis NEPHROCHECK®.

NOTA: Las muestras deberán transferirse al laboratorio y centrifugarse en la hora posterior a su recogida.

- Mezcle completamente la orina en la copa de recogida de muestras invirtiendo el recipiente de 8 a 10 veces. Transfiera la muestra de orina del recipiente de recogida de muestras a un tubo de centrifugado limpio. Centrifugue la muestra de orina durante 10 minutos a 1.000 x g y a 4 °C (39,2 °F). Después de centrifugarla, transfiera el sobrenadante a un receptáculo limpio. Deje que el sobrenadante alcance la temperatura ambiente. Analice el sobrenadante en las cinco horas posteriores a la recogida de la muestra. Si no se puede realizar el análisis en las 5 horas posteriores a la recogida, los sobrenadantes pueden refrigerarse inmediatamente tras la centrifugación y analizarse después de 20 horas de la recogida.

NOTA: Las muestras que se analizarán después de 20 horas de la recogida deben centrifugarse y los sobrenadantes deben ultracongelarse en un periodo de 2 después de la recogida de la muestra. Los sobrenadantes deben almacenarse ≤ -70 °C (-94 °F) para un futuro análisis. Evite congelar y descongelar repetidas veces el sobrenadante.

Muestras congeladas/Muestras refrigeradas

- Para analizar muestras de orina congeladas o refrigeradas, descongélelas o témpelas en un baño de agua a temperatura ambiente (18–25 °C; 64,4–73,4 °F) hasta que se descongelen y alcancen la temperatura ambiente pero no durante un periodo superior a los 20 minutos.
- Cuando la muestra se haya descongelado o haya alcanzado la temperatura ambiente, invierta suavemente el tubo de muestras 1–2 veces para mezclarla. Asegúrese de que la muestra esté bien mezclada antes del análisis. Analice la muestra inmediatamente tras mezclarla.

NOTA: Es posible que haya precipitados en el tubo de muestras. Invierta siempre el tubo de muestras 1–2 veces para asegurarse de que la muestra esté bien mezclada antes de análisis y garantizar así que los resultados obtenidos son los adecuados.

- Los sobrenadantes deben cargarse en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en la hora posterior a la colocación de la muestra del paciente en un baño acuoso.

Procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

NOTA:

- El procedimiento del análisis requiere el uso de una pipeta de precisión calibrada para lo siguiente:
 - Añadir la solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® y la muestra de orina al vial conjugado del análisis NEPHROCHECK®
 - Introducción de la muestra en el cartucho del análisis NEPHROCHECK®
- Antes del procesar el análisis, los componentes del kit de análisis NEPHROCHECK® deberán estar a una temperatura ambiente de entre 18 y 25 °C (entre 64 y 77 °F).

Para realizar el análisis NEPHROCHECK®, siga estos pasos:

- Preparación:
 - Resalte y seleccione **Procesar paciente** en el **Menú principal** ASTUTE140®.
 - Introduzca manualmente el ID del paciente o escanéelo y transmítalo al medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras (si está conectado). Después de confirmar que se haya introducido el ID del paciente o el ID de la muestra correcto, seleccione **Procesar paciente**. La bandeja del medidor ASTUTE140® se abrirá automáticamente.

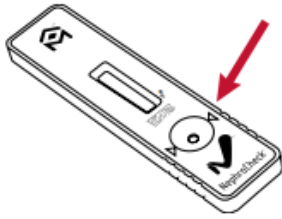
NOTA: Los protocolos de identificación de pacientes que contienen los caracteres especiales "+", "&" o "@", deben introducirse en el medidor ASTUTE140® mediante un lector de códigos de barras. No deberán introducirse, en ningún caso, mediante un teclado externo.
 - Extraiga el nuevo cartucho del análisis NEPHROCHECK® de la bolsa de aluminio y colóquelo sobre una superficie plana.
 - Extraiga el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK® de la bolsa.
 - Retire la tapa del vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Inspeccione visualmente la tapa para asegurarse de que no se haya adherido la esfera del conjugado. Si la esfera se ha adherido a la tapa, coloque la tapa en el vial y golpetee tres veces. Repita el procedimiento si es necesario hasta que la esfera se deposite en el vial. No toque la esfera ni intente retirarla de la tapa de ningún otro modo.
 - Ponga con la pipeta 100 µl de solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® en el vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Deseche la punta de la pipeta de acuerdo con las normativas locales.

NOTA: El líquido del conjugado del vial deberá usarse tan pronto como se reconstituya.

NOTA: Cada botella de solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® contiene suficiente solución tamponada para procesar todos los análisis proporcionados en el kit de análisis NEPHROCHECK®. No deseche la solución amortiguadora hasta que se hayan usado todos los análisis proporcionados en el kit de análisis NEPHROCHECK®.

NOTA: La solución amortiguadora del análisis NEPHROCHECK® también se usa para procesar líquidos de control. No deseche la solución tampón hasta que hayan pasado los controles de forma satisfactoria.

- g. Con una punta de pipeta nueva, añada 100 µl de muestra de orina centrifugada o de líquido control al vial del conjugado del análisis NEPHROCHECK®. Mezcle completamente (al menos tres veces con la punta de la pipeta).
- h. Ponga con la pipeta 100 µl de solución de conjugado/muestra mezclada en el puerto para muestras designado del cartucho del análisis NEPHROCHECK®. Espere aproximadamente un minuto para que el pocillo redondo absorba la muestra.



2. Procese el análisis NEPHROCHECK®:

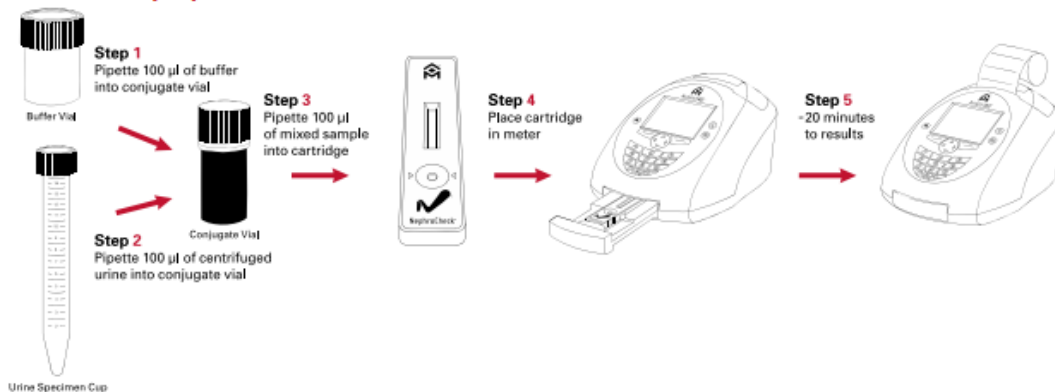
- a. Sostenga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® desde sus sujeciones laterales, coloque el cartucho dentro de la bandeja del medidor ASTUTE140® con el logotipo de Astute Medical hacia el interior de la bandeja del medidor. Mantenga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en posición horizontal y evite inclinarlo durante su colocación en la bandeja del medidor ASTUTE140®.
- b. Cierre la bandeja del medidor ASTUTE140®. En unos 20 minutos, se mostrará un único resultado numérico de análisis.
- c. Abra la bandeja del medidor ASTUTE140®. Extraiga el cartucho del análisis NEPHROCHECK® y deséchelo junto con el vial del conjugado de acuerdo con las normativas locales.

3. Revise los resultados del análisis NEPHROCHECK®:

Cuando se haya procesado el análisis, siga las instrucciones del manual del usuario del medidor ASTUTE140® para imprimir los resultados (si así lo desea) o cargarlos en el sistema de información del laboratorio (SIL).

Si el análisis NEPHROCHECK® genera un fallo, se mostrará un mensaje de error del Medidor que indicará que el resultado no es válido y debe procesarse un cartucho nuevo. Si el procedimiento falla por segunda vez, póngase en contacto con el servicio técnico de Astute (consulte "Pedidos e información de contacto").

Proceso de preparación del análisis NEPHROCHECK®



Resultados

El medidor ASTUTE140® convierte la señal fluorescente de los dos inmunoanálisis (TIMP-2 e IGFBP-7) contenidas en el cartucho del análisis NEPHROCHECK® en un único resultado numérico de riesgo ("AKIRisk"). El resultado del análisis NEPHROCHECK® se calcula en el medidor ASTUTE140® como el producto de las concentraciones medidas de los dos biomarcadores, TIMP-2 e IGFBP-7 (medidos en ng/ml), divididos entre 1000:

$$\text{Resultado del análisis NEPHROCHECK® ("AKIRisk")} = ((\text{TIMP-2}) * [\text{IGFBP-7}]) / 1000 \text{ (unidades = (ng/ml)}^2\text{/1000)}$$

El resultado del análisis NEPHROCHECK® se visualiza en la pantalla del medidor ASTUTE140® una vez que ha finalizado el procedimiento del análisis NEPHROCHECK®. No se muestran los resultados de marcadores individuales. El resultado del análisis se muestra sin unidades.

Estandarización

Los resultados de la concentración de cada una de las pruebas realizadas en el análisis NEPHROCHECK® son trazables para las soluciones estándar de referencia que contienen una masa definida (concentración) de proteínas TIMP-2 e IGFBP-7 de acuerdo con la EN ISO 17511¹⁵. El análisis NEPHROCHECK® y los controles líquidos NEPHROCHECK® son trazables para las mismas soluciones estándar de referencia.

Consideraciones sobre el control de calidad

Cada cartucho del análisis NEPHROCHECK® contiene dos zonas de detección usadas como controles internos (un control positivo y un control negativo). Estos controles positivo y negativo se procesan automáticamente con cada muestra para confirmar la integridad del cartucho del análisis NEPHROCHECK® y el rendimiento del medidor ASTUTE140®. Si la comprobación automática de estos controles internos muestra que los resultados del valor de control no están dentro de los límites predefinidos, el medidor mostrará un mensaje de error y no se comunicará el resultado del análisis. Estos controles son adicionales a los controles líquidos NEPHROCHECK® externos.

Las Buenas Prácticas de laboratorio sugieren que los controles líquidos NEPHROCHECK® externos se analicen:

- Cada 30 días
- Con cada nuevo número de lote del kit de análisis NEPHROCHECK®
- Con cada nuevo envío del kit de análisis NEPHROCHECK®
- De acuerdo a sus procedimientos de control de calidad estándar del laboratorio

Limitaciones del procedimiento del análisis NEPHROCHECK®

Los resultados del análisis deberán evaluarse en el contexto de todos los datos clínicos y de laboratorio disponible. En aquellos casos en los que los resultados del análisis no concuerden con la evaluación clínica, deberán realizarse análisis adicionales según corresponda.

Características de rendimiento

Sensibilidad analítica

Se ha determinado el límite de blanco (LB) para cada una de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® de acuerdo con los métodos proporcionados en la directiva EP17-A del CLSI¹⁶. Se evaluó una muestra blanco de orina de un total de 240 análisis de 3 lotes diferentes de kits de análisis (80 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 40 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante 20 días totales de análisis. El límite de blanco (LB) es el percentil 95 de los resultados medidos. El límite de blanco de cada prueba se presenta a continuación en la **tabla 1**:

Tabla 1

Biomarcador	Límite de blanco
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Asimismo, también se determinaron el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) para cada una de las pruebas de biomarcadores. Se analizaron 6 muestras de orina humana con niveles bajos de ambos biomarcadores con 60 análisis de 3 lotes de kits del análisis (20 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 10 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante 5 días totales de análisis. Los resultados medidos se analizaron como se describe en la directiva EP17-A del CLSI¹⁶. A continuación, en la **tabla 2**, se presentan resultados representativos de este

análisis:

Tabla 2

Biomarcador	Límite de detección	Límite de cuantificación
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

Linealidad

La linealidad de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® se evaluaron de acuerdo con la directiva EP6-A del CLSI¹⁷. Se mezclaron 3 muestras de orina que contenían diferentes niveles de TIMP-2 e IGFBP-7 con 3 muestras de orina independientes con niveles bajos de TIMP-2 e IGFBP-7. Estas muestras se mezclaron para preparar 11 muestras de análisis con concentraciones de TIMP-2 desde 0,8 ng/ml hasta 250 ng/ml y 10 muestras de análisis con concentraciones de IGFBP-7 desde 26 ng/ml hasta 620 ng/ml. Todas las muestras se analizaron con al menos 9 análisis de un único lote de kits de análisis. Los resultados de la concentración de TIMP-2 e IGFBP-7 estuvieron dentro del 15 % de sus valores esperados para todas las muestras de análisis.

Límites mensurables

TIMP-2: 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7: 20–600 ng/ml

Resultado del análisis NEPHROCHECK® ("AKIRisk"): 0,02–135

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® que se encuentran fuera de los límites anteriores figuran como < 0,02 o >135,00 en el medidor ASTUTE140®.

Precisión

La reproducibilidad de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK® se determinó mediante el análisis de varias muestras control de orina humana con tres lotes diferentes de análisis NEPHROCHECK®. Los análisis se realizaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP5-A2 del CLSI¹⁸. Cada muestra de control se evaluó en un total de al menos 240 análisis de 3 lotes diferentes de kits de análisis (80 análisis por lote). Estos datos se recopilaron de 40 procesamientos independientes realizados 2 veces al día durante al menos 20 días totales de análisis. Los resultados del estudio se analizaron como se describe en la directiva EP5-A2 del CLSI¹⁸. A continuación, en la **tabla 3**, se presentan resultados representativos de este análisis:

Tabla 3

Biomarcador	Muestra de control	Concentración media (ng/ml)	Precisión durante el procesamiento		Precisión total	
			DE	%CV	DE	%CV
TIMP-2	Control 1	2,7	0,3	10,7%	0,3	11,4%
	Control 2	139	11,1	8,0%	11,3	8,1%
IGFBP-7	Control 1	37,1	2,9	7,7%	2,9	7,9%
	Control 2	211	13,2	6,3%	14,0	6,6%

Sustancias que producen interferencias

Las sustancias siguientes que figuran a continuación en la **tabla 4** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹. Cada sustancia se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Ninguna de las sustancias afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7 cuando se añadieron en las concentraciones indicadas a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite

superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 4

Sustancia	Concentración interferente
Acetona	12.000 µmol/l
Ácido ascórbico	170 µmol/l
Bicarbonato Sódico	35.000 µmol/l
Creatinina	442 µmol/l
Etanol	86.800 µmol/l
Glucosa	55.000 µmol/l
Hemoglobina	2000 µg/ml
Riboflavina	0,012 mg/ml
Urea	42.900 µmol/l

Las sustancias siguientes que figuran en la **tabla 5** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹ tal como se ha descrito anteriormente. Las siguientes sustancias produjeron interferencia cuando se añadieron a la orina en concentraciones superiores a las concentraciones interferentes que se indican a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 5

Sustancia	Concentración interferente
Albumina	1,25 mg/ml
Bilirrubina, conjugada	85,5 µmol/l

Condiciones de interferencia

Se evaluó el efecto del pH de la muestra de orina para cada una de las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Se ajustaron dos mezclas de orina humana a varios valores de pH entre 4 y 10. Una mezcla de orina contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 60 ng/ml de IGFBP-7. La otra mezcla de orina contenía aproximadamente 125 ng/ml de TIMP-2 y 250 ng/ml de IGFBP-7. En ambas mezclas de orina, el pH de la muestra de orina no afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Productos farmacéuticos

Los siguientes productos farmacéuticos que figuran en la **tabla 6** fueron evaluados para evaluar su capacidad de interferencia en las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK®. Estos productos farmacéuticos se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹. Cada producto farmacéutico se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Ninguna de las sustancias afectó a los resultados de la prueba de TIMP-2 o IGFBP-7 cuando se añadieron en las concentraciones indicadas a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 6

Sustancia de análisis	Concentración interferente
Acetaminofeno	1324 µmol/l
Amoxicilina	206 µmol/l
Aspirina	3620 µmol/l
Cafeína	308 µmol/l
Ciprofloxacino	30,2 µmol/l
Dopamina	5,87 µmol/l
Fentanilo	297 µmol/l
Furosemida	181 µmol/l
Heparina	3000 unidades/l
Hidrocodona	0,67 µmol/l
Ibuprofeno	2425 µmol/l
Insulina	0,071 unidades/l
Lisinopril	0,74 µmol/l
Metoprolol	18,7 µmol/l
Midazolam	3,5 µmol/l
Morfina	1,75 µmol/l
Ondansetrón	0,39 µmol/l
Propofol	89,8 µmol/l
Vancomicina	69 µmol/l

Las sustancias siguientes que figuran en la **tabla 7** se evaluaron en cuanto a su interferencia en las pruebas de biomarcadores contenidas en el análisis NEPHROCHECK®. Estas sustancias se evaluaron de acuerdo con los métodos descritos en la directiva EP7-A2 del CLSI¹⁹ tal como se ha descrito anteriormente. Las siguientes sustancias produjeron interferencia cuando se añadieron a la orina en concentraciones superiores a las concentraciones interferentes que se indican a continuación. Un sesgo superior al 15 % (límite superior del intervalo de confianza del 90 %) se considera una interferencia significativa.

Tabla 7

Sustancia de análisis	Concentración interferente
Azul de metileno	1,3 µmol/l

Posibles reactantes cruzados

Las pruebas de biomarcadores en el análisis NEPHROCHECK® se evaluaron en relación a su reactividad cruzada con las proteínas relacionadas siguientes. Se preparó una muestra de análisis para cada proteína con posibilidad de reactividad cruzada. Cada proteína se añadió a una mezcla de orina humana que contenía aproximadamente 3 ng/ml de TIMP-2 y 56 ng/ml de IGFBP-7. Para llevar a cabo una comparación, se utilizó la misma mezcla de orina humana que se empleó para preparar cada muestra de análisis como muestra de control. Cada análisis y cada muestra de control se evaluaron con 30 o más análisis NEPHROCHECK®. Se compararon los resultados de concentración de los biomarcadores para cada análisis y muestra de control con el objeto de determinar el porcentaje de reactividad cruzada asociada con cada proteína con posibilidad de reacción cruzada. Los resultados de este análisis figuran a continuación en la **Tabla 8**.

Tabla 8

Reactividad cruzada con las proteínas relacionadas			
Posible reactante cruzado	Concentración de reacción cruzada (ng/ml)	TIMP-2	IGFBP-7
		% reacción cruzada	% reacción cruzada
IGF-1	1500	—	0
IGF-2	1500	—	0
IGFBP-1	100	—	-1,1%
IGFBP-2	250	—	-0,8%
TIMP-1	3000	0	—
TIMP-3	2500	0	—
TIMP-4	600	0	—

Rendimiento clínico

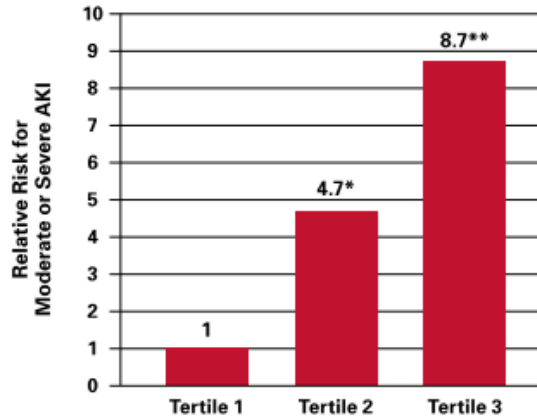
Cohorte de estudio de enfermos críticos

Muestras de orina recogidas de adultos en estado crítico se utilizaron para validar los análisis NEPHROCHECK® como una ayuda en la evaluación del riesgo de DRA en pacientes graves en estado crítico. Las muestras se recogieron en tres cohortes diferentes de dos centros de América del Norte y uno de Europa. Los centros reclutaron pacientes de la UCI o candidatos a ingresar en la UCI, y que presentaban al menos un factor de riesgo de DRA, como septicemia, hipotensión, traumatismos importantes, hemorragia, exposición a radiocontraste o antibióticos por vía intravenosa. Los datos obtenidos de las tres cohortes se agruparon para formar la cohorte del estudio. Cada paciente de la cohorte del estudio tenía hasta tres muestras de biomarcadores de orina recogidas en las 18 horas posteriores a la hora del reclutamiento. La cohorte del estudio incluyó 586 pacientes; 58 % fueron varones, 92 % fueron blancos/caucásicos y la edad media fue de (\pm DE) 62 (\pm 15) años.

Se determinó el estadio de DRA utilizando todos los criterios de la Guía RIFLE (basado en la creatinina plasmática y los valores de producción de orina)¹. Una observación de RIFLE-I o RIFLE-F durante un intervalo de 12, desde el momento de la recogida de cada muestra hasta 12 horas después de la recogida, se calificó como positiva para el DRA moderada o grave, mientras que la ausencia de RIFLE-I o RIFLE-F durante un intervalo de 12 horas se calificó como negativa para el DRA moderado o grave para la muestra. De los 586 pacientes de la cohorte del estudio, 64 se clasificaron como positivos para DRA moderado o grave para un mínimo de una recogida de muestras.

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® para muestras de la cohorte del estudio se dividieron en terciles definidos por el percentil 33 y el percentil 67 de los valores obtenidos para toda la cohorte del estudio. Los percentiles 33 y 67 corresponden a los resultados del análisis NEPHROCHECK® de 0,14 y -0,43, respectivamente. Se calculó el riesgo (correspondiente a la probabilidad) de un DRA moderado o grave para cada tercil y se detectó un aumento monótono ($p < 0,0001$) con tercil creciente, como sigue: para tercil 1, riesgo = 2,1 %; para tercil 2, riesgo = 9,8 %; para tercil 3, riesgo = 18,2 %. El riesgo relativo de DRA fue de 4,7 y 8,7 para el segundo tercil en comparación con el primero y para el tercer tercil en comparación con el primero, respectivamente (**figura 1**).

Figura 1. Riesgo relativo de DRA moderado o grave por terciles de resultados del análisis NEPHROCHECK®. *p < 0,0001 para el riesgo relativo al primer tercil, **p < 0,0001 para el riesgo relativo al primer percentil y p < 0,03 para el riesgo relativo al segundo percentil.



Cohorte aparentemente sana

Los resultados del análisis NEPHROCHECK® de las muestras de orina recogidas de 383 adultos aparentemente sanos se utilizaron para establecer los rangos de referencia de los sujetos sanos. De esta cohorte, el 45,6 % fueron varones y el 68,1 % fueron blancos/caucásicos. La edad media (\pm DE) fue de 57 (\pm 16) años. Los rangos de referencia se determinaron mediante un método no paramétrico. Los rangos de referencia correspondientes al percentil de 2,5 a 97,5 fueron de 0,03 a 1,93 para sujetos sanos (tabla 9). En la tabla 9, se proporcionan los resultados del análisis NEPHROCHECK® para otros percentiles comunicados habitualmente. Para las comparaciones, la tabla 9 también proporciona resultados de muestras recogidas de los sujetos de la cohorte de estudio de enfermos graves, agrupados por estadios de máxima puntuación de la clasificación RIFLE a 12 horas posteriores a la recogida de muestras. Estos rangos de referencia son solo orientativos y no pretenden ser valores críticos ni limitantes para la toma de decisiones médicas. Cada laboratorio deberá establecer sus propios rangos de referencia. Una guía para establecer los rangos de referencia se encuentra en la directiva C28-A3c del CLSI.²⁰

Tabla 9. Resultados del análisis NephroCheck® para percentiles específicos determinados para las muestras recogidas de sujetos sanos y enfermos críticos. Las muestras de enfermos graves se agruparon por el estadio de la clasificación RIFLE de máxima puntuación durante las 12 horas posteriores a su recogida.²¹

Percentil	Resultados del análisis NEPHROCHECK® ("AKIRisk")			
	Sujetos sanos	Enfermos críticos		
		Sin DRA	RIFLE R	RIFLE I o F
5	0,03	0,02	0,03	0,10
10	0,03	0,03	0,06	0,18
25	0,07	0,08	0,18	0,27
50	0,22	0,21	0,36	0,70
75	0,58	0,48	0,80	3,23
90	1,00	1,02	1,39	8,77
95	1,34	1,57	2,49	20,24
97.5	1,93	2,63	4,36	34,67

Bibliografía

1. Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., and Ronco, C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813-818 (2005).
2. Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., and Chertow, G. M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* **66**, 1613-1621 (2004).
3. Waikar, S. S., Liu, K. D., and Chertow, G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 844-861 (2008).
4. Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**, S141-S145 (2008).
5. Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., Eggers, P. W., Molitoris, B. A., Himmelfarb, J., and Collins, A. J. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1135-1142 (2006).
6. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., and Tumlin, J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* **98**, 5K-13K (2006).
7. Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., Schusterschitz, N., Moreno, R., Druml, W., and Metnitz, P. G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **35**, 1692-1702 (2009).
8. Dasta, J. F., Kane-Gill, S. L., Durtschi, A. J., Pathak, D. S., and Kellum, J. A. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1970-1974 (2008).
9. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I., and Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1203-1210 (2008).
10. Hoste, E. A., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De, B. D., and Kellum, J. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**, R73 (2006).
11. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., and Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3365-3370 (2005).
12. Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L., and Palant, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal

- failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* **76**, 1089-1097 (2009).
13. Ishani, A., Xue, J. L., Himmelfarb, J., Eggers, P. W., Kimmel, P. L., Molitoris, B. A., and Collins, A. J. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223-228 (2009).
 14. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., and Levin, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
 15. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values assigned to calibrator and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
 16. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8), 2004.
 17. CLSI Protocols for Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS Document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8) 2003.
 18. CLSI Protocols for Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) 2004.
 19. CLSI Protocols for Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4) 2005.
 20. CLSI Protocols for Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition. CLSI Document C28-A3 (ISBN 1-56238-682-4) 2008.
 21. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., and Palevsky, P. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* **8**, R204-R212.











Pedidos e información de contacto










Kit de análisis NEPHROCHECK® (NP. 500003)

Si tiene preguntas sobre el uso o el rendimiento del kit de análisis NEPHROCHECK® o cualquier producto Astute Medical, Inc., póngase en contacto con el Servicio Técnico de Astute.

Astute Medical, Inc.
 3550 General Atomics Ct.
 Building 2
 San Diego, CA 92121 EE. UU.
 Teléfono: +1 (855) 317-2788
 Fax: +1 (858) 332-0690
 Correo electrónico: customerservice@astutemedical.com
 Correo electrónico: technicalsupport@astutemedical.com

Glosario de símbolos

	Fabricante
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Conformidad europea
	Consultar las instrucciones de uso
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de catálogo
	Código de lote
	Fecha de caducidad
	No reutilizar
	Limitación de temperatura
	Sensible a la humedad
	Sensible a la luz
	Riesgos biológicos

	Suficiente para
	Reconstitución necesaria
	Contenido del paquete
	Vial del conjugado
	Vial de la solución amortiguadora
	Solución tampón del análisis
	Lote de RFID
	Tarjeta RFID NEPHROCHECK®
	Kit de análisis

Acuerdo de licencia de usuario final

LA COMPRA Y/O USO DE ESTE PRODUCTO CONSTITUIRÁ UN ACUSE DE RECIBO Y ACEPTACIÓN DE LAS CONDICIONES GENERALES DEL PRESENTE CONTRATO DE LICENCIA DE USUARIO FINAL.

Astute Medical, Inc. (conjuntamente con sus filiales, «Astute») otorga por el presente al comprador o usuario de este producto («usted», «su») la licencia de uso limitado del mismo, exclusivamente para el fin que se especifica en la etiqueta aprobada de este. Por el presente, conviene usted en utilizar este producto exclusivamente para dicho fin y para ningún otro.

Si no acepta todas las condiciones generales que se estipulan en este Contrato de licencia de usuario final, le rogamos que se ponga en contacto con Astute en el plazo de diez (10) días tras el recibo del producto para proceder a devolverlo, sin abrir y sin usar, y a su abono total.

GARANTÍA LIMITADA. DURANTE EL PERIODO DE GARANTÍA APLICABLE, ASTUTE GARANTIZA QUE ESTE PRODUCTO SERÁ (A) DE UNA CALIDAD ADECUADA Y ESTARÁ LIBRE DE DEFECTOS MATERIALES, (B) FUNCIONARÁ DE CONFORMIDAD CON LAS ESPECIFICACIONES IMPORTANTES QUE SE MENCIONAN EN EL MANUAL DEL PRODUCTO Y (C) ESTARÁ APROBADO POR LOS ÓRGANOS ADMINISTRATIVOS PERTINENTES NECESARIOS PARA LA VENTA DE PRODUCTOS DESTINADOS AL USO QUE SE DESCRIBE EN EL MANUAL DE PRODUCTO APLICABLE O EN EL ENCARTE HASTA LA FECHA DE CADUCIDAD IMPRESA, O EN EL CASO DEL MEDIDOR ASTUTE140® DURANTE UN PERIODO DE DOCE (12) MESES DESDE LA FECHA DE ENVÍO (LA «GARANTÍA LIMITADA»). SI ESTE PRODUCTO INCUMPLE LOS REQUISITOS DE LA PRESENTE GARANTÍA LIMITADA, EL ÚNICO RECURSO A SU DISPOSICIÓN SERÁ QUE ASTUTE, A SU DISCRECIÓN, LO REPARE O SUSTITUYA.

A EXCEPCIÓN DE LA GARANTÍA LIMITADA QUE SE INDICA EN ESTE APARTADO, EN LA MEDIDA EN QUE LO PERMITA LA LEGISLACIÓN APLICABLE, ASTUTE RENUNCIA A TODAS Y CADA UNA DE LAS GARANTÍAS, EXPRESAS O IMPLÍCITAS, LO QUE INCLUYE ENTRE OTRAS CUALQUIER GARANTÍA DE APTITUD PARA LA COMERCIALIZACIÓN Y PARA UN FIN CONCRETO Y LA INEXISTENCIA DE VIOLACIÓN RESPECTO DE ESTE PRODUCTO.

LA RESPONSABILIDAD MÁXIMA DE ASTUTE POR CUALQUIER RECLAMACIÓN DE UN CLIENTE NO SUPERARÁ EL PRECIO NETO QUE SE HAYA PAGADO POR EL PRODUCTO.

NINGUNA PARTE SERÁ RESPONSABLE ANTE NINGUNA OTRA PARTE POR DAÑOS ESPECIALES, ACCESORIOS O DERIVADOS, NI POR PÉRDIDA DE NEGOCIO, BENEFICIOS, DATOS O INGRESOS, NI SIQUERA AUNQUE UNA PARTE RECIBA PREVIAMENTE UNA NOTIFICACIÓN DE QUE PODRÍAN PRODUCIRSE ESTOS DE DAÑOS.

No se aplicará la garantía limitada anterior cuando se haya sometido el producto a abusos físicos, a un mal uso, a un uso atípico, a un uso que contradiga el manual del producto o el encarte del envase, fraude, manipulación, estrés físico anormal, negligencia o accidentes.

Toda reclamación con arreglo a la Garantía limitada se efectuará por escrito dentro del periodo aplicable de dicha Garantía.

Acuerda usted utilizar este producto estrictamente de conformidad con todas las leyes, reglamentos y directrices locales, estatales y federales y con los usos industriales aplicables.

Conviene asimismo en no revender ni transferir de otro modo este producto a ninguna otra persona ni entidad sin la expresa aprobación previa por escrito de Astute Medical, Inc. Se puede obtener información sobre la distribución o reventa comercial de los productos de Astute Medical, Inc. enviando un correo electrónico a info@astutemedical.com o escribiendo a Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121 (Estados Unidos).

Ningún cambio ni añadido al presente Contrato de licencia de usuario final será vinculante para las partes a menos que se realice por escrito y esté firmado por los respectivos responsables autorizados de las mismas.

©2014 Astute Medical, Inc. Para obtener información sobre marcas comerciales y otra propiedad intelectual aplicable a este producto, consulte AstuteMedical.com/about/intellectual-property. PN 0310ES Rev A 2014/07/23

ANEXO VIII. DESCRIPCIÓN MÉTODO ANALÍTICO ARCHITECT



REF 1P37-25
REF 1P37-35



es
Urine NGAL
1P37
G6-2945/ R07
B1P373

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en octubre de 2015.

Lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar este producto. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados de este ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

■ NOMBRE

ARCHITECT Urine NGAL

■ FINALIDAD DE USO

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) en orina humana. La determinación cuantitativa de NGAL puede utilizarse para la determinación *in vitro* de NGAL humana en orina como indicador de lesiones renales.

■ RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL utiliza micropartículas recubiertas de anticuerpo monoclonal para la detección de NGAL. Estudios realizados han mostrado que la NGAL en orina es un marcador temprano de la lesión renal aguda en una gran variedad de cuadros clínicos.¹⁻⁴ La NGAL es una de las primeras proteínas de aparición inducida en el riñón después de una lesión isquémica o nefrotóxica; se ha demostrado en varios estudios que se produce una elevación de las concentraciones de NGAL en orina en las dos horas siguientes a la lesión.⁵ La detección temprana de la NGAL puede ser útil como ayuda en el diagnóstico de la lesión renal aguda y en el tratamiento de los pacientes.⁵

■ PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL es un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayos flexibles, denominados Chemiflex, para la determinación cuantitativa de NGAL en orina humana.

1. Se combinan la muestra y el tampón de lavado para crear la dilución de la muestra 1:10. Se combinan una alícuota de la muestra prediluida, el tampón de lavado y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-NGAL. La NGAL presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo anti-NGAL.
2. Después del lavado, se añade el conjugado de anti-NGAL marcado con acridinio para crear la mezcla de reacción.
3. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado.
4. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación entre la cantidad de NGAL presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico de ARCHITECT iSystem.

Si desea más información sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el capítulo 3 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

■ REACTIVOS

Contenido del equipo

ARCHITECT Urine NGAL 1P37

NOTA: algunas presentaciones del equipo no se encuentran disponibles en todos los países ni se pueden utilizar con todos los ARCHITECT iSystems. Si desea más información, póngase en contacto con su distribuidor local de Abbott.

REF	1P37-25	1P37-35
	100	500
MICROPARTICLES	1 x 6,6 ml	1 x 27,0 ml
CONJUGATE	1 x 5,9 ml	1 x 26,3 ml

MICROPARTICLES Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti-NGAL, en tampón BIS-TRIS con estabilizante proteínico (bovino) y detergente. Concentración mínima: 0,08% de partículas sólidas. Conservante: ProClin 300.

CONJUGATE Conjugado de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti-NGAL marcado con acridinio en tampón MES con estabilizante proteínico (bovino) y detergente. Concentración mínima: 200,0 ng/ml. Conservante: ProClin 300.

Otros reactivos

PRE-TRIGGER SOLUTION Solución preactivadora ARCHITECT que contiene 1,32% (p./v.) de peróxido de hidrógeno.

TRIGGER SOLUTION Solución activadora ARCHITECT que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.


WASH BUFFER Tampón de lavado ARCHITECT que contiene solución salina con tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos.

Advertencias y precauciones

- **ND**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*

Precauciones de seguridad

ATENCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.⁶⁻⁸

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
MICROPARTÍCULAS	CONJUGATE
	
ATENCIÓN	Contiene metilisotiazolonas.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con agua abundante.
P333+P313	En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.
P362+P364	Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea más información sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo 8 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Manejo de los reactivos

- No utilice los equipos de reactivos una vez transcurrida la fecha de caducidad.
- **No mezcle entre sí reactivos del mismo equipo ni de equipos diferentes.**
- Antes de cargar el equipo de reactivos en el sistema por primera vez, mezcle el frasco de micropartículas para resuspender las micropartículas que se hayan podido asentar durante el envío. Si desea más información sobre cómo mezclar las micropartículas, consulte el apartado **PROCEDIMIENTO, Procedimiento del ensayo** de estas instrucciones de uso.
- **Se DEBEN utilizar septos (tapones de protección) para evitar la evaporación y la contaminación de los reactivos y para asegurar su buen estado. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se manejan los septos según lo indicado en estas instrucciones de uso.**
 - Para evitar la contaminación, utilice guantes limpios cuando coloque un septo en un frasco de reactivo destapado.
 - Una vez que haya colocado un septo en el frasco de reactivo abierto, **no invierta el frasco**, ya que el reactivo se puede derramar y esto podría afectar a los resultados del análisis.
 - Con el tiempo, los residuos líquidos se pueden secar en la superficie del septo. Generalmente se trata de sales secas que no afectan al funcionamiento del ensayo.

Si desea más información sobre las precauciones de manejo durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo 7 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Almacenamiento de los reactivos

Si se almacenan y se manejan según las instrucciones, los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir/ Abierto*	2 °C - 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Pueden utilizarse inmediatamente tras la retirada de su almacenamiento entre 2 °C y 8 °C. Almacénelos en posición vertical.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	Deséchelos después de 30 días. Si desea más información sobre el control del tiempo de almacenamiento en el sistema, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

* Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera de ARCHITECT iSystem. Si retira los reactivos del sistema, almacénelos a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (con los septos y los tapones para los reactivos) en posición vertical. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas y cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical. **Si el frasco de micropartículas no se almacena en posición vertical (con un septo instalado) durante el almacenamiento refrigerado fuera del sistema, el equipo de reactivos se debe desechar.** Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado, puede ser indicio de una descomposición de los reactivos o de errores técnicos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Si desea más información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el capítulo 10 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

■ FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo ARCHITECT Urine NGAL en ARCHITECT iSystem. Esta instalación se efectúa mediante el CD-ROM de ensayos de ARCHITECT iSystem. Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Si desea más información sobre el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

■ RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

- Con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL solo se deben utilizar especímenes humanos de orina.
- No se ha determinado el funcionamiento de este ensayo con especímenes de cadáveres ni con otros líquidos corporales que no sean orina humana.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para el ensayo.

Condiciones de los especímenes

- No utilice especímenes en las siguientes condiciones:
 - mezclados
 - con contaminación microbiana evidente
 - crecimiento fúngico
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- En las 24 horas siguientes a la recogida de los especímenes, éstos se deben transferir lo antes posible a un tubo de centrifuga y centrifugar a una FCR (fuerza centrífuga relativa) ≥ 400 durante un mínimo de cinco minutos.¹⁰
- Para el análisis o almacenamiento, dispense el espécimen clarificado en una copa de muestra o en un tubo secundario.
- En el caso de que los especímenes hayan sido almacenados (consulte el apartado **Almacenamiento** más adelante), mézclelos bien en un agitador de tubos tipo Vortex a baja velocidad o invirtiendo los frascos 10 veces. Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, siga mezclando hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos. Antes del análisis, centrifugue según las instrucciones indicadas.
- Siga las buenas prácticas del laboratorio cuando prepare los especímenes para el análisis, según las instrucciones indicadas en el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT tales como comprobar si las copas de muestras contienen burbujas, salpicaduras de espécimen o si alguna copa está inclinada. Antes del análisis, ponga todas las copas rectas. Elimine las burbujas y las salpicaduras de espécimen con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada espécimen. Las salpicaduras de espécimen debidas a gotitas colgantes se pueden reducir tocando con la punta de la pipeta de transferencia el lateral de la copa de muestra al dispensar la muestra.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento
Orina	Temperatura ambiente (22 °C - 30 °C)	≤ 24 horas
	2 °C - 8 °C	≤ 7 días

Si el análisis se retrasa más de 24 horas para especímenes almacenados a temperatura ambiente o más de 7 días para especímenes almacenados entre 2 °C y 8 °C, almacene los especímenes a una temperatura igual o inferior a -70 °C. Evite realizar más de 3 ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de los especímenes

- Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.
- No supere las restricciones de almacenamiento que se muestran anteriormente.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

1P37 ARCHITECT Urine NGAL Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- ARCHITECT Urine NGAL Assay file (fichero del ensayo) disponible en el CD-ROM de ensayos en formato electrónico ARCHITECT iSystem que se encuentra en www.abbottdiagnostics.com.
- 1P37-01 ARCHITECT Urine NGAL Calibrators (calibradores)
- 1P37-10 ARCHITECT Urine NGAL Controls (controles) u otros controles

- ARCHITECT Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)
- ARCHITECT Trigger Solution (solución activadora)
- ARCHITECT Wash Buffer (tampón de lavado)
- ARCHITECT Reaction Vessels (cubetas de reacción)
- ARCHITECT Sample Cups (copa de muestra)
- ARCHITECT Septum [septo (tampón de protección)]
- ARCHITECT Replacement Caps (tapones para los reactivos)
- Pipetas o puntas de pipetas (opcionales) para dispensar los volúmenes especificados en la pantalla de peticiones de pacientes o de controles.

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el capítulo 9 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Procedimiento del ensayo

- Antes de cargar el equipo de reactivos en el sistema por primera vez, mezcle el frasco de micropartículas para resuspender las micropartículas que se hayan podido asentar durante el envío. Una vez que haya cargado las micropartículas por primera vez, no será necesario volver a mezclarlas.
 - Invierta el frasco de micropartículas 30 veces.
 - Compruebe visualmente que las micropartículas del frasco se hayan resuspendido. Si las micropartículas continúan adheridas al frasco, siga invirtiendo el frasco hasta que éstas estén completamente resuspendidas.
 - Si las micropartículas no se resuspenden, **NO UTILICE ESTE PRODUCTO. Póngase en contacto con su representante local de Abbott.**
 - Una vez que las micropartículas se hayan resuspendido, coloque un septo en el frasco. Si desea más información sobre cómo colocar los septos, consulte el apartado **Manejo de los reactivos** de estas instrucciones de uso.
- Cargue el equipo de reactivos en ARCHITECT iSystem.
 - Compruebe que tiene todos los reactivos necesarios.
 - Asegúrese de que todos los frascos de reactivos tengan septos.
- Si lo considera necesario, realice una calibración.
 - Si desea información sobre la petición de calibraciones, consulte el capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
- Solicite los ensayos en el sistema.
 - Si desea información sobre la petición de especímenes de pacientes y controles, y sobre el funcionamiento del analizador en general, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
- Si desea más información sobre los procedimientos de solución de problemas para los valores de los controles que estén fuera del intervalo de valores aceptables, consulte el capítulo 10 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
- El sistema calcula el volumen mínimo de la copa de muestra y lo imprime en el informe de la lista de peticiones. Para evitar al máximo la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo. Número máximo de replicados analizados por cada copa de muestra: 10
 - Prioritaria:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 70 μ l
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 20 μ l
 - ≤ 3 horas en el sistema:
 - Volumen de muestra para el primer análisis: 150 μ l
 - Volumen de muestra para cada análisis adicional con la misma copa de muestra: 20 μ l
 - > 3 horas en el sistema: sustituya la muestra por una nueva (especímenes de pacientes, controles y calibradores).

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, use las marcas de nivel de muestra para asegurarse de que haya suficiente espécimen de paciente.
- Prepare los calibradores y controles ARCHITECT Urine NGAL.
- Antes de su uso, invierta delicadamente los frascos de los calibradores y de los controles para mezclar su contenido.
- Sostenga los frascos **verticalmente** y dispense los volúmenes recomendados en la copa de muestra correspondiente.
- Volúmenes recomendados:
 - para cada calibrador: 5 gotas
 - para cada control: 5 gotas
- Cargue las muestras.
 - Si desea más información sobre cómo cargar las muestras, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
- Pulse la tecla PROCESAR.
- Si desea más información sobre los principios del funcionamiento, consulte el capítulo 3 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo, es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el capítulo 9 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimientos para la dilución de los especímenes

Los especímenes con concentraciones de ARCHITECT Urine NGAL superiores a 1 500,0 ng/ml generan una alerta tipo ">1500.0 ng/mL" y se pueden diluir utilizando el protocolo de dilución automática.

Los especímenes con concentraciones de ARCHITECT Urine NGAL superiores a 6 000,0 ng/ml generan una alerta tipo ">6000.0 ng/mL" cuando se procesan con el protocolo de dilución automática.

Protocolo de dilución automática

El sistema realiza una dilución al 1:4 del espécimen, calcula automáticamente la concentración del espécimen antes de diluirlo y proporciona el resultado.

Si desea más información sobre la petición de diluciones, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Calibración

- Analice los calibradores A a F por duplicado. Los calibradores se deben cargar con prioridad.

Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles se encuentren dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las instrucciones de uso de los controles.

 - Solicite los controles según se describe en el apartado **Procedimiento del ensayo**.
- Intervalo de valores de la calibración: 0,0 ng/ml - 1 500,0 ng/ml.
- Una vez que la calibración del ensayo ARCHITECT Urine NGAL haya sido aceptada y almacenada, no hace falta volver a calibrar cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:
 - se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo o
 - los controles no se encuentren dentro del intervalo especificado.
- Si desea más información sobre cómo realizar una calibración del ensayo, consulte el capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo ARCHITECT Urine NGAL es el análisis de una muestra única de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso. Si los procedimientos de control de calidad de su laboratorio así lo requieren, se pueden utilizar los controles más frecuentemente para verificar los resultados del análisis.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio.

Los valores de los controles se deben encontrar dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las instrucciones de uso de los controles. Si un control se encuentra fuera del intervalo especificado, los resultados del ensayo no son válidos y el análisis se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte el apéndice B del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL pertenece al grupo de métodos 1.

■ RESULTADOS

Cálculo

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la curva de calibración.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Intervalo analítico

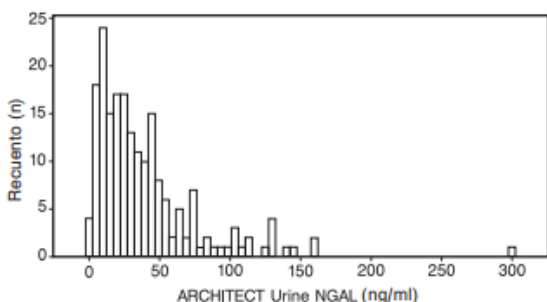
El intervalo analítico del ensayo ARCHITECT Urine NGAL es de 10,0 ng/ml a 1 500,0 ng/ml. Cuando se utiliza el procedimiento de dilución automática, se pueden obtener resultados de hasta 6 000,0 ng/ml con este ensayo.

■ LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Los resultados se deben utilizar junto con otros datos, p. ej., síntomas, resultados obtenidos con otros análisis e impresiones clínicas.
- Si los resultados de NGAL no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales para confirmar los resultados.
- Si desea más información sobre las limitaciones de los especímenes, consulte el apartado **RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS** de estas instrucciones de uso.

■ VALORES ESPERADOS

El intervalo de valores esperados con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL se determinó analizando especímenes procedentes de 196 donantes no hospitalizados que tenían concentraciones de creatinina en sangre entre 0,7 mg/dl y 1,5 mg/dl y tasas de proteínas en orina/creatinina en orina inferiores o iguales a 200 mg/g. Se determinó que el intervalo de valores esperados es inferior o igual a 131,7 ng/ml (percentil 95). En la gráfica siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*



* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

■ CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

Imprecisión

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL ha sido diseñado para tener una imprecisión tal que el CV total sea $\leq 10\%$.

Reproducibilidad del sistema

Se llevó a cabo un estudio de imprecisión durante 5 días con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL basado en el protocolo EP15-A2¹¹ del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Los análisis se realizaron en un laboratorio clínico con tres lotes de reactivos, calibradores y controles ARCHITECT Urine NGAL. Se procesaron 3 concentraciones de los controles y los paneles por cuadruplicado, 2 veces al día durante 5 días. En las tablas siguientes se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Muestra	n	Media (ng/ml)	Intraserial		Interserial		Interdiario	
			D.E.	CV %	D.E.	CV %	D.E.	CV %
Control bajo	120	20,2	0,88	4,4	0,40	2,0	0,42	2,1
Control medio	120	196,7	5,96	3,0	0,67	0,3	3,44	1,7
Control alto	120	1174,4	26,40	2,2	0,00	0,0	16,16	1,4
Panel 1	120	20,0	0,74	3,7	0,00	0,0	0,32	1,6
Panel 2	120	150,7	4,05	2,7	2,23	1,5	3,19	2,1
Panel 3	120	237,3	7,33	3,1	6,14	2,6	4,66	2,0

Muestra	n	Media (ng/ml)	Total		Interlotes		Total	
			D.E.	CV %	D.E.	CV %	D.E.	CV %
Control bajo	120	20,2	1,05	5,2	0,86	4,3	1,36	6,7
Control medio	120	196,7	6,92	3,5	5,67	2,9	8,95	4,5
Control alto	120	1174,4	30,96	2,6	23,04	2,0	38,59	3,3
Panel 1	120	20,0	0,81	4,0	0,92	4,6	1,23	6,1
Panel 2	120	150,7	5,62	3,7	4,01	2,7	6,90	4,6
Panel 3	120	237,3	10,64	4,5	4,45	1,9	11,53	4,9

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Imprecisión intralaboratorio

Se llevó a cabo un estudio basado en el protocolo EP5-A2¹² del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). Los análisis se realizaron en Abbott Laboratories con 3 lotes de reactivos ARCHITECT Urine NGAL, 3 lotes de calibradores, 1 lote de controles y 3 instrumentos. Los paneles y 3 controles de diferente concentración se analizaron por triplicado (para obtener un mínimo de 2 replicados), 2 veces al día durante 20 días. Con cada lote de reactivos se utilizó una única curva de calibración durante todo el estudio. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Muestra	Instrumento	n	Media (ng/ml)	Intraserial		Total	
				D.E.	CV %	D.E.	CV %
Control bajo	1	358	20,6	0,70	3,4	0,89	4,3
	2	359	20,7	0,74	3,6	0,83	4,0
	3	359	20,1	1,39	6,9	1,42	7,0 ^a
Control medio	1	359	199,6	5,37	2,7	6,77	3,4
	2	360	196,2	5,06	2,6	5,63	2,9
	3	359	199,3	4,17	2,1	4,71	2,4
Control alto	1	359	1213,8	25,60	2,1	32,48	2,7
	2	359	1210,6	24,94	2,1	27,99	2,3
	3	360	1228,6	22,37	1,8	23,84	1,9
Panel 1	1	357	21,3	0,68	3,2	0,88	4,1
	2	360	21,4	0,72	3,3	0,76	3,6
	3	359	20,6	0,61	3,0	0,69	3,3
Panel 2	1	358	256,8	6,46	2,5	8,49	3,3
	2	360	251,7	6,34	2,5	7,32	2,9
	3	360	256,3	5,14	2,0	5,93	2,3
Panel 3	1	358	155,9	3,65	2,3	4,85	3,1
	2	360	153,7	3,68	2,4	4,29	2,8
	3	360	155,2	3,23	2,1	3,32	2,1

^a Se obtuvo un resultado anómalo en uno de los replicados, que se excluyó, y se generó un porcentaje del CV total de 3,1.

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Recuperación

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL se ha diseñado para tener una recuperación media de $100\% \pm 15\%$ en muestras con concentraciones de NGAL entre 20,0 ng/ml y 200,0 ng/ml.

Se llevó a cabo un estudio con 12 muestras de orina que contenían concentraciones bajas de NGAL. A estas muestras se les añadieron concentraciones adicionales de NGAL para conseguir 5 muestras de ensayo con concentraciones entre 20,0 ng/ml y 200,0 ng/ml y 7 muestras con concentraciones entre 200,0 ng/ml y 6000,0 ng/ml. Las muestras se analizaron con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL en dos instrumentos y se calculó el porcentaje de recuperación resultante. En las 12 muestras, el porcentaje de recuperación individual con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL se encontró entre el 89,6% y el 107,8%. En el caso de las 5 muestras con concentraciones de NGAL entre 20,0 ng/ml y 200,0 ng/ml, el porcentaje de recuperación individual con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL se encontró entre el 89,6% y el 105,1%, y el porcentaje de recuperación media fue del 96,4% con un instrumento y del 97,9% con el otro instrumento.*

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Sensibilidad

Límite de cuantificación

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL se ha diseñado para tener un límite de cuantificación (L_Q) $\leq 10,0$ ng/ml.

Se llevó a cabo un estudio con una muestra** de orina NGAL con una concentración cero y 7 muestras** de orina NGAL con concentraciones bajas de NGAL de aproximadamente 1,0 ng/ml, 1,5 ng/ml, 2,0 ng/ml, 3,0 ng/ml, 5,0 ng/ml, 7,0 ng/ml y 10,0 ng/ml. Estas muestras se analizaron por cuadruplicado en 5 procesamientos distintos, durante un mínimo de 3 días, con 2 lotes de reactivos y 2 instrumentos por sistema (ARCHITECT i2000, ARCHITECT i2000SR y ARCHITECT i1000SR). El límite de cuantificación del ensayo ARCHITECT Urine NGAL se encontró entre 1,5 ng/ml y 3,0 ng/ml por sistema.*

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

** Las muestras de orina con NGAL se fabricaron utilizando el calibrador C ARCHITECT Urine NGAL y el diluyente del calibrador.

Límite de blanco y límite de detección

En el mismo estudio, se determinaron el límite del blanco (L_B) y el límite de detección (L_D) basándose en el protocolo EP17-A¹³ del NCCLS.

El límite de blanco se encontró entre 0,1 ng/ml y 0,6 ng/ml, y el límite de detección se encontró entre 0,7 ng/ml y 1,0 ng/ml por sistema.*

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Especificidad analítica

Se evaluaron especímenes de orina procedentes de individuos con otras patologías para determinar la concentración de NGAL con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Concentración de ARCHITECT Urine NGAL en individuos con otras patologías

Categoría ^a	n	Intervalo de concentración (ng/ml)
Anticitomegalovirus (positivos para anti-CMV)	10	0,3 - 44,0
Virus de Epstein-Barr (positivos para anti-VEB)	10	4,7 - 61,9
Virus de la hepatitis A (positivos para anti-VHA)	10	3,4 - 57,9
Virus Herpes Simplex (positivos para anti-VHS)	10	5,8 - 43,5
Mieloma múltiple	3	0,7 - 47,0
Virus de la rubéola (positivos para antirrubéola)	10	2,2 - 64,1

^a Los especímenes de orina procedentes de pacientes con infecciones en las vías urinarias bajas pueden contener concentraciones elevadas de NGAL.

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Verificación de la dilución automática

El método automatizado de dilución para ARCHITECT Urine NGAL se ha diseñado para tener una diferencia de concentración media $\leq 10\%$ frente al método de dilución manual cuando se lleva a cabo en muestras con valores $> 1\,500$ ng/ml.

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL se evaluó con el método de dilución automática al 1:4 frente al método de dilución manual al 1:4 con 12 muestras de orina humana con concentraciones de NGAL entre 1 500,0 ng/ml y 6 000,0 ng/ml. Se procesó por triplicado cada muestra diluida manual y automáticamente con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL en dos instrumentos. El porcentaje de la diferencia se situó entre -1,5% y 13,3% en todas las muestras. En la tabla siguiente se resumen los resultados de la diferencia en porcentaje.*

Muestra	Instrumento	Valor medio de la dilución automática (ng/ml)	Valor medio de la dilución manual (ng/ml)	Diferencia (%) ^a
1	1	2 541,7	2 394,0	6,2
	2	2 516,5	2 375,5	5,9
2	1	2 256,4	2 079,3	8,5
	2	2 276,8	2 114,9	7,7
3	1	2 314,8	2 163,3	7,0
	2	2 346,4	2 317,9	1,2
4	1	2 133,6	2 060,9	3,5
	2	2 324,4	2 197,3	5,8
5	1	3 746,5	3 562,5	5,2
	2	3 797,5	3 651,5	4,0
6	1	3 789,5	3 483,5	8,8
	2	3 865,0	3 411,1	13,3

Muestra	Instrumento	Valor medio de la dilución automática (ng/ml)	Valor medio de la dilución manual (ng/ml)	Diferencia (%) ^a
7	1	3 841,1	3 707,5	3,6
	2	3 901,6	3 909,7	-0,2
8	1	3 943,9	3 858,5	2,2
	2	4 041,0	3 843,3	5,1
9	1	5 789,7	5 444,3	6,3
	2	5 472,7	5 389,7	1,5
10	1	5 654,2	5 424,7	4,2
	2	5 495,4	5 430,3	1,2
11	1	5 599,4	5 436,4	3,0
	2	5 526,9	5 391,5	2,5
12	1	5 441,8	5 523,2	-1,5
	2	5 486,2	5 386,8	1,8

[Valor medio de la dilución automática (ng/ml)

- Valor medio de la dilución manual (ng/ml)]

$$^a \text{Diferencia (\%)} = \frac{\text{Valor medio de la dilución automática (ng/ml)} - \text{Valor medio de la dilución manual (ng/ml)}}{\text{Valor medio de la dilución manual (ng/ml)}} \times 100$$

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Interferencias

El ensayo ARCHITECT Urine NGAL se ha diseñado para tener una interferencia $\leq 10\%$ con antibióticos con posibilidad de interferir, sustancias con posible reactividad cruzada, sustancias endógenas con posibilidad de interferir y condiciones con posibilidad de interferir.

Antibióticos con posibilidad de interferir

Se evaluaron antibióticos con posibilidad de interferir para determinar si afectaban a las concentraciones de NGAL con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL. En el estudio de interferencias se utilizaron dos muestras con concentraciones de NGAL (una concentración dentro del intervalo de valores esperados y otra por encima del intervalo de valores esperados [consulte el apartado **VALORES ESPERADOS**]). A cada concentración de la muestra se añadió cada uno de los antibióticos indicados más adelante para crear las muestras con adición. Las muestras con adición se analizaron y sus concentraciones de NGAL se compararon con las concentraciones de NGAL de las muestras sin adición (muestras de control) respectivas. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Antibiótico con posibilidad de interferir	Conc. de la sustancia interferente	Diferencia (%)	
		Dentro del intervalo esperado	Por encima del intervalo esperado
Amikacina	15 mg/dl	-1,9	-0,5
Anfotericina B	5,8 µg/ml	-1,1	-0,6
Cefdinir	100 µg/ml	-2,8	-1,7
Cefuroxima	100 µg/ml	-1,5	0,1
Cefradina	100 µg/ml	-2,9	-2,1
Ciprofloxacina	7,4 µg/ml	0,3	0,2
Gentamicina	12 mg/dl	-0,5	-0,6
Kanamicina A	6 mg/dl	0,1	-0,5
Kanamicina B	6 mg/dl	-0,3	1,1
Penicilina G	100 µg/ml	-0,8	-0,8
Rifampina	5 mg/dl	-1,5	-2,0
Espectinomicina	100 µg/ml	-1,7	-0,1
Tobramicina	2 mg/dl	-1,7	-0,0
Vancomicina	6 mg/dl	2,3	0,1

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Sustancias con posible reactividad cruzada

Se evaluaron sustancias con posible reactividad cruzada para determinar si afectaban a las concentraciones de NGAL con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL. En el estudio de interferencias se utilizaron dos muestras con concentraciones de NGAL (una concentración dentro del intervalo de valores esperados y otra por encima del intervalo de valores esperados [consulte el apartado VALORES ESPERADOS]). A cada concentración de la muestra se añadió cada una de las sustancias con posible reactividad cruzada indicadas más adelante para crear las muestras con adición. Las muestras con adición se analizaron y sus concentraciones de NGAL se compararon con las concentraciones de NGAL de las muestras sin adición (muestras de control) respectivas. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Sustancias con posible reactividad cruzada	Conc. de la sustancia interferente	Diferencia (%)	
		Dentro del intervalo esperado	Por encima del intervalo esperado
Glucoproteínas ácidas	100 µg/ml	0,7	-0,3
Alfa-1-microglobulina	100 µg/ml	0,6	0,5
Factor de crecimiento de hepatocitos	100 ng/ml	-2,2	-1,1
Metaloproteasa 2 de la matriz	1000 ng/ml	-1,1	-1,9
Metaloproteasa 8 de la matriz	200 ng/ml	-1,0	-1,1
Metaloproteasa 9 de la matriz	1500 ng/ml	-2,5	-0,3

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Sustancias endógenas con posibilidad de interferir

Se evaluaron sustancias endógenas con posibilidad de interferir para determinar si afectaban a las concentraciones de NGAL con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL. En el estudio de interferencias se utilizaron dos muestras con concentraciones de NGAL (una concentración dentro del intervalo de valores esperados y otra por encima del intervalo de valores esperados [consulte el apartado VALORES ESPERADOS]). A cada concentración de la muestra se añadió cada una de las sustancias endógenas indicadas más adelante para crear las muestras con adición. Las muestras con adición se analizaron y sus concentraciones de NGAL se compararon con las concentraciones de NGAL de las muestras sin adición (muestras de control) respectivas. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Sustancias endógenas con posibilidad de interferir	Conc. de la sustancia interferente	Diferencia (%)	
		Dentro del intervalo esperado	Por encima del intervalo esperado
Acetona	100 mg/dl	-3,5	-0,3
Ácido ascórbico	1 g/dl	-0,6	0,0
Bicarbonato	35 mmol/l	-1,5	-0,6
Bilirrubina	2,0 mg/dl	0,5	-1,5
Creatinina	1000 mg/dl	1,3	0,2
Etanol	200 mg/dl	-1,6	-1,4
Glucosa	1 g/dl	-0,7	-0,2
Hemoglobina	100 mg/l	1,4	0,4
Proteínas	1 g/dl	2,8	0,9
Riboflavina	7,5 mg/dl	1,9	-0,1
Cloruro de sodio	6 g/dl	1,6	1,6
Urea	12 g/dl	-0,4	1,2

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Condiciones con posibilidad de interferir

Se evaluaron condiciones con posibilidad de interferir para determinar si afectaban a las concentraciones de NGAL con el ensayo ARCHITECT Urine NGAL. En el estudio de interferencias se utilizaron dos muestras con concentraciones de NGAL (una concentración dentro del intervalo de valores esperados y otra por encima del intervalo de valores esperados [consulte el apartado VALORES ESPERADOS]). A cada concentración de la muestra se le añadieron soluciones ácidas o básicas para crear las muestras con adición. Las muestras con adición se analizaron y sus concentraciones de NGAL se compararon con las concentraciones de NGAL de las muestras sin adición (muestras de control) respectivas. En la tabla siguiente se resumen los datos obtenidos en este estudio.*

Condición con posibilidad de interferir	Conc. interferente	Diferencia (%)	
		Dentro del intervalo esperado	Por encima del intervalo esperado
pH bajo	4,5	-6,1	-3,8
pH alto	10,0	2,8	-2,6

* Estos datos son orientativos. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International* 2007;71(10):967-970.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365(9466):1231-1238.
- Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-491.
- Nickolas T, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11):810-819.
- Bennett M, Dent C, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-673.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Urinalysis; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document GP16-A3. Wayne, PA: CLSI; 2009.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP15-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS; 2004.

■ Símbolos utilizados

	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
CONJUGATE	Conjugado
CONTROL NO.	Número de control
IVD	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
LOT	Número de lote
MICROPARTICLES	Micropartículas
PRE-TRIGGER SOLUTION	Solución preactivadora
REACTION VESSELS	Cubetas de reacción
PRODUCT OF IRELAND	Producto de Irlanda
REAGENT LOT	Lote de reactivos
REF	Número de referencia
REPLACEMENT CAPS	Tapones para los reactivos
SAMPLE CUPS	Copas de muestra
SEPTUM	Septos (tapones de protección)
SN	Número de serie
TRIGGER SOLUTION	Solución activadora
WARNING: SENSITIZER	Atención: puede provocar una reacción alérgica.
WASH BUFFER	Tampón de lavado

ARCHITECT y Chemiflex son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países.

ProClin está a nombre de su propietario.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Lisnamuck, Longford
Co. Longford
Ireland
+353-43-3331000



Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en octubre de 2015.

©2009, 2015 Abbott Laboratories



