

**Utilidad de la Excreción Fraccionaria de Urea en el diagnóstico precoz  
de la IRA asociada a Cirugía Cardiovascular.**

**Servicios de Nefrología<sup>1</sup>, Instituto del Corazón<sup>2</sup> y**

**Laboratorio <sup>3</sup> del Hospital Italiano de Buenos Aires**

**Autores:**

Varela Federico<sup>1</sup>,

Greloni Gustavo<sup>1</sup>,

Medina Ayala Angel<sup>1</sup>,

Giménez María Isabel<sup>3</sup>

Belzitti César<sup>2</sup>

Pizarro Rodolfo<sup>2</sup>

Marenchino Ricardo<sup>2</sup>

Posatini Ricardo<sup>2</sup>

Batelini Roberto<sup>2</sup>

Rosa Diez Guillermo<sup>1</sup>

**Contacto:**

Federico Varela

Teléfono 1540789770

[federico.varela@hospitalitaliano.org.ar](mailto:federico.varela@hospitalitaliano.org.ar)

Servicio de Nefrología del

Hospital Italiano de Buenos Aires

Gascon 450 – Buenos Aires – (1181)

## Resumen:

### Objetivos:

La Injuria Renal Aguda (IRA) es una complicación frecuente y grave de la cirugía cardiovascular (CCV). Su diagnóstico se basa en la elevación plasmática de la Creatinina, la cual ha demostrado ser un indicador tardío. Es por ello que se han desarrollado nuevos Biomarcadores, como NGal, que podrían detectar precozmente IRA (predictivo), aunque no se encuentra disponible en la práctica clínica habitual y su costo es elevado. La Excreción Fraccional de Urea ( $EF_U$ ) ha demostrado ser útil en la discriminación de IRA (prerrenal o renal) una vez que la misma se ha instaurado, su determinación es sencilla y es económicamente accesible. Nuestro objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad de la  $EF_U$ , en el diagnóstico precoz (predictivo) de IRA, en pacientes sometidos a CCV.

### Material y Método:

Estudio prospectivo en pacientes mayores de 18 años sometidos a CCV. Se utilizaron los criterios AKIN para el diagnóstico de IRA. Se excluyeron pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Se evaluó sensibilidad y especificidad de la  $EF_U$  a 1<sup>ra</sup>, 6 y 24 horas en el diagnóstico de IRA. Se realizó igual evaluación para NGal urinario. Se determinó el área bajo la curva (curva ROC) para ambos métodos, y se los comparó.

### Resultados:

Se incluyeron 60 pacientes de  $68 \pm 11$  años, 25% de sexo femenino. La prevalencia de IRA fue del 26.23%; la mortalidad fue del 3.28%. Dentro de los pacientes que presentaron IRA, 56% correspondían a estadio AKIN I, 25% a II y el 19% a estadio III. El 35% de los pacientes recibieron diuréticos durante el período de 48 horas. Las determinaciones de  $EF_U$  a las 6 horas fueron estadísticamente significativas, siendo de  $31.6 \pm 3.4\%$  versus  $13.3 \pm 2.7\%$ , en los pacientes sin y con IRA ( $p < 0.05$ ). NGal también mostró valores con diferencia estadística entre ambos grupos en el mismo periodo de recolección. La  $EF_U$  mostró sensibilidad de 100%, especificidad de 65 %, AUC de 0.768 y punto Yunden de 28.04%; en la predicción del diagnóstico de IRA. El AUC en la curva ROC para  $EF_U$  no mostró diferencias significativas con NGal.

### Conclusión:

La  $EF_U$  medida tempranamente luego de la cirugía cardiovascular, predice el desarrollo de IRA postquirúrgica.

### Palabras clave:

IRA, NGal, Excreción Fraccionaria de Urea,  $EF_U$ , Cirugía Cardiovascular, Insuficiencia Renal Aguda.

## **Introducción:**

La Insuficiencia renal aguda (IRA) es una entidad de alta prevalencia en los pacientes internados en las unidades de cuidados críticos (UCI), presentándose entre un 5 al 15% de los mismos, de acuerdo con la población de riesgo estudiada y la definición de IRA utilizada (1-6).

Aunque han pasado más de 60 años desde la realización de la primera hemodiálisis con éxito en pacientes con IRA; la mortalidad asociada a la misma en pacientes críticos se encuentra comprendida entre el 30 y el 60% (1-6), particularmente en aquellos que requieran algún tipo de terapia de reemplazo renal (TRR) (1), siendo la IRA un factor de riesgo independiente de mortalidad en este tipo de pacientes (5).

La IRA es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía cardiovascular. El conocimiento de los mecanismos patogénicos que conducen a la misma (isquemia y reperfusión) ha permitido optimizar las medidas terapéuticas y las estrategias de su prevención. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos realizados, la IRA perioperatoria continúa siendo uno de los principales factores asociados a la mayor morbi-mortalidad de estos pacientes y a los elevados costos de internación (7-10).

Es por ello que un momento oportuno de diagnóstico y definición de la IRA resulta mandatorio.

A pesar del uso de nuevas definiciones para IRA (11,12), las mismas están basadas en la concentración plasmática de creatinina, la cual ha demostrado ser un indicador tardío. Es por ello que se han desarrollado en los últimos años biomarcadores, que detectarían precozmente el daño renal (13-14), dentro de los cuales el NGal, ha sido el más estudiado (15,16), fundamentalmente en pacientes con cirugía cardiovascular (17-20). Si bien este marcador está comercialmente disponible para su utilización, el mismo no es de uso habitual en todos los laboratorios de diagnóstico, debido a su complejidad y su costo.

Los índices urinarios, particularmente la Excreción Fraccionaria de Sodio ( $EF_{Na}$ ) y la Excreción Fraccionaria de Urea ( $EF_U$ ), son fácilmente determinados y han demostrado ser útiles al

momento de diferenciar las IRA pre-renales de las parenquimatosas (o transitorias de las definitivas), una vez que la IRA se hubiese instaurado a través del uso de las definiciones de la misma de la práctica clínica habitual, particularmente a través del aumento de la creatininemia (21,22). La  $EF_{Na}$  tiene limitaciones, situaciones clínicas frecuentes como el uso de diuréticos, la resucitación con soluciones hidroelectrolíticas, el uso de drogas vasoactivas y el contraste intravenoso, reducirían la sensibilidad y la especificidad de dicho índice. La  $EF_U$  podría eludir estas limitaciones, denotando una ventaja sobre la  $EF_{Na}$  (21,22).

No existe en la literatura reporte alguno del uso precoz de la  $EF_U$  en forma similar a como se han utilizado los modernos biomarcadores para el diagnóstico temprano de la IRA, considerando como tal, al momento previo al incremento de los valores de la creatininemia, o la presencia de oliguria.

El presente ensayo clínico tiene como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad de la  $EF_U$ , en el diagnóstico precoz de la IRA, en pacientes con cirugía cardiovascular.

## **Material y Métodos**

El estudio fue conducido por los Servicios de Nefrología, Instituto del Corazón y Laboratorio. El plantel de investigadores estuvo compuesto por un investigador principal y subinvestigadores, todos médicos de los servicios mencionados. Fue conducido según las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki con las modificaciones practicadas por las convenciones de Núremberg y Tokio y aprobado por el Comité de protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años que fueran sometidos a una cirugía cardiovascular central ó de Aorta en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Fueron excluidos

todos los pacientes que presentaban enfermedad renal crónica en hemodiálisis; o que estaban cursando una Insuficiencia Renal Aguda al momento, o 48 horas previas a la cirugía.

La IRA fue definida de acuerdo al criterio AKIN, la cual se define como un aumento del 50% del valor basal de creatinina plasmática (prequirúrgica); o un incremento absoluto de la concentración de creatinina sérica en 0.3 mg/dl ó diuresis menor a 0.5 ml/kg por más de 6 horas, dentro de las 48 horas. Los pacientes que presentaron IRA, fueron clasificados de acuerdo a dicho criterio.

Se tomaron todos los datos demográficos, antecedentes patológicos y fármacos previos a la cirugía, así como también las características de la cirugía y del post quirúrgico.

Previo a la cirugía se tomó una muestra basal de 5 ml de sangre para determinación de creatinina plasmática, PCR cuantitativa y proBNP. Además 10 ml de orina para la determinación de los índices urinarios y NGAL urinario. Durante los 2 días posteriores a la cirugía se tomaron iguales volúmenes de muestras de sangre y de orina para las siguientes determinaciones:

- Creatinina y urea en plasma y orina, basal, a la hora, 6 y 24 horas.
- NGal en orina: basal, a la hora, 6 y 24 horas de terminada la cirugía.
- ProBNP y PCR cuantitativa a las 24 horas de terminada la cirugía.
- Además una muestra de creatinina plasmática a las 48 horas.

La medición de Urea y Creatinina tanto en plasma como en orina se procesaron con técnicas Fotométricas. Todo se procesó en equipos AU5800, Beckman Cowler. Las muestras para NGal se procesaron con reactivos Architect System para Urine NGAL, de ABBOTT.

Se calculó la Excreción Fraccionaria de Urea ( $EF_U$ ), para cada una de las determinaciones (21-22).

## **Análisis estadístico**

Los datos fueron expresados como media y desvío standard, o frecuencia y proporciones según corresponda.

Considerando una prevalencia de IRA del 20%, teniendo en cuenta los registros propios y la bibliografía<sup>17-20</sup>, se consideró un tamaño mínimo de muestra de 50 pacientes, agregándose 10 pacientes más ante la posibilidad de problemas en la recolección o procesamiento de las muestras de sangre y orina.

Se consideró la presencia de IRA como variable dependiente, y como variables independientes los valores de NGAL y  $EF_U$  en las distintas determinaciones. Se utilizó T Test para las variables continuas con distribución normal, y Wilcoxon y test de correlación de Spearman para las que no tienen distribución normal. Valores de p menores de 0.05 fueron considerados significativos.

Se determinó el área bajo la curva (curva ROC) y la sensibilidad y especificidad de las determinaciones que resultaran significativas, y posteriormente fueron comparadas.

Se utilizaron los software STATA, Statistics Data Analysis 8.0 (Stata Corporation, U.S.A., 2003) y Med Calc 7.3.0.1 (Frank Schoonjans, Belgium, 2004) para el análisis estadístico.

## **Resultados**

Se incluyeron 60 pacientes de  $68 \pm 11$  años, 25% de sexo femenino. La prevalencia de IRA fue del 26.23% ; la mortalidad fue del 3.28% y los días de internación fueron de  $7.7 \pm 5.8$  días. Dentro de los pacientes que presentaron IRA, 56% correspondían a estadio AKIN I, 25% a estadio II y el 19% restante a estadio III. El 35% de los pacientes recibieron diuréticos durante el período de 48 horas.

En la tabla 1 se detallan las características clínicas y bioquímicas basales de los pacientes.

En el gráfico 1 y la tabla 2 se muestran los valores de NGal en orina en los distintos períodos de recolección, ajustados según la presencia o no de IRA. Sólo las determinaciones de NGal a las 6 horas fueron estadísticamente significativas, siendo de  $33.8 \pm 39 \mu\text{g/L}$  versus  $103.6 \pm 108 \mu\text{g/L}$ , en los pacientes sin y con IRA ( $p < 0.05$ , véase gráfico 1 y 2). En el gráfico 3 se muestra la curva ROC para NGal a las 6 horas, siendo la sensibilidad de 85.7%, la especificidad de 69.2, el AUC de 0.773 y el punto de Yunden de 36.5 ug/L.

En el gráfico 4 y la tabla 2 se muestran los valores de  $\text{EF}_U$  en los distintos períodos de recolección, ajustados según la presencia o no de IRA. Sólo las determinaciones de  $\text{EF}_U$  a las 6 horas fueron estadísticamente significativas, siendo de  $31.6 \pm 3.4\%$  versus  $13.3 \pm 2.7\%$ , en los pacientes sin y con IRA ( $p < 0.05$ , véase gráfico 5).

El gráfico 6 exhibe la curva ROC para  $\text{EF}_U$ , siendo la sensibilidad de 100%, la especificidad de 65.1, el AUC de 0.768 y el punto de Yunden de 28.04%. El AUC no mostró diferencias significativas con el AUC para NGal (IC 95% -0,223-0,234;  $p$  0.968).

---

## Discusión

Nuestro trabajo mostró que la utilización de un índice urinario clásico como la  $\text{EF}_U$  en modelos clínicos “programados” de injuria renal y con alta prevalencia de diagnóstico de IRA, como en el caso de la IRA asociada a cirugía cardiovascular, es efectiva en el diagnóstico precoz de esta entidad, de modo comparable a los nuevos Biomarcadores aplicados en IRA.

La Urea es el mayor producto final del catabolismo de las proteínas. Constituye aproximadamente el 50 % de los solutos urinarios en un sujeto con una dieta normal y representa el 90 al 95 % del total de nitrógeno excretado. Partiendo de una concentración relativamente baja en plasma, la urea se concentra progresivamente a lo largo de la nefrona, pudiendo alcanzar una concentración cien veces superior o más, en la orina. La  $\text{EF}_U$  ha sido mencionada como un método útil para la discriminación de la IRA, una vez que esta se haya

instaurado; diferenciándose en prerrenal y renal con un valor menor o mayor al 35% respectivamente, independientemente del uso de diuréticos (23, 24). En 1992 fue publicado uno de los primeros trabajos donde los autores analizaron retrospectivamente 87 muestras de 40 pacientes con falla renal presuntamente asociada a depleción de volumen. Allí encontraron discordancia entre la  $FE_{Na}$  y la  $EF_U$ . En 39 de estos pacientes la  $FE_{Na}$  fue mayor al 1 %, mientras que la  $EF_U$  fue menor al 35 %, llevando a los autores a concluir que este último test discriminaba mejor a este grupo de pacientes (25). Un segundo estudio con mayor número de pacientes fue publicado en el año 2002, observando una  $EF_U$  menor al 35 %, en el 90, 89 y 4 % para los pacientes que presentaron IRA de origen prerrenal, prerrenal con uso de diuréticos y NTA respectivamente (22).

Más recientemente, se publicó un estudio prospectivo y observacional en 249 pacientes hospitalizados con IRA donde evaluaron la utilidad pronóstica de los índices urinarios en relación con la progresión de la falla renal, la necesidad de TRR y la mortalidad. Se observó una amplia dispersión de datos otorgando a la  $EF_U$  una baja capacidad discriminatoria. No obstante, la media de la  $EF_U$  en la totalidad de los pacientes fue de 13.5 %, presentando valores más bajos aún aquellos con empeoramiento de la función renal respecto de aquellos que no lo tuvieron (10.1 vs. 14.0 %). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (26).

En nuestro estudio observamos una diferencia estadísticamente significativa en la  $EF_U$  medida a las 6 horas de iniciado el insulto, presentando el grupo que desarrollo IRA valores promedio de 10.48 %. Cabe destacar que ambos grupos ( con y sin desarrollo posterior de IRA) presentaron en promedio, valores por debajo de 35 %. Estos hallazgos, serían atribuibles a que nuestra población está representada por una muestra de pacientes claramente seleccionados en términos de mecanismo fisiopatológico de IRA “programado”, predominando la isquemia-reperfusión sobre los mecanismos inflamatorios. El grueso de las poblaciones estudiadas previamente, mencionadas en los estudios anteriores, corresponden a grupos donde la sepsis y los procesos isquémicos se comparten como causas. Clásicamente, la reducción en el Flujo Plasmático Renal



(FPR) fue considerada el mecanismo fisiopatológico principal y necesario para el desarrollo de la injuria. No obstante, una pesada evidencia tanto clínica como experimental, ha enfatizado la importancia de los mecanismos inflamatorios en la IRA y los disturbios en la microcirculación renal por encima de las alteraciones en el FPR. En el contexto de sepsis, este último depende en parte del volumen cardiaco, pero el volumen cardiaco puede encontrarse normal, elevado o disminuido durante la sepsis. De hecho en modelos hiperdinámicos de IRA asociada a sepsis, la injuria renal ocurre a pesar de una elevación en el FPR (27). Más aún, en estos modelos el clearance de creatinina disminuye incluso, con sepsis hiperdinámica, en ausencia de hipotensión sistémica (28). Colectivamente, estas evidencias sugieren que la respuesta y alteraciones inflamatorias de la microcirculación podrían ser responsables del mantenimiento y progresión de la falla renal, estén iniciados o no por isquemia (29).

Si bien no es posible desvincular absolutamente estos procesos inflamatorios como causa de IRA en nuestra población, jerarquizamos una vez más la isquemia como principal factor. Por otro lado, nuestra investigación, selecciona a nuestra población, también en términos del momento evolutivo de la aplicación del test, realizándolo temprano, solo seis horas después de la cirugía, donde la muestra de pacientes probablemente no se contamine con otros procesos injuriantes como pueden ser las infecciones.

En un análisis secundario que realizamos en este estudio, observamos la asociación entre los valores de proBNP y la presencia de IRA ( $1912 \pm 909$  vs  $926 \pm 119$  pg/ml) en los pacientes con y sin IRA respectivamente;  $p < 0.05$ ). No encontramos asociación alguna entre los valores de PCR y la presencia de IRA ( $99 \pm 16$  vs  $111 \pm 11$  mg/L, respectivamente). Estos hallazgos refuerzan y sostienen los conceptos antedichos, vinculando los niveles de BNP a las alteraciones hemodinámicas, y la ausencia de niveles significativos de PCR que se vincularían en otras situaciones clínicas a procesos inflamatorios (Véase Gráfico 7).

Por todo lo manifestado previamente, consideramos que el uso precoz de la EF<sub>U</sub> sería aplicable solamente en situaciones clínicas relacionadas con mecanismos predominantes de injuria isquémica.

El NGal es conocido en la actualidad como un Biomarcador de daño tisular renal, fundamentalmente de origen isquémico, que se expresa en sangre u orina desde las 6 horas posteriores al inicio de la injuria. Con respecto a nuestros resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, estos no difieren a otros ya mencionados en la literatura (30, 31).

Encontramos también que la EF<sub>U</sub> mostro una performance similar a NGal, con similares áreas bajo la curva ROC. Destacamos también que nuestro ensayo constituye el primer reporte de la utilización de la EF<sub>U</sub> en el diagnóstico precoz de IRA en la cirugía cardiaca, considerándola como método diagnóstico más accesible y con mejor costo-efectividad que los nuevos Biomarcadores. Esto último es de singular interés en el contexto de las observaciones que hoy cuestionan la utilidad y la aplicabilidad de los nuevos Biomarcadores en IRA (32, 33).

Como debilidad del trabajo mencionamos, que el mismo fue de carácter unicéntrico, y si bien los pacientes desarrollaron algún grado de injuria renal, pocos fueron quienes progresaron en estadios de gravedad.

La EF<sub>U</sub> debería ser incluida dentro de los parámetros iniciales del monitoreo postquirúrgico inmediato, considerando su fácil determinación y accesibilidad, para la prevención y seguimiento de la IRA en pacientes con cirugía cardiovascular. Sería útil evaluar la aplicabilidad de este índice urinario en otros modelos de IRA, tales como la nefropatía por contraste.

## Bibliografía

1. Liaño García F, Tenorio Cabanas M, Álvarez Rangel L. Epidemiología de la insuficiencia renal Aguda. En: Do Pico J, Greloni G, Giannassi S., Rosa Diez G, Lammachia A (eds.). Nefrología Crítica. Buenos Aires: Ed. Journal, 2009;11-21.
2. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. Semin Nephrol. 2008 Sep;28(5):436-46.
3. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). Minerva Anestesiol 2011; 77: 1-12.
4. Acute kidney injury: controversies revisited. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Int J Nephrol. 2011;2011: 1-17.
5. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med. 2000 ; 26(7):915-21.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
7. Tuttle KR, WoRRall NK, Dahlstrom LR et al. Predictors of ARF after cardiac surgery procedures. Am J Kidney Dis 2003; 41(1):76-83.
8. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol. 2004 ;15(6):1597-605.
9. Ferreiro A. Insuficiencia Renal Aguda en la Cirugía Cardíaca. En "Nefrología Crítica"; Do Pico L., Greloni G., Giannasi S., Lamachia C., Rosa Diez G.; Ed. Journal 2009: 520-534.

++

10. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444-53.
11. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.
12. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211.
13. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007 Nov;16(6):557-64.
14. 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.
15. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89-94.
16. Ronco C. NGal: Diagnosing AKI as soon as possible. *Critical Care* 2007, 11: 173.
17. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006 ;105(3):485-91.
18. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
19. Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, Vijayalakshmi MA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg*. 2010 May;24(4):525-31.

20. Che M, Xie B, Xue S, Dai H, Qian J, Ni Z, Axelsson J, Yan Y. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c66-72.
21. Varela F., Greloni G., Rosa Diez G. Evaluación diagnóstica de la Insuficiencia Renal Aguda. En "Nefrología Crítica"; Do Pico L., Greloni G., Giannasi S., Lamachia C., Rosa Diez G.; Ed. Journal 2009: 95-101.
22. Carvounis C., Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62(6): 2223-9.
23. Dole VP: Back diffusion of urea in the mammalian kidney. *Am J Physiol.* 1943; 139:504-519.
24. Chesley LC: Urea excretion at low urine volumes. The calculation of "minimal" urea clearances. *J Clin Invest.* 1938;17:119-138.
25. Kaplan AA, Kohn OF. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1992; 12:49-54.
26. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2740-2749.
27. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69:1996-2002.
28. Ishikawa K, Bellomo R, May CN. The impact of intrarenal nitric oxide synthase inhibition on renal blood flow and function in mild and severe hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* 2011; 39:770-776.
29. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:585-592.
30. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Clin J Am Nephrol.* 2009;4:873-882.

31. Nickolas T, O'Rourke M, Yang J, et al. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(11):809-820.
32. Metha RL. Biomarkers explorations in acute kidney injury: the journey continues. *Kidney Int*. 2011; 80:332-334.
33. Legrand M, Mari A, Mebazaa A. The elusive task of biomarkers of renal injury. *Crit Care*. 2013; 17(2):132.

## TABLAS

Edad (años)	68 ± 11	Uso de Bomba extracorpórea	96.72%
Género	Masculino 75% Femenino 25%	Tiempo de Bomba (en minutos)	135.6 ± 48
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5	Tiempo Clampeo (en minutos)	92 ± 37
Diabetes	19.7 %	Otras cirugías incluídas el By/Pass	52.46%
HTA	90%	Cirugía Valvular	44. 26%
EPOC	11.48%	Cirugía de múltiples válvulas	3.28%
Arteriopatía extracardíaca	24.6%	Requerimiento de reoperación	3.28%
Disfunción neurológica	4.92%	Requerimiento de transfusiones	64%
Cirugía Previa	6.56%	Requerimiento de Inotrópicos	31%
Endocarditis	3.28%	Uso de Balón Contrapulsación	4.92%
Angina inestable	11.48%		
IAM reciente	16.67%	Diuresis 1ª hora (ml)	254 ± 163
Uso de Contraste	20%	Diuresis 6 horas (ml)	1051 ± 539
Cirugía de Emergencia	8.47%	Diuresis 24 horas (ml)	2424 ± 788
Clase Funcional según NYHA	I 49% II 29% III 18.5% IV 3.5%	Uso de Diuréticos	35 %
Función del VI determinada por ecocardiograma	Conservada 74.58% Leve 10.17% Moderada 15.25%	IRA	26.23%
Creatinina basal (mg/dl)	1.05 ± 0.26	Estadío AKIN	I 56 % II 25 % III 19 %
MDRD (ml/min)	78 ± 26		

**Tabla 1. Características basales de los pacientes, del procedimiento quirúrgico y presencia de IRA.**

	Hora 0		Hora 1		Hora 6		Hora 24	
IRA	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
<b>NGal</b> <b>μg/L</b>	25.98 (10.7)	31.51 ( 7.9)	97.9 (43.16)	108.65 (59.74)	33.79 (38.9)*	103.54 (108)*	118.1 (279.4)	104.36 (127.88)
<b>EF<sub>u</sub>%</b>	30.61 ( 19 )	24.58 ( 17 )	31.58 (23.53)	25.9 (22.5)	31.57 ( 22 )**	13.3 (10)**	40.95 ( 57 )	16 ( 15 )

**Tabla 2.** Valores de NGal (μg/L) y EF<sub>u</sub>% en los distintos períodos de recolección, entre paréntesis se incluyen los valores de desvío standard. ( \* y \*\* p < 0.05 ).



# GRÁFICOS

Gráfico 1

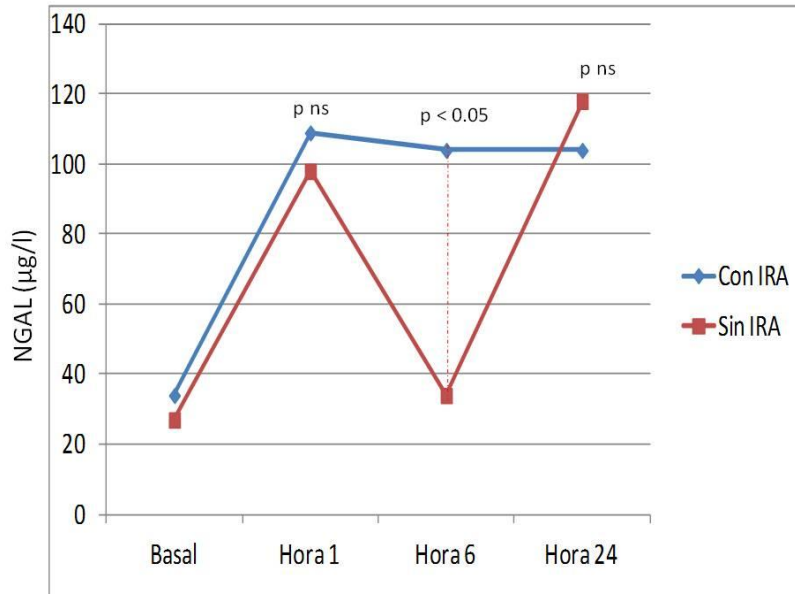


Gráfico 2

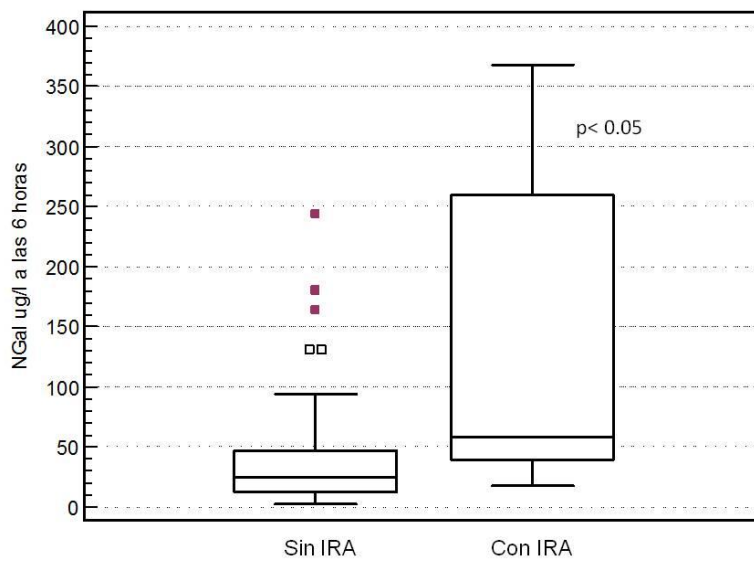


Gráfico 3

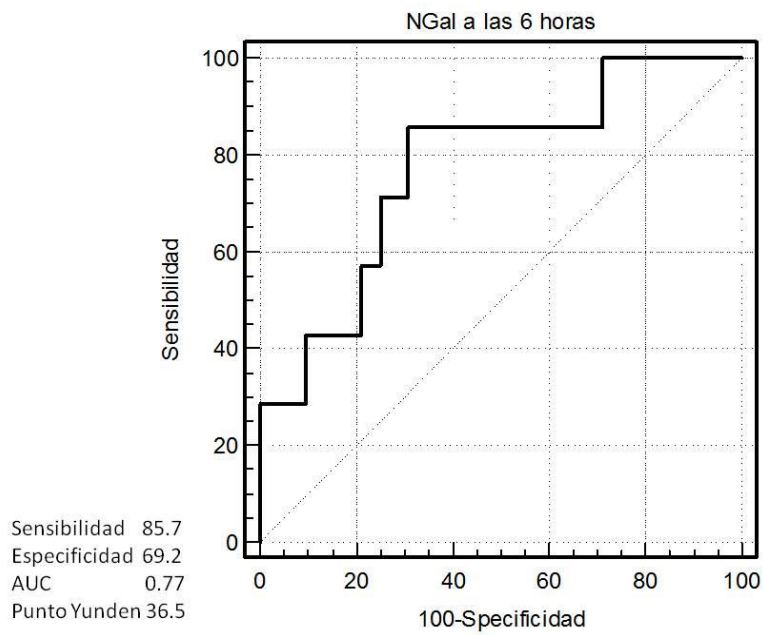


Gráfico 4

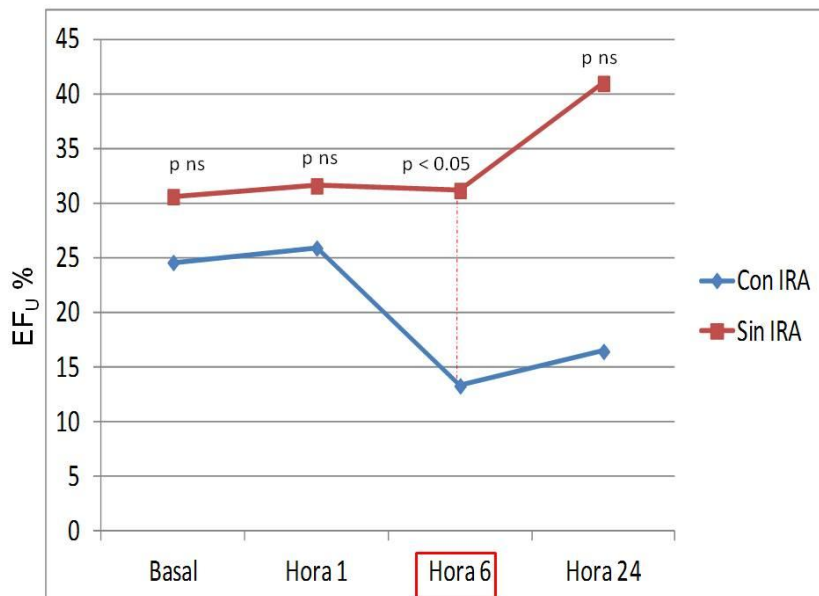


Gráfico 5

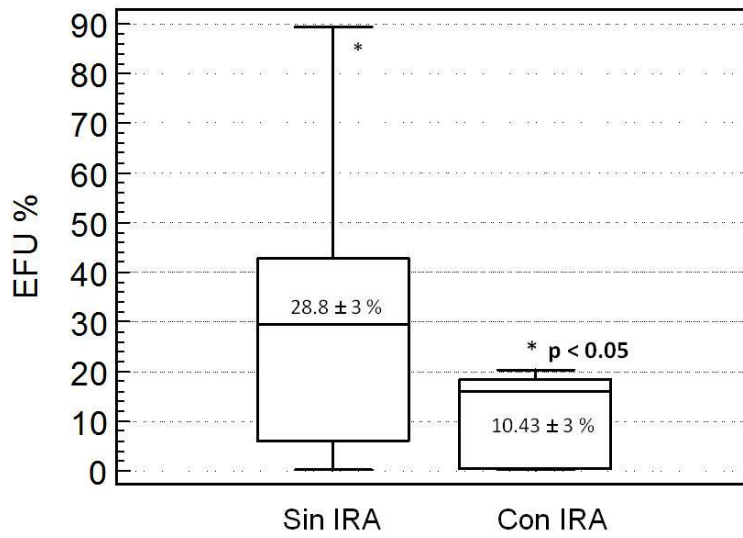


Gráfico 6

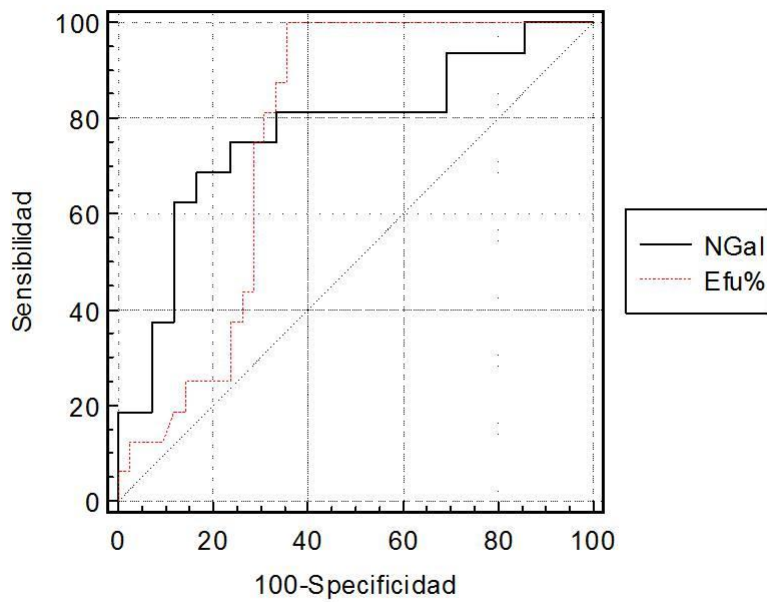
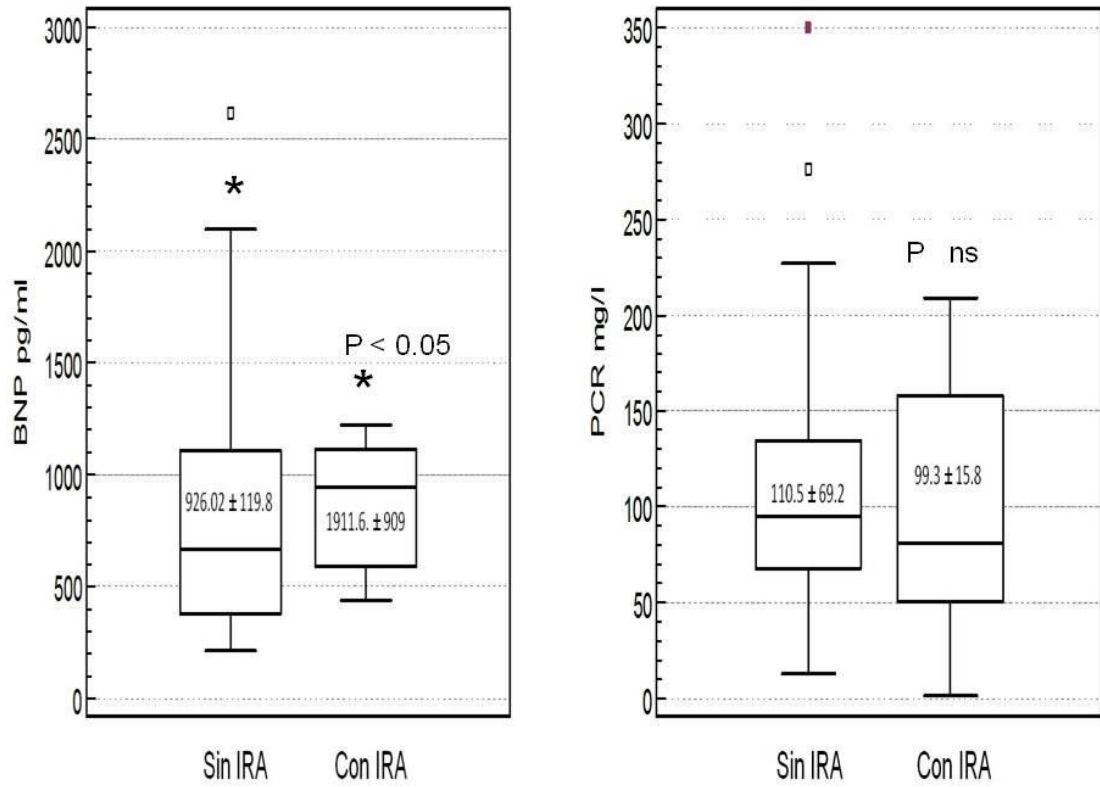


Gráfico 7



# Leyendas

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes, del procedimiento quirúrgico y presencia de IRA.

**Tabla 2.** Valores de NGal y  $EF_{U\%}$  en los distintos períodos de recolección; entre paréntesis se incluyen los valores de desvío standard. \* y \*\*  $p < 0.05$ .

**Gráfico 1.** Valores de NGal en orina en los distintos períodos de recolección, ajustados según la presencia o no de IRA.

**Gráfico 2.** Valores de NGal en orina a las 6 horas, ajustados según la presencia o no de IRA.

**Gráfico 3.** Curva ROC para NGal a las 6 horas para el diagnóstico precoz de IRA.

**Gráfico 4.** Valores de  $EF_U$  en los distintos períodos de recolección, ajustados según la presencia o no de IRA.

**Gráfico 5.** Valores de  $EF_U$  en orina a las 6 horas, ajustados según la presencia o no de IRA.

**Gráfico 6.** Curva ROC para  $EF_U$ , y su comparación con la curva ROC para NGal.

**Gráfico 7.** Valores de BNP y PCR agrupados según la presencia de o no de IRA.

---