

Manuscript Number: NEFRO-D-17-00312R1

Title: La tasa de filtrado glomerular estimada como biomarcador precoz de la insuficiencia renal aguda asociada a la cirugía cardíaca. Estimated Glomerular Filtration Rate as an early biomarker of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury.

Article Type: Original

Keywords: Insuficiencia renal aguda, cirugía cardíaca, MDRD-4, predicción, creatinina sérica, curva ROC tiempo-dependiente.

Acute Kidney Injury, Cardiac Surgery, MDRD-4, prediction, serum creatinine, time-dependent ROC curve

Corresponding Author: Dr. ANGEL M CANDELA-TOHA, M.D.

Corresponding Author's Institution: Hospital Universitario Ramón y Cajal

First Author: ANGEL M CANDELA-TOHA, M.D.

Order of Authors: ANGEL M CANDELA-TOHA, M.D.; María Carmen Pardo, PhD; Teresa Pérez, PhD; Alfonso Muriel, PhD; Javier Zamora, PhD

Abstract: Antecedentes: El diagnóstico de insuficiencia renal aguda (IRA) todavía se basa en la creatinina sérica (Cr_s) y la diuresis. Sin embargo, el incremento de la Cr_s se retrasa 48 horas o más, con respecto a la lesión. El objetivo fue determinar la utilidad de pruebas analíticas de función renal postoperatorias rutinarias, para predecir IRA con uno o dos días de antelación, en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (CC).

Métodos: A partir de una base de datos, se seleccionó una muestra de pacientes sometidos a CC, y operados entre enero de 2002 y diciembre de 2013. Se definió IRA, según el criterio de la Cr_s utilizado por la AKIN. La cohorte de 3962 casos, se dividió en dos grupos similares, exploratorio y de validación. El primero se utilizó para demostrar los objetivos principales y el segundo para confirmar los resultados. La capacidad de predicción de IRA, de varios parámetros postoperatorios, se evaluó utilizando curvas ROC tiempo-dependientes. Como variable principal se consideró el tiempo transcurrido desde la medida del marcador hasta el diagnóstico de IRA.

Resultados: Se observaron 610 (30,8%) y 623 (31,4%) episodios de IRA en los grupos exploratorio y de validación respectivamente. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por la ecuación MDRD-4, demostró la mejor capacidad predictiva de IRA, con valores del área bajo la curva ROC entre 0.700 y 0.946. Se calcularon distintos puntos de corte para dicho parámetro, en función de la gravedad de la IRA y del tiempo transcurrido entre la cirugía y su medición. Los resultados obtenidos se confirmaron en el grupo de validación.

Conclusión: La TFGe MDRD-4 postoperatoria, mostró una alta capacidad de predicción de IRA con uno o dos días de antelación, en pacientes sometidos a CC.

Background: Acute kidney injury (AKI) diagnosis is still based on serum creatinine (sCr) and diuresis. However, increases in sCr are delayed 48 hours or longer after injury. Our aim was to determine the utility of routine postoperative renal function parameters, to predict AKI one or two days in advance in a cohort of cardiac surgery (CS) patients.

Methods: We identified a cohort of 3962 consecutive adult patients undergoing major CS between January 2002 and December 2013. The cohort was divided in two halves, an exploratory and a validation sample. The ability of the parameters to predict AKI, defined by AKIN sCr criteria, was measured with time-dependent ROC curves. The main outcome was time from measurement to AKI diagnosis.

Results: AKI developed in 610 (30.8%) and 623 (31.4%) patients in the exploratory and validation samples respectively. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) by MDRD 4 variable equation (MDRD-4) showed the best performance for AKI prediction, with values for the AUC-ROC curve between 0.700 and 0.946. We obtained different cutoff values for eGFR depending on the degree of AKI severity and on the time elapsed between surgery and parameter measurement. Results were confirmed in the validation sample.

Conclusions: Postoperative eGFR MDRD-4 showed good performance to predict AKI events after CS one or two days in advance.

Suggested Reviewers:

Opposed Reviewers:

Response to Reviewers: Estimado editor, gracias por aceptar nuestro trabajo para su publicación en Nefrología. Agradecemos los comentarios de los revisores y el tiempo que han dedicado a la lectura y análisis crítico de nuestro artículo.

Sin entrar a discutir el papel del nefrólogo en estos pacientes (de gran ayuda al menos en nuestro centro) dado que no era el objetivo del estudio, siguiendo la sugerencia del revisor nº1, hemos modificado una frase en la discusión. La detección precoz a partir de la TFGe de alto riesgo de IRA ACC en un paciente puede ser el mejor momento para comunicárselo al Servicio de Nefrología mediante la correspondiente interconsulta.

Por otro lado, siguiendo las recomendaciones del revisor nº 2 hemos cambiado el título del artículo y corregido las erratas detectadas.

Atentamente,

Angel Candela

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

La tasa de filtrado glomerular estimada es un biomarcador precoz de la insuficiencia renal aguda asociada a la cirugía cardíaca

Estimated Glomerular Filtration Rate is an early biomarker of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury

Ángel Candela-Toha^a, María Carmen Pardo^b, Teresa Pérez^c, Alfonso Muriel^d, Javier Zamora^{d,e}.

Afiliación de los autores:

^aServicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Ctra. Colmenar Km. 9.100 28034 Madrid, España. Consorcio FRA (CIFRA), Comunidad de Madrid, España. angel.candela@salud.madrid.org

^bDepartamento de Estadística e Investigación Operativa I. Facultad de Matemáticas, Universidad Complutense de Madrid, España. Plaza de Ciencias, 3. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid, España. mcapardo@mat.ucm.es

^cDepartamento de Estadística e Investigación Operativa III. Facultad de Estudios Estadísticos, Universidad Complutense de Madrid, España. AV. Puerta de Hierro s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid, España. tepez@estad.ucm.es

^dUnidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Ctra. Colmenar Km. 9,100 28034 Madrid, España. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). alfonso.muriel@gmail.com y javier.zamora@hrc.es

^eBarts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London

Autor de correspondencia:

Ángel M. Candela-Toha
e-mail: angel.candela@salud.madrid.org
Teléfono: +34 91 336 9123
Fax: + 34 91 336 8766
Servicio de Anestesia y Reanimación
Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS)
Ctra. Colmenar Km. 9.100
28034 Madrid. España

Financiación: Este trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto de investigación MTM2016 -75351-R del Ministerio Economía, Industria y Competitividad.

Agradecimientos: A todo el personal de la UCI de Cirugía Cardiovascular por su constante ayuda en el mantenimiento de la base de datos

Resumen estructurado

Antecedentes y objetivo: El diagnóstico de insuficiencia renal aguda (IRA) todavía se basa en la creatinina sérica y la diuresis. Sin embargo, el incremento de la creatinina a menudo se retrasa 48 horas o más, con respecto al momento de la lesión. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de las pruebas analíticas de función renal habituales en el postoperatorio, para predecir la IRA con uno o dos días de antelación, en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Pacientes y métodos: A partir de una base de datos prospectiva, se seleccionó una muestra de pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor, y operados entre enero de 2002 y diciembre de 2013. La definición de IRA, se basó en el criterio de la creatinina sérica utilizado por la Acute Kidney Injury Network (AKIN). La cohorte de 3962 casos, se dividió en dos grupos de tamaño similar, uno exploratorio y otro de validación. El grupo exploratorio se utilizó para demostrar los objetivos principales y el de validación para confirmar los resultados. La capacidad de predicción de la IRA, de varios parámetros de función renal medidos en la analítica postoperatoria habitual, se evaluó utilizando curvas ROC tiempo-dependientes. Como variable principal se consideró el tiempo transcurrido desde la medida del marcador hasta el diagnóstico de la IRA.

Resultados: Se observaron 610 (30,8%) y 623 (31,4%) episodios de IRA en los grupos exploratorio y de validación respectivamente. La tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD-4, demostró la mejor capacidad predictiva de IRA, con valores del área bajo la curva ROC entre 0.700 y 0.946. Se calcularon distintos puntos de corte para dicho parámetro, en función de la gravedad de la IRA y del

1 tiempo transcurrido entre la cirugía y su medición. Los resultados obtenidos se
2 confirmaron en el grupo de validación.
3

4
5
6
7
8 **Conclusión:** La tasa de filtrado glomerular postoperatoria, estimada por la ecuación
9 MDRD-4, mostró una alta capacidad de predicción de IRA con uno o dos días de
10 antelación, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 **Abstract**
3
4
5

6 **Background:** Acute kidney injury (AKI) diagnosis is still based on serum creatinine and
7 diuresis. However, increases in creatinine are typically delayed 48 hours or longer after
8 injury. Our aim was to determine the utility of routine postoperative renal function
9 parameters, to predict AKI one or two days in advance in a cohort of cardiac surgery
10 (CS) patients.
11
12

13 **Methods:** We identified a cohort of 3962 consecutive adult patients undergoing major
14 CS between January 2002 and December 2013. The cohort was divided in two halves,
15 an exploratory and a validation sample. The ability of the parameters to predict AKI,
16 defined by Acute Kidney Injury Network serum creatinine criteria, was measured with
17 time-dependent Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. The main outcome
18 was time from measurement to AKI diagnosis.
19
20

21 **Results:** AKI developed in 610 (30.8%) and 623 (31.4%) patients in the exploratory
22 and validation samples respectively. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the
23 Modification of Diet in Renal Disease 4 variable equation (MDRD-4) showed the best
24 performance for AKI prediction, with values for the AUC ROC curves between 0.700
25 and 0.946. We obtained different cutoff values for eGFR depending on the degree of
26 AKI severity and on the time elapsed between surgery and parameter measurement.
27 Results were confirmed in the validation sample.
28
29

30 **Conclusions:** Postoperative eGFR by MDRD-4 variable equation showed good
31 performance to predict AKI events after CS one or two days in advance.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Palabras claves

Insuficiencia renal aguda, cirugía cardíaca, MDRD-4, predicción, creatinina sérica, curva ROC tiempo-dependiente.

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Key words

Acute kidney injury - Cardiac surgery - MDRD-4 - Prediction - Serum creatinine - Time dependent ROC curve.

Antecedentes

1
2 La insuficiencia renal aguda asociada a la cirugía cardíaca (IRA-ACC) ha sido objeto
3
4 de gran atención en los últimos años [1,2]. Pese a su origen multifactorial, la IRA-ACC
5
6 presenta algunas características que hacen que su estudio sea de gran interés: una
7
8 incidencia elevada, un momento de lesión conocido, una epidemiología bien detallada,
9
10 y varios modelos de predicción precisos y validados basados en factores de riesgo
11
12 bien definidos [3,4]. Por dicho motivo, los pacientes de cirugía cardíaca constituyen
13
14 una población frecuente en los estudios de biomarcadores de lesión renal aguda.
15
16

17
18 En la última década han aparecido nuevos biomarcadores [5], algunos de los cuales
19
20 han sido ampliamente probados [6-8]. Sin embargo, a pesar más de diez años de
21
22 intensa investigación, los nuevos biomarcadores de lesión renal aguda todavía no
23
24 están listos para su uso clínico. Los clínicos que se enfrentan a este síndrome todavía
25
26 carecen de una herramienta terapéutica que pueda ayudar a sus pacientes. El estudio
27
28 de la capacidad predictiva de estos biomarcadores en diferentes escenarios,
29
30 incluyendo la cirugía cardíaca (CC), ha proporcionado una gran cantidad de resultados
31
32 hasta ahora desconocidos. Desafortunadamente, ninguno de ellos ha alcanzado la
33
34 fase clínica [9], y el diagnóstico y la discriminación todavía se basan en la creatinina
35
36 sérica (Crs) y la diuresis.
37
38
39
40
41

42 La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) basada en la Crs ya ha sido centro de
43
44 investigación en el ámbito de IRA-ACC [10]. La capacidad de la TFGe preoperatoria
45
46 para predecir la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) en el postoperatorio es
47
48 superior a la de la Crs [11], y está asociada de forma independiente con otros
49
50 resultados negativos como son la hospitalización prolongada o la mortalidad
51
52 intrahospitalaria [12]. En este estudio planteamos la hipótesis de que la TFGe
53
54 postoperatoria puede ser útil como predictor precoz de un episodio de IRA tras CC.
55
56 Para demostrar esta hipótesis, estudiamos la capacidad predictiva de varios
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

parámetros habituales que miden la función renal tras la intervención, en una cohorte de pacientes operados de CC. En concreto se han evaluado: la TFG estimada mediante la fórmula MDRD-4 ("Modification of Diet in Renal Disease four variable"), la concentración de urea, y sus respectivos cambios, como biomarcadores para predecir la IRA con uno o dos días de antelación. Como definición de biomarcador se ha considerado la establecida por el grupo Biomarkers Definition Working Group [13].

16 **Métodos**

21 *Diseño del estudio y población*

24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Estudio retrospectivo de una cohorte llevado a cabo en un hospital terciario universitario de referencia. Los datos de cada paciente adulto operado de CC y admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de cirugía cardíaca, se registraron de forma prospectiva en la base de datos del S^o de Anestesia y Reanimación. En este estudio sólo se consideraron los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2013. Se incluyeron las siguientes cirugías: revascularización miocárdica (RM), cirugía valvular (CV) de reparación o reemplazo, procedimientos combinados (RM + CV), y la cirugía de aorta. Se han excluido las reparaciones complejas de las cardiopatías congénitas, las pericardiectomías y los procedimientos de implantación de la válvula aórtica transcatóter. También se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que recibían cualquier forma de TRS antes de la cirugía, los receptores de trasplante renal, los casos de muerte postoperatoria temprana (<24 h), los pacientes que necesitaban un dispositivo de asistencia ventricular izquierda, y los pacientes con ausencia de valor basal de la Crs o de los que no se disponía de la fecha de inicio de la TRS postoperatoria. En los pacientes sometidos a más de una intervención

1 quirúrgica mayor en el mismo ingreso, sólo se consideró la primera cirugía. Un
2 pequeño grupo de pacientes incluidos en el estudio fue operado dos o más veces en
3 ingresos distintos a lo largo del período de doce años. El estudio fue aprobado por el
4 Comité de Ética Institucional. Dado el carácter retrospectivo no se solicitó el
5 consentimiento informado a los pacientes.
6
7
8
9

10 *Definiciones y variable principal*

11 Se definió la IRA siguiendo el criterio de la Crs establecido por la AKIN, “Acute Kidney
12 Injury Network” [14], considerando tres categorías distintas de gravedad. Los pacientes
13 se asignaron siempre a la categoría de mayor gravedad. La función renal basal se
14 evaluó mediante la Crs preoperatoria, tomada como el valor más próximo a la fecha de
15 la intervención. Se consideró como día 0, el día del ingreso en la UCI después de la
16 cirugía. La Crs de cada paciente se midió al menos una vez al día mientras estaba en
17 la UCI, y solo si era clínicamente necesario durante el postoperatorio en planta. Para
18 el diagnóstico de IRA-ACC solo se consideraron los valores de la Crs medidos durante
19 la primera semana postoperatoria.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 Dado que la elevación de la Crs suele producirse entre uno y tres días después de la
39 intervención, el objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de predicción de un
40 episodio de IRA a partir de parámetros de función renal, bien medidos en pruebas
41 analíticas rutinarias o bien calculados, con uno o dos días de antelación. En concreto
42 se analizaron la urea sérica, la TFGe-MDRD-4 [15], es decir:
43
44
45
46
47
48
49

50
$$\text{TFGe MDRD-4} = 175 \times (\text{Crs} / 88,4)^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.212 \text{ si}$$

51 raza negra)
52
53
54
55
56
57
58
59

1 y sus respectivos cambios en el tiempo: aumento de urea, (Δ urea), y disminución de
2 TFGe-MDRD-4, (Δ MDRD-4). La variable principal es el tiempo transcurrido desde que
3
4 se miden los biomarcadores hasta el diagnóstico de IRA.
5
6
7
8
9

10 *Análisis estadístico*

11
12 Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de IRA y su clasificación por
13 gravedad, durante la primera semana tras la intervención. Se compararon las
14 características clínicas y los factores de riesgo de los grupos con y sin IRA utilizando
15 los métodos estadísticos estándar: el test de la t de Student o de Mann Whitney para
16 comparar variables continuas y el test de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher
17 para comparar proporciones. Los datos se resumen en términos de medias
18 (desviación típica), medianas (rango intercuartílico) o proporciones (frecuencias
19 absolutas y relativas) según corresponda. Se ha considerado como estadísticamente
20 significativo un valor de $p < 0.05$.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 La muestra total se dividió aleatoriamente en dos sub-muestras de tamaño similar. La
34 primera muestra (exploratoria) se utilizó para realizar el análisis principal y la segunda
35 para validar los resultados. Con el fin de garantizar que ambas muestras presentaran
36 un número similar de episodios de IRA, se llevó a cabo una asignación aleatoria por
37 bloques, considerando el valor de la Crs basal con dos niveles, normal y alto, como
38 factor bloque (“blocking factor”) para conseguir grupos homogéneos. Los casos fueron
39 asignados a la categoría normal si el valor de su Crs basal era inferior al percentil 75
40 (93,7 $\mu\text{mol/l}$ para las mujeres y 111,38 $\mu\text{mol/l}$ para los hombres) o a la categoría alta
41 en caso contrario. Se eligió la Crs basal como factor bloque porque esta variable ya
42 mostró una importante asociación con el desarrollo de IRA tras la CC en un modelo
43 predictivo [3], previamente validado en nuestra institución [16]. Se calcularon las
44 curvas ROC tiempo-dependientes, para evaluar la capacidad de cada parámetro para
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 predecir un episodio de IRA, con uno o dos días de antelación [17]. La curva ROC
2 constituye una de las mejores herramientas estadísticas para describir la capacidad de
3 discriminación de una prueba diagnóstica, cuando el valor de dicha prueba se mide en
4 escala continua u ordinal y el resultado en escala binaria (evento / no evento) [18]. [La
5 información de una prueba diagnóstica va de nula a perfecta, y sus correspondientes
6 áreas bajo la curva (AUC, "Area under the curve") toman valores dentro del intervalo
7 (0.5, 1)]. Cuanto mayor sea el AUC, mejor será la capacidad de discriminación de la
8 prueba. Si el área es mayor que 0.7, se puede concluir que el test, marcador o modelo
9 tiene un poder discriminatorio aceptable [19]. Sin embargo, en nuestro estudio, la
10 variable principal no es binaria, sino el tiempo hasta un evento, definido como el
11 tiempo que transcurre desde que se mide el parámetro hasta el diagnóstico de IRA.
12 Por lo tanto, para este tipo de datos deben considerarse otras definiciones de
13 sensibilidad y especificidad [20]. En este estudio se consideran las definiciones de
14 sensibilidad acumulada y especificidad dinámica propuestas por Heagerty et al. [17].
15 Fijado un tiempo después de la intervención, aquellos pacientes que presentan IRA
16 antes de dicho tiempo se definen como casos (servirán para estimar la sensibilidad
17 acumulada), mientras que el resto se consideran como controles (se utilizarán para
18 estimar la especificidad dinámica). Esto significa que el estado de cada paciente
19 puede cambiar de control a caso dependiendo del tiempo que se haya prefijado. A
20 diferencia de lo que ocurre en un estudio de diagnóstico, en este caso en el momento
21 en que se mide el parámetro, se asume que todos los pacientes son controles [18], por
22 lo tanto los valores de los parámetros en pacientes con IRA en este momento, si los
23 hay, no se tendrán en cuenta en el análisis.

24 Para analizar la capacidad predictiva de cada parámetro se tuvieron en cuenta las tres
25 categorías de IRA, I (leve), II (moderada) y III (grave), así como los días transcurridos
26 desde la cirugía hasta la medición del biomarcador (el día de la cirugía, un día y dos
27 días después de la cirugía). Para cada parámetro y para cada día transcurrido

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

después de la cirugía, se construyó una curva ROC tiempo-dependiente utilizando el paquete "*survivalROC*" del software estadístico R [17]. La información obtenida en las distintas curvas ROC se resume tanto a través de sus AUCs, como de las sensibilidades asociadas a unos valores fijos de especificidad. Para poder extrapolar los resultados obtenidos a toda la población de la cual se ha extraído la muestra, se calcularon los intervalos de confianza para dichas AUCs, mediante el método bootstrap. También se proporcionan los puntos de corte óptimos con sus correspondientes especificidades, fijado un valor concreto de sensibilidad.

Por último, se evaluó la capacidad predictiva de los parámetros en la segunda muestra (muestra de validación). Si los resultados obtenidos en esta muestra son equivalentes a los resultados obtenidos en la muestra exploratoria, entonces podemos estar seguros acerca de su fiabilidad y reproducibilidad. El método más simple y utilizado para probar la equivalencia es la doble prueba unilateral (TOST, "Two one side test") propuesto por Shuirmann [21]. La equivalencia queda demostrada cuando el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia de AUCs está dentro de los límites de aceptación (0.8-1.2) (los límites serían (0.8-1.25) si se considera la transformación logarítmica). Para construir el IC, se seleccionaron 500 muestras bootstrap de la muestra exploratoria y 500 muestras bootstrap de la muestra de validación y se calcularon sus correspondientes AUCs. El IC se obtuvo mediante la función *rtost* del paquete "*equivalence*" de R.

Resultados

En este período de doce años se realizaron un total de 4167 cirugías cardíacas mayores. Se excluyeron un total de 205 intervenciones (85 por tipo de cirugía realizada, 48 por TRS preoperatoria, 38 por muerte precoz, 19 por trasplante renal previo, 15 por ser segunda intervención en el mismo ingreso, 5 por falta de datos y 3 casos de asistencia ventricular). Algunos pacientes cumplían más de un criterio de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

exclusión. De los 3962 casos restantes, se seleccionó al azar una primera muestra exploratoria de 1980 casos. En la Tabla 1 se muestran las principales características demográficas y clínicas de esta muestra. La información correspondiente a la muestra de validación aparece en la Tabla 1B del material suplementario.

La frecuencia de IRA y su gravedad en ambas muestras aparecen en la Tabla 2.

Sólo se muestran los resultados del mejor biomarcador (TFGe-MDRD-4). Los resultados para el resto de parámetros (urea, Δ urea, Δ MDRD-4 y Δ Cr_s) se presentan como material suplementario.

La Figura 1 muestra las curvas ROC tiempo-dependientes correspondientes a las tres categorías de IRA, teniendo en cuenta además el tiempo transcurrido desde la cirugía.

Las curvas representadas en la Figura 1A se basan únicamente en la información proporcionada por los casos con IRA grave (AKIN III) y los controles, los casos con IRA moderada (AKIN II) y los controles en la Figura 1B, y por último los casos leves y los controles en la Figura 1C. En estas curvas se han representado la estimación de la sensibilidad acumulada y de la especificidad dinámica de la TFGe MDRD-4. Las estimaciones se han calculado para la predicción con un día de anticipación (línea continua) y con dos días (línea punteada). Como puede observarse, la sensibilidad y la especificidad dependen no solo del periodo de tiempo entre la medición y el diagnóstico del evento, sino también del tiempo que ha transcurrido desde que se realizó la CC hasta la medición. Las predicciones a un día son siempre mejores (línea continua) y más aun cuando se mide el valor de MDRD-4 dos días después de la cirugía.

La información proporcionada por estas curvas se puede interpretar fácilmente considerando sus correspondientes AUCs (Tabla 3). El biomarcador TFGe MDRD-4 mostró una alta capacidad predictiva de IRA en todas las categorías (es decir, leve, moderada y grave) independientemente del día en que se mida, con valores de AUC

1 superiores a 0.7 en todos los casos. Los resultados son similares cuando se calculan
2 los valores de sensibilidad fijando una especificidad del 80%, Tabla 4.
3

4
5 Los puntos de corte óptimos para la TFGe MDRD-4 fijando una sensibilidad del 80%,
6 aparecen en la Tabla 5. En el material suplementario (Tabla A.4) se presentan análisis
7 similares usando como biomarcador el cambio desde basal en la Crs (Δ Crs). Como
8 era de esperar, Δ Crs no es un buen predictor mostrando valores AUCs bajos en todos
9 los casos. Aunque la urea sérica, Δ urea y Δ MDRD-4, mostraron una capacidad
10 predictiva aceptable en algunos casos, nunca superaron los correspondientes al
11 MDRD-4.
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21 Los resultados obtenidos en la muestra exploratoria fueron validados en la muestra de
22 validación (n = 1982). Los intervalos de confianza del 90% obtenidos al realizar las
23 pruebas de equivalencia se muestran en la Figura 2. Los resultados en esta segunda
24 muestra fueron similares a los resultados obtenidos en la primera.
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34 **Discusión**

35
36 En este trabajo utilizamos las curvas ROC tiempo-dependientes para explorar la
37 capacidad de ciertos biomarcadores de laboratorio de la función renal, comunes y
38 baratos, para predecir el desarrollo de IRA-ACC con uno o dos días de antelación. El
39 principal hallazgo es que la TFGe estimada por la fórmula MDRD-4 es un predictor
40 fiable del IRA tras una CC mayor. Las limitaciones de la Crs para el diagnóstico precoz
41 de IRA son bien conocidas y también se han confirmado con esta metodología. En el
42 contexto específico de la CC, el retraso habitual en la elevación de los valores de Crs
43 después de la intervención, se amplifica debido a la hemodilución y al balance positivo
44 del fluidos tras la derivación cardiopulmonar (DCP). También es bien sabido que en
45 presencia de IRA, la disminución de la TFGe precede al aumento en Crs. Así mismo,
46 la estimación de la TFG basada en ecuaciones como MDRD no refleja el filtrado real
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 en situaciones agudas. Estas fórmulas son inadecuadas para su uso en pacientes con
2 IRA [22]. Sin embargo, en nuestro trabajo, la TFGe se utilizó como un biomarcador
3 para predecir un evento futuro, no como un parámetro para cuantificar la función renal
4 actual. Sorprendentemente, la estimación de la TFG basada en la Crs, y modificada
5 por algunas características demográficas (edad, raza, género), demostró predecir
6 mejor la aparición de IRA que las obtenidas solo con la Crs.
7
8
9

10 La IRA-ACC grave, definida por la necesidad de TRS, tiene un pronóstico
11 preocupante, con tasas de mortalidad hospitalaria entorno al 50%. Se han desarrollado
12 [3,4,23] y validado [16,24] varios modelos predictivos incluyendo factores de riesgo
13 preoperatorios con el fin de detectar los sujetos en riesgo y mejorar la información del
14 paciente. Los nuevos biomarcadores de lesión en sangre y en orina constituyen un
15 gran avance para detectar con anticipación un episodio de IRA en diferentes
16 escenarios clínicos, comenzando, hace ya más de una década, con la cirugía cardíaca
17 pediátrica [25]. La utilidad de todos estos biomarcadores de IRA, se ha evaluado con
18 las curvas ROC convencionales. Estos estudios proporcionan información sobre la
19 sensibilidad y especificidad del biomarcador, los puntos de corte óptimos y el tiempo
20 transcurrido desde que se observan los valores más elevados del biomarcador hasta
21 que se diagnostica la IRA.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 Nuestro enfoque es diferente. Los modelos de regresión de Cox se utilizan para tratar
42 datos de tiempo hasta evento, cuando el objetivo es estudiar la asociación entre
43 determinados biomarcadores y eventos futuros. El principal problema es que un
44 biomarcador puede mostrar una elevada asociación con el evento y sin embargo no
45 ser útil para discriminar. Heagerty [17], introdujo el concepto de curva ROC tiempo-
46 dependiente, como una extensión de las curvas ROC para el análisis de datos de
47 tiempo hasta el evento. Hasta donde sabemos, las curvas ROC tiempo-dependientes
48 no se han utilizado en el contexto específico de IRA-ACC con un conjunto de datos
49 clínicos reales. Pepe et al. [26] compararon diferentes enfoques para la estimación de
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 las curvas ROC tiempo-dependientes, pero con datos simulados. Más recientemente,
2 Pitili et al. [27] utilizaron las curvas ROC tiempo-dependientes para evaluar una
3 combinación de biomarcadores para predecir el inicio de la TRS en pacientes en UCI
4 ventilados mecánicamente. En este trabajo hemos utilizado el enfoque más común de
5 curva ROC tiempo-dependiente que es la acumulada / dinámica [17].
6
7
8
9

10
11 La información proporcionada por las curvas ROC tiempo-dependientes debe
12 interpretarse en términos de proporciones. Por ejemplo, un día después de la cirugía
13 (ver Tabla 4), considerando la TFGe MDRD-4 como biomarcador y suponiendo que la
14 especificidad es del 80%, la proporción de pacientes con IRA grave (AKIN estadio III)
15 que se puede predecir con un día de anticipación es del 89.4% y con dos días de
16 anticipación del 85.6%. Como era de esperar, cuando el biomarcador se mide el día de
17 la cirugía, la capacidad de predicción disminuye. Por ejemplo, el día de la cirugía, sólo
18 el 67.4% de los pacientes con IRA grave y el 45.4% de los pacientes con IRA
19 moderado (AKIN estadio II) se pueden predecir con un día de anticipación. Este
20 mismo resultado también se ha observado con algunos de los nuevos biomarcadores
21 [28], y está relacionado tanto con el breve lapso de tiempo transcurrido desde el inicio
22 de los estímulos nocivos, como con la hemodilución durante el DCP, cuando los
23 parámetros se miden al ingresar en UCI.
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 Se proporcionan también los puntos de corte óptimos, información muy útil para el uso
42 del biomarcador en la práctica diaria (Tabla 5). Los valores de TFGe MDRD-4 medidos
43 el día de la cirugía, no permiten discriminar entre casos y controles en ninguna de las
44 tres categorías de IRA. Sin embargo, si se mide un día después de la cirugía, un
45 paciente será clasificado, con 24 horas de anticipación, como AKIN estadio III si su
46 TFG e $MDRD-4 \leq 51 \text{ ml/min/1.73m}^2$, como AKIN estadio II cuando $51 < MDRD-4 \leq 75$,
47 como AKIN estadio I cuando $75 < MDRD-4 \leq 80$ y como no IRA cuando su TFGe
48 $MDRD-4 > 80$. Desde nuestro punto de vista esta información es especialmente valiosa
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 ya que muchos pacientes son dados de alta y trasladados a planta el día después de
2 la cirugía. Teniendo en cuenta estos puntos de corte, el valor de la TFGe MDRD-4 el
3 día después de la cirugía puede ayudar a decidir la mejor opción para el paciente.
4 Estas decisiones incluyen: el alta de UCI (frente a su permanencia o envío a una
5 unidad de intermedios), el uso de drogas nefrotóxicas (suspensión, cambio o reinicio),
6 la necesidad de un estricto control glucémico, el mantenimiento de la monitorización
7 hemodinámica, y la interconsulta al Servicio de Nefrología [29]. Recientemente,
8 Meersch et al. [30] han demostrado que la puesta en marcha de un "paquete medidas
9 KDIGO en cirugía cardiotorácica" en pacientes sometidos a CC con alto riesgo de IRA,
10 identificados mediante un nuevo biomarcador de lesión medido 4 horas después de la
11 DCP, redujo la frecuencia y gravedad de la IRA-ACC.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, su diseño retrospectivo y
26 unicéntrico, demanda una validación prospectiva y externa. Los puntos de corte
27 obtenidos pueden no ser transferibles a otras instituciones. En segundo lugar, el uso
28 de una definición de IRA basada en el criterio de la Crs dada por la AKIN, es criticable.
29 No se pudo usar el criterio de la diuresis para el diagnóstico del IRA, dado que la base
30 de datos no incluía esta variable, un problema común en la mayoría de los estudios
31 retrospectivos. En el contexto específico de la CC, utilizar el criterio de la diuresis para
32 el diagnóstico de IRA es controvertido y ha sido cuestionado recientemente [31]. No
33 hay consenso acerca de qué definición y clasificación de IRA debe utilizarse en CC,
34 aunque algunos autores sugieren una clasificación RIFLE modificada para evitar el
35 sobrediagnóstico de IRA cuando se usan ambos criterios AKIN [32]. Este fenómeno
36 afecta principalmente a pacientes con estadio I de AKIN. Sin embargo, en nuestra
37 muestra, la capacidad predictiva del MDRD-4 mejoró con la gravedad de la IRA (Tabla
38 3). Debido a que el pronóstico está directamente relacionado con la gravedad del
39 episodio de IRA, creemos que el impacto del sobrediagnóstico de pacientes con IRA
40 leve es insignificante si tenemos en cuenta que el uso de la TFGe MDRD-4 como
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 biomarcador es especialmente útil en casos moderados y graves. Una limitación final
2 es el efecto del valor basal de la TFGe MDRD-4. Es conocido que el rendimiento de
3 algunos nuevos biomarcadores (por ejemplo, NGAL en orina) se ve afectado por la
4 presencia de ERC [33], haciendo la prueba no informativa. No se exploró el papel del
5 valor basal de TFGe MDRD-4 en la predicción de IRA debido al pequeño número de
6 casos con IRA moderada o grave. Las probabilidades de un episodio de IRA y los
7 puntos de corte óptimos para el MDRD-4 en pacientes con una TFGe preoperatoria
8 inferior a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, pueden diferir de las cifras proporcionadas en las Tablas 4
9 y 5.

20 **Conclusión**

21
22
23
24 En los pacientes operados de CC mayor los valores observados de la TFGe MDRD-4
25 uno o dos días después de la cirugía, constituyen una buena herramienta predictora
26 de IRA. Mientras se encuentran biomarcadores nuevos y más precisos, el uso de los
27 puntos de corte de este biomarcador rutinario de bajo coste puede ayudar en la toma
28 de decisiones en la UCI. El diseño de este estudio encaja perfectamente con la
29 metodología ROC tiempo-dependiente debido al tamaño de la muestra, la variable
30 principal definida como tiempo hasta el evento, y la disponibilidad de medidas
31 repetidas para los diferentes parámetros. Esta investigación puede ayudar a
32 popularizar y difundir esta metodología.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 **Referencias**
4
5
6

- 7 1. Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:19-32.
8
9
- 10 2. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med* 2013;3:178-99.
11
12
13
- 14 3. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-8.
15
16
17
18
- 19 4. Wijesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and Validation of a Simplified Predictive Index for Renal Replacement Therapy After Cardiac Surgery. *JAMA* 2007;297:1801-9.
20
21
22
23
- 24 5. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw S, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R25.
25
26
27
- 28 6. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
29
30
31
32
- 33 7. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:356-65.
34
35
36
- 37 8. Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z, et al. Urinary Interleukin 18 for Detection of Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1058-67.
38
39
40
- 41 9. Coca SG, Parikh CR. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:481-90.
42
43
44
- 45 10. Wyckoff T, Augoustides JGT. Advances in Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: The Unfolding Revolution in Early Detection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:340-5.
46
47
48
- 49 11. Wijesundera DNM. Improving the Identification of Patients at Risk of Postoperative Renal Failure after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2006;104:65-72.
50
51
52
- 53 12. Najafi M, Goodarzynejad H, Karimi A, Ghiasi A, Soltatnia H, Marzban M, et al. Is preoperative serum creatinine a reliable indicator of outcome in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:304-8.
54
55
56
57
58
59

13. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
14. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
16. Candela-Toha A, Elias-Martin E, Abraira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, et al. Predicting Acute Renal Failure after Cardiac Surgery: External Validation of Two New Clinical Scores. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1260-5.
17. Heagerty P, Lumley T, Pepe M. Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics* 2000;56:337-44.
18. Pepe MS. The receiver operating characteristic curve. In: Pepe MS, editor. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford: Oxford University Press, 2003. p. 66-95.
19. Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modeling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2232-7.
20. Heagerty P, Zheng Y. Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves. *Biometrics* 2005;61:92-105.
21. Schuirmann D. A comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharma* 1987;15:657-80.
22. Nguyen MT, Maynard SE, Kimmel PL. Misapplications of Commonly Used Kidney Equations: Renal Physiology in Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:528-34.
23. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SMP, Bridges CR, Gammie JS, Han CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006;114:2208-16.
24. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM, et al. Validation of Clinical Scores Predicting Severe Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Am J Kidney Dis* 2010;56:623-31.
25. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
26. Pepe SM, Zheng Y, Jin Y, Huang Y, Parikh CR, Levy WC. Evaluating the ROC performance of markers for future events. *Lifetime Data Anal* 2008;14:86-113.
27. Pipili C, Ioannidou S, Tripodaki ES, Parisi M, Douka E, Vasileiadis I, et al. Prediction of the renal replacement therapy requirement in mechanically

ventilated critically ill patients by combining biomarkers for glomerular filtration and tubular damage. *J Crit Care* 2014;29:692.e7-692.e13.

28. McIlroy DRM, Wagener GMD, Lee HT. Biomarkers of Acute Kidney Injury: An Evolving Domain. *Anesthesiology* 2010;112:998-1004.
29. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
30. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* doi:10.1007/s00134-016-4670-3
31. Lagny MG, Jouret F, Koch JNI, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015;16:1-9.
32. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15:R16.
33. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:211-9.

Tabla 1. Principales características y factores de riesgo en la muestra exploratoria y su asociación con la aparición de IRA durante la primera semana del postoperatorio.

Características demográficas y factores de riesgo	Muestra exploratoria (n =1980)	IRA (n =610)	No-IRA (n =1370)	P
Edad (DT), años	67.4 (11.5)	70.9 (9.9)	65.9 (11.8)	< 0.001
Hombres (%)	57.5	57.4	57.5	0.961
Euroscore, estándar (DT)	5.9 (2.9)	7.2 (2.9)	5.4 (2.7)	< 0.001
Historia de ICC (%)	20.8	29.3	17.3	< 0.001
FEVI < 35% (%)	3.6	4.3	3.4	= 0.294
EPOC (%)	7.0	9.5	5.9	= 0.001
Cirugía cardíaca previa (%)	12.5	18.9	9.6	< 0.001
Cirugía de emergencia (%)	3.0	4.3	2.5	= 0.046
Tipo de cirugía (%)				< 0.001
- RM aislada	30.4	24.4	33.0	
- Valvular	51.3	53.6	50.3	
- Combinada ^a	9.7	13.8	8.0	
- Otras cirugías ^b	8.6	8.2	8.7	
Tiempos de DCP				
- de isquemia (DT), min	64.6 (34.5)	72.4 (36.9)	61.1 (32.8)	< 0.001
- de Perfusión (DT), min	89.0 (46.0)	102.5 (51.6)	83.0 (41.9)	< 0.001
Función renal preoperatoria				
Crs, media (DT), µmol/l	94.62 (31.05)	107.36 (41.58)	88.94 (22.8)	< 0.001
TFGe, media (DT), ml/min/1.73m ²	70.4 (20.1)	62.4 (22.4)	73.9 (17.9)	< 0.001
TFGe < 60ml/min/1.73m ² (%)	31.3	49.3	21.2	< 0.001

DT: desviación típica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: diabetes mellitus; RM: revascularización miocárdica; DCP: derivación cardiopulmonar; Crs: creatinina sérica; TFGe: tasa de filtración glomerular preoperatoria estimada por la ecuación MDRD-4. ^aCirugía combinada se refiere a RM con cirugía valvular. ^bIncluye cirugías congénitas aórticas y simples

Tabla 2. Distribución de Eventos / No eventos, en ambas muestras

		Muestra exploratoria		Muestra de validación	
Tipo		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sin evento		1370	69.2%	1357	68.4%
IRA	Leve - I	486	24.5%	475	23.9%
	Moderado - II	64	3.2%	71	3.5%
	Grave - III	60	3.0%	77	3.8%
Total		1980	100%	1982	100%

p=0.917 (Test Chi-cuadrado)

Tabla 3. AUCs (IC 95%) de las curvas ROC tiempo-dependientes (acumulada/dinámica) para el TFGe MDRD4 en la muestra exploratoria.

MDRD-4 se mide	t ^a	Tipo		
		GRAVE - III	MODERADO - II	LEVE - I
El día de la cirugía	t=1	0.833 (0.775, 0.912)	0.733 (0.629, 0.814)	0.788 (0.751, 0.830)
	t=2	0.827 (0.763, 0.905)	0.700 (0.638, 0.761)	0.707 (0.672, 0.743)
Un día después de la cirugía	t=1	0.946 (0.901, 0.972)	0.823 (0.747, 0.910)	0.763 (0.721, 0.795)
	t=2	0.919 (0.835, 0.962)	0.797 (0.722, 0.875)	0.712 (0.673, 0.742)
Dos días después de la cirugía	t=1	0.939 (0.810, 0.978)	0.820 (0.717, 0.936)	0.794 (0.767, 0.832)
	t=2	0.936 (0.815, 0.974)	0.759 (0.655, 0.882)	0.775 (0.749, 0.810)

^a t es el intervalo de tiempo, en días, entre la medición del biomarcador y el diagnóstico clínico de IRA.

Tabla 4. Valores de sensibilidad para una especificidad fija del 80%. Muestra exploratoria.

MDRD-4 se mide	t ^a	Tipo		
		GRAVE - III	MODERADO - II	LEVE - I
El día de la cirugía	t=1	67.4%	45.4%	60.4%
	t=2	67.6%	38.6%	50.4%
Un día después de la cirugía	t=1	89.4%	70.0%	62.0%
	t=2	85.6%	63.2%	52.3%
Dos días después de la cirugía	t=1	87.9%	77.4%	64.1%
	t=2	87.6%	66.5%	59.4%

^a t es el intervalo de tiempo, en días, entre la medición del biomarcador y el diagnóstico clínico de IRA.

Tabla 5. Puntos de corte óptimos para MDRD-4 y sus correspondientes especificidades, fijando la sensibilidad del 80% para la muestra exploratoria.

Tipo							
GRAVE – III				MODERADO – II		LEVE - I	
MDRD-4 se mide	t ^a	Punto Corte	Especificidad	Punto Corte	Especificidad	Punto Corte	Especificidad
El mismo día de la cirugía	t=1	76.1	67.1%	81.0	57.7%	76.9	62.1%
	t=2	73.8	68.2%	84.9	57.7%	86.9	45.5%
Un día después de la cirugía	t=1	50.8	92.0%	75.0	61.7%	79.2	50.6%
	t=2	55.0	88.9%	76.3	59.8%	86.0	42.2%
Dos días después de la cirugía	t=1	46.3	93.4%	63.5	74.5%	69.5	63.8%
	t=2	46.8	93.2%	69.8	65.9%	72.9	59.4%

^a t es el intervalo de tiempo, en días, entre la medición del biomarcador y el diagnóstico clínico de IRA. Las unidades de los puntos de corte para TFGe MDRD-4 son ml/min/1.73m².

Figura 1

[Click here to download Figura: Figure1.pptx](#)

MDRD-4 se mide

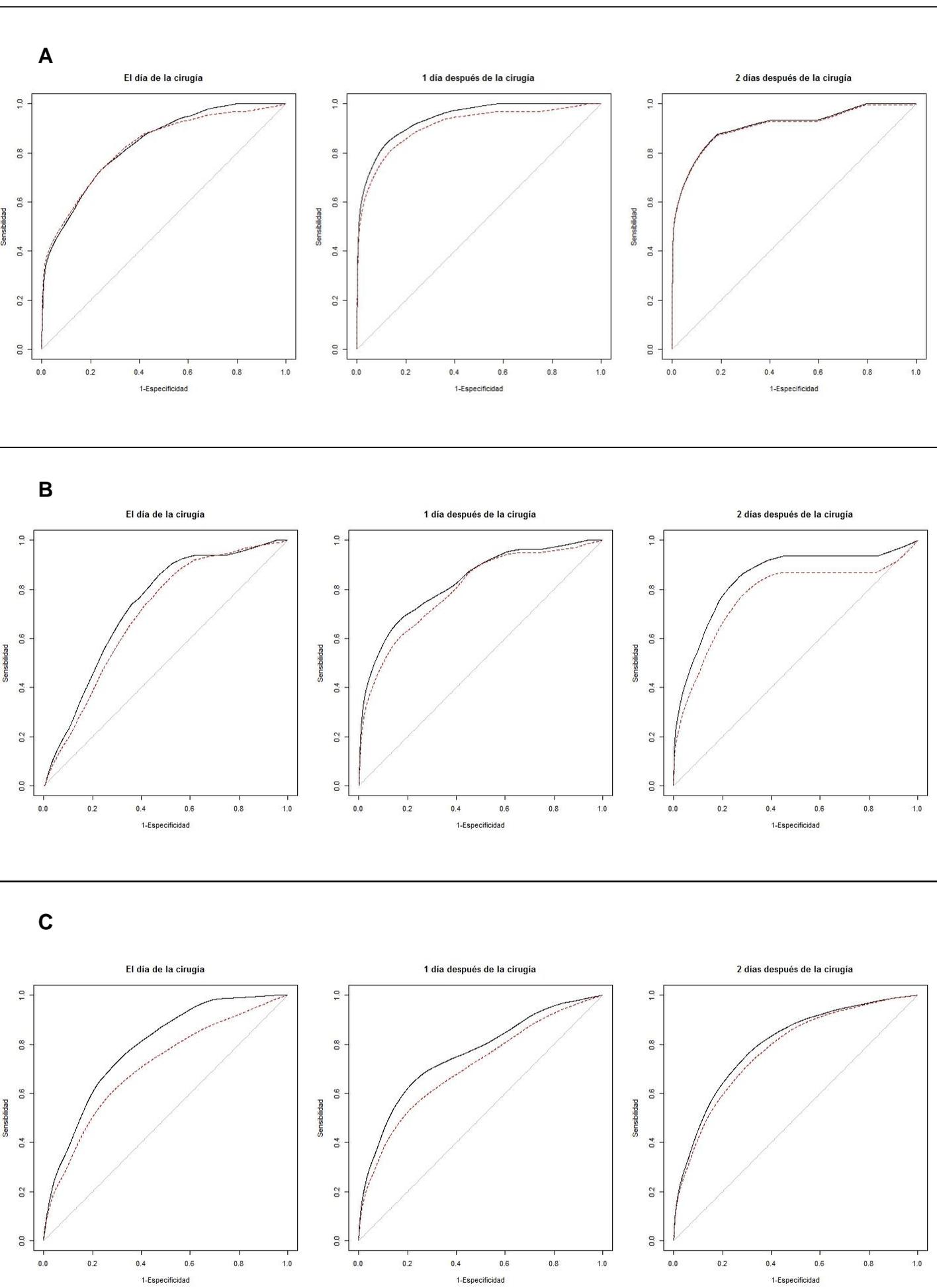
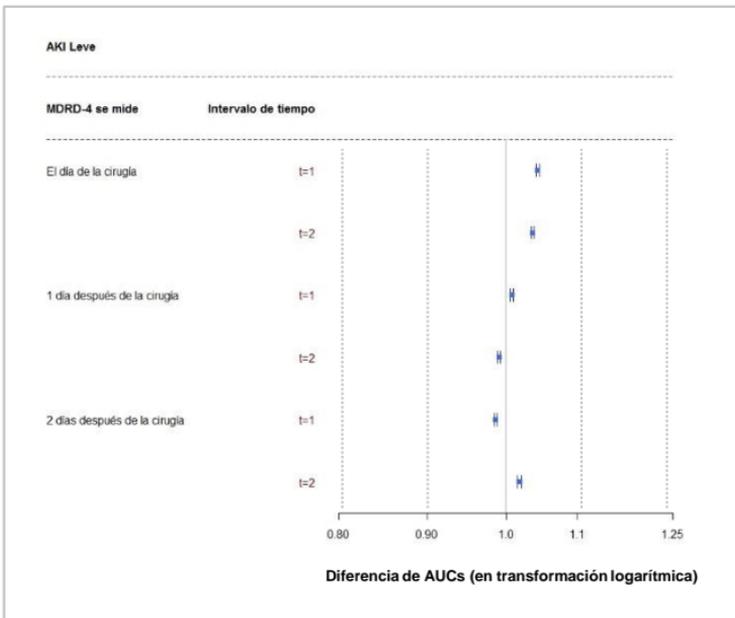
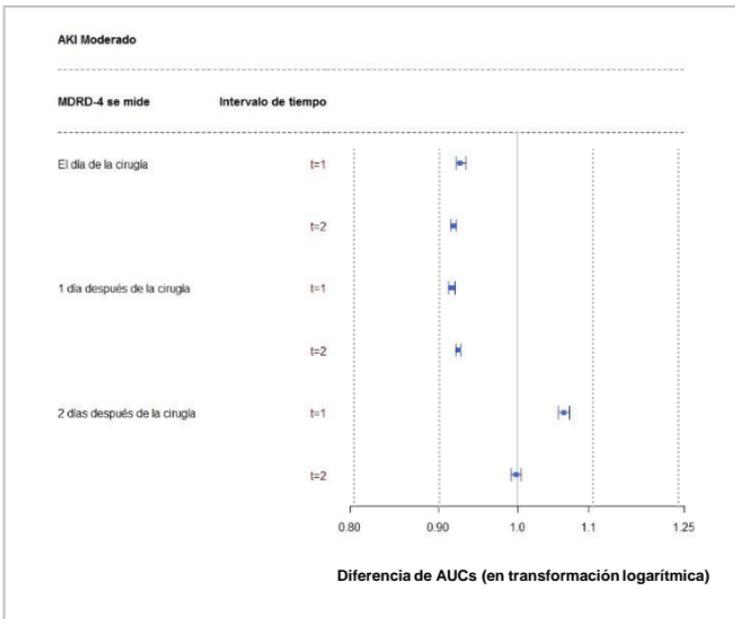
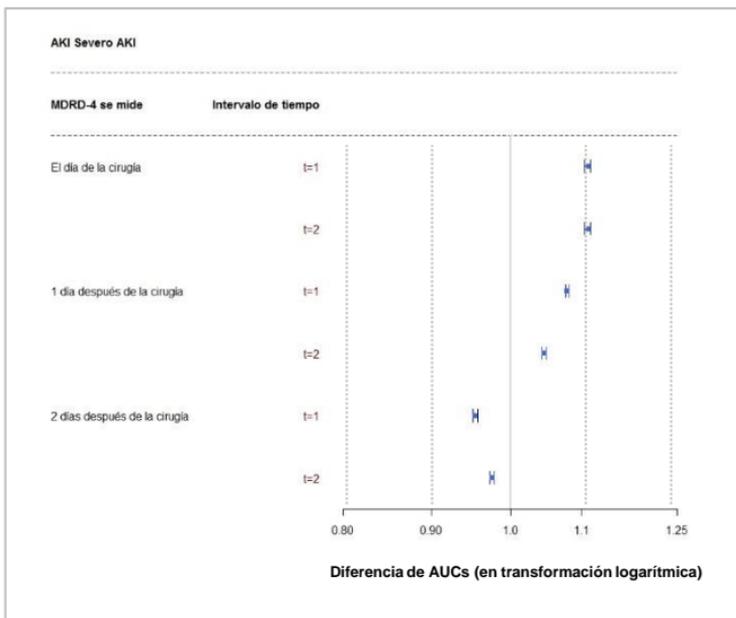


Figura 2

[Click here to download Figura: Figure2.pptx](#)



Material suplementario

[Click here to download Archivos especiales \(VÍdeo, etc.\): Material suplementario_AKI_CC.docx](#)

Archivos especiales (VÍdeo, etc.)

[Click here to download Archivos especiales \(VÍdeo, etc.\): Pies de figuras.docx](#)