



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA**

**ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE ADN LIBRE CIRCULANTE EN
PACIENTES CRÍTICOS CON LESIÓN RENAL AGUDA EN TRATAMIENTO
CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL.**

**Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema extracorpóreo en la
recuperación de la función renal.**

TESIS DOCTORAL presentada por:

D. Fernando Sánchez Morán.

Directores:

Juan Sastre Belloch

Salvador Pérez Garrido

María Lidón Mateu Campos.

Valencia, enero de 2025.

INFORME DIRECTORES/AS PARA EL DEPOSITO DE TESIS

D. Salvador Pérez Garrido, Profesor Titular del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València, Correo electrónico: salvador.perez-garrido@uv.es,

D. Juan Sastre Belloch, Catedrático del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València, Correo electrónico: juan.sastre@uv.es,

Dña. María Lidón Mateu Campos, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Castellón Correo electrónico: mateum@uji.es,

directores de la tesis doctoral de D. Fernando Sánchez Morán, titulada "Estudio del estrés oxidativo y del ADN libre circulante en pacientes críticos con lesión renal aguda en tratamiento con técnicas continuas de reemplazo renal. Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema extracorpóreo en la recuperación de la función renal", emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis y dan su visto bueno a la propuesta de expertos presentada.

Fecha 28 de enero de 2025.



Fdo.: Salvador Pérez Garrido.
Director



Fdo.: Juan Sastre Belloch.
Director



Fdo.: Maria Lidón Mateu Campos.
Directora

Fdo.: Salvador Pérez Garrido.
Tutor



A mi padre, José Manuel.

A mi abuelo, Jesús.

*A veces la persona que nadie imagina capaz de nada
es la que hace cosas que nadie imagina
(Alan Turing).*

Agradecimientos

A los pacientes y a sus familiares que de manera desinteresada han participado en el estudio para la realización de la presente tesis doctoral.

A mis directores de tesis, al Dr. Salvador Pérez y al Dr Juan Sastre por sus sabios consejos y dirección. Ha sido un placer y un honor aprender de ellos y contar con su apoyo. Y sobre todo a la Dra. Lidón Mateu, mi mujer, amiga, confidente, guía y pilar en la vida y, también, directora de este proyecto. Por el tiempo que me ha dedicado quitándoselo a ella.

A los jefes de servicio que he tenido durante este proyecto, el Dr. Enrique González, la Dra. Amparo Ferrándiz y el Dr. Roberto Reig, por su guía y compartir sus conocimientos durante en este camino. A mis compañeros en la UCI del Hospital de la Plana y del Hospital General Universitario de Castellón por su ayuda en el reclutamiento de pacientes y al personal de enfermería por su paciencia con la toma de muestras.

A los compañeros del laboratorio de bioquímica por su colaboración en el estudio.

A mis hijos, Carlos y Lidón, por el tiempo que no he estado con vosotros y que nunca volverá. Eso es de lo único que me arrepiento de este proyecto.

A mis padres, por su amor y la mejor herencia que podían dejarme, la cultura del trabajo, del estudio y del esfuerzo. A mi abuelo Jesús, mi modelo en la vida. A mis hermanos, por creer siempre en mí y que me inspiraron para seguir siempre adelante. A Federico y Tere Mari, por su quererme como a un hijo y su apoyo incondicional. A Tere Mari y Nacho, por su cariño y aliento durante este camino.

Tabla de Contenidos

1.- Introducción	1
1.1.- La insuficiencia renal en pacientes críticos	3
1.2.- Definición de lesión renal aguda	4
1.3.- Fisiopatología y causas de lesión renal aguda	8
1.3.- Estrés oxidativo	12
1.4.- Estrés oxidativo y relevancia en la fisiopatología de la lesión renal aguda	18
1.4.1.- Estrés oxidativo y lesión renal aguda en pacientes críticos	19
1.5.- Inflamación, necrosis celular y lesión renal aguda	21
1.5.1.- Mieloperoxidasa	22
1.6.- Biomarcadores de estrés oxidativo en UCI	25
1.7.- Sustitución de la función renal en la lesión renal aguda en UCI	26
1.7.1.- Técnicas continuas de reemplazo renal y biocompatibilidad	27
1.7.2.- Anticoagulación del sistema en las técnicas continuas de reemplazo renal	28
1.7.3.- Apoptosis y estrés oxidativo en terapias de reemplazo renal	28
1.8.- Pertinencia del estudio	30
2.- Hipótesis y objetivos	33
2.1.- Hipótesis de trabajo	35
2.2.- Objetivos	35
2.2.1.- Objetivo principal	35
2.2.2.- Objetivos secundarios	35
3.- Pacientes y métodos	37
3.1.- Diseño del ensayo	39
3.2.- Población a estudio	39
3.2.1.- Grupos de intervención.	39
3.2.2.- Grupo control.	40
3.2.3.- Proceso de aleatorización.	40

3.2.4.- Técnicas de enmascaramiento.....	41
3.3.- Tamaño muestral	41
3.4.- Selección de sujetos.....	42
3.4.1.- Criterios de inclusión	42
3.4.2.- Criterios de exclusión.....	42
3.5.- Criterios diagnósticos para la patología de estudio	43
3.6.- Técnica de reemplazo renal y material	43
3.6.1.- Anticoagulación con citrato.	44
3.6.2.- Anticoagulación con heparina.....	44
3.6.3.- Criterios de inicio de la TCRR.....	45
3.6.4.- Criterios de retirada de la TCRR.....	45
3.7.- Variables analizadas	46
3.7.1.- Generales.....	46
3.7.2.- Analíticas.....	46
3.8.- Análisis de biomarcadores.....	47
3.8.1.- Extracciones y tiempos	47
3.8.2.- Análisis de GSH y GSSG.....	48
3.8.3.- Análisis de MPO	49
3.8.4.- Análisis de ADN libre circulante	50
3.8.5.- Estimación del aclaramiento plasmático	50
3.8.6.- Análisis de la recuperación de la función renal.....	52
3.9.- Consentimiento informado	53
3.10.- Aspectos éticos	53
3.11.- Análisis estadístico	55
4.- Resultados	59
4.1. Descripción del grupo de estudio.....	61
4.1.1. Características demográficas, clínicas y escalas de gravedad del grupo de estudio.....	61

4.1.2. Situación clínica del grupo de estudio al inicio de la terapia de reemplazo renal.	63
4.2. Descripción del grupo control.....	65
4.3. Duración de la terapia de reemplazo renal y recuperación de la función renal.....	66
4.3.1. Duración de la terapia de reemplazo renal.	66
4.3.2. Recuperación de la función renal.	66
4.4. Análisis de los marcadores de estrés oxidativo.....	68
4.4.1. Análisis del GSH	68
4.4.2. Análisis del GSSG	80
4.4.3. Análisis del cociente GSSG/GSH	92
4.5. Análisis de la actividad de MPO.....	103
4.6. Análisis de ADN libre circulante	117
4.7. Análisis de la PCR	129
4.7.1. Análisis de la evolución de la PCR en el grupo de enfermos.....	129
4.7.2. Análisis de la evolución de la concentración plasmática de PCR en el grupo de enfermos según la modalidad de anticoagulación	130
4.6. Análisis del aclaramiento y eliminación de radicales libres, MPO, ADN _{lc} y marcadores de inflamación	136
4.6.1. Balance de masas.....	136
4.6.2. Tasas de aclaramiento.....	140
4.7. Estudio de las correlaciones entre los biomarcadores.....	143
4.8. Análisis de la estancia hospitalaria y de la mortalidad	145
4.8.1. Mortalidad, estancias y escalas de gravedad.	145
4.8.2. Mortalidad y relación con los biomarcadores estudiados.....	148
5.- Discusión.....	159
Limitaciones del estudio	184
Relevancia del estudio	186
6.- Conclusiones	191

7.- Bibliografía	195
Anexo 1. Autorización de la AEMPS.	219
Anexo 2: Informe del CEIm.....	227
Anexo 3. Hoja de Información y Consentimiento Informado.....	231
Anexo 4. Análisis descriptivo y de normalidad de las variables a estudio.	241
Anexo 5: Diagramas de cajas de las variables a estudio	273

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative.

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

ADN_{lc}: ADN celular libre circulante.

ADN_{mt}: ADN mitocondrial.

ADN_n: ADN nuclear.

AMM: Asociación Médica Mundial.

APACHE III: Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation III.

ARA: Alteración renal aguda.

ARC: Anticoagulación regional con citrato.

ATP: Trifosfato de adenosina.

CAT: Catalasa.

C_{ef} : Concentración plasmática en el efluente.

CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos.

Cl_{ad} : aclaramiento plasmático en ml/min proporcionado por adsorción.

Cl_{df} : aclaramiento plasmático en ml/min proporcionado por difusión.

Cl_{total} : aclaramiento plasmático total en ml/min.

$C_{postfiltro}$: Concentración plasmática postfiltro.

$C_{prefiltro}$: Concentración plasmática prefiltro.

Cr_s: Creatinina sérica.

Curva ROC: Receiver operating characteristic curve.

DAMP: Damage-associated molecular pattern.

DE: Desviación estándar.

DM: Diabetes mellitus.

DRA: Disfunción renal aguda.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

eNOS: Sintasa de óxido nítrico endotelial.

EPA-OD: Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERN: Especies reactivas de nitrógeno.

ERO: Especies reactivas de oxígeno.

Fe²⁺: Hierro reducido (ferroso).

Fe³⁺: Hierro oxidado (férrico).

FG: Filtrado glomerular.

FRA: Fracaso renal agudo.

GCL: Ligasa de cisteína GSH.

GOT: Alanina aminotransferasa.

GPT: Aspartato aminotransferasa.

GPx: Glutación peroxidasa.

GSH: Glutación reducido.

GSSG: Glutación disulfuro (oxidado).

HCO: High cut-off (alto punto de corte).

HD: Hemodiálisis.

HDI: Hemodiálisis intermitente.

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

HO-1: Hemooxigenasa 1.

HOCl: Ácido hipocloroso.

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento.

HVVC: Hemofiltración veno-venosa continua.

IL: Interleuquina.

iNOS: Sintasa de óxido nítrico inducible.

INR: Ratio internacional normalizado.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

IRI: Lesión inducida por isquemia-reperfusión.

kD: Kilodalton.

KDIGO: Kidney Diseases: Improving Global Outcomes.

LPS: Lipopolisacárido.

LRA: Lesión renal aguda.

M_{ad} : Masa total eliminada por adsorción.

M_{df} es la masa total eliminada por difusión.

MDA: Malondialdehído.

M_{total} : Masa total eliminada.

$\%M_{total}$: Porcentaje de masa total transferida respecto a la masa a la entrada del filtro.

mCTE: Cadena de transporte de electrones mitocondrial.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MPO: Mieloperoxidasa.

$M_{postfiltro}$: Masa total a la salida del filtro.

$M_{prefiltro}$: masa total a la entrada del filtro.

mtERO: Especies reactivas de oxígeno mitocondriales.

NADPH: Nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato.

NET: Trampas extracelulares de neutrófilos.

NLRP3: Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3.

NTA: Necrosis tubular aguda.

$\text{NO}^\cdot$: Óxido nítrico.

NOX: NADPH oxidasa.

$\text{O}_2^{\cdot-}$: Anión superóxido.

$\text{OH}^\cdot$: Radical hidroxilo.

$\text{ONOO}^\cdot$: Peroxinitrito.

P25: Percentil 25.

P75: Percentil 75.

PAMP: Pathogen-associated molecular pattern.

PCA: Ácido perclórico.

PCR: Proteína C reactiva.

_pPCR: Proteína C reactiva nativa o pentámero de Proteína C reactiva.

_mPCR: Monómero de Proteína C reactiva.

PRR: Pattern recognition receptors.

PT: Tiempo de protrombina.

Q_b : Flujo sanguíneo del dispositivo en ml/min.

Q_i : Flujo plasmático de entrada en el filtro en ml/min.

Q_o : Flujo plasmático de salida del filtro en ml/min.

Q_d : Flujo de diálisis en ml/min.

Q_{ef} : Flujo de efluente en ml/min.

Q_{uf} : Flujo de ultrafiltrado en ml/min.

RIC: Rango intercuartil.

RO[•]: Radical alcoxilo.

ROC: Receiver operating characteristic curve.

RR: Riesgo relativo.

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

Sirt-1: Sirtuína 1.

SOD: Superóxido dismutasa.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal.

TDER: Técnica de depuración extrarrenal.

TIH: Trombopenia inducida por heparina.

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

Trx: Tiorredoxina.

TLR: Receptores tipo toll.

TLR-4: Receptor tipo toll 4.

TLR-9: Receptor tipo toll 9.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRR: Terapia de reemplazo renal.

Trx: Tiorredoxina.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

XO: Xantina oxidasa.

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación KDIGO de los estadios de la LRA.....	6
Tabla 2. Nueva clasificación propuesta para la LRA.....	7
Tabla 3. Especies reactivas.....	14
Tabla 4. Sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos	15
Tabla 5. Características del grupo de estudio al ingreso en UCI.	63
Tabla 6. Características clínicas del grupo de estudio al inicio de las TCRR.....	64
Tabla 7. Características de las TCRR.....	65
Tabla 8. Comparación del grupo de estudio y el grupo control.	65
Tabla 9. Duración de la TRR por modalidad de anticoagulación.	66
Tabla 10. Valores de creatinina y recuperación de la función renal.	67
Tabla 11. Recuperación de la función renal al alta de UCI.....	67
Tabla 12. Desenlaces relacionados con la función renal al alta de UCI.	68
Tabla 13. Desenlaces relacionados con la función renal al alta del hospital.....	68
Tabla 14. Concentración de GSH del grupo de estudio (T0) y del grupo control.	69
Tabla 15. Variación de la concentración de GSH en los tiempos de estudio.....	69
Tabla 16. Análisis comparativo de la concentración de GSH en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.	72
Tabla 17. Variación de la concentración de GSH durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	74
Tabla 18. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de GSH en los tiempos de estudio.	76
Tabla 19. Variación de la concentración de GSH según el grado de LRA.	76
Tabla 20. GSH en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.	77
Tabla 21. Variación del GSH según el grado de LRA y anticoagulación.....	79
Tabla 22. GSSG del grupo de estudio (T0) y del grupo control.	81
Tabla 23. Variación de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio.	82

Tabla 24. Análisis comparativo de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.	83
Tabla 25. Variación de la concentración de GSSG durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	85
Tabla 26. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio.	87
Tabla 27. Variación de la concentración de GSSG según el grado de LRA.	88
Tabla 28. GSSG en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.	89
Tabla 29. Evolución del GSSG según el grado de LRA y anticoagulación.	91
Tabla 30. Cociente GSSG/GSH del grupo de estudio (T0) y del grupo control.	92
Tabla 31. Variación del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio.	93
Tabla 32. Análisis comparativo del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.	94
Tabla 33. Variación del cociente GSSG/GSH durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	96
Tabla 34. Comparación entre los grados de LRA del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio.	99
Tabla 35. Variación del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA.	99
Tabla 36. Cociente GSSG/GSH según grado de LRA y anticoagulación.	100
Tabla 37. Evolución de GSSG/GSH según el grado de LRA y anticoagulación.	102
Tabla 38. MPO del grupo de estudio (T0) y del grupo control.	103
Tabla 39. Variación de la actividad de MPO en los tiempos de estudio.	104
Tabla 40. Variación de la actividad de MPO durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	106
Tabla 41. Variación de la actividad de MPO durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	107
Tabla 42. Comparación entre los grados de LRA de la actividad de MPO en los tiempos de estudio.	111

Tabla 43. Variación de la actividad de MPO según el grado de LRA.	112
Tabla 44. Actividad de MPO en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.	114
Tabla 45. Variación de la actividad de MPO según el grado de LRA y anticoagulación.	116
Tabla 46. ADN _{lc} del grupo de estudio (T0) y del grupo control.	117
Tabla 47. Variación de la ADN _{lc} en los tiempos de estudio.	118
Tabla 48. Análisis comparativo de la concentración de ADN _{lc} en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.	119
Tabla 49. Variación de la concentración de ADN _{lc} durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	120
Tabla 50. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de ADN _{lc} en los tiempos de estudio.	124
Tabla 51. Variación de la concentración de ADN _{lc} según el grado de LRA.	125
Tabla 52. ADN _{lc} en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.	126
Tabla 53. Variación del ADN _{lc} según el grado de LRA y anticoagulación.	127
Tabla 54. Variación de la PCR en los tiempos de estudio.	130
Tabla 55. Análisis comparativo de la concentración de PCR en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.	132
Tabla 56. Variación de la concentración de PCR durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.	133
Tabla 57. Transferencia de masas y reducción de los biomarcadores.	136
Tabla 58. Tasas de aclaramiento de los biomarcadores.	140
Tabla 59. Área bajo la curva de las escalas de gravedad.	147
Tabla 60. Tabla cruzada de SAPS 3 mayor de 56 puntos y estado al alta de UCI.	147
Tabla 61. GSH del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.	148

Tabla 62. GSSG en los tiempos de estudio para los grupos de vivos y de fallecidos.	149
Tabla 63. Tabla cruzada de GSSG T1 postfiltro mayor de 0.371 nmol/ml y estado al alta de UCI.	150
Tabla 64. Cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio para los grupos de vivos y de fallecidos.	151
Tabla 65. MPO del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.	151
Tabla 66. Tabla cruzada de MPO T1 postfiltro mayor de 90.775 mU/ml y estado al alta de UCI.	152
Tabla 67. ADN _{lc} del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.	153
Tabla 68. Comparación de la concentración de ADN _{lc} por pares entre grupos (supervivientes vs fallecidos).	154
Tabla 69. Tabla cruzada de ADN _{lc} T2 prefiltro mayor de 1818.240 ng/ml y estado al alta de UCI.	155
Tabla 70. PCR del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.	156

Lista de figuras

Figura 1. Ciencia y caridad.	1
Figura 2. Lesión renal asociada a la sepsis.....	11
Figura 3. Inflamación, daño celular y estrés oxidativo.	24
Figura 4. Galileo ante el Santo Oficio.....	33
Figura 5. Una sala de hospital durante la visita del médico en jefe.	37
Figura 6. Diagrama de flujo con el diseño del ensayo.	39
Figura 7. Figura estenográfica.....	59
Figura 8. Diagrama de flujo: Reclutamiento, aleatorización y seguimiento de los participantes del estudio.	61
Figura 9. Motivo de ingreso en UCI.	62
Figura 10. Grado de LRA según la clasificación KDIGO por modalidad de anticoagulación.....	64
Figura 11. Duración de la TRR por modalidad de anticoagulación.....	66
Figura 12. Concentración de GSH del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.....	70
Figura 13. Concentración de GSH a lo largo del estudio en ambos grupos.....	73
Figura 14. Concentración de GSH global y según modalidad de anticoagulación.	75
Figura 15. Análisis de la concentración de GSH según el grado de LRA.	78
Figura 16. Concentración de GSSG del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.....	81
Figura 17. Concentración de GSSG a lo largo del estudio en ambos grupos.	84
Figura 18. Concentración de GSSG global y según modalidad de anticoagulación.	86
Figura 19. Análisis de la concentración de GSSG según el grado de LRA.	90
Figura 20. Cocientes GSSG/GSH del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.....	95
Figura 21. Cociente GSSG/GSH a lo largo del estudio en ambos grupos.	97

Figura 22. Cociente GSSG/GSH global y según modalidad de anticoagulación....	98
Figura 23. Análisis del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA.....	101
Figura 24. Actividad de MPO del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.	105
Figura 25. Actividad de MPO a lo largo del estudio en ambos grupos.....	109
Figura 26. Actividad de MPO global y según modalidad de anticoagulación.	110
Figura 27. Análisis de la actividad de MPO según el grado de LRA.	115
Figura 28. ADN _{lc} del grupo de pacientes en los tiempos del estudio. ADN _{lc} en ng/ml.....	118
Figura 29. Concentración plasmática de ADN _{lc} a lo largo del estudio en ambos grupos.	121
Figura 30. Concentración plasmática de ADN _{lc} global y según modalidad de anticoagulación.....	123
Figura 31. Análisis de la concentración de ADN _{lc} según el grado de LRA.	128
Figura 32. Concentración de PCR del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.....	131
Figura 33. Concentración plasmática de PCR a lo largo del estudio en ambos grupos.	135
Figura 34. Concentración plasmática de PCR global y según modalidad de anticoagulación.....	135
Figura 35. Masa total eliminada y tasa de variación de los biomarcadores.	139
Figura 36. Aclaramiento plasmático de los biomarcadores.	142
Figura 37. Correlaciones en T0 y en T2 mediante correlación de Pearson de los biomarcadores estudiados.....	144
Figura 38. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de las escalas de gravedad.....	146
Figura 39. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de GSSG postfiltro en T1.	149

Figura 40. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de MPO postfiltro en T1.	152
Figura 41. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de ADN _{lc} prefiltro en T2.....	155
Figura 42. La escuela de Atenas.....	159
Figura 43. The doctor.	191
Figura 44. El lector.	195
Figura 45. Concentración de GSH.	275
Figura 46. Concentración de GSSG.	276
Figura 47. Cociente GSSG/GSH.	277
Figura 48. Actividad de MPO.	278
Figura 49. Concentración plasmática de ADN _{lc}	279
Figura 50. Concentración plasmática de PCR.....	280

1.- INTRODUCCIÓN



Ciencia y caridad.

Pablo Picasso. 1897.

Óleo sobre lienzo.

Museo Picasso Barcelona. Barcelona, España.

1.1.- La insuficiencia renal en pacientes críticos

La insuficiencia renal aguda (IRA) se caracteriza por un rápido deterioro de la función renal que condiciona la pérdida del control de los electrolitos, del estado ácido base y del balance de fluidos, resultando en la acumulación de productos de desecho nitrogenados que normalmente serían eliminados por los riñones [1,2]. Es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La insuficiencia renal en pacientes críticos representa un desafío clínico significativo en la medicina contemporánea, con una incidencia creciente y una morbilidad considerable [3,4]. Esta condición conlleva complicaciones graves que pueden comprometer la salud y el pronóstico del paciente.

La etiología de la IRA suele ser multifactorial, a menudo en el contexto del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). En la actualidad, la epidemiología, los factores de riesgo asociados y las estrategias de tratamiento para estos pacientes continúan siendo objeto de debate debido a su impacto significativo en términos de morbilidad y el mayor consumo de recursos con respecto a otros pacientes hospitalizados [5].

Liaño y cols. [6] proponen que el término IRA podría ser sustituido por “fallo renal agudo” (FRA). También sugieren el uso del término “alteración renal aguda” (ARA) como traducción de “acute kidney injury” en inglés, para describir el proceso progresivo y reversible que va desde lesiones subletales (denominadas lesión renal aguda -LRA-) hasta la necroapoptosis de la necrosis tubular aguda (NTA). Clínicamente, la ARA abarcaría desde una disminución del filtrado glomerular (por LRA) hasta una IRA (por NTA). A partir de ahora, en este documento, se utilizará el término LRA para referirse a la IRA, indicando así un grado avanzado de ARA.

En comparación con la incidencia de LRA adquirido en la comunidad (1%) o en áreas médicas o quirúrgicas del hospital (5 a 7%), la incidencia de la

LRA adquirido en UCI varía ampliamente, situándose entre el 3% y el 30% según los criterios empleados [5,7,8]. De estos últimos, hasta un 38% requerirá una técnica de depuración extrarrenal (TDER). La supervivencia en el grupo de pacientes que desarrollan LRA es significativamente menor que en el resto de los pacientes, con una mortalidad que oscila entre el 15% de los casos de LRA adquirido en la comunidad y más del 50% de aquellos que precisan tratamiento sustitutivo en UCI [8].

Los estudios sobre la LRA en las UCI presentan una considerable variabilidad en las tasas de incidencia y están sujetos a sesgos de estudio, como la utilización de definiciones incompletas de LRA, la selección de cohortes o el diseño retrospectivo. En el estudio AKI-EPI [9], un estudio multicéntrico que investigó la epidemiología y pronóstico de la LRA en pacientes adultos ingresados en UCI, los resultados principales mostraron una alta incidencia de LRA, hasta el 57% de los pacientes, variando según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados. Además, el estudio identificó factores de riesgo asociados con el desarrollo de LRA y demostró que esta condición se asocia con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad hospitalaria.

1.2.- Definición de lesión renal aguda

Las amplias oscilaciones en las estimaciones de prevalencia y mortalidad de la IRA se mantuvieron mucho tiempo debido a la falta de consenso y a la coexistencia de varias definiciones diferentes de la enfermedad [3]. Ante esta variabilidad, en el año 2002 se celebró la conferencia de consenso del Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), donde se acordaron las recomendaciones para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en la disfunción renal aguda (DRA) según los criterios RIFLE [1]. Estos criterios estratificaban la LRA en tres niveles de disfunción (riesgo -risk-, lesión -injury- y fallo -failure-) de acuerdo con la magnitud del aumento en la cifra de creatinina sérica (Cr_s) o con la disminución del filtrado glomerular (FG) estimado y con la disminución del volumen de diuresis, y

en dos medidas de resultado (pérdida -lost- y enfermedad renal terminal -end stage renal disease-) en función del tiempo de dependencia de la terapia de reemplazo renal (TRR) [1].

En septiembre de 2005, representantes de sociedades de cuidados intensivos y nefrología junto con expertos en IRA pediátrica y en adultos participaron en una conferencia en Ámsterdam, Países Bajos. Se elaboraron una serie de recomendaciones entre los participantes que posteriormente se publicaron como recomendaciones en un documento de consenso. De este consenso destacan tres aspectos: 1) se propone que el término LRA represente todo el espectro de insuficiencia renal aguda; 2) se proponen criterios diagnósticos de LRA basados en alteraciones agudas de la Cr_s o de la diuresis; 3) se desarrolla un sistema de estadiaje para la LRA que refleja cambios cuantitativos en la Cr_s y la producción de orina. Pero, especialmente, lo más reseñable es que, por primera vez, se aporta una definición lo suficientemente amplia como para dar cabida a las posibles variaciones en la presentación clínica según grupos de edad, ubicaciones y situaciones clínicas. Se definió la LRA como *“una reducción abrupta (en un plazo de 48 horas) de la función renal actualmente definida como un aumento absoluto de la Cr_s igual o superior a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento porcentual de la Cr_s igual o superior al 50% (1,5 veces desde el inicio), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada de menos de 0,5 ml/kg por hora durante más de seis horas)”* [10].

La definición más reciente de LRA, propuesta por la iniciativa KDIGO (acrónimo del inglés Kidney Diseases: Improving Global Outcomes), conserva los criterios de estadiaje del grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) y de *riesgo, lesión, fallo, pérdida y enfermedad renal terminal* de la escala RIFLE. Las *Guías KDIGO de práctica clínica para la disfunción renal aguda* [11] clasifican a los pacientes según los cambios en la Cr_s y la diuresis, en lugar de los cambios en el FG. Asimismo, se definió la presencia de LRA por cualquiera de los siguientes: 1) aumento de la Cr_s por $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$) dentro de las últimas 48 horas; o

2) incremento de la Cr_s por ≥ 1.5 veces el valor inicial, que se sabe o presume que han ocurrido dentro de los últimos siete días, o 3) volumen de orina < 0.5 ml/kg/h durante seis horas. De esta manera, los estadios de la LRA se clasifican según el incremento de la Cr_s o la disminución del volumen de orina (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación KDIGO de los estadios de la LRA.

Estadio	Creatinina sérica	Débito urinario
1	Aumento de 1.5-1.9 veces la basal	< 0.5 ml/kg/h durante 6-12 horas
	O	
	≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 mmol/dl)	
2	2.0-2.9 veces la basal	≤ 0.3 ml/kg/h durante ≥ 12 horas
3	3.0 veces la basal	< 0.3 ml/kg/h durante ≥ 24 horas
	O	O
	≥ 4.0 mg/dL (≥ 356.6 mmol/dl)	Anuria durante ≥ 12 horas
	O	
	inicio de TRR	

Adaptado de Kellum y cols [11].

El diagnóstico de la LRA se fundamenta en la evaluación de los cambios en los niveles de Cr_s en comparación con los valores previos al ingreso hospitalario. Sin embargo, entre el 25% y el 50% de los pacientes carecen de registros de Cr_s previos al ingreso [12], lo cual limita significativamente la precisión del diagnóstico y los resultados asociados con la LRA [13].

Cuando no se dispone de los valores iniciales de Cr_s , las directrices de la guía KDIGO sugieren el cálculo de una Cr_s inicial utilizando la fórmula de la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), asumiendo una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 75 ml/min por 1.73 m² [1,11]. Varios estudios han estudiado el desempeño del MDRD, y de otros métodos de estimación, para compensar la ausencia de valores de Cr_s previos al ingreso para el diagnóstico de

LRA [14,15]. Los niveles de Cr_s , dependen de diversos factores, incluyendo la edad, la etnia, o el sexo, sin embargo, el MDRD, y otros métodos de estimación para compensar la ausencia de valores de Cr_s previos al ingreso para el diagnóstico de LRA, no tienen en cuenta estos factores ni otras características clínicas, como la existencia de comorbilidades, el estado de hidratación o la duración de la hospitalización, a la hora de elaborar los modelos predictivos [12,13,16]. El estudio de Siew y cols [16] ha intentado mejorar la capacidad predictiva de estos métodos de estimación mediante la incorporación de variables clínicas en modelos predictivos, sin embargo, este método predictivo requiere variables que no siempre están disponibles, lo que dificulta su implementación generalizada en la práctica clínica y en la investigación [12].

Tabla 2. Nueva clasificación propuesta para la LRA.

Estadio	Criterio funcional	Criterio de daño (biomarcador)
1S	Sin cambios o incremento de la $Cr_s \leq 0.3$ mg/dl y ausencia de criterio de débito urinario	+
1A	Incremento de la $Cr_s \geq 0.3$ mg/dl durante ≤ 48 horas o $\geq 150\% \leq 7$	-
1B	días o débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante > 6 horas	+
2A	Incremento de la $Cr_s > 200\%$ y/o débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h	-
2B	durante > 12 horas	+
3A	Incremento de la $Cr_s > 300\%$ (≥ 4 mg/dl con incremento agudo $> 0,5$ mg/dl) y/o débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante > 24 horas o	-
3B	anuria ≥ 12 horas y/o TRR	+

Adaptado de Ostermann y cols [17].

Dado que la evaluación directa del daño renal, aparte de la biopsia, no es factible con la tecnología actual, y ante la propuesta y utilización de numerosos biomarcadores urinarios como indicadores de lesión en células glomerulares o tubulares, en 2020 una declaración de consenso [17] sugirió que estos

biomarcadores de daño deberían integrarse en la definición de LRA para mejorar su clasificación [18]. De esta manera se propuso una nueva definición de LRA empleando criterios funcionales (aumento en los niveles de Cr_s y/o disminución en la producción de orina) con la presencia de biomarcadores que indican daño estructural (tabla 2). Ambos (el deterioro funcional y la presencia de biomarcadores), en el contexto clínico adecuado, se asocian con aumentos significativos en la mortalidad. Considerando las funciones fundamentales para mantener la vida que desempeña el riñón, la LRA grave puede ser potencialmente mortal. Por tanto, es crucial un tratamiento adecuado que, en algunas circunstancias, puede requerir TRR [18].

1.3.- Fisiopatología y causas de lesión renal aguda

Los riñones desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis al regular los fluidos corporales, los electrolitos, la osmolalidad y el pH, así como al eliminar productos de desecho y secretar hormonas. En la LRA se interrumpe esta homeostasis, y, si no se trata adecuadamente, puede resultar potencialmente mortal. Incluso con TRR la LRA grave puede ser letal, especialmente en el contexto del SDMO [19].

La estructura renal está compuesta por nefronas, unidades funcionales que filtran líquido y moléculas pequeñas de la sangre en el glomérulo y reabsorben y secretan en el túbulo renal. El flujo sanguíneo renal es regulado selectivamente, con una mayor perfusión en la corteza que en la médula renal. La microcirculación peritubular desempeña funciones vitales, incluyendo el suministro de oxígeno y nutrientes, así como la reabsorción de solutos [19,20].

La compleja disposición de la microvasculatura crea un gradiente de oxígeno decreciente desde la corteza hasta la médula renal, lo que contribuye a una hipoxia relativa en esta última. La reabsorción activa de sodio en los túbulos proximales es un proceso que consume la mayor parte del oxígeno renal. La TFG también influye en el consumo de oxígeno renal [20].

La autorregulación del flujo sanguíneo renal es esencial para mantener la función renal dentro de un amplio rango de presiones de perfusión. Múltiples procesos neurohormonales, como la retroalimentación tubuloglomerular y la acción de vasodilatadores y vasoconstrictores, contribuyen a esta regulación. Cuando la presión arterial sistémica disminuye, se activan mecanismos compensatorios para preservar el flujo sanguíneo renal y la función renal [20,21].

La LRA no es una entidad única, sino una colección amplia de síndromes caracterizados por una disminución abrupta en la TFG. Las clasificaciones de la LRA según la etiología dominante (como la sepsis o la nefrotoxicidad) en lugar de categorías pseudo-anatómicas (por ejemplo, prerrenal o intrarrenal), muestran relaciones más consistentes con la fisiopatología y pueden mejorar los enfoques terapéuticos. Si bien estas clasificaciones aún pueden ser insuficientes por la posible existencia de heterogeneidad a nivel molecular, se desconoce si esta diversidad conduce a diferencias en la respuesta al tratamiento [22].

La fisiopatología de la LRA es un proceso multifactorial y complejo, siendo la isquemia la causa más común [19]. Las adaptaciones fisiológicas intentan compensar la reducción del flujo sanguíneo, pero cuando el suministro de oxígeno y sustratos metabólicos son insuficientes, se produce lesión celular y disfunción orgánica. El riñón es particularmente vulnerable a la isquemia, lo que desencadena vasoconstricción, lesión endotelial y procesos inflamatorios [23,24]. Esta susceptibilidad se debe en parte a las asociaciones estructurales entre los túbulos renales y los vasos sanguíneos en la médula renal, donde la isquemia compromete el flujo sanguíneo a las estructuras nefronales cruciales. La reducción de la perfusión renal efectiva resulta en la incapacidad de las células epiteliales para mantener niveles adecuados de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, lo que conduce a lesión celular y, en casos graves, a necrosis o apoptosis. Aunque todos los segmentos de las nefronas pueden resultar afectados durante la lesión isquémica, las células tubulares proximales son las más comúnmente dañadas. Dado que la función normal de la nefrona es filtrar, concentrar y reabsorber

sustancias, la alteración de la función de la nefrona durante la LRA puede provocar la acumulación de estas sustancias a niveles tóxicos para las células epiteliales circundantes [24].

Los datos disponibles en modelos animales sugieren que la NTA no es un proceso pasivo, sino que implica una variedad de formas de muerte celular regulada, como la necroptosis y la ferroptosis. Estos mecanismos pueden coordinar la muerte de las células tubulares a lo largo de segmentos completos de túbulo mientras preservan la integridad de los glomérulos. La necrosis tubular puede llevar a la formación de cilindros que obstruyen la luz de los túbulo renales [18,25,26]. Además, durante este proceso, se liberan señales de peligro que activan receptores tipo toll (TLR) y otros receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés pattern recognition receptors) en las células inmunitarias residentes del intersticio renal. En modelos animales, se ha observado que la activación de estas células inmunitarias desencadena la migración de neutrófilos en las etapas tempranas de la lesión, seguida por la infiltración de macrófagos M1 y otras células mieloides en etapas más tardías. Esto contribuye a una respuesta inflamatoria local que perpetúa la necrosis tubular, en un ciclo de autoamplificación conocido como necroinflamación. Sin embargo, se sabe poco sobre la dinámica de las células inmunitarias en la NTA humana [18,27,28].

A menos que el estímulo nefrotóxico persista, como en casos de isquemia prolongada, exposición continua a toxinas o aloinmunidad, se activan múltiples mecanismos contrarreguladores que promueven la resolución de la necroinflamación. Este proceso es crucial para iniciar respuestas de reparación y curación en el riñón afectado [18].

En 2014 Gómez y cols [29] propusieron una interesante "teoría unificadora" para explicar la interacción existente en la sepsis entre la inflamación y el estrés oxidativo, la disfunción microvascular y la respuesta adaptativa de la célula epitelial tubular. La sepsis provoca alteraciones significativas en el flujo microcirculatorio, y el riñón no escapa a estas consecuencias. Se observa un

aumento en la heterogeneidad del flujo, con un incremento en la proporción de capilares con flujo lento o detenido, lo que podría contribuir a la acumulación de leucocitos activados y citoquinas en estas áreas. Estas regiones con flujo peritubular lento coinciden con la expresión de estrés oxidativo en las células epiteliales tubulares, sugiriendo una posible causalidad.

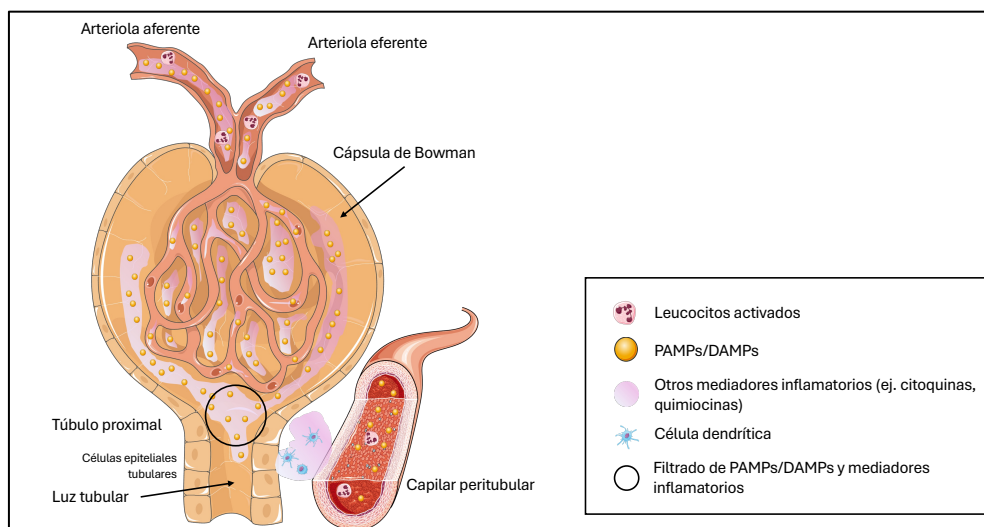


Figura 2. Lesión renal asociada a la sepsis.

Durante la sepsis se liberan DAMPs y PAMPs en la circulación procedentes tanto de productos bacterianos como de células inmunes en respuesta a la infección, formando una señal de peligro que alerta a las células epiteliales tubulares y puede causarles daño. Estos mediadores pueden ingresar fácilmente al espacio tubular a través de la filtración glomerular. Una vez en el espacio tubular, los DAMPs y PAMPs pueden interactuar directamente con las células epiteliales tubulares, que lo reconocen a través del receptor TLR-4. Modificado de Gómez y cols [29]. DAMP: Damage-associated molecular pattern; PAMP: Pathogen-associated molecular pattern.

Además, el lipopolisacárido (LPS) filtrado durante la sepsis es reconocido por las células epiteliales tubulares del segmento S1 a través del receptor tipo toll 4 (TLR-4), lo que desencadena un estallido oxidativo en las células del segmento S2 de los túbulos renales. Este evento parece estar asociado con la expresión de la hemoxygenasa 1 (HO-1) y la proteína sirtuina 1 (Sirt1, homólogo de regulación de

información de tipo unión silente) en las células S1, que tienen un papel protector contra el daño oxidativo.

Asimismo, se plantea la hipótesis de que las células S1 pueden enviar señales paracrinas a segmentos distales, como las células S2, mediante la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que podría activar la detención del ciclo celular. Esto se correlaciona con la aparición de vacuolas apicales en las células epiteliales tubulares, fenómeno observado en la LRA inducida por sepsis. La respuesta a esta "señal de peligro" parece coordinada por las mitocondrias, regulando el metabolismo energético y promoviendo la mitofagia, un proceso para eliminar mitocondrias disfuncionales.

Además, se postula que la activación de la retroalimentación tubuloglomerular puede contribuir a la disminución de la tasa de filtración glomerular en la LRA inducida por sepsis. Esta retroalimentación, desencadenada por la acumulación de cloruro en la mácula densa debido a la regulación negativa del transporte iónico apical por las células tubulares, provoca la constricción de la arteriola aferente, y, en última instancia, da como resultado y explica así el fenotipo clínico de la LRA [29].

1.3.- Estrés oxidativo

El concepto de "estrés oxidativo" en biología y medicina redox fue utilizado por primera vez en 1985 por Helmut Sies en el capítulo introductorio del libro *Estrés oxidativo* como "un desequilibrio en el balance de prooxidantes-antioxidantes a favor del formador" [30]. En el año 2007 se actualizó el concepto de estrés oxidativo para incluir el papel de la señalización redox, definiéndose desde entonces como "*un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, lo que lleva a una alteración de la señalización y el control redox y/o daño molecular*" [31].

Los radicales libres son especies químicas independientes con uno o más electrones desapareados [32]. Las células vivas están constantemente expuestas a

los efectos perjudiciales de moléculas altamente reactivas, que pueden ser producidas tanto de forma exógena como endógena. Estas moléculas pueden ser radicales o no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y comparten la capacidad de oxidar fácilmente electrones de las biomoléculas celulares con las que entran en contacto. Este proceso desencadena reacciones en cadena que eventualmente causan daños en la estructura celular. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) son especialmente relevantes debido a su alta concentración endógena, lo que amplía el concepto de estrés oxidativo para incluir el estrés nitrooxidativo [33].

Todos los radicales de oxígeno son ERO, pero no todas las ERO son radicales de oxígeno. Algunos de los productos de reducción del oxígeno son radicales libres y tienen un electrón libre, como el radical anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) y el radical hidroxilo ($\text{OH}^{\cdot}$), mientras que el H_2O_2 , un producto de reducción de dos electrones, no es un radical y es una molécula químicamente estable.

Los estados excitados electrónicamente que incluyen el oxígeno molecular singlete y compuestos carbonílicos excitados tampoco son radicales. Otras especies reactivas biológicamente importantes incluyen especies de cloro y bromo, como los ácidos hipohalosos, el hipoclorito y las cloraminas [34] (tabla 3).

La mayoría de las ERO intracelulares se originan a partir del radical $\text{O}_2^{\cdot-}$, cuya formación es principalmente atribuible a las nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas (NOX), la xantina oxidasa (XO) y la cadena mitocondrial de transporte de electrones (mCTE). Las ERO se convierten en H_2O_2 mediante la acción de la superóxido dismutasa (SOD) y, en presencia de hierro reducido (Fe^{2+}), generan el $\text{OH}^{\cdot}$, altamente tóxico, a través de la reacción de Fenton, que utiliza diferentes especies de peróxido para generar radicales $\text{OH}^{\cdot}$ o radicales alcóxido ($\text{RO}^{\cdot}$). El hierro férrico (Fe^{3+}) puede reciclarse a Fe^{2+} mediante la reacción de Haber-Weiss, que implica la oxidación con un radical peróxido hasta oxígeno. Un desequilibrio en la tasa de generación de ERO conduce al estrés

oxidativo y la consiguiente producción de radicales libres, que pueden dañar el ácido desoxirribonucleico (ADN), las proteínas y los lípidos [35].

Tabla 3. Especies reactivas.

Radicales libres	No radicales
<i>Especies reactivas de oxígeno (ROS)</i>	
Radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
Radical hidroxilo ($OH^{\cdot}$)	Hidroperóxido orgánico ($ROOH$)
Radical peroxilo ($ROO^{\cdot}$)	Oxígeno molecular singlete ($O_2^1\Delta g$)
Radical alcóxido ($RO^{\cdot}$)	Carbonilos excitados electrónicamente (RCO)
	Ozono (O_3)
<i>Especies reactivas de cloro/bromo</i>	
Cloro atómico ($Cl^{\cdot}$) bromo atómico ($Br^{\cdot}$)	Hipoclorito ($OCl^{\cdot}$), cloraminas ($RNHCl$)
	Hipobromito ($OBr^{\cdot}$)
<i>Especies reactivas de nitrógeno</i>	
Óxido nítrico = monóxido de nitrógeno ($NO^{\cdot}$)	Nitrito ($NO_2^{\cdot}$)
Dióxido de nitrógeno ($NO_2^{\cdot}$)	Anión nitroxilo ($NO^{\cdot-}$)
	Peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$), peroxinitrato ($O_2NOO^{\cdot}$)
	Nitrosoperoxicarbonato ($ONOOOCO_2^{\cdot-}$)
<i>Especies reactivas de azufre</i>	
Radical tiilo ($RS^{\cdot}$)	Tiol (RSH), tiolato ($RS^{\cdot-}$)
	Disulfuro ($RSSR$) [p. ej., GSSG]
	Sulfonato ($RSO^{\cdot-}$), sulfinato ($RSO_2^{\cdot-}$)
	Sulfonato ($RSO_3^{\cdot-}$), sulfuro de hidrógeno (H_2S)
	Polisulfuro (H_2S_x), $x = 2$ o superior; RSSH
<i>Especies carbonilo reactivas</i>	
	Acetaldehído, acroleína, metilglioxal, 4-hidroxi-nonenal, triplete (carbonilos excitados electrónicamente)
<i>Especies reactivas de selenio</i>	
	Selenocisteína, selenometionina, selenato, selenita

Adaptado de Sies y cols [34].

Las ERN pueden inhibir o agravar el daño asociado a las ERO. Las ERN incluyen el óxido nítrico (NO[•]) y el peroxinitrito (ONOO[•]), entre otros, que pueden inducir daño per se o al combinarse con ERO para aumentar o atenuar el daño oxidativo. El ONOO[•] es un potente oxidante que estimula diferentes procesos proinflamatorios, como la expresión de moléculas de adhesión, la producción de interleuquinas o el factor nuclear-KB [36].

Los antioxidantes pueden contrarrestar los radicales libres y neutralizar los oxidantes protegiendo a la célula de la peroxidación lipídica inducida por las ERO. El sistema antioxidante endógeno general consta de dos componentes principales: (1) antioxidantes enzimáticos, como la SOD, la catalasa (CAT), la glutatión peroxidasa (GPx) y la tiorredoxina (Trx); y (2) antioxidantes no enzimáticos, que incluyen vitaminas o sus análogos (vitaminas A, C y E; coenzima Q10; y flavonoides), minerales (selenio y zinc) y metabolitos (bilirrubina y melatonina) [35] (tabla 4).

Tabla 4. Sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos

ANTIOXIDANTES	
SISTEMAS ENZIMÁTICOS	SISTEMAS NO ENZIMÁTICOS
Superóxido dismutasa (SOD)	Vitaminas o análogos
Catalasa (CAT)	- Vitamina A (retinol)
Glutatión peroxidasa (GPx)	- Coenzima Q
Tiorredoxina (Trx)	- Vitamina C (ácido ascórbico)
	- Vitamina E (α-tocoferol)
	Minerales
	- Selenio
	- Zinc
	Metabolitos
	- Bilirrubina
	- Melatonina

Adaptado de Su y cols [35].

La SOD es una enzima intracelular ampliamente distribuida en todo el organismo, que tiene la capacidad de convertir el $O_2^{\cdot -}$ en H_2O_2 . Se presentan dos tipos principales de SOD: la intramitocondrial (SOD2) y la citoplasmática (SOD1). Por otro lado, la catalasa es una enzima intracelular que también se encuentra en el interior de los glóbulos rojos, y tiene la capacidad de convertir el H_2O_2 en oxígeno y agua. El equilibrio entre la actividad de la CAT y la SOD es crucial para mantener la homeostasis redox intracelular [36,37].

La GPx es un complejo enzimático que presenta cuatro formas diferentes, todas ellas con selenio en su centro activo. La GPx celular se encarga de eliminar el H_2O_2 generado por las SOD, convirtiendo el glutatión reducido (GSH) en glutatión oxidado (GSSG). Por otro lado, la GPx gastrointestinal es una enzima intracelular que funciona de manera similar a la anterior y posiblemente metaboliza los hidroperóxidos absorbidos de la dieta. La GPx plasmática o extracelular reduce hidroperóxidos esterificados en los fosfolípidos, así como hidroperóxidos libres. Por último, la fosfolípido-hidroperóxido-glutatión peroxidasa se encuentra en el citosol y en las membranas celulares, y es la única forma intracelular capaz de reducir los hidroperóxidos de los ácidos grasos esterificados en los fosfolípidos. Posteriormente, la glutatión reductasa regenera el GSH a partir de GSSG transfiriendo los equivalentes reductores del NADPH [36].

El GSH es un tripéptido compuesto por ácido glutámico, cisteína y glicina. Se sintetiza en el citoplasma a través de pasos dependientes de ATP. La síntesis de GSH depende de las actividades enzimáticas de la cisteína, el glutamato, la ligasa de cisteína GSH (GCL) y la glutatión sintetasa (γ -glutamilcisteína ligasa). La sintasa de GSH cataliza la formación de GSH agregando glicina a glutamilcisteína. El gen GCLC y el gen GCLM son responsables de codificar la GCL, que cataliza la formación de glutamilcisteína. La GCL es la primera enzima limitante en la síntesis de GSH, y puede ser producida por la subunidad catalítica GCLC o por la holoenzima que consiste en GCLC y la subunidad modificadora GCLM. El gen GSS codifica la GSH sintasa, la segunda enzima en la vía biosintética del GSH,

que cataliza la condensación de γ -glutamilcisteína y glicina para formar GSH. La GCLC y la GCLM muestran los niveles de expresión más altos en el tejido hepático, mientras que no hay una diferencia significativa en la expresión de GSS en diversos tejidos. Por lo tanto, el hígado es la principal fuente de GSH circulante en el cuerpo [38].

La familia enzimática específica de la γ -glutamil ciclotransferasa de glutatión degrada enzimáticamente el GSH. Los aminoácidos producidos pueden ser absorbidos por las células y retornados a las células para sintetizar GSH. La cisteína-glicina se descompone aún más en cisteína y glicina por dipeptidasas en la superficie celular. Debido a que la γ -glutamil transpeptidasa se expresa en la superficie externa de células específicas, la degradación de GSH solo ocurre en el espacio extracelular. El GSH intracelular no se degrada fácilmente. Además, la acumulación de ácido láctico inhibe la captación de glucosa y la glucólisis, lo que lleva a la depleción de ATP celular y la inhibición de la síntesis de GSH. En adultos sanos, las concentraciones plasmáticas de GSH son de 2-5 $\mu\text{M/l}$, mientras que las concentraciones de GSSG son de 0,14 nM/l . Los riñones son los principales órganos responsables de la absorción de GSH plasmático. El aporte de GSH desde los túbulos renales es crítico para el transporte general de GSH. Después de la filtración glomerular, aproximadamente el 80% del GSH plasmático es absorbido por los riñones, de los cuales tres octavos se descomponen rápidamente por γ -glutamyl transpeptidasa y dipeptidasa en los túbulos renales, y los aminoácidos absorbidos se utilizan bien para la síntesis de proteínas o bien para la síntesis de GSH [38].

La vitamina A, también conocida como retinol, se sintetiza en el hígado y se produce a partir del β -caroteno. Tiene la capacidad de interactuar directamente con radicales peroxilo, formando radicales libres centrados en carbono que pueden eliminar los radicales peroxilo mediante transferencia de electrones, evitando así la propagación de la peroxidación de lípidos. La coenzima Q10, esencial para el transporte de electrones durante la respiración mitocondrial, protege contra el daño

oxidativo de los radicales lipídicos peroxilo y mejora la biogénesis mitocondrial. La vitamina C, o ácido ascórbico, tiene la capacidad de eliminar una variedad de radicales libres de oxígeno. La vitamina E, también conocida como alfa-tocoferol, es un antioxidante liposoluble que protege los ácidos grasos poliinsaturados en la membrana celular de la oxidación y regula la producción de ERO, además de modular la transducción de señales. Los flavonoides poseen actividad antioxidante al inhibir las enzimas responsables de la producción de aniones superóxido y NADH oxidasa. El zinc estabiliza las membranas, inhibe la NOX e induce la síntesis de metalotioneínas, además de ser un componente de la SOD. El selenio actúa como cofactor para numerosas proteínas antioxidantes, como GPx y Trx. Además, algunos metabolitos como la bilirrubina y la melatonina tienen funciones antioxidantes. La bilirrubina puede inhibir la regulación positiva de la isoforma inducible de sintasa de óxido nítrico (iNOS) mediada por TLR4 y prevenir la activación de HIF-1 α al eliminar ROS derivados de NOX. Por otro lado, la melatonina mejora la defensa antioxidante intramitocondrial al aumentar los niveles de glutatión e inducir enzimas antioxidantes como la GPx y la SOD, lo que ayuda a prevenir el daño mitocondrial [35].

1.4.- Estrés oxidativo y relevancia en la fisiopatología de la lesión renal aguda

La lesión renal inducida por isquemia-reperfusión (IRI) es una causa frecuente de LRA debido al suministro deficiente de oxígeno y nutrientes, así como a la acumulación de productos de desecho en las células renales [18,19]. Durante la isquemia, la demanda y el suministro de oxígeno y nutrientes no están en equilibrio, lo que conduce a la lesión de las células epiteliales tubulares y, en casos graves, a la apoptosis y necrosis celular. El estrés oxidativo inducido por la hipoxia y la isquemia desempeña un papel crucial en la patogénesis de la LRA en el contexto de IRI, afectando la microcirculación, las enzimas celulares y la función mitocondrial [23].

Durante la IRI, se produce una disminución inicial en el ATP y se observan alteraciones en la estructura mitocondrial, lo que conduce a cambios y disfunción en el metabolismo energético. Las mitocondrias son una fuente importante de ERO, especialmente ERO mitocondriales (mtERO), que se generan en los complejos I y III de la cadena transportadora de electrones mitocondrial (mCTE) durante condiciones de estrés. El aumento de ERO provoca daño oxidativo a los lípidos y proteínas mitocondriales, alterando la bioenergética mitocondrial y aumentando la permeabilidad de la membrana mitocondrial [39].

Se ha demostrado que, durante la IRI, las mitocondrias juegan un papel crucial en la generación de mtERO y la aparición de LRA [40]. Además, los mtERO también activan vías proinflamatorias, como el inflamasoma NLRP3 (proteína 3 del receptor similar a un dominio de unión a nucleótidos) y los receptores tipo Toll, exacerbando el daño renal [29,41].

Además, la LRA se caracteriza por cambios morfológicos y/o funcionales en las células endoteliales, lo que desencadena la infiltración de neutrófilos, macrófagos, células natural killer y linfocitos en los riñones lesionados, junto con la generación de mediadores inflamatorios como citoquinas y quimiocinas por parte de las células tubulares y endoteliales que pueden producir la formación de microtrombos en los capilares renales. Estos fenómenos, junto con la redistribución intrarrenal de la perfusión, la inflamación y el edema, pueden reducir el flujo sanguíneo capilar y el aporte de oxígeno e incrementar las presiones venosas de retorno. El desequilibrio en las ERO o ERN puede contribuir al daño endotelial, y, en última instancia, incrementar la permeabilidad vascular y empeorar el edema intersticial [42].

1.4.1.- Estrés oxidativo y lesión renal aguda en pacientes críticos

La mitocondria, como principal productora de energía del cuerpo humano, se encuentra abundantemente en el túbulo renal proximal, lo que la convierte en un área crucial para la utilización de oxígeno en la producción de energía. En la LRA,

las mitocondrias sufren daños antes de que aparezcan otras manifestaciones renales, como el aumento de los niveles de Cr_s . La principal fuente de generación de ERO se produce durante la reducción de oxígeno por la citocromo oxidasa en la mCTE, lo que resulta en la producción de H_2O_2 , $\text{O}_2^{\cdot-}$ y $\text{OH}^{\cdot}$. Estas ERO atacan a los lípidos, proteínas y aminoácidos, generando moléculas inestables que actúan como radicales y causan múltiples efectos metabólicos. La XO, el complejo de la NOX y la adrenalina son también fuentes menores de ERO [43].

El riñón, que recibe aproximadamente el 25% del suministro total de sangre, es rico en mitocondrias y, por lo tanto, vulnerable al daño causado por ERO y al desarrollo subsiguiente de LRA. La apoptosis celular, la peroxidación lipídica y el desequilibrio en la concentración de calcio son algunos de los mecanismos inducidos por las ERO. La IRI y la sepsis son representantes característicos de la LRA. La reanimación agresiva con líquidos para mantener el equilibrio hemodinámico puede tener efectos adversos en la función renal debido a la hemodilución y la disminución de la oxigenación. Sin embargo, estos efectos pueden prevenirse mediante la individualización y la reevaluación continua de la terapia. Por otro lado, la hiperoxia, que resulta en una oxigenación excesiva, se ha asociado con una mayor producción de ERO y estrés oxidativo en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) [43].

La isoforma endotelial de la sintasa del óxido nítrico (eNOS) es la principal fuente de producción de $\text{NO}^{\cdot}$ a partir de arginina y oxígeno, esencial para la función endotelial normal y el tono vascular, la prevención de la agregación plaquetaria y presenta propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, cuando la eNOS carece de sus cofactores (calmodulina y tetrahidrobiopterina), se produce el fenómeno de "desacoplamiento", que resulta en la oxidación del oxígeno y la liberación de superóxido, actuando como un radical libre que contribuye al estrés oxidativo. Este fenómeno ocurre en situaciones inflamatorias, como la sepsis, donde hay un aumento de la liberación celular de $\text{NO}^{\cdot}$ (y consumo de oxígeno), mediado por la acción de la iNOS. Se postula que la expresión heterogénea de

iNOS en la LRA, que conduce al aumento focal de los niveles de NO[•] y es potenciada por la disfunción microcirculatoria, resulta en la perpetuación de la privación regional de oxígeno. Como resultado, el daño renal no solo se mantiene, sino que también se expande por la inhibición dependiente de iNOS de eNOS [43].

1.5.- Inflamación, necrosis celular y lesión renal aguda

Los avances en los mecanismos moleculares de la inflamación estéril han llevado a una mejor comprensión de la relación bidireccional entre la lesión renal y la inflamación. Entre estos avances se destaca el reconocimiento de la señalización de peligro a través de los PRR como un nuevo concepto en la inflamación relacionada con la lesión renal. La necrosis de las células renales, anteriormente considerada un proceso pasivo, ahora se comprende como un proceso genéticamente determinado y regulado, con la intervención de vías de señalización específicas. Este avance ha dado lugar a la teoría unificadora de la "necroinflamación", donde la lesión renal y la inflamación se alimentan mutuamente en un ciclo de autoamplificación [28,29].

La respuesta inflamatoria desempeña un papel importante en la LRA, involucrando la activación del inflamasoma, un complejo multiproteico que contribuye a la inmunidad innata al activar citoquinas proinflamatorias como la interleuquina (IL)-1 β e IL-18. El inflamasoma más conocido es la NLRP3, que se activa mediante diversos estímulos y se expresa principalmente en macrófagos y células dendríticas. En respuesta a la estimulación, el NLRP3 oligomeriza y recluta la proteína adaptadora ASC (una proteína asociada a la apoptosis) para activar la caspasa-1, que procesa las citoquinas proinflamatorias a sus formas maduras [44].

La sepsis es la causa más común de LRA, y su patogénesis implica la interacción entre la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción microvascular y las respuestas de las células epiteliales tubulares. Sin control, la sepsis puede progresar a hipotensión grave y shock con insuficiencia multiorgánica [42]. La LRA asociada a sepsis se caracteriza por respuestas inmunitarias y alteraciones

microcirculatorias que generan un desequilibrio entre ERO y ERN con acumulación de $O_2^{\cdot -}$ que contribuye, como se ha comentado anteriormente, al daño en células y vasos.

Ante una agresión, los mediadores inflamatorios activan receptores en células tubulares y endoteliales, desencadenando una cascada que agrava la hipoxia y el daño celular. Las lesiones inducidas por la inflamación promueven la participación de neutrófilos, exacerbando la producción de ERO y ERN. Aunque la disfunción mitocondrial no es central, el óxido nítrico aumenta la generación de iones $O_2^{\cdot -}$, contribuyendo a la disfunción mitocondrial [39,45].

En los procesos inflamatorios graves, al igual que las células inmunes innatas convencionales, como los neutrófilos y los macrófagos, las células endoteliales producen grandes cantidades de ERO y ERN. Los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMP (patrones moleculares asociados al daño) aumentan la producción de estrés oxidativo endotelial a través de la activación de PPR, incluidos los TLR, además de la hipoxia tisular y la reperusión mediante varios mecanismos distintos. La disfunción mitocondrial, la XO, las NOS desacopladas, las enzimas del citocromo P-450, las lipoxigenasas y las NOX contribuyen todas a la producción de $O_2^{\cdot -}$ por parte de las células endoteliales [46] (figura 3).

1.5.1.- Mieloperoxidasa

La mieloperoxidasa (MPO) es una hemoproteína almacenada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, que sintetiza ácido hipocloroso y otras ERO que le confieren una potente actividad antimicrobiana [47,48]. La MPO es esencial en la inmunidad innata y en el ataque bacteriano de los neutrófilos, las primeras células en reaccionar ante una infección. Al activarse, los neutrófilos liberan MPO en el plasma, que puede ser útil como biomarcador para diferenciar entre el SRIS estéril, sin infección, y la sepsis. La presencia de MPO en el plasma, junto con las

ERO que genera, puede producir daño endotelial, microtrombosis e isquemia de órganos, contribuyendo así a aumentar la mortalidad al combatir patógenos [47].

Kothari y cols encontraron asociación entre los niveles de MPO con otros biomarcadores de inflamación, concluyendo que la activación de los neutrófilos durante la inflamación y la sepsis podría detectarse mediante la medición de MPO en plasma [49]. Bonaventura y cols evaluaron la capacidad pronóstica de la MPO en pacientes críticos. Los niveles elevados de MPO el primer día de ingreso en UCI eran predictores de la mortalidad a los 90 días, mostrando así la relevancia de la MPO en el pronóstico de la mortalidad a largo plazo [48]. Carr y cols también reportaron una asociación entre la elevación de la MPO con otros biomarcadores de fallo orgánico, en particular en pacientes sépticos, y con la mortalidad en pacientes con puntuaciones de gravedad mayores en la escala APACHE III [50].

La medición conjugada de la MPO con la del ADN celular libre circulante (ADN_{lc}) puede resultar de interés en algunos grupos de pacientes. Maruchi y cols sugirien que la formación excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs por sus siglas en inglés) en las etapas iniciales de la sepsis contribuye a la patogénesis del shock séptico. En su estudio de 2018 el incremento de MPO–ADN_{lc} se asoció con mayor gravedad de la disfunción orgánica y la mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos [51].

En un análisis post hoc del estudio FINNAKI, Törnblom y cols reportaron un incremento de la concentración de MPO en orina en pacientes sépticos con LRA. Sin embargo, la concentración urinaria de MPO no se correlacionó con la concentración plasmática de MPO. Sugieren, a la luz de sus hallazgos, que el comportamiento de la MPO difiere sustancialmente en cuanto a su capacidad para reflejar la activación de los neutrófilos y que la acumulación de estos en el parénquima renal se asociaría a la LRA séptica [52].

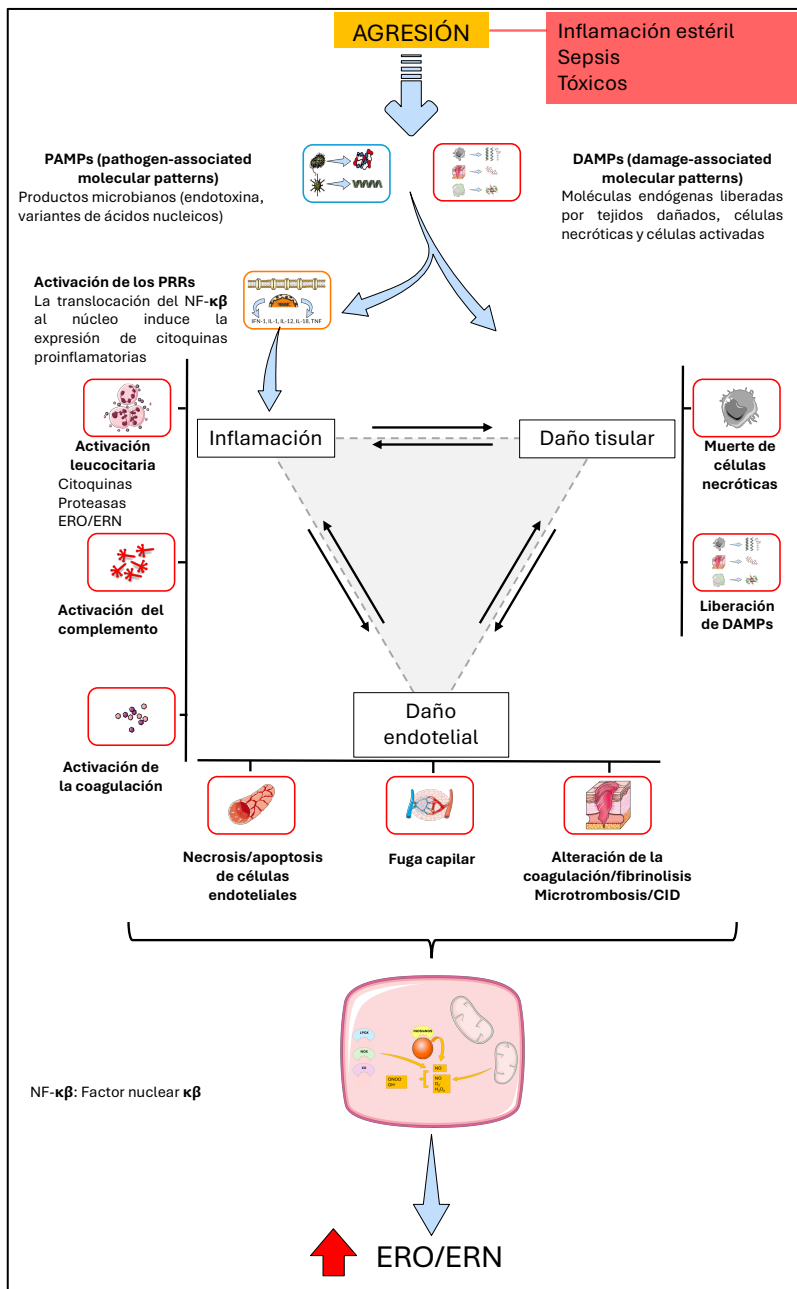


Figura 3. Inflamación, daño celular y estrés oxidativo.

Fuente: elaboración propia.

1.6.- Biomarcadores de estrés oxidativo en UCI

La ausencia de un método único y fiable para caracterizar el estrés oxidativo en condiciones clínicas sigue constituyendo un desafío. Como refieren Grune y cols en su revisión sobre biomarcadores de estrés oxidativo en el ámbito de cuidados intensivos [53], numerosos métodos han sido empleados para evaluar el estrés oxidativo, pero muchos de ellos han demostrado ser poco confiables en entornos clínicos, tanto en enfermedades críticas como crónicas. Algunos de estos métodos, como la medición de malondialdehído, F2-isoprostanos u 8-hidroxidesoxiguanosina, son comúnmente utilizados para esta evaluación, y sin embargo ninguno proporciona una determinación objetiva y completa del estrés oxidativo por sí solo. Afirman también que otros enfoques, como la medición de vitaminas o micronutrientes, permiten evaluar los componentes de la defensa antioxidante. Advierten, además, que los parámetros utilizados para evaluar el estrés oxidativo en contextos clínicos se enfrentan a retos como la preparación de muestras, la validación del método y el establecimiento de valores de referencia, y que el muestreo debe ser estandarizado y las muestras deben estabilizarse rápidamente, lo que es difícil en la práctica clínica habitual. Afirman también que la mayoría de los estudios se realizan en colaboración con laboratorios de investigación, lo que limita la disponibilidad de muestras, y, sin embargo, la reproducibilidad de los datos entre estudios o laboratorios puede ser problemática. Esto dificulta establecer valores de referencia y hacer declaraciones confiables para pacientes individuales [53].

El potencial antioxidante del plasma o de las células sanguíneas, principalmente los glóbulos rojos es posible analizarlo mediante métodos estandarizados para analizar compuestos antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E, la coenzima Q y el ácido lipoico. Además, se pueden determinar el sistema de glutatión, incluido el GSH y el GSSG, o la actividad de la GPx. Estos métodos son confiables para evaluar la eficacia de algunas partes de los mecanismos de defensa antioxidante, pero tienen limitaciones para predecir el

estrés oxidativo. Lo mismo ocurre con las determinaciones de enzimas antioxidantes, como la catalasa o la SOD [53].

Teniendo en cuenta todo lo anterior, que el sistema enzimático se recicla constantemente y que la razón GSSG/GSH permite estimar el grado de estrés oxidativo existente [37,38], puede resultar un biomarcador de interés en el paciente crítico en general, y en el caso de la LRA en particular.

1.7.- Sustitución de la función renal en la lesión renal aguda en UCI

Para sustituir temporalmente la función renal en pacientes críticos se recurre a las TDER. La clasificación y nomenclatura de las técnicas depende de la duración, la continuidad y las características operativas del sistema de tratamiento [54]. Así distinguimos entre técnicas continuas y técnicas intermitentes. La diálisis peritoneal (DP) raramente se emplean en países desarrollados para el tratamiento de la LRA en UCI.

De las técnicas intermitentes la más empleada es la hemodiálisis intermitente (HDI), aunque su utilización en UCI presenta considerables limitaciones para el balance de fluidos, control de la uremia y eliminación de moléculas de mediano peso molecular [55].

Las modalidades continuas de tratamiento sustitutivo (técnicas continuas de reemplazo renal -TCRR-) se clasifican según el mecanismo depurativo que predomine a través de una membrana semipermeable (difusión, convección, difusión-convección, adsorción) y de la fuerza impulsora de la sangre por el sistema (una bomba en el circuito extracorpóreo, lo más habitual, o la circulación del paciente).

Debido a la enorme dificultad de conseguir estudios con la potencia estadística necesaria para arrojar el grado de evidencia necesario para aclarar cuestiones relativas a las indicaciones, modalidades y otros aspectos técnicos de las TCRR, habitualmente se recurre a la experiencia que tanto la práctica clínica en

pacientes crónicos como los resultados de la investigación científica que las técnicas intermitentes (la HDI fundamentalmente) otorgan al clínico.

En los pacientes en HDI determinadas condiciones se asocian con un peor pronóstico y un mayor riesgo de mortalidad. Entre ellas podemos incluir las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus (DM), la aterosclerosis, procesos infecciosos, la desnutrición, la inflamación, el estrés oxidativo, la deficiencia de hierro, la anemia, la uremia y la sobrecarga de volumen [56–60]. Al igual que en la enfermedad renal crónica (ERC), el estrés oxidativo y la inflamación juegan papeles importantes en las fases de iniciación y de extensión de la LRA, así como en causar lesión en órganos a distancia después de la LRA [61]. Por otro lado, la LRA que requiere TRR representa un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes críticos [62].

1.7.1.- Técnicas continuas de reemplazo renal y biocompatibilidad

En las TCRR para prevenir la coagulación del sistema extracorpóreo se requiere la utilización de algún método de anticoagulación. Las estrategias de anticoagulación más frecuentes incluyen la heparina sistémica y la administración regional citrato. Sin embargo, algunos efectos indeseables de las TCRR podrían afectar el resultado del paciente, incluyendo los riesgos de hemorragia sistémica y de biocompatibilidad de membrana inducida por anticoagulantes [63].

Cuando hablamos de biocompatibilidad nos referimos a la capacidad de los materiales para provocar diferentes respuestas biológicas cuando entran en contacto con la sangre. Según la respuesta, los materiales con los que se fabrican los filtros se clasifican como bioincompatibles o biocompatibles. Los mecanismos fundamentales que modulan la biocompatibilidad son la transformación de las proteínas plasmáticas, mediante la activación del sistema del complemento y de la coagulación; y la activación celular, fundamentalmente de los monocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas. El uso de membranas biocompatibles se asocia a una mayor estabilidad hemodinámica, menor incidencia de amiloidosis por β -2-

microglobulina, menor incidencia de infecciones y reducción de la morbilidad de los pacientes en diálisis crónica [64].

1.7.2.- Anticoagulación del sistema en las técnicas continuas de reemplazo renal

La heparina, el anticoagulante más usado en estas técnicas [8], se considera el estándar de tratamiento [65], sin embargo, está contraindicada en pacientes con un alto riesgo hemorrágico o en la trombocitopenia inducida por heparina. La anticoagulación regional con citrato (ARC), en la que sólo el circuito extracorpóreo está anticoagulado por la acción quelante del calcio por el citrato, supone una alternativa segura y eficaz en estos casos [66,67]. La ARC además ha sido descrita como superior a la heparina en términos de biocompatibilidad, ya que la heparina, en comparación con el citrato, puede activar el complemento e inducir la degranulación de los neutrófilos en el filtro y activar la liberación de MPO desde el endotelio [63,68]. El uso de citrato, además de aportar una mayor biocompatibilidad y una duración del filtro similar o mayor, podría estar también asociado con menor inflamación comparado con el uso de heparina y, posiblemente, con una mejor supervivencia [67,69,70].

1.7.3.- Apoptosis y estrés oxidativo en terapias de reemplazo renal

La apoptosis [71,72] probablemente esté implicada como mecanismo fisiopatológico en la lesión de órganos en el entorno de la sepsis y del SRIS [73]. La evaluación directa de la apoptosis es difícil [74–76], y un marcador importante es la fragmentación del ADN en unidades nucleosomales [77,78] libres circulando en sangre, algo que puede ayudar a predecir resultados [79] en determinadas situaciones.

El ADN_{lc} aparece después del daño celular y de la liberación de ADN. El ADN_{lc} se encuentra aumentado en diversos procesos patológicos, incluyendo la inflamación [80] y la DM, que son factores de riesgo comunes en pacientes críticos

con LRA tratados con TCRR. Estudios en pacientes crónicos han demostrado niveles séricos elevados de ADN_{lc} y un aumento adicional durante la sesión de HD [81]. El significado pronóstico de ADN_{lc} en estos pacientes es incierto, pero dada la relación entre apoptosis y estrés oxidativo, y que en pacientes crónicos se ha demostrado un aumento del estrés oxidativo sistémico por biocompatibilidad de la membrana, parece lógico pensar que el aumento de los ADN_{lc} podría estar relacionado con el estrés oxidativo. Posiblemente, el efecto destructivo de la HD que se refleja en la elevación transitoria del ADN_{lc} post-HD sea un factor de riesgo significativo que afecte a los resultados del paciente. Se ha demostrado que, además de un método barato y fácil de realizar, podría ser utilizado como un parámetro integrador a seguir en pacientes crónicos, y que los niveles de ADN_{lc} post-HD son indicadores fiables e independientes de la mortalidad por cualquier causa [82]. Debido a la mayor duración de tratamiento, es razonable pensar que la magnitud de los componentes humoral y celular de la bioincompatibilidad de la membrana desarrollados en TCRR sería mayor que en la HDI.

Un factor para tener en cuenta en las TCRR es el punto de corte alto del filtro. Al hablar de hemofiltros de punto de corte alto (high cut-off, -HCO-) nos referimos a filtros con alta permeabilidad a proteínas que se caracterizan por un aumento del diámetro de poro (10 nm) respecto a los convencionales, con un espesor de membrana de 50 µm y un diámetro interno de 215 µm. Su utilización ha mejorado el rendimiento en la eliminación de moléculas de tamaño medio (0,5 a 60 kDa) [81–83].

Los nucleosomas plasmáticos son una forma de empaquetamiento de ADN. Un ensayo clínico [83] evaluó la variación de los niveles de nucleosomas plasmáticos empleando filtros HCO en pacientes críticos con LRA en tratamiento con hemofiltración veno-venosa continua (HVVC) que requirieron apoyo con vasopresores. En este estudio los niveles de nucleosomas se elevaron y se correlacionaron débilmente con la gravedad medida por la escala APACHE III. La HVVC no redujo los niveles circulantes de nucleosomas en plasma, que se vio

aumentado tras el paso a través de filtros con HCO. Al igual que en estudios previos, encontraron correlación entre la evolución de los niveles de nucleosomas y la evolución del paciente, así como con la gravedad de la enfermedad [77,83]. La hemofiltración con filtros HCO es superior en la eliminación de moléculas de tamaño medio, pero no encontraron efectos de la HVVC-HCO en los nucleosomas circulantes, igual que otras intervenciones [82]. Los hallazgos sugieren una falta de efecto sobre los niveles de nucleosomas cuando se utilizan filtros HCO, a pesar de su mayor tamaño de poro. Esta falta de efecto podría indicar la posibilidad de la utilización de los nucleosomas u otras formas de ADN como biomarcador de los efectos de las terapias, incluso como marcador de la recuperación de la función renal.

1.8.- Pertinencia del estudio

El efecto de la suma de los numerosos factores de riesgo presentes en los pacientes críticos con LRA tratados con TCRR es acumulativo, aditivo, relacionados entre sí, complejo y frecuentemente imprevisto o completamente desconocido. La supervivencia en los pacientes con LRA que precisan tratamiento sustitutivo es menor que en otras poblaciones de pacientes. En el momento actual la exactitud de la predicción de mortalidad y morbilidad en función de los biomarcadores disponibles o condición clínica no es óptima para describir adecuadamente y estratificar correctamente a los pacientes.

La combinación de varios marcadores de procesos bioquímicos simultáneos puede ayudar a estratificar mejor a los pacientes, identificar las mejores dianas terapéuticas, evaluar la respuesta a las diferentes terapias y establecer pronósticos funcionales [84–86]. Podría considerarse, además, la utilidad de un parámetro que evalúe los daños tisulares junto a marcadores de procesos bioquímicos específicos.

El presente estudio pretende evaluar la biocompatibilidad de dos estrategias de anticoagulación del sistema extracorpóreo (ARC y heparina)

mediante marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño celular y su repercusión en la recuperación de la función renal. De esta forma sería posible establecer pronósticos funcionales en términos de recuperación de la función renal e identificar mejor qué estrategia es más beneficiosa para cada grupo de pacientes.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



Galileo ante el Santo Oficio..

Joseph-Nicolas Robert-Fleury. 1847.

Óleo sobre lienzo.

Museo del Louvre. París, Francia.

2.1.- Hipótesis de trabajo

La anticoagulación regional con citrato como estrategia de anticoagulación del circuito en las técnicas continuas de reemplazo renal favorecería la recuperación de la función renal al inducir menor estrés oxidativo que el uso de heparina como anticoagulante.

2.2.- Objetivos

2.2.1.- Objetivo principal. Evaluar el impacto clínico en términos de recuperación de la función renal, en pacientes críticos con lesión renal aguda cuando se utilizan dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.

2.2.2.- Objetivos secundarios

1. Comparar el efecto en el estrés oxidativo inducido por bioincompatibilidad en pacientes críticos con lesión renal aguda al emplear dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.
2. Comparar el efecto en los niveles de ADN libre circulante en pacientes críticos con lesión renal aguda al emplear dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.
3. Evaluar las diferencias de activación y eliminación de marcadores de inflamación cuando se utilizan dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.
4. Medir el aclaramiento e impacto en la concentración plasmática de los marcadores de estrés oxidativo y del ADN libre circulante durante el curso de la

terapia y comparar las diferencias entre las dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.

5. Comparar el resultado final, en términos de estancia y supervivencia, en pacientes críticos con lesión renal aguda cuando se utilizan dos estrategias de anticoagulación (heparina vs citrato) del sistema extracorpóreo en las técnicas continuas de reemplazo renal.

3.- Pacientes y métodos



Una sala de hospital durante la visita del médico en jefe.

Luis Jiménez Aranda. 1889.

Óleo sobre lienzo.

Museo del Prado. Madrid, España.

3.1.- Diseño del ensayo

Ensayo clínico aleatorizado realizado en los servicios de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Castellón y del Hospital Universitario de La Plana con dos grupos de intervención y un grupo control paralelo.

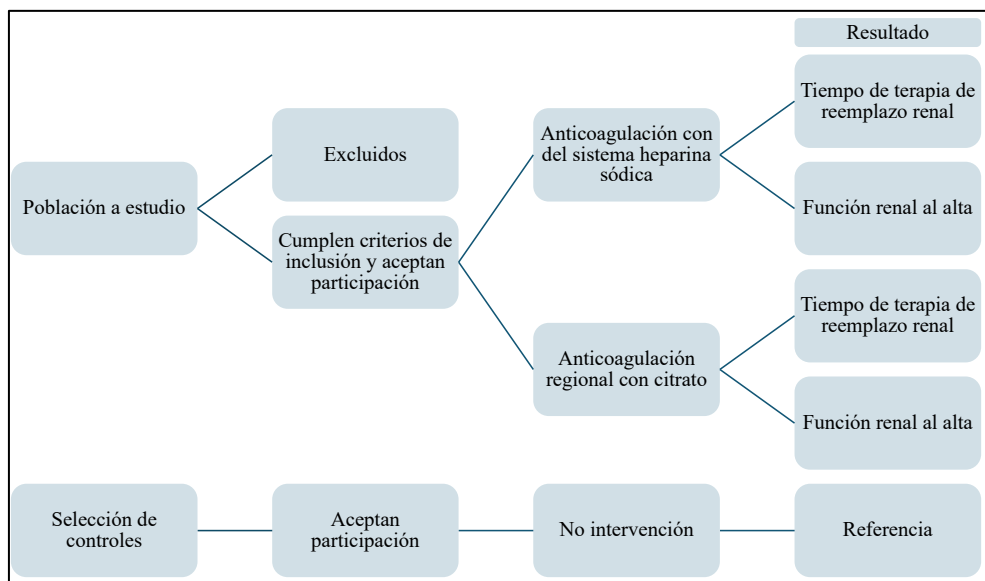


Figura 6. Diagrama de flujo con el diseño del ensayo.

3.2.- Población a estudio

Pacientes ingresados con patología médica o quirúrgica y LRA de cualquier origen en los servicios de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Castellón y del Hospital Universitario de La Plana sometidos a tratamiento de depuración extracorpórea con TCR.

3.2.1.- Grupos de intervención. Dos brazos de estudio según la estrategia de anticoagulación del circuito extracorpóreo:

A) Grupo de heparina no fraccionada.

B) Grupo de anticoagulación regional con citrato.

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en relación 1:1 a los dos brazos que formaban el grupo a estudio.

3.2.2.- Grupo control. Pacientes sin patología aguda y sin descompensación de enfermedad crónica que acudieron de manera ambulatoria al Servicio de Medicina Digestiva del Hospital General Universitario de Castellón para la realización de procedimientos endoscópicos digestivos (gastroscopia o colonoscopia) bajo sedación.

Se eligió este grupo control por no presentar una patología aguda que pudiera condicionar una respuesta sistémica inflamatoria con producción de radicales libres de oxígeno y daño secundario. Se consideró que, para los objetivos planteados en este estudio, estos pacientes servirían de referencia aportando unos niveles “basales” que permitirían valorar diferentes grados de intensidad del estrés oxidativo (tanto inducido por bioincompatibilidad como el estrés oxidativo sistémico) y su relación con la evolución posterior al compararlos con los pacientes del grupo a estudio.

De igual forma sirvieron de referencia como niveles basales de ADN_{lc} , y permitieron valorar la evolución de estos niveles en el tiempo y su relación con la evolución clínica posterior. También se seleccionó este grupo de pacientes por conveniencia del investigador, por tratarse de un grupo de fácil acceso para su inclusión en el estudio como grupo control.

Para configurar un grupo control comparable a los de estudio, los participantes se seleccionaron según criterios de edad (incluidos entre los 25 y 75 de la edad de los sujetos a estudio) y sexo (porcentajes similares a los grupos a estudio) antes del análisis de las muestras de los grupos a estudio.

3.2.3.- Proceso de aleatorización. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente antes del inicio de la terapia de depuración extracorpórea al grupo de anticoagulación con heparina o al grupo de anticoagulación con citrato.

La aleatorización se realizó mediante un esquema generado por computadora (número aleatorio simple) sin estratificación por centros. La secuencia de asignación se ocultó en sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente preparados por una persona externa al ensayo designada por el investigador principal y se guardaron en los centros.

3.2.4.- Técnicas de enmascaramiento. Se enmascaró la secuencia de aleatorización, pero no se aplicaron técnicas de enmascaramiento en el tratamiento ya que se trataba de un estudio abierto.

3.3.- Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral nos basamos en el artículo de Bos JC et al [87], asumiendo una diferencia de MPO entre basal y la muestra a los 60 minutos de 220 mU/ml con una desviación estándar de 126, con un valor de alfa de 0.05 y una potencia estadística del 90%. Con todo ello, el tamaño muestral resultó ser de 18 pacientes en total. Para compensar las posibles pérdidas durante el estudio y asegurar una muestra mínima, la muestra calculada se aumentó a un total de 20 pacientes para aleatorización.

Inicialmente se propuso incluir 44 pacientes en el grupo a estudio (22 en el grupo de heparina y 22 en el grupo de citrato) y 22 pacientes en el grupo control. La pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y su repercusión en los procesos asistenciales entre marzo de 2020 y el tercer trimestre de 2022, cuando se comenzó a recuperar la normalidad en los hospitales primero y más tarde en las UCI, condicionó negativamente el estudio por dificultar la inclusión de pacientes. Por este motivo, y para no alargar más la fase de reclutamiento, el estudio se concluyó de manera prematura con un total de 20 pacientes y 8 controles, considerados suficientes para análisis de resultados y obtención de conclusiones al ajustarse al tamaño muestral calculado inicialmente.

3.4.- Selección de sujetos

Para el estudio se consideraron elegibles pacientes de 18 o más años, de ambos sexos. No se aceptaron voluntarios sanos. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

3.4.1.- Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes ingresados en UCI con LRA que requería tratamiento con TCRR.
- Pacientes capaces de aceptar ser incluidos en el estudio mediante firma del Consentimiento Informado (CI). Si el paciente no podía dar su consentimiento, se solicitó el consentimiento de los familiares y, por defecto, la opinión de la persona de confianza o representante legal del sujeto autorizado para la toma de decisiones si estaban presentes. No se contempló la posibilidad del consentimiento diferido, por lo que en aquellos casos en los que el paciente era incapaz de consentir la inclusión en el estudio y no había familia, representante legal o persona de confianza designada, presente en el momento de iniciar las TCRR no fueron incluidos.

3.4.2.- Criterios de exclusión

- Embarazo o lactancia.
- Pacientes con enfermedades terminales o con expectativa de vida menor de 48 horas.
- Riesgo aumentado de sangrado (definido como recuento de plaquetas inferior a $40 \times 10^9/L$, tiempo de tromboplastina parcial activada -TTPA- mayor de 60 segundos, ratio normalizado internacional -INR- mayor de 2.0 o sangrado mayor reciente).
- Necesidad de anticoagulación sistémica terapéutica.
- Contraindicación para el uso de heparina.
- Trombopenia inducida por heparina (TIH).

- Diálisis en las 24 horas previas a su inclusión.
- Hipercalcemia (>3 mmol/L).
- Hepatitis aguda grave (GOT o GPT > 1000 UI/L).
- Cirrosis hepática clase C en la escala Child-Pugh.
- Participación en otro protocolo de investigación.

3.5.- Criterios diagnósticos para la patología de estudio

La LRA se definió según los criterios indicados en las *Guías KDIGO de práctica clínica para la disfunción renal aguda* [11]. De acuerdo con la citada guía de práctica clínica, se definió la presencia de LRA por cualquiera de los siguientes:

- Aumento de la creatinina en suero ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) dentro de las últimas 48 horas, o
- Incremento de la creatinina sérica ≥ 1.5 veces el valor inicial, que se sabe o presume que han ocurrido dentro de los últimos siete días, o
- Volumen de orina <0.5 ml/kg/h durante seis horas.

La inclusión de los pacientes del grupo de enfermos se realizó siempre antes del inicio de la TCRR en la UCI. Los pacientes incluidos en el estudio aceptaron su participación mediante la firma del CI por el propio paciente, por un familiar o por un representante legal.

3.6.- Técnica de reemplazo renal y material

La TRR se realizó en modo de hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) en todos los tratamientos. Para ello, se insertó un catéter venoso de doble luz (GamCath[®], Fr 13, Gambro, Alemania) en la vena femoral o yugular interna.

En 19 pacientes se empleó para el tratamiento la membrana Ultraflux[®] EMiC[®]2 para sistema Fresenius multiFiltrate[®] (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania) y en un paciente se utilizó la membrana AN69ST con el conjunto ST150 (Baxter, EE. UU.) en el sistema Prismaflex[®] de TCRR (Baxter

Corporation, Deerfield, IL, EE. UU.).

3.6.1.- Anticoagulación con citrato. Con el sistema multiFiltrate[®], se utilizó una solución de citrato trisódico al 4% (citrato 136 mmol/L; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania). Como líquido de diálisis se empleó una solución con la siguiente composición: sodio 133 mmol/L, potasio 4 mmol/L, cloruro 116,5 mmol/L, bicarbonato 20 mmol/L, calcio 0 mmol/L, magnesio 0.75 mmol/L, fosfato 1.25 mmol/L y glucosa 1 g/L (Ci-Ca[®] Dialysate K4, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania). En posdilución, se administró una solución salina estéril que contenía 97 mmol/L de cloruro de calcio. No se utilizaron otros líquidos de reemplazo.

Mediante análisis de gases en sangre se realizaron las mediciones de calcio iónico sistémico y postfiltro, controles de lactato y bicarbonato. Las soluciones de citrato y calcio se ajustaron cada seis horas para alcanzar un objetivo de calcio iónico sistémico de 1.12 a 1.20 mmol/l (4.48 a 4.80 mg/dl) y un calcio iónico postfiltro de 0.25 a 0.35 mmol/l (1.0 a 1.40 mg/dl) según el protocolo de las unidades para la ARC.

3.6.2.- Anticoagulación con heparina. La anticoagulación con heparina se realizó mediante perfusión de heparina no fraccionada en la rama arterial del circuito en el tramo anterior a la bomba peristáltica. Para preparar la perfusión de diluyeron 100 mg de heparina (10000 UI) en 40 ml de solución salina estéril al 0.9%.

Con el sistema multiFiltrate[®] se utilizó como líquido de diálisis una solución con la siguiente composición: sodio 140 mmol/L, potasio 4 mmol/L, calcio 1.5 mmol/L, magnesio 0.50 mmol/L, cloruro 111 mmol/L, bicarbonato 35 mmol/L, glucosa 5.55 g/L (Multibic[®] 4 mmol/L potassium, Fresenius[®] Medical Care, Bad Homburg, Alemania).

Para el sistema Prismaflex[®], se utilizó como líquido de diálisis una solución con la siguiente composición (en mmol/L): sodio 140, potasio 4, cloruro 113.5, bicarbonato 32, lactato 3, calcio 1.75, magnesio 0.5 y glucosa 6.1 (Prismasol[®]4 Baxter, EE. UU.).

3.6.3.- Criterios de inicio de la TCRR. Siguiendo los protocolos establecidos en las unidades que participaron en el estudio, los criterios de inicio de la TRR fueron la presencia de al menos uno de los siguientes:

- Oliguria (definida como diuresis menor de 0.3 ml/kg/h en 24 horas) o anuria (definida como diuresis menor de 100 ml en 24 horas) acompañada de signos de sobrecarga hídrica (edema agudo de pulmón o anasarca) y ausencia de respuesta a diuréticos,

- LRA según los criterios KDIGO (independientemente del grado) y presencia de alguno de las siguientes condiciones:

- Acidosis metabólica < 7.25.
- Hiperpotasemia > 6 mmol/L.
- Urea plasmática > 120 mg/dl.

La decisión del inicio de la TRR fue tomada por el médico responsable del paciente en todos los casos, sin intervención del investigador.

3.6.4.- Criterios de retirada de la TCRR. Se lo establecido en los protocolos de las unidades, se consideraba el inicio de la retirada de la TRR en la presencia de alguna de las siguientes condiciones:

- Diuresis > 700 ml al día sin diuréticos.
- Ausencia de signos de sobrecarga hídrica.
- Ausencia de alteraciones metabólicas.
- Aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.

La decisión de retirada de la técnica fue tomada por el médico responsable del paciente en todos los casos, sin intervención del investigador.

3.7.- Variables analizadas

3.7.1.- Generales

- Demográficas: Se registraron la edad (en años), el sexo (masculino y femenino), y datos antropométricos (peso al ingreso en UCI).
- Comorbilidades: Se registraron las enfermedades subyacentes preexistentes como HTA, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía, enfermedad hematológica, hiper/hipotiroidismo, inmunodeficiencia/SIDA, cáncer, así como posibles tóxicos renales (contrastes radiológicos, fármacos).
- Índices de gravedad: La gravedad de la enfermedad en cada paciente se determinó mediante las escalas de gravedad APACHE II [88] y SAPS III [89,90] en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, así como la puntuación en la escala SOFA [91] al ingreso.
- Estadio de LRA mediante la escala KDIGO [11].
- Duración de la TCRR.
- Estancia en UCI y estancia hospitalaria.
- Mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.

3.7.2.- Analíticas

- Estrés oxidativo:
 - Glutación oxidado (GSSG).
 - Glutación reducido (GSH).
 - Cociente GSSG/GSH.
- Inflamación:
 - Mieloperoxidasa (MPO).
 - Proteína C reactiva (PCR).

- Apoptosis/daño celular:
 - ADN libre circulante.
- Bioquímicas:
 - Análisis de parámetros de la función renal (urea y creatinina), función hepática (bilirrubina total, alanina aminotransferasa -GPT-, aspartato aminotransferasa -GOT-, albúmina), electrolitos (sodio, potasio, cloro, magnesio y fósforo), metabolismo del calcio (calcio total, calcio iónico, ratio calcio total/calcio iónico).
 - Gasometría arterial para análisis del equilibrio ácido-base.
- Hematológicas:
 - Hemograma con fórmula y recuento leucocitario.
 - Hemostasia: índice de Quick, INR y TTPa.

3.8.- Análisis de biomarcadores

3.8.1.- Extracciones y tiempos

En todos los sujetos incluidos en el estudio se recogieron las muestras antes del inicio de la TCRR (T0), a los 60 minutos del inicio de la técnica (T1) y a las 24 horas del inicio de la técnica (T2).

Se consideró T0 la determinación que sentó la indicación del inicio de la técnica, y en este tiempo del estudio se tomaron únicamente muestras para determinaciones relacionadas con el estrés oxidativo (GSSG y GSH), inflamación (PCR y MPO) y daño celular (ADN_{lc}).

Se tomaron muestras de sangre prefiltro, posfiltro y efluente a través de los puertos para toma de muestras a los 60 minutos y a las 24 horas para análisis de GSH, GSSG, PCR, MPO y ADN_{lc}. Las muestras prefiltro se tomaron en la línea aferente proximal al punto de infusión de la heparina o del citrato. Las muestras postfiltro se tomaron en la línea eferente proximal a la línea de infusión de calcio en el caso del grupo de anticoagulación con citrato.

Los datos del hemograma completo, calcio total, electrolitos, función renal y función hepática se obtuvieron una vez al día en la analítica de rutina del paciente (T0 y T2).

3.8.2.- Análisis de GSH y GSSG

Para la determinación de GSH y GSSG las muestras de sangre fueron recogidas en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y procesadas inmediatamente por el investigador. A 250 µl de sangre se añadieron 150 µl de solución salina tamponada con fosfato y 100 µl de ácido perclórico (PCA) al 30%. La muestra era centrifugada a 15000 G durante 15 minutos y el sobrenadante obtenido se almacenaba a -70°C hasta su posterior análisis. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

El sistema cromatográfico consta de un espectrómetro de masas triple-cuadrupolo MicromassQuattroTM (Micromass) equipado con una fuente de ionización Z-spray operando en modo ion positivo con un LC-10A Shimadzu (Shimadzu) acoplado al software MassLynx 4.1 para el procesado de los datos. Las muestras fueron analizadas por HPLC en fase reversa con una columna C18 Mediterranean Sea (Teknokroma, Barcelona, España) (5.0 x 0.21 cm) con 3 µm de tamaño de partícula.

Se inyectaron 20 µl de sobrenadante en la columna analítica. La fase móvil consiste en el siguiente sistema de gradiente (min/%A/%B) (A, 0,5 % ácido fórmico; B, isopropanol/acetonitrilo 50/50; 0,5 % ácido fórmico): 5/100/0, 10/0/100, 15/0/100, 15.10/100/0 y 60/100/0. El flujo fue de 0,2 ml/min. Como gas secante y nebulizante se utiliza nitrógeno en un flujo de 500 y 30 L/h, respectivamente. Se emplea argón a $1,5 \times 10^{-3}$ mbar como gas de colisión para la disociación inducida por colisión. Para caracterizar los distintos metabolitos se utiliza cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

Las curvas de calibración se obtienen usando seis puntos (0,01 a 100 µmol/l) estándar (Sigma-Aldrich, Missouri, USA). Los distintos picos se integran

en el software MassLynx 4.1. Los resultados se expresan en micromoles por mililitro para el GSH y en nanomoles por mililitro para el GSSG. El cociente GSSG/GSH el resultado se muestra por 1000.

3.8.3.- Análisis de MPO

La actividad de mieloperoxidasa (MPO) se determinó en el plasma de sangre total recogida en tubos de EDTA y almacenada a -70°C hasta su posterior análisis.

El método de cuantificación de la actividad peroxidasa se basa en la capacidad de estas enzimas para oxidar tetrametilbenzidina (TMB) en presencia de peróxido de hidrógeno, y esta capacidad se puede cuantificar mediante espectrofotometría.

El protocolo de extracción de la enzima MPO comienza con la adición de tampón fosfato monopotásico a pH 6, en una concentración de 100 ml plasma/100 ml de tampón. A continuación, se centrifugó a 20000 G durante 20 minutos a 4° C. En esta centrifugación facilitamos la separación de la MPO del resto de peroxidasas. El precipitado se resuspendió en 1 ml de fosfato monopotásico a pH 6 al que se añadió bromuro de hexadeciltrimetilamonio, una sal de amonio cuaternario con actividad detergente para conseguir la ruptura de los gránulos. Para ayudar a esta ruptura, se sometió a las muestras a tres ciclos de sonicación, congelación y descongelación. Para finalizar el protocolo, se realizó una centrifugación a 15000 G durante 15 minutos a temperatura ambiente, recogiendo el sobrenadante para la determinación.

La reacción de la actividad peroxidasa se lleva a cabo en una placa de 96 pocillos, donde se añadió el TMB, primero, y después el peróxido de hidrógeno, dando comienzo a la reacción catalizada por la peroxidasa.

La cinética de la enzima se estudió mediante nueve lecturas cada 20 segundos a 620 nm y se expresa en mU/mg proteína, siendo la U la cantidad de TMB oxidado en un minuto. La actividad de las muestras se determina por

comparación con una curva estándar de peroxidasa (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) de actividad enzimática conocida y construida previamente. El rango de valores incluyó desde 1,5 mU/ml hasta 150 mU/ml.

3.8.4.- Análisis de ADN libre circulante

Para las muestras para ADN_{lc} se recogió sangre total en tubos de EDTA y se procesó inmediatamente por el investigador. La muestra era centrifugada a 200 G durante 15 minutos y el plasma obtenido se almacenó a -70°C hasta su posterior análisis. Para la medición del ADN libre se añadió 50 µl de plasma a los pocillos de una placa de 96 pocillos y a continuación se añadieron 50 µl de verde Sytox (Molecular Probes, 1 µM en PBS). Las placas fueron leídas inmediatamente después a unas longitudes de onda 485/528 nm de excitación/emisión. Los resultados se expresan en nanogramos por mililitro.

3.8.5.- Estimación del aclaramiento plasmático

Para el cálculo del aclaramiento de los biomarcadores y transporte de masas, de acuerdo con el principio de conservación de masas, utilizamos las siguientes fórmulas [92,93]:

$$M_{prefiltro} = Q_i \times C_{prefiltro};$$

$$Q_i = Q_b \times \left(1 - \frac{Hto}{100}\right);$$

$$M_{postfiltro} = Q_o \times C_{postfiltro};$$

$$Q_{postfiltro} = Q_i - Q_{uf};$$

$$M_{total} = M_{prefiltro} - M_{postfiltro};$$

$$M_{df} = Q_{ef} \times C_{ef};$$

$$M_{ad} = M_{total} - M_{ef};$$

Donde Q_i es el flujo plasmático de entrada en el filtro (ml/min); Q_b es el flujo sanguíneo del dispositivo (ml/min); Hto es el el hematocrito en el momento

de la muestra; Q_o es el flujo plasmático de salida del filtro (ml/min); $C_{prefiltro}$ es concentración plasmática prefiltro (unidades/ml); $C_{postfiltro}$ es la concentración plasmática postfiltro (unidades/ml); Q_{uf} es el flujo de ultrafiltrado (ml/min); Q_{ef} es el flujo de efluente (ml/min); C_{ef} es la concentración plasmática en el efluente; $M_{prefiltro}$ es la masa total a la entrada del filtro (unidades/min); $M_{postfiltro}$ es la masa total a la salida del filtro (unidades /min); M_{total} es la masa total eliminada (unidades/min); M_{df} es la masa total eliminada por difusión (unidades/min); M_{ad} es la masa total eliminada por adsorción (unidades/min).

La eliminación de masa se calculó también como el porcentaje o tasa de masa transferida ($\%M_{total}$) respecto a la masa a la entrada del filtro ($M_{prefiltro}$):

$$\%M_{total} = \frac{M_{total}}{M_{prefiltro}} \times 100;$$

El aclaramiento en ml/min proporcionado por difusión (Cl_{df}) fue estimado utilizando la siguiente fórmula:

$$Cl_{df} = Q_d \times \frac{2 \times C_{ef}}{C_{prefiltro} + C_{postfiltro}};$$

donde Q_d es el flujo de diálisis (ml/min).

El aclaramiento en ml/min mediante adsorción (Cl_{ad}) fue calculado según la siguiente fórmula:

$$Cl_{ad} = \frac{M_{ad}}{C_{prefiltro}};$$

El aclaramiento plasmático total (Cl_{total}) en ml/min corresponde a la suma de Cl_{df} y Cl_{ad} , y se puede calcular también mediante la siguiente fórmula:

$$Cl_{total} = \frac{M_{total}}{C_{prefiltro}};$$

Se utilizó el aclaramiento medio (en ml/min) para ponderar las tasas de depuración en el tiempo. El cálculo se realizó siguiendo la ecuación:

$$Cl_{total} \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{Cl_{T1} + Cl_{T2}}{2} \times (tiempo);$$

donde Cl_{T1} es el aclaramiento (en ml/min) en T1; Cl_{T2} es el aclaramiento (en ml/min) en T2; *tiempo* corresponde a la diferencia entre T1 y T2, en nuestro caso 23 horas.

La variación de las concentraciones, o tasa de reducción (RR), de los diferentes biomarcadores en T1 y T2 respecto a los valores al inicio del estudio se calculó de la siguiente manera:

$$RR = \frac{C_{prefiltro} - C_{tiempo 0}}{C_{tiempo 0}} \times 100$$

donde $C_{tiempo 0}$ es la concentración plasmática del biomarcador al inicio del estudio.

3.8.6.- Análisis de la recuperación de la función renal

Para el análisis de la recuperación de la función renal se consideraron consideramos tres posibles desenlaces al alta de UCI y al alta del hospital: 1.- función renal normal (recuperación de la función renal hasta valores basales y aquellos pacientes con una elevación de la creatinina respecto a los valores previos al ingreso inferior al 50%), 2.- elevación de la creatinina respecto a los valores previos al ingreso superior al 50% pero no dependiente de diálisis y 3.- diálisis dependiente. Para este análisis se excluyeron los pacientes fallecidos.

3.9.- Consentimiento informado

- Se solicitó el consentimiento informado (CI) a los pacientes elegibles (cumplimiento de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión).
- El CI se proporcionó con un escrito estándar, en lenguaje fácilmente comprensible para el participante. El paciente debía escribir su nombre y el del médico informante de su puño y letra y fechar y firmar el CI, así como recibir una copia del documento firmado.
- Si el paciente no podía leer o firmar los documentos se podía obtener la firma del consentimiento de los familiares y, por defecto, de la persona de confianza o representante legal autorizado del sujeto para la toma de decisiones, siempre que se realizara en presencia de un testigo no involucrado en el estudio y se mencionara en el mismo documento y/o historia clínica.
- Si el paciente no podía otorgar su consentimiento, sólo se solicitó el consentimiento de los familiares y, por defecto, de la persona de confianza o representante legal autorizado del sujeto para la toma de decisiones, si se encontraban presentes.

3.10.- Aspectos éticos

- A la realización de este estudio le resultaba aplicable lo dispuesto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [94].
- El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo” (abreviado EPA-OD) con fecha 18 de junio de 2018 (Anexo 1).
- El estudio fue autorizado mediante dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón (acta 7/2018) (Anexo 2).

- El estudio fue registrado en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (número EudraCT: 2016-004361-12) y en ClinicalTrials.gov (NCT06646328).
- El doctorando accedió, con la firma del protocolo del estudio, a seguir las instrucciones y procedimiento descritos en el mismo y al cumplimiento de los principios de Buena Práctica Clínica en los cuales se basa [95,96].
- El CI (Anexo 3) y el cuaderno de recogida de datos se ajustaron a lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) en su versión vigente (Declaración de Helsinki de Fortaleza -Brasil- de octubre de 2013) [95].
- Los participantes fueron advertidos que su participación en el estudio era voluntaria y que podían abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectara a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico tratante.
- La decisión de tratar a los pacientes con una técnica de depuración extracorpórea mediante una modalidad concreta recayó sobre su médico habitual según la práctica clínica habitual y estaba claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.
- La inclusión en el estudio no representaba ningún riesgo añadido para el paciente.
- La asignación de un paciente a una estrategia concreta no estaba decidida de antemano por el protocolo de ensayo.
- Salvo las extracciones específicas para el estudio, los pacientes no sufrieron ninguna intervención, diagnóstica o de seguimiento, que no fuera la habitual de la práctica clínica.
- De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, los datos de carácter personal facilitados en el presente estudio fueron incorporados a un fichero de pacientes y tratados de manera automatizada. La finalidad del fichero fue servir como soporte de información a la gestión de los datos de los pacientes. Los participantes en el

estudio, el paciente/representante legal, podían dirigirse al investigador con el fin de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición [97].

- Toda la información obtenida durante el estudio fue confidencial y ni los participantes ni sus datos, en ningún caso, son identificables en ningún informe emitido sobre este estudio. Solamente el investigador principal del estudio tenía acceso a los datos personales. Las demás personas implicadas disponían de información codificada. Este sistema permite desligar la información que identifica al paciente con un código de manera que no se puede revelar su identidad.

3.11.- Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el Programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos) 29.0.2.0 para Mac. El análisis estadístico se realizó de acuerdo con el principio de “intención de tratar”.

Se realizó un análisis de la puntuación Z (puntuación estándar) de cada una de las variables estudiadas de los sujetos incluidos, excluyendo para los análisis aquellos valores con un número de desviaciones estándar superior a dos por encima o por debajo de la media de la población estudiada.

En el estudio descriptivo las variables dicotómicas se expresan como porcentajes. Para explorar la normalidad de las variables a estudio se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. En el anexo 3 se muestra la tabla con el análisis descriptivo y de normalidad de todas las variables estudiadas. Las variables de distribución normal se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE). Las variables de distribución no normal se expresan como mediana y los percentiles 25 y 75. En el análisis de la MPO se muestra ocasionalmente como mediana (rango intercuartil -RIC-). En los análisis de subgrupos para el GSSG y del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA y según la modalidad de anticoagulación se empleó como medida de dispersión el rango dado el reducido número de casos por grupo. El reporte de resultados de M_{total} , RR y los aclaramientos plasmáticos, al

incluir valores negativos, se muestran como mediana (RIC), independientemente del resultado del análisis de normalidad. M_{total} se muestra además como porcentaje.

El estudio evolutivo de los diferentes marcadores se muestra también gráficamente.

Las variables continuas normales se analizaron mediante pruebas paramétricas, la prueba t de Student para datos independientes y la prueba t de Student para muestras relacionadas, según correspondía. Para las variables que no seguían una distribución normal se utilizó, según el caso, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. En todos los casos se estableció un nivel de significación del 5 % ($p < 0.05$). El tamaño del efecto se analizó mediante la d de Cohen o la g de Hedges, según correspondía.

Para analizar la capacidad discriminativa de los biomarcadores estudiados para predecir la mortalidad se empleó el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic curve), estableciéndose un nivel de significación del 5 % ($p < .05$). Para determinar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para la predicción de mortalidad se empleó el índice de Youden.

Para valorar la fuerza de asociación entre dos variables cuantitativas consideradas de interés se empleó la correlación de Pearson (r), con el cálculo de del coeficiente de correlación y su significación estadística. Para valorar la fuerza de asociación entre dos variables cualitativas se empleó la correlación de Spearman (Rho) con el cálculo de del coeficiente de correlación y su significación estadística. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0.05$). Al no conocer la dirección de asociación entre variables la prueba de significación fue bilateral.

Para la comparación de variables categóricas entre los grupos se aplicó la prueba de “chi” cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondía, estableciéndose un nivel de significación del 5 % ($p < .05$).

Para el análisis de la interacción entre la intervención (modalidad de

anticoagulación) con el tiempo (T0, T1 y T2) con respecto al estrés oxidativo, así como para el análisis del efecto del tiempo sobre el estrés oxidativo y el análisis del efecto principal de la intervención sobre el estrés oxidativo se realizó mediante ANOVA factorial mixto. En todos los casos se estableció un nivel de significación del 5 % ($p < 0.05$).

Los análisis de supervivencia se realizaron mediante las técnicas no paramétricas de Kaplan-Meier y la prueba de Wilcoxon (prueba de Breslow). En todos los casos se estableció un nivel de significación del 5 % ($p < 0.05$).

4.- Resultados



Figura estenográfica.

Jackson Pollock. 1942.

Óleo sobre lienzo.

MoMA. Nueva York, Estados Unidos de América.

4.1. Descripción del grupo de estudio

El grupo de estudio está formado por 20 pacientes con patologías médicas o quirúrgicas que presentaron LRA y recibieron tratamiento de depuración extracorpórea mediante TCRR. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a los dos brazos que formaban el grupo de estudio según la estrategia de anticoagulación del circuito (figura 4):

- Heparina no fraccionada (n = 10).
- Anticoagulación regional del circuito con citrato (n = 10).

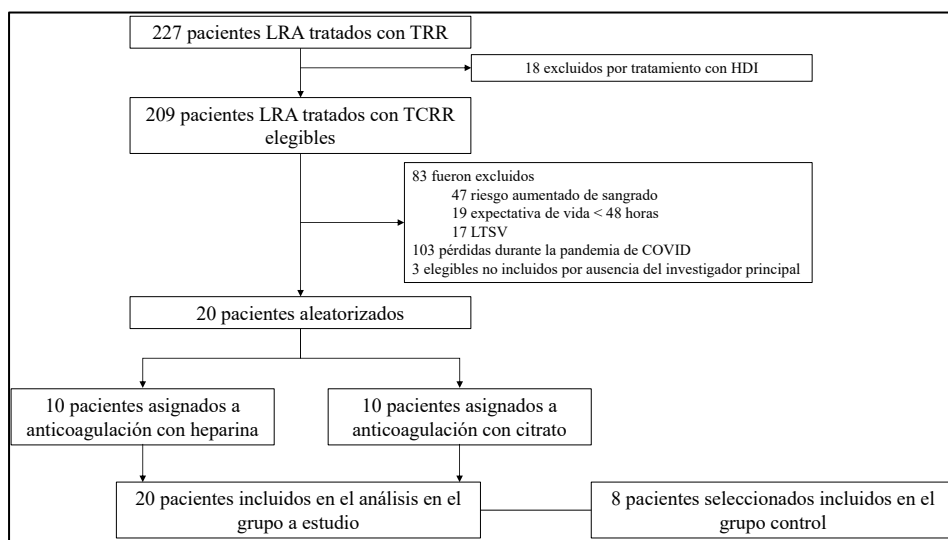


Figura 8. Diagrama de flujo: Reclutamiento, aleatorización y seguimiento de los participantes del estudio.

LRA: lesión renal aguda; HDI: Hemodiálisis intermitente; LTSV: Limitación de terapias de soporte vital; TCRR: terapia de reemplazo renal; TRR: terapia de reemplazo renal.

4.1.1. Características demográficas, clínicas y escalas de gravedad del grupo de estudio. La edad media de la población a estudio fue de 64.71 ($\pm$ 9.97) años. El 85% (17 pacientes) eran hombres. El proceso que motivó el ingreso en UCI fue patología de tipo médico en 12 pacientes (60%) y de tipo quirúrgico en los

8 pacientes restantes (40%). De estos últimos, 3 (15%) fueron con carácter programado y 5 (25%) urgente.

El motivo de ingreso en UCI más frecuente (45%) fue la sepsis/shock séptico con 9 casos (figura 5). A continuación, se detallan los diferentes grupos diagnósticos y el diagnóstico de ingreso en UCI:

- Sepsis/shock séptico: sepsis urológica (5, uno de ellos requirió tratamiento quirúrgico), bacteriemia (2), meningitis (1), colecistitis (1, con intervención quirúrgica).
- Enfermedades digestivas: pancreatitis aguda (3).
- Neurológico: accidente cerebrovascular agudo (1) y traumatismo craneoencefálico (1).
- Otros (todos ellos quirúrgicos): traumatismo abdominal (1), hematoma hepático (1), isquemia intestinal (1), aneurisma de aorta abdominal intervenido (1), hernia diafragmática secundaria a rotura diafragmática (1) y shock hipovolémico (1).

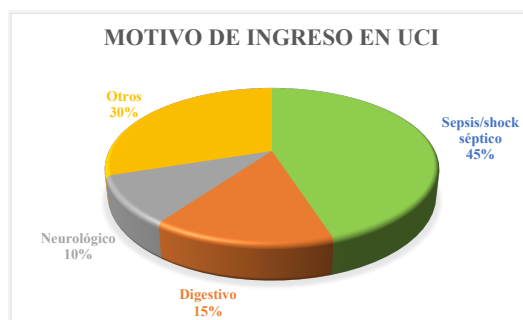


Figura 9. Motivo de ingreso en UCI.

La puntuación en las escalas de gravedad APACHE II y SAPS 3 al ingreso fueron de 18.90 ± 5.87 y 64.15 ± 14.55 respectivamente, con una mortalidad estimada del $31.46\% \pm 16.48$ por APACHE II y del $44.02\% \pm 2501$ por SAPS 3. La mediana de puntuación en la escala SOFA fue de 8.75 ± 2.40 , con una

mortalidad estimada del 34% (24 – 46). La tabla 5 muestra las características clínicas de los pacientes del grupo de estudio al ingreso en UCI.

Tabla 5. Características del grupo de estudio al ingreso en UCI.

Características	Global (n = 20)	Heparina (n = 10)	Citrato (n = 10)
Edad, años	62.51 (58.80 – 70.75)	58.86 (52.86 – 68.82)	68.47 (60.58 – 75.55)
Sexo (masculino), n (%)	17 (85)	7 (70)	10 (100)
APACHE II	19.00 (14.50 – 22.75)	18.00 (13.75 – 25.50)	20.00 (18.25 – 22.25)
SAPS 3	64.00 (53.00 – 72.75)	62.00 (49.50 – 72.00)	64.00 (53.75 – 78.50)
SOFA	8.00 (6.00 – 9.75)	8.00 (5.75 – 12.25)	8.50 (4.50 – 9.00)
Situación al ingreso en UCI			
Ventilación mecánica, n (%)	10 (50)	5 (50)	5 (50)
VMI / VMNI, n (%)	9/1 (45/5)	4/1 (40/10)	5/0 (50/0)
FiO ₂	50 (40 – 53)	50 (48 – 75)	40 (38 – 55)
Vasopresores, n (%)	17 (85)	8 (80)	9 (90)
Dosis noradrenalina, µg/kg/min	0.35 (0.10 – 0.58)	0.20 (0.04 – 0.53)	0.50 (0.18 – 0.60)
Lactato, mmol/L	2.20 (1.35 – 4.43)	2.30 (1.35 – 4.10)	1.90 (1.20 – 6.90)
Urea, mg/dl	77.00 (56.00 – 193.00)	76.00 (57.00 – 178.50)	86.00 (46.50 – 206.00)
Creatinina, mg/dl	3.07 (1.66 – 5.46)	3.10 (1.50 – 5.72)	2.97 (1.83 – 4.59)
Bilirrubina, mg/dl	0.86 (0.49 – 2.16)	1.33 (0.92 – 2.48)	0.54 (0.34 – 2.54)
Leucocitos (x10 ³ /µl)	12.24 (8.31 – 16.83)	12.80 (8.25 – 14.78)	11.69 (7.88 – 28.18)
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	180.00 (142.50 – 312.00)	179.00 (134.50 – 221.25)	228.50 (160.50 – 332.50)
Comorbilidades, n (%)			
HTA, n (%)	13 (65)	6 (60)	7 (70)
Dislipemia, n (%)	10 (50)	5 (50)	5 (50)
Obesidad, n (%)	6 (30)	4 (40)	2 (20)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (25)	3 (30)	2 (20)
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (15)	1 (10)	2 (20)
EPOC, n (%)	3 (15)	1 (10)	2 (20)
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (15)	2 (20)	1 (10)

Las variables cualitativas se muestran como n (%), y las variables cuantitativas como mediana (P25 – P75). EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; HTA: Hipertensión arterial; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

4.1.2. Situación clínica del grupo de estudio al inicio de la terapia de reemplazo renal. La tabla 6 muestra las características clínicas de los pacientes del grupo de estudio en el momento de inicio de la TRR.

El tipo de LRA se consideró prerrenal en 17 (85%) pacientes, renal en 2 (10%) y en 1 (5%) fue postrenal. El 80% (16 pacientes) presentaban criterios de LRA en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, y 4 de ellos (20%) fueron diagnosticados de FRA antes de su ingreso en UCI. Respecto al grado de LRA, 3

pacientes (15%) presentaban una LRA KDIGO 1, 4 (20%) KDIGO 2 y 13 pacientes (65%) presentaron LRA KDIGO 3 (figura 6).

Tabla 6. Características clínicas del grupo de estudio al inicio de las TCRR.

Características	Global (n = 20)	Heparina (n = 10)	Citrato (n = 10)	p
Ventilación mecánica, n (%)	10 (50)	5 (50)	5 (50)	1.000
VMI/VMNI, n (%)	7/3 (35/15)	4/2 (40/20)	3/1 (30/10)	1.000
FiO ₂	.50 (.35 – .60)	.53 (.50 – .63)	.35 (.28 – .70)	.097
Vasopresores, n (%)	19 (95)	9 (90)	10 (100)	1.000
Dosis noradrenalina, µg/kg/min	0.45 (0.16 – 0.70)	0.40 (0.09 – 0.95)	0.45 (0.20 – 0.70)	.677
Lactato, mmol/L	1.80 (1.00 – 3.20)	1.80 (1.08 – 3.15)	1.75 (0.78 – 4.28)	.910
Urea, mg/dl	132.00 (69.50 – 194.50)	127.00 (65.75 – 174.25)	154.00 (76.50 – 200.50)	.702
Creatinina, mg/dl	4.11 (2.69 – 5.80)	4.92 (2.30 – 6.02)	3.78 (2.77 – 4.60)	.545
Bilirrubina, mg/dl	0.58 (0.34 – 1.49)	1.11 (0.46 – 1.73)	0.47 (0.33 – 1.57)	.270
Leucocitos (x10 ³ /µl)	14.16 (7.88 – 24.07)	14.16 (10.03 – 18.17)	15.19 (6.66 – 31.35)	.880
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	182.00 (149.75 – 303.00)	169.50 (132.00 – 254.25)	241.00 (161.75 – 314.00)	.326

Las variables cualitativas se muestran como n (%), y las variables cuantitativas como mediana (P25 – P75). FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; HTA: Hipertensión arterial; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

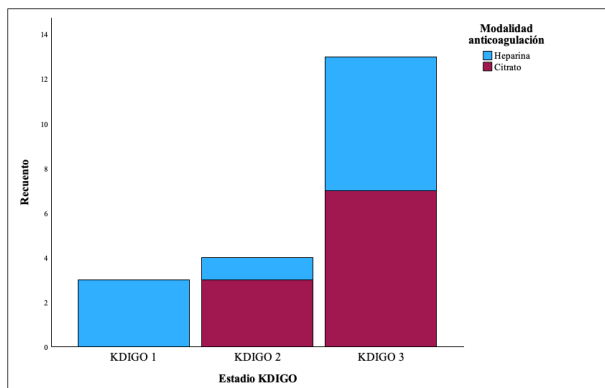


Figura 10. Grado de LRA según la clasificación KDIGO por modalidad de anticoagulación.

No se encontraron diferencias para el flujo de sangre del sistema de depuración, flujo de diálisis, dosis de diálisis, la extracción de líquidos, dosis de extracción ni dosis total de aclaramiento al inicio de la TCRR (tabla 7).

La dosis total de convección fue mayor en el grupo de citrato que en el de heparina, con unos valores de 3.02 ml/kg/h (1.98 – 4.15) frente a 0.54 ml/kg/h (0 – 0.94). La prueba U de Mann-Whitney para datos independientes demostró diferencias estadísticamente significativas, ($U = 2$, $p < .001$). El tamaño del efecto, evaluado mediante la d de Cohen, fue grande ($d = 2.776$).

Tabla 7. Características de las TCRR.

Características	Global (n = 20)	Heparina (n = 10)	Citrato (n = 10)	p
Flujo de sangre, ml/min	100 (100 – 127.50)	100 (100 – 127.50)	100 (100 – 132.50)	.723
Flujo de diálisis, ml/h	2000 (2000 – 2575)	2000 (1937 – 2625)	2000 (2000 – 2650)	.902
Dosis de diálisis, ml/kg/h	25.00 (19.71 – 30.77)	25.00 (18.35 – 31.66)	25.04 (19.36 – 31.70)	.969
Extracción de líquidos, ml/h	50 (0 – 100)	50 (0 – 100)	25 (0 – 100)	.630
Dosis de extracción, ml/kg/h	0.48 (0 – 0.92)	0.54 (0 – 0.94)	0.23 (0 – 1.00)	.751
Dosis convección citrato, ml/kg/h	0 (0 – 2.54)	–	2.54 (1.82 – 3.21)	<.001
Dosis total convección, ml/kg/h	1.43 (0.52 – 3.08)	0.54 (0 – 0.94)	3.02 (1.98 – 4.15)	<.001
Dosis total inicial, ml/kg/h	27.58 (19.83 – 34.72)	25.63 (18.56 – 31.83)	29.86 (21.33 – 39.25)	.481

Parámetros de las TCRR al inicio de la técnica. Las variables se muestran como mediana (P25 – P75). Percentil 25; P75: Percentil 75

4.2. Descripción del grupo control

Para el estudio definimos un grupo de control un grupo constituido por 8 pacientes que iban a ser sometidos a endoscopia digestiva o colonoscopia para estudio ambulatorio de diferentes patologías digestivas no neoplásicas.

La edad media del grupo control fue de 64.00 ± 5.41 años, y estaba formado por 7 hombres (87.5%) y 1 mujer (12.5%). No se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo de estudio para la edad y el sexo (tabla 8).

Tabla 8. Comparación del grupo de estudio y el grupo control.

	Estudio (n = 20)	Control (n = 8)	p
Edad (años)	64.71 (± 9.97)	64.00 (± 5.45)	.852
Sexo (masculino), n (%)	17 (85)	7 (87.5)	1.000

La variable edad como media ($\pm$ DE), y la variable sexo se muestra como número (%) de pacientes varones. DE: desviación estándar.

4.3. Duración de la terapia de reemplazo renal y recuperación de la función renal

4.3.1. Duración de la terapia de reemplazo renal. En el grupo a estudio, la duración de la TRR fue de 3.00 días (1.25 – 4.75). Aunque la duración del tiempo de tratamiento fue mayor en el grupo de heparina (3.50 días, [2.00 – 8.00]) que en el grupo de citrato (2.00 días, [1.00 – 3.50]), la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes no demostró la existencia de diferencias (U = 29.500, p = .114).

Tabla 9. Duración de la TRR por modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	Mediana	P25 – P75	U de Mann-Whitney	P
Heparina	10	3.50	2.00 – 8.00	29.500	.114
Citrato	10	2.00	1.00 – 3.50		

Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. La duración de la TRR se muestra como mediana (P25 – P75). P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

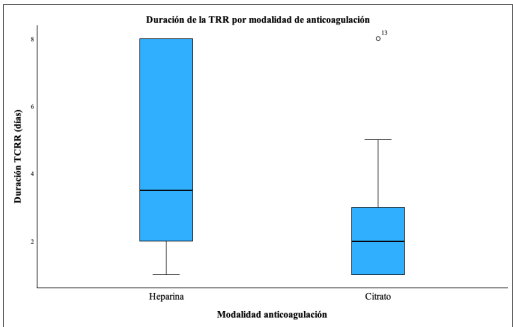


Figura 11. Duración de la TRR por modalidad de anticoagulación.

4.3.2. Recuperación de la función renal. Realizamos un análisis considerando en ambos grupos (heparina y citrato) los valores de creatinina basal,

a la retirada de la TRR, al alta de UCI y al alta del hospital. No encontramos diferencias entre ambos grupos para ninguno de los momentos analizados (tabla 10).

En el análisis intragrupo, no encontramos diferencias en el grupo de heparina al comparar la creatinina basal con la creatinina en el momento de la suspensión de la TRR ($Z = -1.784$, $p = .074$), al alta de UCI ($Z = -1.275$, $p = .202$) o al alta del hospital ($Z = -0.510$, $p = .610$). Por el contrario, encontramos diferencias en el grupo de citrato en el par creatinina a la suspensión de la TCRR – creatinina basal ($Z = -2.803$, $p = .005$) y para el par creatinina al alta de UCI – creatinina basal ($Z = -1.988$, $p = .047$) pero no para la comparación con el valor de creatinina al alta del hospital ($Z = -0.971$, $p = .332$).

Tabla 10. Valores de creatinina y recuperación de la función renal.

	Global	Heparina	Citrato	Estadístico	p
Basal (mg/dl)	1.16 (0.96 – 1.29)	1.16 (0.95 – 1.36)	1.16 (0.93 – 1.31)	47.500	.849
Inico de TCRR	4.07 (2.69 – 5.52)	4.87 (1.53 – 6.02)	3.78 (2.76 – 4.60)	42.000	.545
Suspensión de TCRR	1.71 (1.37 – 2.71)	1.78 (1.39 – 2.43)	1.64 (1.34 – 3.20)	49.500	.970
Alta de UCI	1.82 (0.93 – 3.15)	1.85 (0.73 – 3.17)	1.82 (0.95 – 3.20)	48.000	.880
Alta del hospital	1.20 (0.88 – 3.04)	1.10 (0.91 – 2.07)	1.29 (0.83 – 3.02)	46.500	.791

Concentración de creatinina medida en mg/dl, se muestra como mediana (RIC) RIC: rango intercuartil. Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 11. Recuperación de la función renal al alta de UCI.

	Global	Heparina	Citrato
Diálisis dependiente	1 (7.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
Función renal normal	7 (53.8)	2 (33.3)	5 (71.4)
Cr > 50% basal	5 (38.5)	3 (50.0)	2 (28.6)

Los recuentos se muestran como n (%). Para el análisis se excluyeron los fallecidos en UCI.

Considerando los desenlaces negativos (diálisis dependiente y alteración de la función renal respecto a los valores basales) frente a los positivos (función renal normal) no encontramos diferencias al alta de UCI ($p = .286$ en el test de Fisher) (tabla 12). Para el alta del hospital tampoco encontramos diferencias entre modalidades respecto a un mayor riesgo de un desenlace negativo ($p = 1.000$) en el test de Fisher) (tabla 13).

Tabla 12. Desenlaces relacionados con la función renal al alta de UCI.

		Modalidad de anticoagulación		
		Heparina	Citrato	Total
Desenlace función renal	Negativo	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (100.0)
	Positivo	2 (33.3)	5 (71.4)	7 (100.0)
Total		6 (100.0)	7 (100.00)	13 (100.0)

Los recuentos se muestran como n (%).

Tabla 13. Desenlaces relacionados con la función renal al alta del hospital.

		Modalidad de anticoagulación		
		Heparina	Citrato	Total
Desenlace función renal	Negativo	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (100.0)
	Positivo	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (100.0)
Total		6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)

Los recuentos se muestran como n (%).

4.4. Análisis de los marcadores de estrés oxidativo

4.4.1. Análisis del GSH

4.4.1.1. Grupo control vs grupo de enfermos en T0. La prueba t de Student para datos independientes demostró diferencias estadísticamente

significativas, con valores de GSH mayores en el grupo control ($0.274 \mu\text{mol/ml} \pm 0.072$) que en el grupo de pacientes ($0.111 \mu\text{mol/ml} \pm 0.040$) en T0 ($t_{(26)} = 7.625$, $p < .001$). El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = 3.190$ [IC 95% 1.985 – 4.365]).

Tabla 14. Concentración de GSH del grupo de estudio (T0) y del grupo control.

Grupo	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p	d Cohen
Control	8	0.274	0.072	7.625	< .001	3.190
Enfermos	20	0.111	0.040			

GSH en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .001$. El tamaño del efecto es grande.

4.4.1.2. Análisis de la evolución del GSH en el grupo de enfermos

Tabla 15. Variación de la concentración de GSH en los tiempos de estudio.

Par	N	M	DE	t-Student	gl	p	d Cohen
T0 - T1 prefiltro	20	-0.019	0.025	-3.326	19	.004	-0.744
T0 - T1 postfiltro	20	-0.014	0.039	-1.666	19	.112	-
T1 prefiltro - T1 postfiltro	20	0.004	0.032	0.615	19	.546	-
T0 - T2 prefiltro	17	-0.022	0.066	-1.352	16	.195	-
T0 - T2 postfiltro	17	-0.019	0.060	-1.275	16	.220	-
T2 prefiltro - T2 posfiltro	17	0.003	0.021	0.581	16	.569	-

Comparación mediante la prueba de t de Student para datos relacionados y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es moderado. GSH en $\mu\text{mol/ml}$. M: media; DE: desviación estándar; gl: grados de libertad.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se compararon los valores de GSH obtenidos en los diferentes momentos del estudio utilizando comparación por pares (tabla 15).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la diferencia de medias de los niveles de GSH entre T0 y T1 prefiltro ($t_{(19)} = -3.326$, p

= .004). El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = -0.744$ [IC 95% -1.233 – -0.239]). Para el resto de los pares evaluados no se encontraron diferencias.

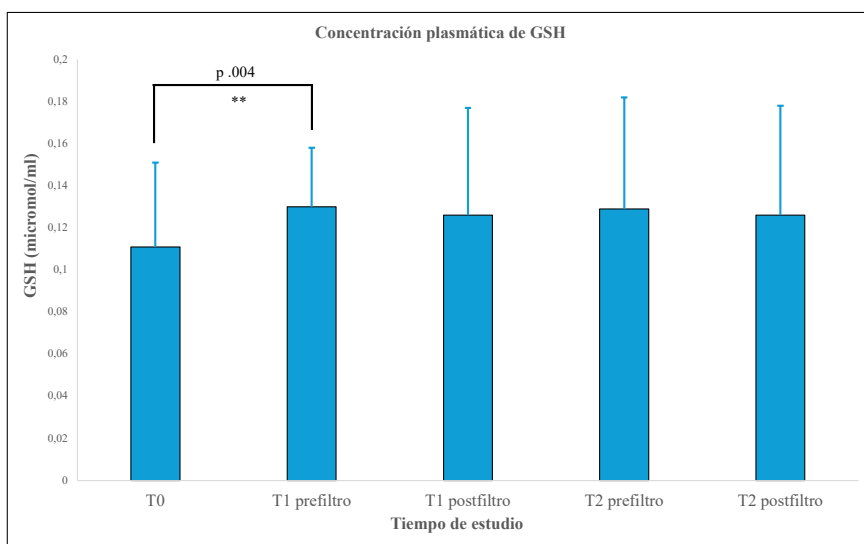


Figura 12. Concentración de GSH del grupo de pacientes en los tiempos del estudio. GSH en $\mu\text{mol/ml}$. El gráfico muestran valores promedio y la desviación estándar. **: diferencia significativa al nivel indicado.

4.4.1.3. Análisis de la evolución del GSH según la modalidad de anticoagulación

4.4.1.3.1. Concentración de GSH al inicio del estudio (T0). No encontramos diferencias para los valores de GSH en T0 ($0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.045$ en el grupo de heparina vs $0.120 \mu\text{mol/ml} \pm 0.036$ en el grupo de citrato, $t_{(18)} = -1.108$, $p = .322$).

4.4.1.3.2. Concentración de GSH prefiltrro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). No encontramos diferencias para la concentración plasmática prefiltrro de GSH ($0.125 \mu\text{mol/ml} \pm 0.029$ en el grupo de heparina vs $0.135 \mu\text{mol/ml} \pm 0.026$ en el grupo de citrato, $t_{(18)} = -.845$, $p = .409$).

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación respecto al valor inicial de los niveles de GSH prefiltro en T1 en cada grupo de anticoagulación. No encontramos diferencias para el grupo de citrato ($0.120 \mu\text{mol/ml} \pm 0.036$ en T0 vs $0.135 \mu\text{mol/ml} \pm 0.026$ en T1 prefiltro, $t_{(9)} = -1.504$, $p = .167$), pero sí para el grupo de heparina ($0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.045$ en T0 vs $0.125 \mu\text{mol/ml} \pm 0.029$ en T1 prefiltro, $t_{(9)} = -3.928$, $p = .003$). El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = -1.242$ [IC 95% $-2.062 - -0.385$]).

4.4.1.3.3.- Análisis de los niveles de GSH postfiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). Encontramos diferencias significativas para los valores de la concentración plasmática postfiltro de GSH en T1. Los valores fueron menores en el grupo de heparina ($0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.043$) que en el grupo de citrato ($0.149 \mu\text{mol/ml} \pm 0.050$), $t_{(18)} = -2.205$, $p = .041$ ($d = -0.986$ [IC 95% $-1.907 - -0.041$]).

Se realizó también un análisis, mediante la prueba de t de Student para datos relacionados, de la variación de los niveles de GSH en T1 postfiltro para los dos grupos de anticoagulación del sistema de reemplazo renal respecto al valor inicial (T0) y al valor de T1 prefiltro. No se encontraron diferencias en ambos grupos para la diferencia de medias. En el grupo de heparina: $0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.045$ en T0 vs $0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.043$ en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -.074$, $p = .943$. En el grupo de citrato: $0.120 \mu\text{mol/ml} \pm 0.036$ en T0 vs $0.149 \mu\text{mol/ml} \pm 0.050$ en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -1.956$, $p = .082$.

Sí encontramos diferencias significativas para el grupo de heparina, con $0.125 \mu\text{mol/ml} \pm 0.029$ en T1 prefiltro vs $0.102 \mu\text{mol/ml} \pm 0.043$ en T1 postfiltro, $t_{(9)} = 2.856$, $p = .019$. El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = 0.903$ [IC 95% $0.142 - 1.630$]). En el grupo de citrato no encontramos diferencias: $0.135 \mu\text{mol/ml} \pm 0.026$ en T1 prefiltro vs $0.149 \mu\text{mol/ml} \pm 0.050$ en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -1.407$, $p = .193$.

Tabla 16. Análisis comparativo de la concentración de GSH en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.

Grupo	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p	d Cohen
T0						
Heparina	10	0.102	0.045	-1.108	.322	—
Citrato	10	0.120	0.036			
T1 prefiltro						
Heparina	10	0.125	0.029	-0.845	.409	—
Citrato	10	0.135	0.026			
T1 postfiltro						
Heparina	10	0.102	0.043	-2.205	.041	-0.986
Citrato	10	0.149	0.050			
T2 prefiltro						
Heparina	9	0.109	0.055	-1.704	.109	—
Citrato	8	0.151	0.044			
T2 postfiltro						
Heparina	9	0.105	0.056	-1.935	.072	—
Citrato	8	0.150	0.038			

GSH en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes y tamaño del efecto mediante la prueba d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$; el tamaño del efecto es grande.

4.4.1.3.4. Análisis de los niveles de GSH prefiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). No encontramos diferencias entre ambos grupos mediante la prueba de t de Student para datos independientes para la concentración de GSH prefiltro en T2, aunque los valores fueron menores en el grupo de heparina ($0.109 \mu\text{mol/ml} \pm 0.055$) que en el grupo de citrato ($0.151 \mu\text{mol/ml} \pm 0.044$, $t_{(15)} = -1.704$, $p = .109$).

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación respecto al valor inicial de los niveles de GSH prefiltro en T2 para ambos grupos de anticoagulación. En ambos grupos la concentración de GSH se incrementó respecto al valor basal (T0), sin diferencias para el grupo de citrato ($0.115 \mu\text{mol/ml} \pm 0.037$ en T0 vs $0.151 \mu\text{mol/ml} \pm 0.044$ en T2 prefiltro, $t_{(7)} = -$

1.764, $p = .121$), ni para el grupo de heparina ($0.100 \mu\text{mol/ml} \pm 0.047 \mu\text{mol/ml}$ en T0 vs 0.109 ± 0.055 en T2 prefiltro, $t_{(8)} = -0.367$, $p = .723$).

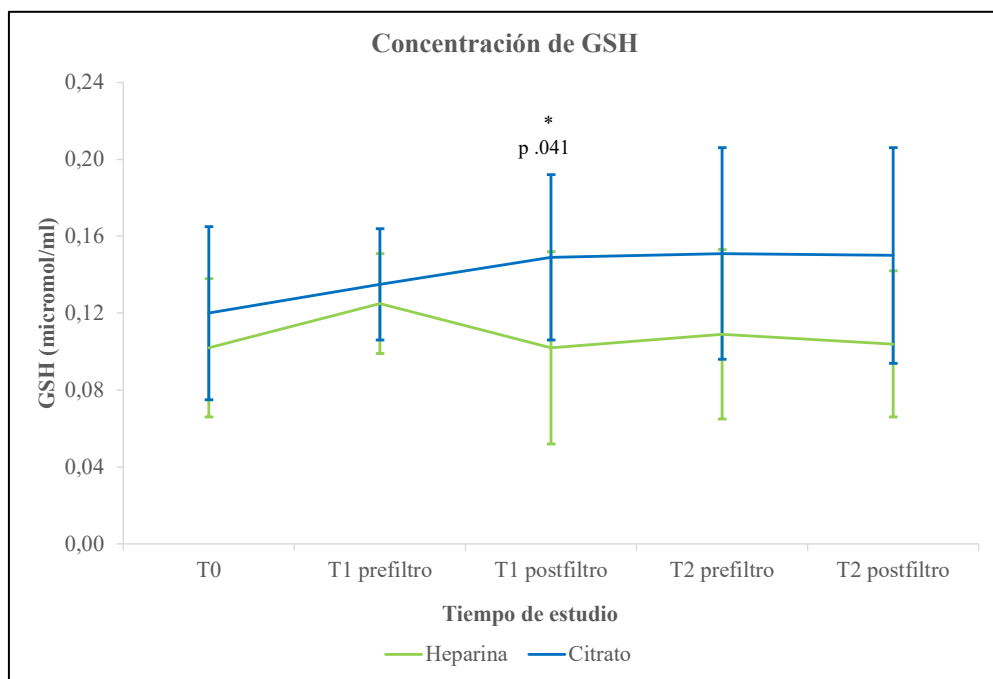


Figura 13. Concentración de GSH a lo largo del estudio en ambos grupos.

GSH se muestra como media ($\pm$ DE). * = significación estadística al nivel indicado.

4.4.1.3.5. Análisis de los niveles de GSH postfiltro a las 24 horas del inicio de la terapia de reemplazo renal (T2). Los valores de en el grupo de heparina ($0.105 \mu\text{mol/ml} \pm 0.056$) fueron menores que en el grupo de citrato ($0.150 \mu\text{mol/ml} \pm 0.038$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos mediante la prueba de t de Student para datos independientes para la concentración de GSH postfiltro en T2 ($t_{(15)} = -1.935$, $p = .072$).

En el análisis comparativo de las concentraciones en T2 postfiltro con las basales en T0 no encontramos diferencias en ambos grupos. En el grupo de heparina la concentración media de GSH fue de $0.100 \mu\text{mol/ml} \pm 0.047$ en T0 vs $0.105 \mu\text{mol/ml} \pm 0.056$ en T2 postfiltro, $t_{(8)} = -0.192$, $p = .853$. En el grupo de

citrato fue de $0.115 \mu\text{mol/ml} \pm 0.037$ en T0 vs $0.150 \mu\text{mol/ml} \pm 0.038$ en T2 postfiltro, $t_{(7)} = -2.034$, $p = .081$.

Tabla 17. Variación de la concentración de GSH durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	t-Student	p	d Cohen
		T0	T1 prefiltro			
Heparina	10	0.102 ± 0.045	0.125 ± 0.029	-3.928	.003	-1.242
Citrato	10	0.120 ± 0.036	0.135 ± 0.026	-1.504	.167	–
		T0	T1 postfiltro			
Heparina	10	0.102 ± 0.045	0.102 ± 0.043	-0.074	.943	–
Citrato	10	0.120 ± 0.036	0.149 ± 0.050	-1.956	.082	–
		T1 prefiltro	T1 postfiltro			
Heparina	10	0.125 ± 0.029	0.102 ± 0.043	2.856	.019	-1.360
Citrato	10	0.135 ± 0.026	0.149 ± 0.050	-1.407	.193	–
		T0	T2 prefiltro			
Heparina	9	0.100 ± 0.047	0.109 ± 0.055	-0.367	.723	–
Citrato	8	0.115 ± 0.037	0.151 ± 0.044	-1.764	.121	–
		T0	T2 postfiltro			
Heparina	9	0.100 ± 0.047	0.105 ± 0.056	-0.192	.853	–
Citrato	8	0.115 ± 0.037	0.150 ± 0.038	-2.034	.081	–
		T2 prefiltro	T2 postfiltro			
Heparina	9	0.109 ± 0.055	0.105 ± 0.056	0.574	.582	–
Citrato	8	0.151 ± 0.044	0.150 ± 0.038	0.168	.872	–

GSH en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos relacionados y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es grande.

Tampoco se encontraron diferencias al comparar las concentraciones de GSH en T2 prefiltro con las de T2 posfiltro. En el grupo de heparina: $0.109 \mu\text{mol/ml} \pm 0.055$ en T2 prefiltro vs $0.105 \mu\text{mol/ml} \pm 0.056$ en T2 postfiltro, $t_{(8)} = 0.574$, $p = .582$. En el grupo de citrato: $0.151 \mu\text{mol/ml} \pm 0.044$ en T2 prefiltro vs $0.150 \mu\text{mol/ml} \pm 0.038$ en T2 postfiltro, $t_{(7)} = 0.168$, $p = .872$.

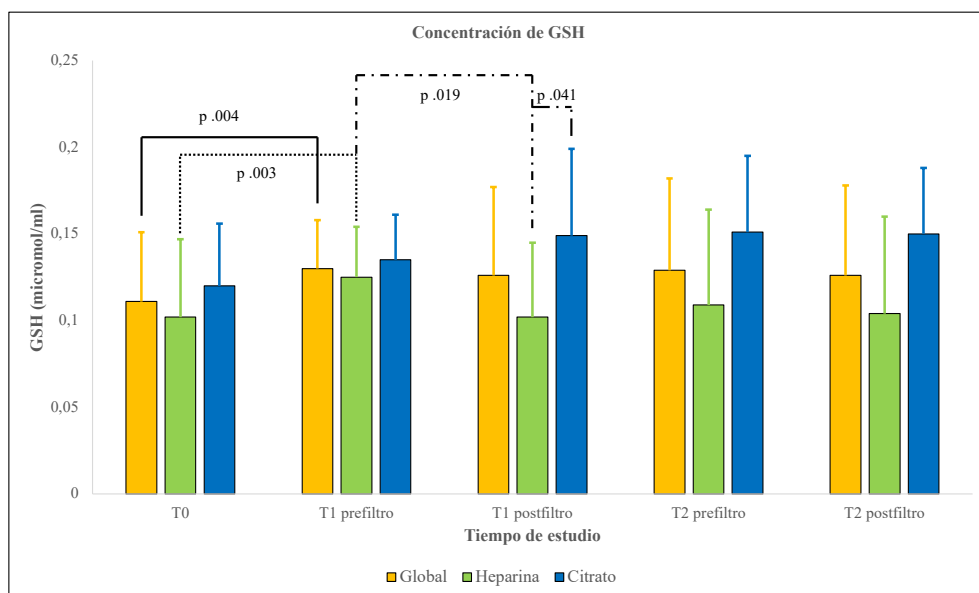


Figura 14. Concentración de GSH global y según modalidad de anticoagulación.

GSH se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

4.4.1.4. Análisis de la evolución del GSH según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. Debido al bajo número de pacientes con LRA de grado 1 en la escala KDIGO, se realizaron las comparaciones entre el grupo KDIGO 3 y un grupo KDIGO <3 formado por pacientes de los grupos KDIGO 1 y KDIGO 2.

Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes para analizar las diferencias de la concentración de GSH entre los grados de LRA en los tiempos de estudio. En la tabla 18 se muestran los resultados para la diferencia de medias (KDIGO <3 vs KDIGO 3) en los diferentes tiempos. No se encontraron diferencias entre los grupos en ninguno de los tiempos de estudio.

Tabla 18. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de GSH en los tiempos de estudio.

Tiempo	KDIGO		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II	I	II				Límite inferior	Límite superior
T0	<3	3	7	13	0.005	0.019	.806	-0.036	0.046
T1 pre	<3	3	7	13	0.002	0.013	.893	-0.026	0.030
T1 post	<3	3	7	13	-0.008	0.025	.745	-0.060	0.044
T2 pre	<3	3	7	10	0.012	0.027	.653	-0.045	0.070
T2 post	<3	3	7	10	0.007	0.027	.077	-0.050	0.063

GSH en $\mu\text{mol/ml}$. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para muestras independientes.

Tabla 19. Variación de la concentración de GSH según el grado de LRA.

KDIGO	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
<3	T0	T1 pre	7	-0.017	0.019	.057	-0.035	0.001
	T0	T1 post	7	-0.001	0.047	.744	-0.049	0.037
	T1 pre	T1 post	7	0.011	0.035	.439	-0.021	0.043
	T0	T2 pre	7	-0.022	0.068	.425	-0.085	0.041
	T0	T2 post	7	-0.016	0.052	.454	-0.063	0.032
	T2 pre	T2 post	7	0.006	0.019	.414	-0.011	0.023
3	T0	T1 pre	13	-0.020	0.029	.029*	-0.037	-0.002
	T0	T1 post	13	-0.019	0.035	.075	-0.040	0.002
	T1 pre	T1 post	13	0.001	0.032	.914	-0.018	0.020
	T0	T2 pre	10	-0.021	0.068	.348	-0.070	0.027
	T0	T2 post	10	-0.021	0.068	.362	-0.069	0.028
	T2 pre	T2 post	10	0.001	0.022	.942	-0.016	0.017

GSH en $\mu\text{mol/ml}$. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para datos relacionados. *:

Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 20. GSH en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.

								Intervalo de confianza al	
								95% para la diferencia	
Tiempo	Grupo		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Límite inferior	Límite superior
			I	II					
T0	1	2	4	6	0.004	0.030	.909	-0.067	0.074
	1	3	4	3	-0.024	0.029	.450	-0.098	0.051
	1	4	4	7	-0.013	0.028	.653	-0.076	0.050
	2	3	6	3	-0.027	0.028	.365	-0.094	0.039
	2	4	6	7	-0.017	0.024	.517	-0.071	0.038
	3	4	3	7	0.011	0.026	.689	-0.049	0.071
T1 pre	1	2	4	6	0.003	0.020	.896	-0.044	0.049
	1	3	4	3	-0.011	0.020	.596	-0.062	0.038
	1	4	4	7	-0.008	0.018	.677	-0.049	0.034
	2	3	6	3	-0.013	0.021	.529	-0.064	0.036
	2	4	6	7	-0.011	0.017	.551	-0.049	0.027
	3	4	3	7	0.003	0.019	.865	-0.041	0.048
T1 post	1	2	4	6	0.006	0.029	.850	-0.062	0.073
	1	3	4	3	-0.034	0.034	.186	-0.121	0.054
	1	4	4	7	-0.047	0.025	.099	-0.104	0.011
	2	3	6	3	-0.039	0.045	.377	-0.138	0.059
	2	4	6	7	-0.052	0.029	.094	-0.115	0.010
	3	4	3	7	-0.013	0.037	.729	-0.098	0.071
T2 pre	1	2	4	6	0.042	0.036	.282	-0.044	0.128
	1	3	4	3	-0.008	0.043	.867	-0.172	0.156
	1	4	4	5	-0.024	0.017	.197	-0.065	0.016
	2	3	5	3	-0.050	0.051	.361	-0.175	0.074
	2	4	5	5	-0.067	0.033	.076	-0.142	0.009
	3	4	3	5	-0.016	0.044	.739	-0.181	0.148
T2 post	1	2	4	6	0.029	0.038	.470	-0.061	0.120
	1	3	4	3	-0.021	0.031	.568	-0.148	0.106
	1	4	4	5	-0.034	0.017	.087	-0.074	0.006
	2	3	5	3	-0.050	0.050	.355	-0.172	0.072
	2	4	5	5	-0.063	0.036	.122	-0.147	0.021
	3	4	3	5	-0.013	0.030	.674	-0.086	0.059

GSH en $\mu\text{mol/ml}$. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para datos independientes.
 Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3.

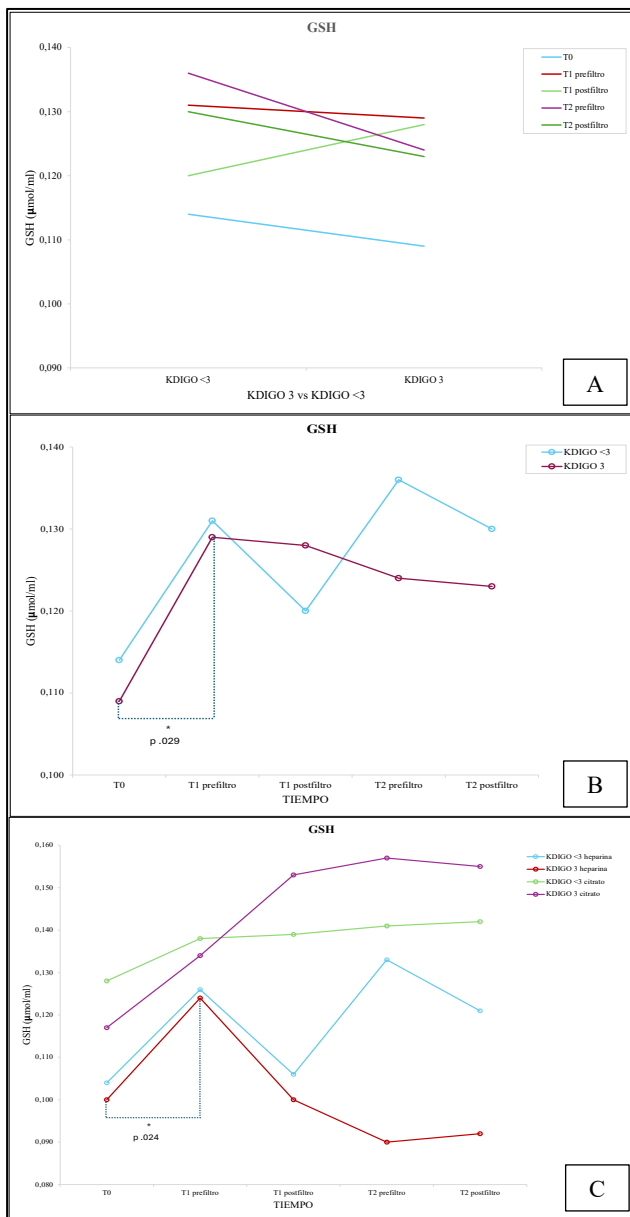


Figura 15. Análisis de la concentración de GSH según el grado de LRA.

GSH en $\mu\text{mol/ml}$ (media). A.- Comparación de la concetración de GSH en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA. B.- Evolución de la concentración de GSH según el grado de LRA. C.- Evolución de la concentración de GSH según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. *: Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 21. Variación del GSH según el grado de LRA y anticoagulación.

Grupo	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
1	T0	T1 pre	4	-0.022	0.022	.136	-0.057	0.013
	T0	T1 post	4	-0.002	0.041	.933	-0.067	0.063
	T1 pre	T1 post	4	0.020	0.025	.201	-0.019	0.060
	T0	T2 pre	4	-0.029	0.072	.484	-0.014	0.086
	T0	T2 post	4	-0.017	0.058	.600	-0.011	0.075
	T2 pre	T2 post	4	0.012	0.016	.236	-0.014	0.037
2	T0	T1 pre	6	-0.023	0.018	.024*	-0.042	-0.005
	T0	T1 post	6	0.000	0.013	.966	-0.014	0.014
	T1 pre	T1 post	6	0.023	0.027	.084	-0.005	0.051
	T0	T2 pre	5	0.007	0.078	.856	-0.091	0.104
	T0	T2 post	5	0.006	0.082	.362	-0.069	0.028
	T2 pre	T2 post	5	0.001	0.029	.930	-0.038	0.035
3	T0	T1 pre	3	-0.010	0.015	.376	-0.047	0.028
	T0	T1 post	3	-0.012	0.063	.779	-0.167	0.144
	T1 pre	T1 post	3	-0.002	0.048	.954	-0.120	0.117
	T0	T2 pre	3	-0.013	0.076	.796	-0.203	0.177
	T0	T2 post	3	-0.014	0.055	.701	-0.150	0.122
	T2 pre	T2 post	3	-0.001	0.024	.950	-0.060	0.058
4	T0	T1 pre	7	-0.017	0.037	.269	-0.052	0.017
	T0	T1 post	7	-0.036	0.040	.059	-0.073	0.002
	T1 pre	T1 post	7	-0.018	0.022	.073	-0.039	0.002
	T0	T2 pre	5	-0.049	0.046	.078	-0.107	0.008
	T0	T2 post	5	-0.047	0.045	.081	-0.103	0.009
	T2 pre	T2 post	5	0.002	0.017	.773	-0.018	0.023

GSH en $\mu\text{mol/ml}$. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para muestras relacionadas. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. *: Significación estadística al nivel indicado.

En el análisis de la variación de los niveles de GSH a lo largo del estudio según el grado de disfunción renal por la escala KDIGO (tabla 19) mediante la prueba de *t* de Student para datos relacionados encontramos diferencias significativas para el grupo KDIGO 3 entre la concentración de GSH en T0 y en T1 prefiltro con un tamaño del efecto moderado ($0.109 \mu\text{mol/ml} \pm 0.044$ vs 0.129

$\mu\text{mol/ml} \pm 0.030$ [IC 95% para la diferencia $-0.037 - -0.002$]; $p = .029$; $d = -0.690$, [IC 95% para el tamaño del efecto $-1.286 - -0.070$]).

En la tabla 20 se muestran los resultados del análisis de las diferencias en la concentración de GSH en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA por la escala KDIGO y modalidad de anticoagulación. Se dividieron a los pacientes en cuatro grupos (grupo 1: anticoagulación con heparina KDIGO <3; grupo 2: anticoagulación con heparina KDIGO 3; grupo 3: anticoagulación con citrato KDIGO <3; grupo 4: anticoagulación con citrato KDIGO 3). Para el análisis se empleó la prueba de t de Student para muestras independientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes tiempos de estudio para los diferentes grupos de LRA por modalidad de anticoagulación.

En el análisis por grupo de modalidad de anticoagulación por grado de LRA (tabla 21) mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO 3 entre la concentración de GSH en T0 y en T1 prefiltro con un tamaño del efecto pequeño (diferencia de medias $-0.023 \mu\text{mol/ml} \pm 0.018$ [IC 95% para la diferencia $-0.042 - -0.005$]; $p = .029$; $d = 0.018$, [IC 95% para el tamaño del efecto $-0.783 - 0.818$]).

4.4.2. Análisis del GSSG

4.4.2.1. Grupo control vs grupo de enfermos en T0. Al comparar los valores de GSSG del grupo de enfermos en el momento de inclusión en el estudio con los valores del grupo control mediante la prueba U de Mann-Whitney no encontramos diferencias en, aunque la concentración de GSSG en el grupo control (0.489 nmol/ml [$0.291 - 0.902$]) resultó mayor que en el grupo de enfermos en T0 (0.290 nmol/ml [$0.200 - 0.492$]) $U = 44$, $p = .089$.

Tabla 22. GSSG del grupo de estudio (T0) y del grupo control.

Grupo	N	Mediana	P25 – P75	U de Mann-Whitney	P
Control	8	0.489	0.291 – 0.902	44	.089
Enfermos	19	0.290	0.200 – 0.492		

GSSG nmol/ml, se muestra como mediana (percentil 25 y 75). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.4.2.2. Análisis de la evolución del GSSG en el grupo de enfermos.

Mediante la prueba de W de Wilcoxon se compararon los valores de GSSG obtenidos en los diferentes momentos del estudio. En la tabla 23 se muestran los resultados para las diferentes comparaciones por pares. Los pares de comparaciones corresponden a la comparación uno a uno entre los diferentes momentos de toma de muestras. No se encontraron diferencias en los niveles de GSSG entre los diferentes pares de comparaciones.

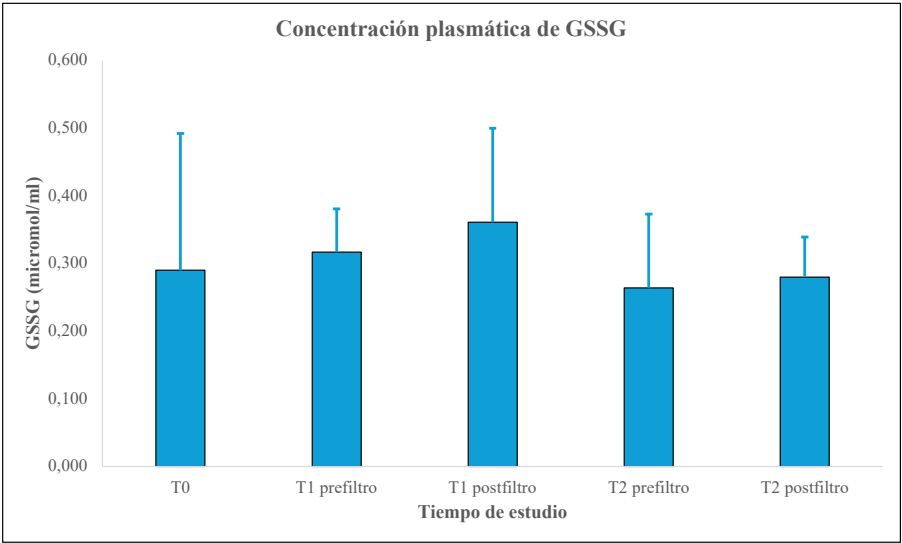


Figura 16. Concentración de GSSG del grupo de pacientes en los tiempos del estudio. GSSG en nmol/ml. Los gráficos muestran valores promedio y la desviación estándar.

4.4.2.3. Análisis de la evolución del GSSG según la modalidad de anticoagulación.

4.4.2.3.1. Concentración de GSSG al inicio del estudio (T0). Los valores de GSSG en T0 en el grupo de heparina fueron menores (0.289 nmol/ml [0.184 – 0.410]) que en el grupo de citrato (0.290 nmol/ml [0.192 – 0.592]). En la prueba de Mann-Whitney no se encontraron diferencias, $U = 45$, $p = 1.000$.

Tabla 23. Variación de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio.

Par	N	Tiempo 1	Tiempo 2	W	p
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)		
T0 - T1 prefiltro	19	0.290 (0.200 – 0.492)	0.317 (0.213 – 0.381)	-0.241	.809
T0 - T1 postfiltro	19	0.290 (0.200 – 0.492)	0.361 (0.222 – 0.500)	-0.980	.327
T1 prefiltro - T1 postfiltro	19	0.317 (0.213 – 0.381)	0.361 (0.222 – 0.500)	-0.936	.349
T0 - T2 prefiltro	16	0.290 (0.200 – 0.492)	0.264 (0.195 – 0.373)	-0.414	.679
T0 - T2 postfiltro	16	0.290 (0.200 – 0.492)	0.280 (0.196 – 0.339)	-0.672	.501
T2 prefiltro - T2 posfiltro	16	0.264 (0.195 – 0.373)	0.280 (0.196 – 0.339)	-0.259	.796

GSSG en nmol/ml, se muestra como mediana (P25-P75). Comparación mediante la prueba de Wilcoxon. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.4.2.3.2. Concentración de GSSG prefiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). La concentración plasmática prefiltro de GSSG en T1 fue mayor en el grupo de heparina (0.370 nmol/ml [0.191 – 0.407]) que en el grupo de citrato (0.247 nmol/ml [RIC 0.215 – 0.338]), sin diferencias en la prueba de Mann-Whitney, ($U = 32$, $p = .315$).

Mediante la prueba de t Wilcoxon se analizó la variación de los niveles de GSSG prefiltro en T1 en cada grupo (anticoagulación con heparina y anticoagulación con citrato) respecto al valor en T0.

En el grupo de heparina la concentración de GSSG se incrementó respecto al valor en T0, pero no significativo estadísticamente (0.289 nmol/ml [0.184 – 0.410] en T0 vs 0.370 nmol/ml [0.191 – 0.407] en T1 prefiltro, $W = -0.968$, $p =$

.333). En el grupo de citrato se evidenció un descenso no significativo del GSSG (0.290 nmol/ml [0.192 – 0.592] en T0 vs 0.247 nmol/ml [0.215 – 0.338] en T1 prefiltrado, W= -0.889, p = .374).

Tabla 24. Análisis comparativo de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.

Grupo	N	Mediana	P25-P75	U Mann-Whitney	p
T0					
Heparina	10	0.289	0.184 – 0.410	45	1.000
Citrato	9	0.290	0.192 – 0.592		
T1 prefiltro					
Heparina	10	0.370	0.191 – 0.407	32	.315
Citrato	9	0.247	0.215 – 0.338		
T1 postfiltro					
Heparina	9	0.370	0.176 – 0.543	40	.720
Citrato	10	0.335	0.240 – 0.388		
T2 prefiltro					
Heparina	8	0.349	0.223 – 0.676	16	.105
Citrato	8	0.211	0.170 – 0.270		
T2 postfiltro ⁽¹⁾					
Heparina	8	0.335	0.206 – 0.535	18	.161
Citrato	8	0.271	0.181 – 0.282		

GSSG nmol/ml, se muestra como mediana (P25-P75). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75. ⁽¹⁾: Variable normal, se muestra como mediana (RIC) por congruencia con el resto de valores de la tabla.

4.4.2.3.3.- Análisis de los niveles de GSSG postfiltrado a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). No encontramos diferencias para la concentración plasmática postfiltrado de GSSG en T1 en la prueba de Mann-Whitney, aunque los valores fueron mayores en el grupo de heparina (0.370 nmol/ml [0.176 – 0.543]) que en el grupo de citrato (0.335 nmol/ml [0.240 – 0.388]), U= 40, p = .720.

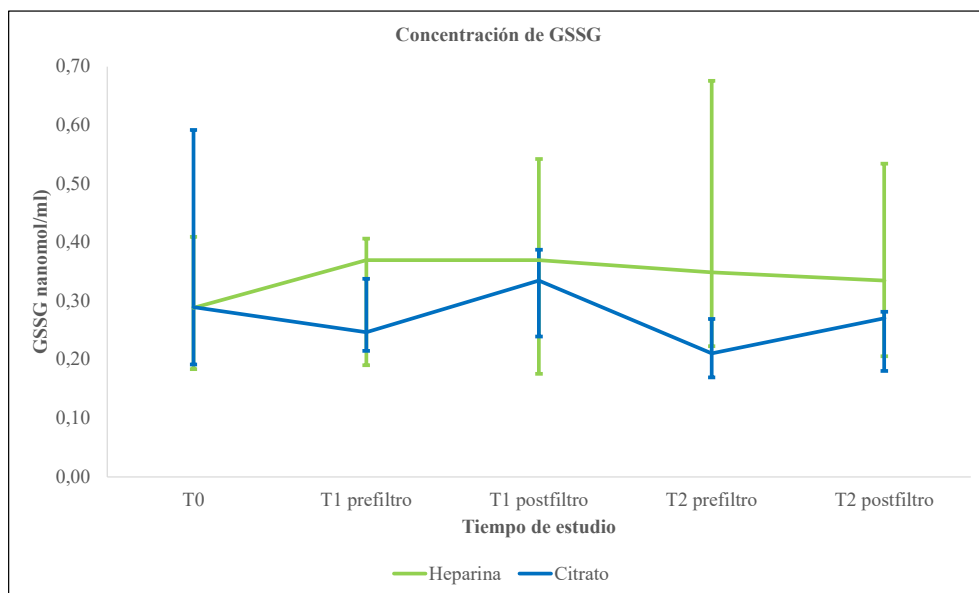


Figura 17. Concentración de GSSG a lo largo del estudio en ambos grupos.

GSSG en nmol/ml. Los gráficos muestran valores de la mediana y percentiles 25 y 75.

Se analizó, mediante la prueba de Wilcoxon, la variación de la concentración de GSSG en T1 postfiltro para los dos grupos de anticoagulación respecto al valor inicial (T0) y al valor de T1 prefiltro. No se encontraron diferencias en ambos grupos para la comparación del valor de T1 postfiltro con el valor de T0 (tabla 25). En el grupo de heparina: 0.289 nmol/ml (0.184 – 0.410) en T0 vs 0.370 nmol/ml (0.176 – 0.543) en T1 postfiltro, $W = -1.718$, $p = .086$. En el grupo de citrato: 0.290 nmol/ml (0.192 – 0.592) en T0 vs 0.335 nmol/ml (0.240 – 0.388) en T1 postfiltro, $W = -0.296$, $p = .767$.

En la comparación mediante la prueba de Wilcoxon de las concentraciones de GSSG en T1 postfiltro con las concentraciones de GSSG prefiltro en T1 tampoco se encontraron diferencias para ninguno de los dos grupos. En el de heparina, con 0.370 nmol/ml (0.191 – 0.407) en T1 prefiltro vs 0.370 nmol/ml (0.176 – 0.543) en T1 postfiltro, $W = -0.415$, $p = .678$. En el grupo de citrato, 0.247 nmol/ml (0.215 – 0.338) en T1 prefiltro vs 0.335 nmol/ml (0.240 – 0.388) en T1 postfiltro, $W = -0.652$, $p = .515$ (tabla 25).

Tabla 25. Variación de la concentración de GSSG durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	W Wilcoxon	p
		T0	T1 prefiltro		
Heparina	10	0.289 (0.184 – 0.410)	0.370 (0.191 – 0.407)	-0.968	.333
Citrato	9	0.290 (0.192 – 0.592)	0.247 (0.215 – 0.338)	-0.889	.374
		T0	T1 postfiltro		
Heparina	10	0.289 (0.184 – 0.410)	0.370 (0.176 – 0.543)	-1.718	.086
Citrato	9	0.290 (0.192 – 0.592)	0.335 (0.240 – 0.388)	-0.296	.767
		T1 prefiltro	T1 postfiltro		
Heparina	10	0.370 (0.191 – 0.407)	0.370 (0.176 – 0.543)	-0.415	.678
Citrato	9	0.247 (0.215 – 0.338)	0.335 (0.240 – 0.388)	-0.652	.515
		T0	T2 prefiltro		
Heparina	10	0.289 (0.184 - 0.410)	0.349 (0.223 - 0.676)	-0.560	.575
Citrato	9	0.290 (0.192 - 0.592)	0.211 (0.170 - 0.270)	-0.980	.327
		T0	T2 postfiltro		
Heparina	8	0.289 (0.184 – 0.410)	0.335 (0.206 – 0.535)	-0.140	.889
Citrato	8	0.290 (0.192 – 0.592)	0.271 (0.181 – 0.282)	-1.120	.263
		T2 prefiltro	T2 postfiltro		
Heparina	8	0.349 (0.223 – 0.676)	0.335 (0.206 – 0.535)	-0.420	.674
Citrato	8	0.211 (0.170 – 0.270)	0.271 (0.181 – 0.282)	-0.840	.401

GSSG en nmol/ml, se muestra como mediana (P25-P75). Comparación mediante la prueba de Wilcoxon. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.4.2.3.4. Análisis de los niveles de GSSG prefiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). La concentración de GSSG prefiltro en T2 fue mayor en el grupo de heparina (0.349 nmol/ml [0.223 – 0.676]) que en el grupo de citrato (0.211 nmol/ml [0.170 – 0.270]), aunque sin diferencias en la prueba de U de Mann-Whitney (U= 16, p = .105).

Mediante la prueba de Wilcoxon se analizó la variación de la concentración de GSSG prefiltro en T2 respecto al valor inicial para ambos grupos de anticoagulación. En el grupo de anticoagulación con heparina la concentración de GSSG se incrementó respecto a T0, aunque de manera no significativa (0.289 nmol/ml [0.184 – 0.410] en T0 vs 0.349 nmol/ml [0.223 – 0.676] en T1 prefiltro,

W= -0.560, p = .575). En el grupo de anticoagulación con citrato la concentración de GSSG disminuyó respecto a T0, si bien tampoco resultó significativa (0.290 nmol/ml [0.192 – 0.592] en T0 vs 0.211 nmol/ml [0.170 – 0.270] en T2 prefiltro, W= -0.980, p = .327).

4.4.2.3.5. Análisis de los niveles de GSSG postfiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). La concentración plasmática de GSSG en este punto del estudio fue mayor en el grupo de heparina (0.410 nmol/ml $\pm$ 0.269) que en el grupo de citrato (0.238 nmol/ml $\pm$ 0.067), aunque no significativo en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(14)} = 1.756$, p .118) (tabla 24).

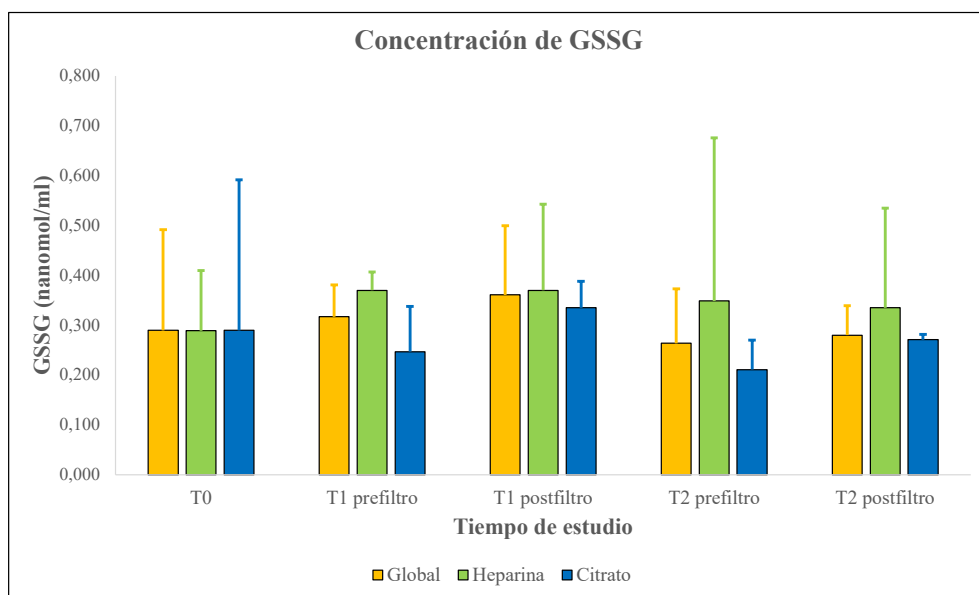


Figura 18. Concentración de GSSG global y según modalidad de anticoagulación. GSSG en nmol/ml. Los gráficos muestran valores de la mediana y percentil 75.

En el análisis comparativo de las concentraciones en T2 postfiltro con las basales en T0 no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de heparina la concentración de GSSG fue de 0.289 nmol/ml (0.184 – 0.410) en T0 vs 0.335 nmol/ml (0.206 - 0.535) en T2 postfiltro, W= -0.140, p = .889. En

el grupo de citrato fue de 0.290 nmol/ml (0.192 – 0.592) en T0 vs 0.271 nmol/ml (0.181 – 0.282) en T2 postfiltro, W= -1.120, p = .263.

No se encontraron diferencias para la variación de las concentraciones GSSG pre y postfiltro en T2 entre los grupos de anticoagulación. En el grupo de heparina: 0.349 nmol/ml (0.223 – 0.676) en T2 prefiltro vs 0.335 nmol/ml (0.206 – 0.535) en T2 postfiltro, W= -0.420, p = .674. En el grupo de citrato: 0.211 nmol/ml (0.170 – 0.270) en T2 prefiltro vs 0.271 nmol/ml (0.181 – 0.282) en T2 postfiltro, W= -0.840, p = .401.

4.4.2.4. Análisis de la evolución del GSSG según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para analizar las diferencias de la concentración de GSSG entre los grados de LRA (KDIGO <3 vs KDIGO 3) en los tiempos de estudio. No se encontraron diferencias entre los grupos en ninguno de los tiempos de estudio (tabla 26).

Tabla 26. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de GSSG en los tiempos de estudio.

Tiempo	KDIGO <3	N	KDIGO 3	N	U	P
	Mediana (Rango)		Mediana (Rango)			
T0	0.492 (1.459)	7	0.255 (2.123)	12	21.000	.076
T1 pre	0.242 (2.277)	7	0.319 (0.409)	12	38.000	.735
T1 post	0.299 (1.279)	6	0.362 (3.312)	13	30.000	.430
T2 pre	0.277 (0.689)	7	0.250 (0.238)	9	28.000	.711
T2 post	0.306 (0.860)	7	0.261 (0.367)	9	25.500	.525

GSSG en nmol/ml, se muestra como mediana (rango). Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney. N: Número de pacientes. U: Estadístico de Mann-Whitney. P: Significación.

En el análisis de la variación de los niveles de GSSG mediante la prueba de Wilcoxon según el grado de disfunción renal (KDIGO <3 y KDIGO 3) no encontramos diferencias estadísticamente significativas (tabla 27).

Tabla 27. Variación de la concentración de GSSG según el grado de LRA.

KDIGO	Tiempo		N	Tiempo I	Tiempo II	Z	p
	I	II		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)		
<3	T0	T1 pre	7	0.492 (1.459)	0.242 (2.277)	-0.845	.398
	T0	T1 post	6	0.492 (1.459)	0.299 (1.279)	-0.314	.753
	T1 pre	T1 post	6	0.242 (2.277)	0.299 (1.279)	-0.314	.753
	T0	T2 pre	7	0.492 (1.459)	0.277 (0.689)	-1.183	.237
	T0	T2 post	7	0.492 (1.459)	0.306 (0.860)	-1.1521	.128
	T2 pre	T2 post	7	0.277 (0.689)	0.306 (0.860)	<0.001	1.000
3	T0	T1 pre	12	0.255 (2.123)	0.319 (0.409)	-1.883	.060
	T0	T1 post	12	0.255 (2.123)	0.362 (3.312)	-1.883	.060
	T1 pre	T1 post	12	0.319 (0.409)	0.362 (3.312)	-1.334	.182
	T0	T2 pre	9	0.255 (2.123)	0.250 (0.238)	-1.599	.110
	T0	T2 post	9	0.255 (2.123)	0.261 (0.367)	-1.244	.214
	T2 pre	T2 post	9	0.250 (0.238)	0.261 (0.367)	-0.296	.767

GSSG en nmol/ml, se muestra como mediana (rango). Comparación mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. N: Número de pacientes. Z: Estadístico de Wilcoxon. p: Significación.

En la tabla 28 se muestran los resultados del análisis de las diferencias en la concentración de GSSG en los diferentes tiempos del estudio según el grado de disfunción renal por la escala KDIGO y modalidad de anticoagulación. Para el análisis se empleó la prueba U de Mann-Whitney y cuatro grupos según el grado de LRA considerando la modalidad de anticoagulación (grupo 1: heparina KDIGO<3; grupo 2: heparina KDIGO 3; grupo 3: citrato KDIGO <3; grupo 4: citrato KDIGO 3).

No encontramos diferencias en la concentración de GSSG en los diferentes tiempos de estudio para los grupos de LRA por modalidad de anticoagulación.

Tabla 28. GSSG en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.

Tiempo	Grupo		Mediana I (Rango)	N	Mediana II (Rango)	N	U	p
	I	II						
T0	1	2	0.498 (1.459)	4	0.276 (0.175)	6	8.0	.394
	1	3	0.498 (1.459)	4	0.492 (0.394)	3	6.0	1.000
	1	4	0.498 (1.459)	4	0.229 (2.123)	6	8.0	.393
	2	3	0.276 (0.175)	6	0.492 (0.394)	3	2.0	.071
	2	4	0.276 (0.175)	6	0.229 (2.123)	6	15.0	.631
	3	4	0.492 (0.394)	3	0.229 (2.123)	6	3.0	.121
T1 pre	1	2	0.328 (2.277)	4	0.370 (0.260)	6	11.0	.831
	1	3	0.498 (1.459)	4	0.242 (0.142)	3	6.0	1.000
	1	4	0.498 (1.459)	4	0.251 (0.409)	6	12.0	1.000
	2	3	0.370 (0.260)	6	0.242 (0.142)	3	4.0	.197
	2	4	0.370 (0.260)	6	0.251 (0.409)	6	10.0	.200
	3	4	0.242 (0.142)	3	0.251 (0.409)	6	9.0	1.000
T1 post	1	2	0.190 (1.279)	3	0.435 (0.394)	6	7.0	.606
	1	3	0.190 (1.279)	3	0.331 (0.169)	3	3.0	.513
	1	4	0.190 (1.279)	3	0.339 (3.279)	7	6.0	.305
	2	3	0.435 (0.394)	6	0.331 (0.169)	3	5.0	.302
	2	4	0.435 (0.394)	6	0.339 (3.279)	7	14.0	.317
	3	4	0.331 (0.169)	3	0.339 (3.279)	7	9.0	.732
T2 pre	1	2	0.569 (0.599)	4	0.323 (0.184)	4	5.0	.386
	1	3	0.569 (0.599)	4	0.220 (0.179)	3	2.0	.157
	1	4	0.569 (0.599)	4	0.202 (0.238)	5	5.0	.221
	2	3	0.323 (0.184)	4	0.220 (0.179)	3	2.0	.157
	2	4	0.323 (0.184)	4	0.202 (0.238)	5	7.0	.462
	3	4	0.220 (0.179)	3	0.202 (0.238)	5	7.0	1.000
T2 post	1	2	0.433 (0.837)	4	0.287 (0.347)	4	6.0	.564
	1	3	0.433 (0.837)	4	0.280 (0.190)	3	2.0	.157
	1	4	0.433 (0.837)	4	0.261 (0.111)	5	5.0	.221
	2	3	0.287 (0.347)	4	0.280 (0.190)	3	4.0	.480
	2	4	0.287 (0.347)	4	0.261 (0.111)	5	7.0	.462
	3	4	0.280 (0.190)	3	0.261 (0.111)	5	6.5	.764

GSSG en nmol/ml. Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney. Grupo 1: Heparina KDIGO <3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. N: Número de pacientes. U: Estadístico de Mann-Whitney. p: Significación.

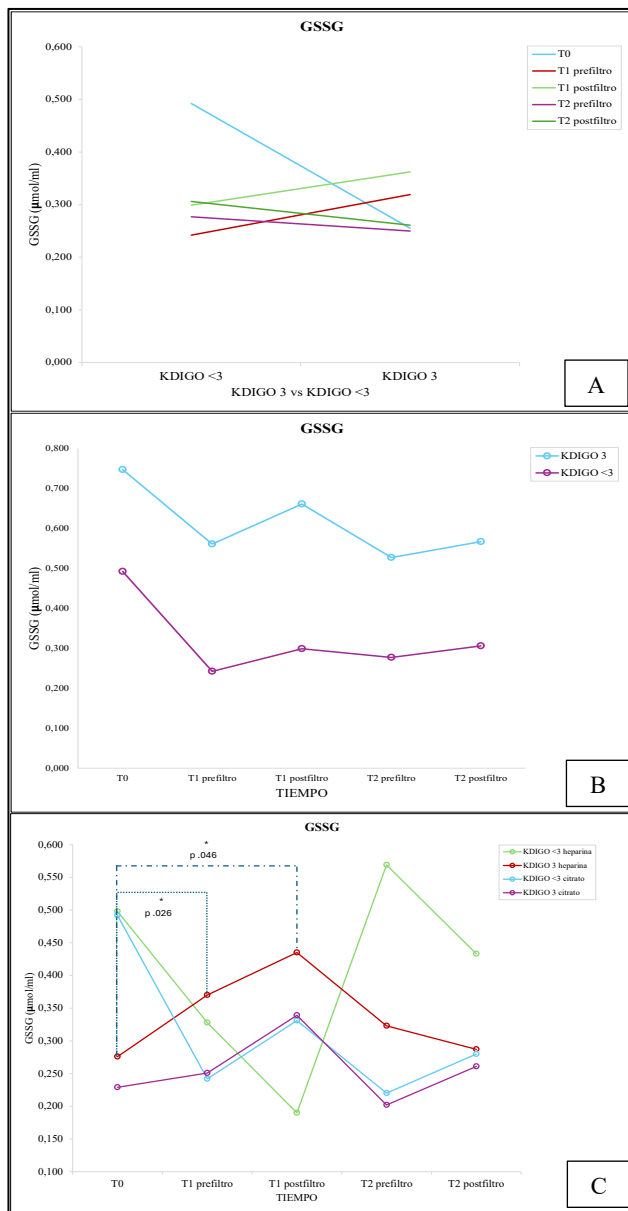


Figura 19. Análisis de la concentración de GSSG según el grado de LRA.

GSSG en nmol/ml (mediana). A.- Comparación de la concetración de GSSG en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA. B.- Evolución de la concentración de GSSG según el grado de LRA. C.- Evolución de la concentración de GSSG según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. *: Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 29. Evolución del GSSG según el grado de LRA y anticoagulación.

Grupo	Tiempo		N	Tiempo I	Tiempo II	Z	Sig.
	I	II		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)		
1	T0	T1 pre	4	0.498 (1.459)	0.328 (2.277)	0.000	1.000
	T0	T1 post	3	0.498 (1.459)	0.190 (1.279)	-0.535	.593
	T1 pre	T1 post	3	0.328 (2.277)	0.190 (1.279)	-1.604	.109
	T0	T2 pre	4	0.498 (1.459)	0.569 (0.599)	-0.365	.715
	T0	T2 post	4	0.498 (1.459)	0.433 (0.837)	-0.730	.465
	T2 pre	T2 post	4	0.569 (0.599)	0.433 (0.837)	-0.730	.465
2	T0	T1 pre	6	0.276 (0.175)	0.370 (0.260)	-1.992	.046*
	T0	T1 post	6	0.276 (0.175)	0.435 (0.394)	-2.201	.028*
	T1 pre	T1 post	6	0.370 (0.260)	0.435 (0.394)	-1.572	.116
	T0	T2 pre	4	0.276 (0.175)	0.323 (0.184)	-1.826	.068
	T0	T2 post	4	0.276 (0.175)	0.287 (0.347)	-1.461	.144
	T2 pre	T2 post	4	0.323 (0.184)	0.287 (0.347)	-0.365	.715
3	T0	T1 pre	3	0.492 (0.394)	0.242 (0.142)	-1.604	.109
	T0	T1 post	3	0.492 (0.394)	0.331 (0.169)	-1.069	.285
	T1 pre	T1 post	3	0.242 (0.142)	0.331 (0.169)	-1.069	.285
	T0	T2 pre	3	0.492 (0.394)	0.220 (0.179)	-1.604	.109
	T0	T2 post	3	0.492 (0.394)	0.280 (0.190)	-1.604	.109
	T2 pre	T2 post	3	0.220 (0.179)	0.280 (0.190)	-1.604	.109
4	T0	T1 pre	6	0.229 (2.123)	0.251 (0.409)	-0.734	.463
	T0	T1 post	6	0.229 (2.123)	0.339 (3.279)	-0.734	.463
	T1 pre	T1 post	6	0.251 (0.409)	0.339 (3.279)	-0.105	.917
	T0	T2 pre	5	0.229 (2.123)	0.202 (0.238)	-0.674	.500
	T0	T2 post	5	0.229 (2.123)	0.261 (0.111)	-0.674	.500
	T2 pre	T2 post	5	0.202 (0.238)	0.261 (0.111)	-0.135	.893

GSSG en nmol/ml. Comparación mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. N: Número de pacientes. Z: Estadístico de Wilcoxon. p: Significación. *: Significación estadística al nivel indicado.

En el análisis por grupo de modalidad de anticoagulación por grado de LRA (tabla 29) mediante la prueba de rangos de Wilcoxon encontramos diferencias significativas para el grupo de heparina KDIGO 3 entre los pares T0 - T1 prefiltro, donde la concentración de GSSG en T0 (mediana = 0.276 nmol/ml;

rango = 0.175 nmol/ml) fue menor que en la medición en T1 prefiltro (mediana = 0.370 nmol/ml; rango = 0.260 nmol/ml), $Z = -1.992$, $p = .046$, con un tamaño del efecto grande (g Hedges = -0.931, [IC 95% para el tamaño del efecto -1.782 – 0.030]). También encontramos diferencias en el mismo grupo de heparina KDIGO 3 en el par T0 - T1, donde la concentración de GSSG en T1 postfiltro fue mayor (mediana = 0.435 nmol/ml; rango = 0.394 nmol/ml) comparada con la medición en T0 (mediana = 0.276 nmol/ml; rango = 0.175 nmol/ml), $Z = -2.201$, $p = .028$, con un tamaño del efecto grande (g Hedges = -1.077, [IC 95% -1.986 – 0.118]). Para el resto de grupos no se encontraron diferencias.

4.4.3. Análisis del cociente GSSG/GSH

4.4.3.1. Grupo control vs grupo de enfermos en T0. El cociente GSSG/GSH del grupo control (1.919 [1.188 – 3.066]) fue menor que en el grupo de enfermos en T0 (2.334 [1.973 – 4.129]), aunque no significativo en la prueba U de Mann-Whitney ($U = 51$, $p = .243$).

Tabla 30. Cociente GSSG/GSH del grupo de estudio (T0) y del grupo control.

Grupo	N	Mediana	P25-P75	U de Mann-Whitney	P
Control	8	1.919	1.188 – 3.066	51	.243
Enfermos	19	2.334	1.973 – 4.129		

Los datos se muestran como mediana (P25-P75) por 1000. Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.4.3.2. Análisis de la evolución del cociente GSSG/GSH en el grupo de enfermos.

Mediante la prueba de W de Wilcoxon se compararon los cocientes GSSG/GSH de los diferentes momentos del estudio. En la tabla 31 se muestran los

resultados para los diferentes pares de comparación uno a uno entre los diferentes momentos de toma de muestras.

Se encontraron diferencias significativas para las diferencias de los cocientes GSSG/GSH entre T0 y T2 prefiltro ($W = -2.354$, $p = .019$). El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue intermedio ($d = 0.719$ [IC 95% 0.118 – 1.300]). Para el resto de los pares evaluados no se encontraron diferencias.

Tabla 31. Variación del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio.

Par	N	Tiempo 1	Tiempo 2	W	p	d Cohen
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)			
T0 - T1 prefiltro	18	2.334 (1.973 – 4.129)	2.226 (1.619 – 3.842)	-1.415	.157	-
T0 - T1 postfiltro	18	2.334 (1.973 – 4.129)	2.825 (2.174 – 4.791)	-1.372	.170	-
T1 prefiltro - T1 postfiltro	18	2.226 (1.619 – 3.842)	2.825 (2.174 – 4.791)	-0.936	.349	-
T0 - T2 prefiltro	15	2.334 (1.973 – 4.129)	1.632 (1.235 – 3.094)	-2.354	.019	0.719
T0 - T2 postfiltro	15	2.334 (1.973 – 4.129)	1.663 (1.221 – 2.974)	-1.647	.100	-
T2 prefiltro - T2 posfiltro	14	1.632 (1.235 – 3.094)	1.663 (1.221 – 2.974)	-.659	.510	-

El cociente GSSG/GSH se muestra como mediana (P25-P75) por 1000. Comparación mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es intermedio. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.4.3.3. Análisis de la evolución del cociente GSSG/GSH según la modalidad de anticoagulación

4.4.3.3.1. Cociente GSSG/GSH al inicio del estudio (T0). El cociente GSSG/GSH en T0 en el grupo de heparina fue menor (2.288 [1.965 – 3.909]) que en el grupo de citrato (2.379 [1.834 – 4.855]). En la prueba de Mann-Whitney no se encontraron diferencias, $U = 37$, $p = .796$ (tabla 32).

4.4.3.3.2. Cociente GSSG/GSH prefiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). El cociente GSSG/GSH prefiltro en T1 fue mayor en el grupo de heparina

(2.514 [1.941 – 3.973]) que en el grupo de citrato (2.056 [1.531 – 3.043]), sin diferencias en la prueba de Mann-Whitney, $U = 31$, $p = .253$.

Tabla 32. Análisis comparativo del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.

Grupo	N	Mediana	P25-P75	U Mann-Whitney	p	g Hedges
T0						
Heparina	9	2.288	1.965 – 3.909	37	.796	–
Citrato	9	2.379	1.834 – 4.855			
T1 prefiltro						
Heparina	10	2.514	1.941 – 3.973	31	.253	–
Citrato	9	2.056	1.531 – 3.043			
T1 postfiltro						
Heparina	9	3.988	2.359 – 8.000	31	.253	–
Citrato	10	2.474	1.302 – 4.282			
T2 prefiltro ⁽¹⁾						
Heparina	7	3.071	1.530 – 3.559	8	.021	1.562
Citrato	8	1.356	1.170 – 1.987			
T2 postfiltro ⁽¹⁾						
Heparina	9	2.878	1.434 – 4.168	11	.049	1.203
Citrato	8	1.459	1.189 – 2.292			

El cociente GSSG/GSH se muestra como mediana (P25-P75) por 1000. Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es grande. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75. RIC: rango intercuartil. ⁽¹⁾: Variable normal, se muestra como mediana (P25-P75) por congruencia con el resto de valores de la tabla.

Mediante la prueba de t Wilcoxon se analizó la variación del cociente GSSG/GSH prefiltro en T1 de cada grupo respecto al valor en T0. En el grupo de heparina no se encontraron diferencias para el cociente GSSG/GSH respecto al valor en T0 (2.288 [1.965 – 3.909] en T0 vs 2.514 [1.941 – 3.973] en T1 prefiltro, $W = -0.652$, $p = .515$). Por el contrario, en el grupo de citrato se evidenció un descenso significativo del cociente (2.379 [1.834 – 4.855] en T0 vs 2.056 [1.531 – 3.043] en T1 prefiltro, $W = -2.073$, $p = .038$) (tabla 33).

4.4.3.3.3.- Cociente GSSG/GSH postfiltro a los 60 minutos del inicio de la terapia de reemplazo renal (T1). No encontramos diferencias en la prueba de Mann-Whitney entre ambos grupos (3.988 [2.359 – 8.000] en el grupo de heparina vs 2.474 [1.302 – 4.282] en el grupo de citrato, $U= 31$, $p = .253$).

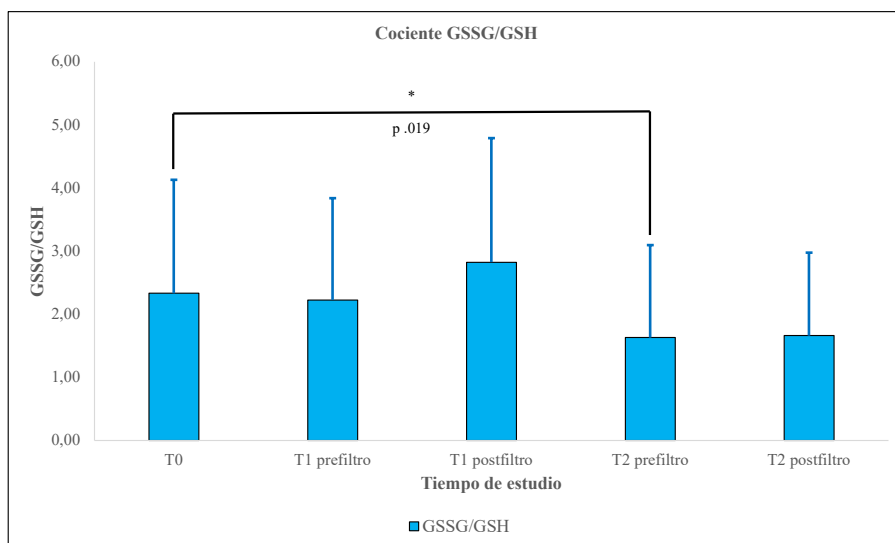


Figura 20. Cocientes GSSG/GSH del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.

GSSG/GSH se muestra como mediana y percentil 75 por 1000.

Mediante la prueba de Wilcoxon se analizó la variación del cociente GSSG/GSH en T1 postfiltro respecto al valor inicial (T0) y al valor de T1 prefiltro. En el grupo de heparina se evidenció una tendencia no significativa hacia el incremento (2.288 [1.965 – 3.909] en T0 vs 3.988 [2.359 – 8.000] en T1 postfiltro, $W= -1.836$, $p = .066$). En el grupo de citrato no se encontraron diferencias (2.379 [1.834 – 4.855] en T0 vs 2.474 [1.302 – 4.282] en T1 postfiltro, $W= -0.059$, $p = .953$).

No se objetivaron diferencias para el cambio de T1 posfiltro respecto a T1 prefiltro del cociente GSSG/GSH. En el grupo de heparina, 2.514 (1.941 - 3.973) en T1 prefiltro vs 3.988 (2.359 - 8.000) en T1 postfiltro, $W= -1.718$, $p = .086$. En

el grupo de citrato, 2.056 (1.531 – 3.043) en T1 prefiltró vs 2.474 (1.302 - 4.282) en T1 postfiltró, $W = -0.770$, $p = .441$.

Tabla 33. Variación del cociente GSSG/GSH durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	W Wilcoxon	p	g Hedges
		T0	T1 prefiltró			
Heparina	10	2.288 (1.965 – 3.909)	2.514 (1.941 – 3.973)	-0.652	.515	-
Citrato	9	2.379 (1.834 – 4.855)	2.056 (1.531 – 3.043)	-2.073	.038	-0.353
		T0	T1 postfiltró			
Heparina	9	2.288 (1.965 – 3.909)	3.988 (2.359 – 8.000)	-1.836	.066	–
Citrato	9	2.379 (1.834 – 4.855)	2.474 (1.302 – 4.282)	-.059	.953	–
		T1 prefiltró	T1 postfiltró			
Heparina	9	2.514 (1.941 – 3.973)	3.988 (2.359 – 8.000)	-1.718	.086	–
Citrato	9	2.056 (1.531 – 3.043)	2.474 (1.302 – 4.282)	-0.770	.441	–
		T0	T2 prefiltró			
Heparina	6	2.288 (1.965 – 3.909)	3.094 (1.632 – 4.028)	-1.153	.249	–
Citrato	8	2.379 (1.834 – 4.855)	1.356 (1.170 – 1.987)	-2.100	.036	0.768
		T0	T2 postfiltró			
Heparina	7	2.288 (1.965 - 3.909)	2.974 (1.572 – 4.718)	0.000	1.000	–
Citrato	8	2.379 (1.834 - 4.855)	1.459 (1.189 – 2.292)	-2.100	.036	0.696
		T2 prefiltró ⁽¹⁾	T2 postfiltró ⁽¹⁾			
Heparina	7	3.094 (1.632 – 4.028)	2.974 (1.572 – 4.718)	-0.105	.917	–
Citrato	8	1.356 (1.170 – 1.987)	1.459 (1.189 – 2.292)	-0.700	.484	–

GSSG en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como mediana (P25-P75). Comparación mediante la prueba de Wilcoxon y tamaño del efecto mediante g de Hedges. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es moderado. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75. ⁽¹⁾: Variable normal, se muestra como mediana (P25 – P75) por congruencia con el resto de valores de la tabla.

4.4.3.3.4. Cociente GSSG/GSH prefiltró a las 24 horas del inicio de la terapia de reemplazo renal (T2). Los valores fueron mayores en el grupo de heparina (3.069 ± 1.320) que en el grupo de citrato (1.495 ± 0.421). Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos mediante la prueba de t de Student para muestras independientes entre los cocientes GSSG/GSH prefiltró en T2. $t_{(13)} = 3.207$, $p =$

.007. El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = 1.660$ [IC 95% 0.442 – 2.832]).

Mediante la prueba de Wilcoxon se analizó la variación del cociente GSSG/GSH prefiltrro en T2 respecto al valor inicial para ambos grupos de anticoagulación. En el grupo de heparina el cociente GSSG/GSH no se encontraron diferencias respecto a T0 (2.288 [1.965 – 3.909] en T0 vs 3.094 [1.632 – 4.028] en T2 prefiltrro, $W = -1.153$, $p = .249$). En el grupo de anticoagulación con citrato cociente GSSG/GSH disminuyó respecto a T0, diferencia que resultó significativa (2.379 [1.834 - 4.855] en T0 vs 1.356 [1.170 – 1.987] en T2 prefiltrro, $W = -2.100$, $p = .036$). El tamaño del efecto evaluado mediante la g de Hedges fue moderado ($g = 0.768$ [IC 95% 0.018 – 1.480]).

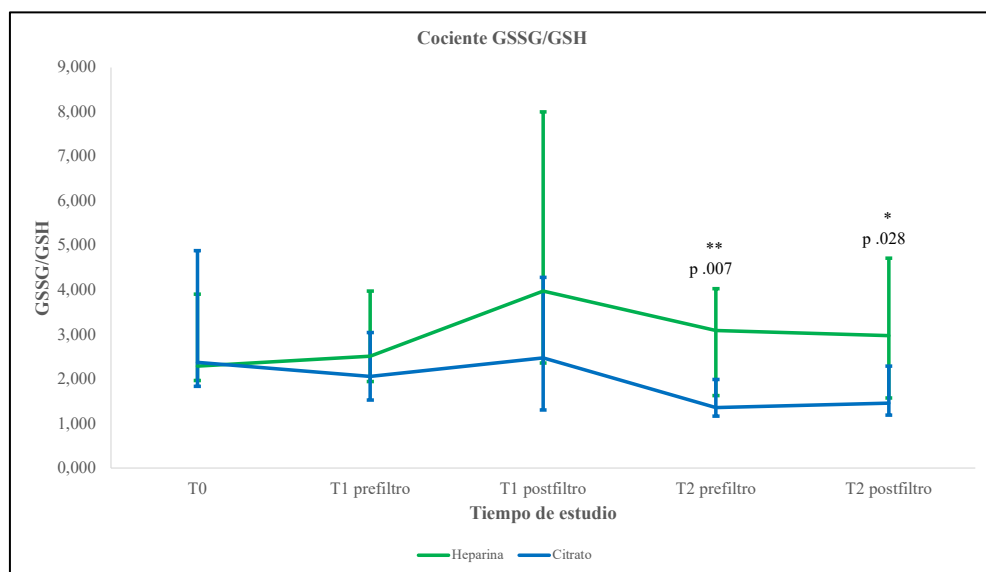


Figura 21. Cociente GSSG/GSH a lo largo del estudio en ambos grupos.

GSSG/GSH se muestra como mediana (percentiles 25 y 75). * y ** muestran la significación al nivel indicado.

4.4.3.3.5. Cociente GSSG/GSH postfiltrro a las 24 horas del inicio de la terapia de reemplazo renal (T2). El cociente GSSG/GSH en este punto del estudio fue mayor

en el grupo de heparina (3.125 ± 1.487) que en el grupo de citrato (1.677 ± 0.699). Estas diferencias resultaron significativas en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(13)} = 2.471$, $p = .028$). El tamaño del efecto evaluado mediante la d de Cohen fue grande ($d = 1.279$ [IC 95% 0.134 – 2.384]).

En el análisis comparativo de los cocientes en T2 postfiltro con las basales en T0 no se encontraron diferencias en el grupo de heparina (2.974 [1.572 – 4.718] en T2 postfiltro vs 2.288 [1.965 – 3.909] en T0, $W = 0.000$, $p = 1.000$). En el grupo de citrato, sin embargo, el cociente GSSG/GSH fue menor en T2 posfiltro (1.459 [1.189 – 2.292]) que en T0 (2.379 [1.834 – 4.855]). Esta diferencia resultó significativa en la prueba de Wilcoxon ($W = -2.100$, $p = .036$). El tamaño del efecto evaluado mediante la g de Hedges fue grande ($g = 0.696$ [IC 95% -0.034 – 1.390]).

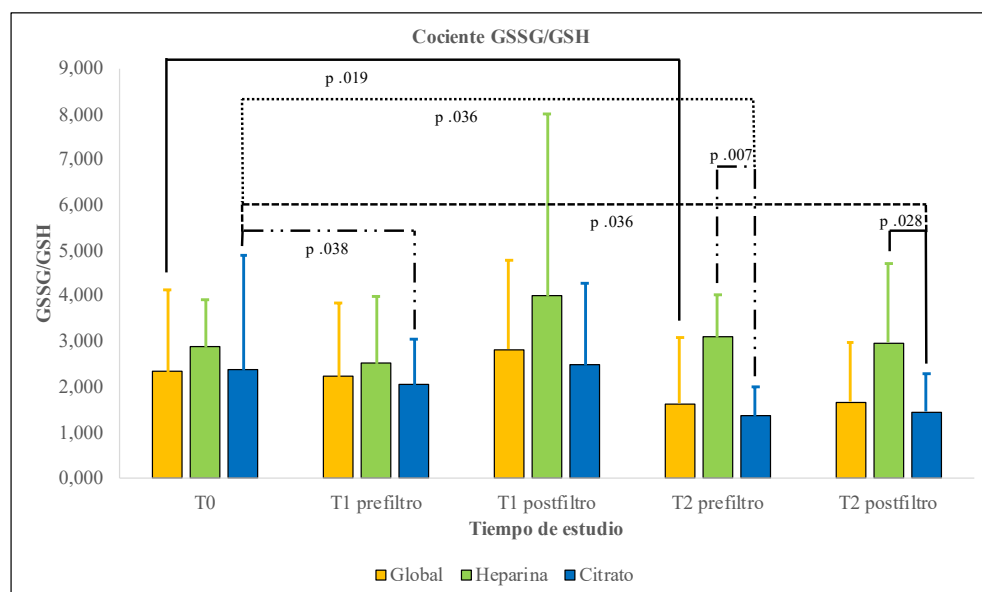


Figura 22. Cociente GSSG/GSH global y según modalidad de anticoagulación.

GSSG/GSH se muestra como mediana y percentil 75.

No se encontraron diferencias para la variación de los cocientes en T2 postfiltro respecto a T2 prefiltro. En el grupo de heparina: 2.738 ± 1.081 en T2 prefiltro vs 2.860 ± 1.436 en T2 postfiltro, $t_{(5)} = -0.652$, $p = .543$. En el grupo de

citrato: $1.495 \pm .421$ en T2 prefiltro vs 1.677 ± 0.699 en T2 postfiltro, $t_{(7)} = -0.878$, $p = .409$.

4.4.3.4. Análisis de la evolución del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. No se encontraron diferencias en la prueba de Mann-Whitney para analizar las diferencias del cociente GSSG/GSH entre los grados de LRA en los tiempos de estudio (tabla 34).

Tabla 34. Comparación entre los grados de LRA del cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio.

Tiempo	KDIGO <3	N	KDIGO 3	N	U	p
	Mediana (Rango)		Mediana (Rango)			
T0	3.152 (4.27)	6	2.334 (12.96)	12	30	.616
T1 pre	2.226 (14.48)	7	2.231 (3.38)	12	42	1.000
T1 post	2.603 (10.01)	6	2.825 (20.28)	13	36	.831
T2 pre	1.681 (4.02)	6	1.632 (2.88)	9	24	.776
T2 post	2.176 (3.76)	6	1.663 (3.70)	9	24	.776

Comparación mediante la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 35. Variación del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA.

KDIGO	Tiempo		N	Tiempo I	Tiempo II	Z	p
	I	II		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)		
<3	T0	T1 pre	6	3.152 (4.27)	2.226 (14.48)	-0.734	.463
	T0	T1 post	6	3.152 (4.27)	2.603 (10.01)	-0.314	.753
	T1 pre	T1 post	6	2.226 (14.48)	2.603 (10.01)	-0.524	.600
	T0	T2 pre	5	3.152 (4.27)	1.681 (4.02)	-2.023	.043*
	T0	T2 post	6	3.152 (4.27)	2.176 (3.76)	-1.363	.173
	T2 pre	T2 post	5	1.681 (4.02)	2.176 (3.76)	0.135	.893
3	T0	T1 pre	12	2.334 (12.96)	2.231 (3.38)	-1.098	.272
	T0	T1 post	12	2.334 (12.96)	2.825 (20.28)	-1.647	.099
	T1 pre	T1 post	12	2.231 (3.38)	2.825 (20.28)	-1.883	.060
	T0	T2 pre	9	2.334 (12.96)	1.632 (2.88)	-1.007	.314
	T0	T2 post	9	2.334 (12.96)	1.663 (3.70)	-0.533	.594
	T2 pre	T2 post	9	1.632 (2.88)	1.663 (3.70)	-0.652	.515

Comparación mediante la prueba de rangos de Wilcoxon.

Tabla 36. Cociente GSSG/GSH según grado de LRA y anticoagulación.

Tiempo	Grupo		Mediana I (Rango)	N	Mediana II (Rango)	N	U	p
	I	II						
T0	1	2	1.980 (4.27)	3	2.367 (2.16)	6	7	.714
	1	3	1.980 (4.27)	3	4.187 (3.41)	3	3	.700
	1	4	1.980 (4.27)	3	2.328 (12.96)	6	9	1.000
	2	3	2.367 (2.16)	6	4.187 (3.41)	3	4	.262
	2	4	2.367 (2.16)	6	2.328 (12.96)	6	15	.699
	3	4	4.187 (3.41)	3	2.328 (12.96)	6	6	.548
T1 pre	1	2	3.119 (14.48)	4	2.514 (2.49)	6	10	.762
	1	3	3.119 (14.48)	4	1.169 (1.75)	3	4	.629
	1	4	3.119 (14.48)	4	2.121 (3.38)	6	8	.476
	2	3	2.514 (2.49)	6	1.169 (1.75)	3	5	.381
	2	4	2.514 (2.49)	6	2.121 (3.38)	6	14	.589
	3	4	1.169 (1.75)	3	2.121 (3.38)	6	7	.714
T1 post	1	2	2.238 (10.01)	3	4.218 (7.75)	6	6	.548
	1	3	2.238 (10.01)	3	2.967 (3.46)	3	4	1.000
	1	4	2.238 (10.01)	3	2.176 (20.28)	7	10	1.000
	2	3	4.218 (7.75)	6	2.967 (3.46)	3	6	.548
	2	4	4.218 (7.75)	6	2.176 (20.28)	7	10	.138
	3	4	2.967 (3.46)	3	2.176 (20.28)	7	8	.667
T2 pre	1	2	3.094 (3.83)	3	3.225 (2.40)	4	6	1.000
	1	3	3.094 (3.83)	3	1.235 (1.09)	3	2	.400
	1	4	3.094 (3.83)	3	1.375 (0.97)	5	4	.393
	2	3	3.225 (2.40)	4	1.235 (1.09)	3	1	.114
	2	4	3.225 (2.40)	4	1.375 (0.97)	5	1	.032*
	3	4	1.235 (1.09)	3	1.375 (0.97)	5	6	.786
T2 post	1	2	2.974 (3.70)	3	3.356 (3.51)	4	5	.857
	1	3	2.974 (3.70)	3	1.383 (2.01)	3	2	.400
	1	4	2.974 (3.70)	3	1.534 (1.32)	5	5	.571
	2	3	3.356 (3.51)	4	1.383 (2.01)	3	2	.229
	2	4	3.356 (3.51)	4	1.534 (1.32)	5	2	.063
	3	4	1.383 (2.01)	3	1.534 (1.32)	5	7	1.000

Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney. Grupo 1: Heparina KDIGO <3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. N: Número de pacientes. U: Estadístico de Mann-Whitney. *: Significación estadística al nivel indicado.

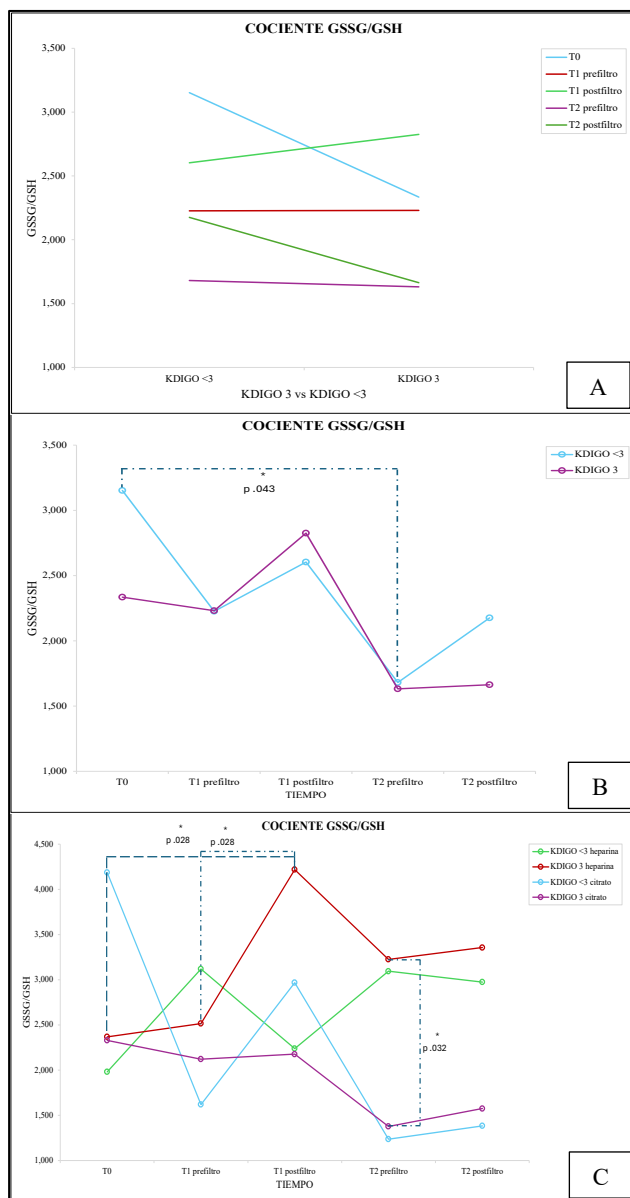


Figura 23. Análisis del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA.

A.- Comparación del cociente GSSG/GSH en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA. B.- Evolución del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA. C.- Evolución del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. *: Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 37. Evolución de GSSG/GSH según el grado de LRA y anticoagulación.

Grupo	Tiempo		N	Tiempo I	Tiempo II	Z	Sig.
	I	II		Mediana (Rango)	Mediana (Rango)		
1	T0	T1 pre	3	1.980 (4.27)	3.119 (14.48)	-0.535	.593
	T0	T1 post	3	1.980 (4.27)	2.238 (10.01)	-0.535	.593
	T1 pre	T1 post	3	3.119 (14.48)	2.238 (10.01)	0.000	1.000
	T0	T2 pre	2	1.980 (4.27)	3.094 (3.83)	-1.342	.180
	T0	T2 post	3	1.980 (4.27)	2.974 (3.70)	-0.535	.593
	T2 pre	T2 post	2	3.094 (3.83)	2.974 (3.70)	-1.342	.180
2	T0	T1 pre	6	2.367 (2.16)	2.514 (2.49)	-0.524	.600
	T0	T1 post	6	2.367 (2.16)	4.218 (7.75)	-2.201	.028*
	T1 pre	T1 post	6	2.514 (2.49)	4.218 (7.75)	-2.201	.028*
	T0	T2 pre	4	2.367 (2.16)	3.225 (2.40)	-0.365	.715
	T0	T2 post	4	2.367 (2.16)	3.356 (3.51)	-1.095	.273
	T2 pre	T2 post	4	3.225 (2.40)	3.356 (3.51)	-0.730	.465
3	T0	T1 pre	3	4.187 (3.41)	1.169 (1.75)	-1.604	.109
	T0	T1 post	3	4.187 (3.41)	2.967 (3.46)	0.000	1.000
	T1 pre	T1 post	3	1.169 (1.75)	2.967 (3.46)	-1.069	.285
	T0	T2 pre	3	4.187 (3.41)	1.235 (1.09)	-1.604	.109
	T0	T2 post	3	4.187 (3.41)	1.383 (2.01)	-1.604	.109
	T2 pre	T2 post	3	1.235 (1.09)	1.383 (2.01)	-1.069	.285
4	T0	T1 pre	6	2.328 (12.96)	2.121 (3.38)	-1.363	.173
	T0	T1 post	6	2.328 (12.96)	2.176 (20.28)	-0.314	.753
	T1 pre	T1 post	6	2.121 (3.38)	2.176 (20.28)	-0.105	.917
	T0	T2 pre	5	2.328 (12.96)	1.375 (0.97)	-1.214	.225
	T0	T2 post	5	2.328 (12.96)	1.534 (1.32)	-1.214	.225
	T2 pre	T2 post	5	1.375 (0.97)	1.534 (1.32)	-0.135	.893

Comparación mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Grupo 1: Heparina KDIGO <3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. N: Número de pacientes. Z: Estadístico de Wilcoxon. p: Significación. *: Significación estadística al nivel indicado.

En el análisis de la variación del cociente GSSG/GSH a lo largo del estudio según el grado de lesión renal. Encontramos diferencias para el grupo de LRA KDIGO <3, donde la ratio en T0 (mediana = 3.152; rango = 4.27) fue mayor que en T2 prefiltro (mediana = 1.681; rango = 4.02), Z = -2.023, p = .043. El

tamaño del efecto por la g de Hedges fue grande (g de Hedges = 1.437; [IC 95% 0.162 – 2.870]) (tabla 35).

En el análisis del cociente GSSG/GSH según el grado de LRA y la modalidad de anticoagulación. Únicamente encontramos diferencias entre el grupo KDIGO 3 heparina y el grupo KDIGO 3 de citrato en T2 prefiltro (mediana = 3.225; rango = 2.40 vs mediana = 1.375; rango = 0.97, p = .032) (tabla 36).

En la tabla 37 se muestra el análisis por grupo de modalidad de anticoagulación por grado de LRA mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Se encontraron diferencias para el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO 3 en el par T0 - T1 postfiltro con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias T0 – T1 postfiltro -2.192 ± 2.035 [IC 95% para la diferencia $-4.327 - -0.056$]; p .046; d = -1.077, [IC 95% para el tamaño del efecto - 2.077 – 0.017]).

4.5. Análisis de la actividad de MPO

4.5.1. Grupo control vs grupo de enfermos en T0. Se analizó la actividad de la MPO en el grupo de pacientes en T0 y en el grupo control.

Tabla 38. MPO del grupo de estudio (T0) y del grupo control.

Grupo	N	Mediana	P25 – P75	U de Mann-Whitney	p
Control	8	5.706	2.778 – 21.077	1	<.001
Enfermos	19	96.823	63.386 – 139.811		

Actividad de MPO en mU/ml, se muestra como mediana (P25 – P75). Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

La prueba de Mann-Whitney para muestras independientes demostró la existencia de diferencias significativas, con valores de actividad mayores en el grupo de pacientes en el momento de la inclusión en el estudio (96.823 mU/ml

[63.386 - 139.811] que en el grupo control (5.706 mU/ml [2.778 - 21.077]), ($U = 1$, $p < .001$).

4.5.2. Análisis de la evolución de la actividad de MPO en el grupo de enfermos. En la tabla 39 se muestran los resultados para las comparaciones por pares de la actividad de MPO obtenida en los distintos momentos del estudio. Para los pares de comparación en los que intervenía la actividad de MPO en T2 prefiltro se utilizó la prueba de W de Wilcoxon para muestras relacionadas, en el resto de las comparaciones se utilizó prueba de t de Student para muestras relacionadas. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el par de MPO T1 prefiltro - T1 postfiltro, con un tamaño del efecto intermedio en la prueba d de Cohen.

Tabla 39. Variación de la actividad de MPO en los tiempos de estudio.

a) Prueba t para muestras relacionadas.

Par	N	M	DE	t-Student	gl	p	d Cohen
T0 - T1 prefiltro	19	11.993	31.097	1.681	18	.110	-
T0 - T1 postfiltro	19	-3.095	25.784	-0.523	18	.607	-
T1 prefiltro - T1 postfiltro	19	-15.088	28.099	-2.341	18	.031	0.568
T0 - T2 postfiltro	17	-0.776	31.581	-0.101	16	.921	-

Actividad de MPO en mU/ml (media $\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student par muestras relacionadas. M: media de diferencias emparejadas. DE: desviación estándar. Se muestra únicamente el tamaño del efecto para aquellos pares con diferencias estadísticamente significativas. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$

b) Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Par	N	Tiempo 1	Tiempo 2	Z	p
		Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
T0 - T2 prefiltro	17	96.823 (76.424)	88.554 (37.345)	-0.071	.943
T2 prefiltro - T2 postfiltro	17	88.554 (37.345)	98.272 (63.297)	-0.071	.943

Actividad de MPO en mU/ml, se muestra como mediana (RIC). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney. RIC: rango intercuartil.

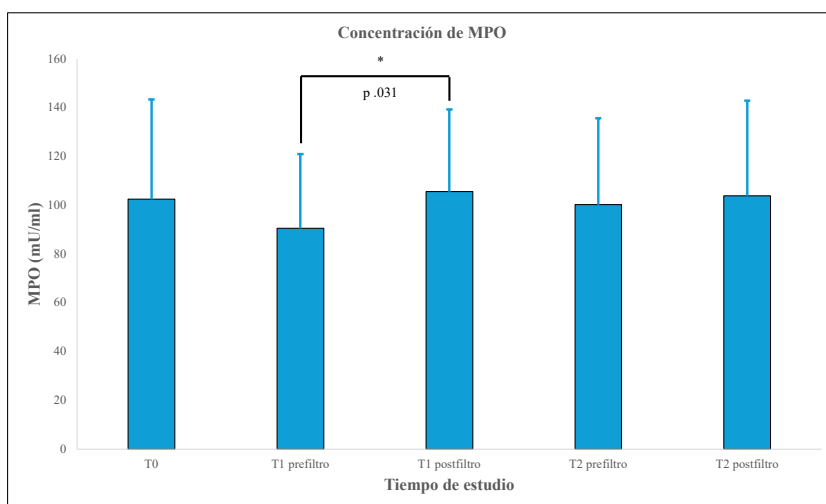


Figura 24. Actividad de MPO del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.

Actividad de MPO se muestra como media $\pm$ DE.

4.5.3. Análisis de la evolución de la actividad de MPO según la modalidad de anticoagulación

4.5.3.1. Actividad de MPO al inicio del estudio (T0). La concentración plasmática de MPO en T0 en el grupo de heparina fue mayor (125.673 mU/ml [95.176 – 147.835]) que en el grupo de citrato (63.386 mU/ml [52.239 – 112.167]). Las diferencias resultaron esignificativas en la prueba de Mann-Whitney para datos independientes, con un estadístico U= 14 y significación p = .011.

4.5.3.2. Actividad de MPO prefiltrro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). Los valores de la MPO prefiltrro a los 60 minutos del inicio de la terapia de reemplazo renal (T1 prefiltrro) resultaron mayores en el grupo de heparina (96.691 mU/ml $\pm$ 24.051) que en el grupo de citrato (83.726 mU/ml $\pm$ 36.693). No se encontraron diferencias en la prueba de t de Student para muestras independientes (t(17)=0.920, p = .370) (tabla 40).

Se analizó la variación de la actividad de MPO prefiltrro en T1 en cada grupo respecto al valor en T0. En el grupo de heparina la actividad de MPO se

redujo respecto al valor en T0 (124.383 mU/ml $\pm$ 29.988 en T0 vs 96.691 mU/ml $\pm$ 24.051 en T1 prefiltro), que resultó significativo en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($t_{(9)} = 3.878$, $p = .004$). El tamaño del efecto evaluado mediante la prueba d de Cohen es grande ($d = -1.512$; [IC95% -2.508 – -0.516]). En la tabla 41 se muestra este análisis, que por congruencia con el resto de los datos se muestra en la tabla como mediana (P25 – P75) y el tamaño del efecto con g de Hedges.

Por el contrario, en el grupo de citrato el incremento evidenciado en la actividad de MPO respecto a T0 (63.386 mU/ml [52.239 – 112.167] en T0 vs 80.270 mU/ml [54.310 – 118.445] en T1 prefiltro) no resultó significativo en la prueba de Wilcoxon ($W = -0.770$, $p = .441$).

Tabla 40. Variación de la actividad de MPO durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	Mediana	P25 – P75	U Mann-Whitney	p	g Hedges
T0						
Heparina	10	125.673	95.176 – 147.835	14	.011	1.281
Citrato	9	63.386	52.239 – 112.167			
T1 prefiltro						
Heparina	10	99.765	69.680 – 115.593	36	.462	–
Citrato	9	80.270	54.310 – 118.445			
T1 postfiltro						
Heparina	10	113.135	100.560 – 146.375	17	.022	1.109
Citrato	9	86.260	68.980 – 93.045			
T2 prefiltro						
Heparina	9	88.925	78.249 – 127.644	32	.700	–
Citrato	8	87.323	69.137 – 111.738			
T2 postfiltro						
Heparina	9	133.427	70.902 – 157.013	21	.149	–
Citrato	8	84.488	69.136 – 104.009			

Actividad de MPO en mU/ml, se muestra como mediana (RIC). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la g de Hedges. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es grande. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.5.3.3.- Actividad de MPO postfiltro a los 60 minutos del inicio de la terapia de reemplazo renal (T1). Los valores fueron mayores en el grupo de heparina (121.892 mU/ml $\pm$ 30.815) que en el grupo de citrato (87.577 mU/ml $\pm$ 28.093). La diferencia entre ambos valores resultó significativa en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(17)} = 2.526$, $p = .022$) y el tamaño del efecto en la prueba d de Cohen grande ($d = -1.166$ [IC95% -2.14 – -0.192]).

Tabla 41. Variación de la actividad de MPO durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	W Wilcoxon	p	g Hedges
		T0	T1 prefiltro			
Heparina	10	125.673 (95.176 – 147.835)	99.765 (69.680 – 115.593)	-2.497	.013	1.121
Citrato	9	63.386 (52.239 – 112.167)	80.270 (54.310 – 118.445)	-0.770	.441	–
		T0	T1 postfiltro			
Heparina	10	125.673 (95.176 – 147.835)	113.135 (100.560 – 146.735)	-0.357	.721	–
Citrato	9	63.386 (52.239 – 112.167)	86.260 (68.980 – 93.045)	-1.244	.214	–
		T1 prefiltro	T1 postfiltro			
Heparina	10	99.765 (69.680 – 115.593)	113.135 (100.560 – 146.735)	-2.395	.017	-0.876
Citrato	9	80.270 (54.310 – 118.445)	86.260 (68.980 – 93.045)	-0.652	.515	–
		T0	T2 prefiltro			
Heparina	9	125.673 (95.176 – 147.835)	88.925 (78.249 – 127.644)	-1.718	.086	–
Citrato	8	63.386 (52.239 – 112.167)	87.323 (69.137 – 111.738)	-1.820	.069	–
		T0	T2 postfiltro			
Heparina	9	125.673 (95.176 – 147.835)	133.427 (70.90 – 157.013)	-0.296	.767	–
Citrato	8	63.386 (52.239 – 112.167)	84.620 (69.136 – 104.009)	-0.420	.674	–
		T2 prefiltro	T2 postfiltro			
Heparina	9	88.925 78.249 – 127.644)	133.427 (70.90 – 157.013)	-1.125	.260	–
Citrato	8	87.323 (69.137 – 111.738)	84.620 (69.136 – 104.009)	-1.120	.263	–

Actividad de MPO en mU/ml, se muestra como mediana (RIC). Comparación mediante la prueba de Wilcoxon y tamaño del efecto mediante la g de Hedges. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es grande. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación de la actividad de MPO en T1 postfiltro para los dos grupos de anticoagulación respecto al valor de T1 prefiltro, así como para el cambio respecto

a T0 para el grupo de heparina. Para el cambio de T1 postfiltro respecto a T0 en el grupo de citrato se utilizó la prueba de Wilcoxon.

En el grupo de heparina no se encontraron diferencias para la actividad de MPO en T1 posfiltro respecto a T0: 124.383 ± 29.988 mU/ml en T0 vs 121.892 ± 30.815 mU/ml en T1 postfiltro, $t_{(9)} = 0.327$, $p = .751$. Tampoco encontramos diferencias en el grupo de citrato para la actividad de MPO en T1 posfiltro respecto a T0: 63.386 mU/ml ($52.239 - 112.167$) en T0 vs 86.260 mU/ml ($68.980 - 93.045$) en T1 postfiltro, $W = -1.244$, $p = .214$.

En la comparación de la actividad de MPO en T1 prefiltro y postfiltro se empleó la prueba de t de Student para datos relacionados para ambos grupos. En el grupo de heparina se objetivo un incremento significativo en la medición postfiltro respecto a T1 prefiltro: 96.691 ± 24.051 mU/ml en T1 prefiltro vs 121.892 ± 30.815 mU/ml en T1 postfiltro, $t_{(8)} = -3.031$, $p = .014$. El tamaño del efecto evaluado mediante la prueba d de Cohen es grande ($d = 1.122$; [IC95% $0.032 - 2.02$]). En el grupo de citrato no se encontraron diferencias: 83.726 ± 36.693 mU/ml en T1 prefiltro vs 87.577 ± 28.093 mU/ml en T1 postfiltro, $t_{(8)} = -0.428$, $p = .680$.

4.5.3.4. Actividad de MPO prefiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2).

No se encontraron diferencias para la MPO prefiltro en T2. Los valores fueron mayores en el grupo de heparina (88.925 mU/ml [$78.249 - 127.644$]) que en el grupo de citrato (87.323 mU/ml [$69.137 - 111.738$]), $U = 32.000$, $p = .700$.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación de la actividad de MPO en T2 prefiltro respecto a T0 para el grupo de heparina, mientras que para el grupo de citrato se utilizó la prueba de Wilcoxon.

En el grupo de anticoagulación con heparina la actividad de MPO disminuyó respecto a T0, sin diferencias significativas en la prueba de t de Student para datos relacionados (123.148 mU/ml ± 31.536 en T0 vs 103.144 mU/ml ± 35.376 en T2 prefiltro, $t_{(8)} = 1.666$, $p = .134$). En el grupo de anticoagulación con citrato se evidenció una tendencia no significativa a aumentar la actividad de MPO

respecto a T0 (63.386 mU/ml [52.239 – 112.167] en T0 vs 87.323 mU/ml [69.137– 111.738] en T2 prefiltro, $W = -1.820$, $p = .069$).

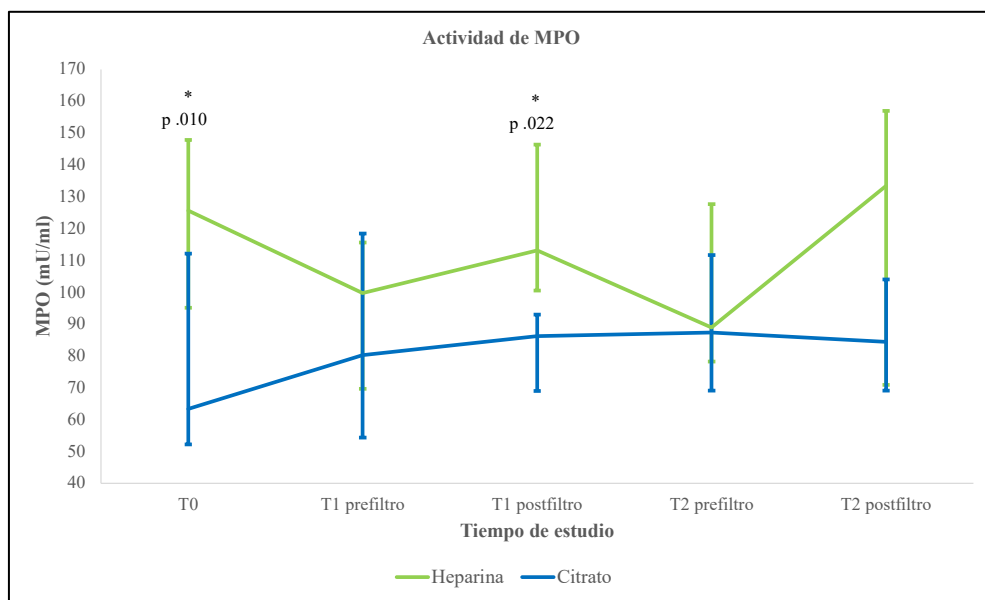


Figura 25. Actividad de MPO a lo largo del estudio en ambos grupos.

MPO (en mU/ml) se muestra como mediana y RIC. * muestra la significación al nivel indicado.

4.5.3.5. Actividad de MPO postfiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). La actividad de MPO postfiltro en T2 fueron menores en el grupo de citrato ($86.616 \text{ mU/ml} \pm 22.675$) que en el grupo de heparina ($119.323 \text{ mU/ml} \pm 45.117$). La diferencia no alcanzó la significación estadística en prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(15)} = 1.849$, $p = .084$).

En el análisis de la variación de la actividad de MPO en T2 postfiltro respecto a T0, ante la no normalidad de las mediciones en uno de los grupos, se empleó la prueba de t de Student para datos relacionados para el grupo de heparina y la prueba de Wilcoxon para el grupo de citrato.

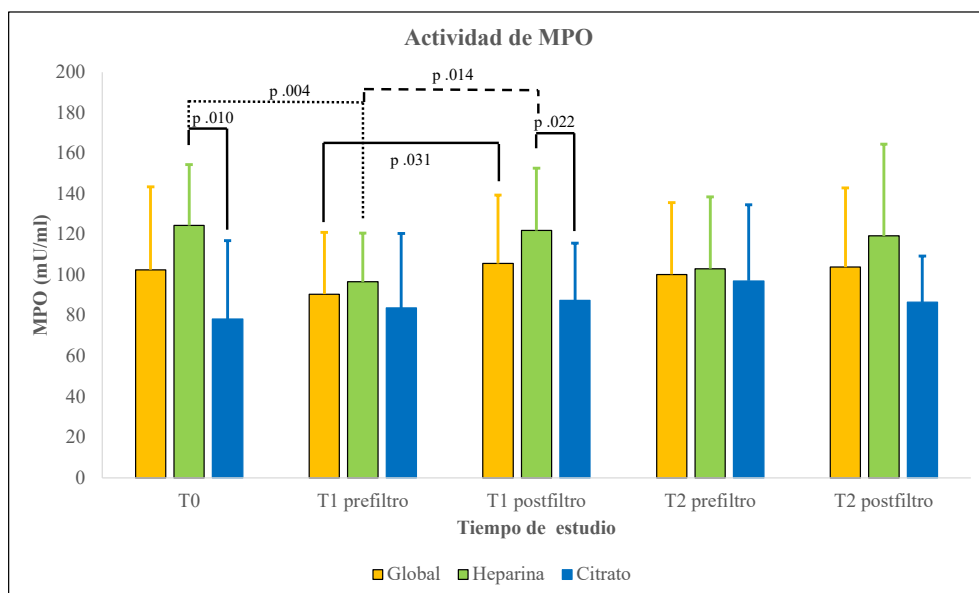


Figura 26. Actividad de MPO global y según modalidad de anticoagulación.

MPO se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

No encontramos diferencias en el grupo de heparina para la actividad de MPO en T2 postfiltrado ($119.323 \text{ mU/ml} \pm 45.117$) respecto a T0 ($123.148 \text{ mU/ml} \pm 31.536$), ($t_{(8)} = 0.404$, $p = .697$). Tampoco se encontraron diferencias en el grupo de citrato (84.620 mU/ml [$69.136 - 104.009$] en T2 postfiltrado vs 63.386 mU/ml [$52.239 - 112.167$] en T0, $W = -0.420$, $p = .674$).

Para comparar la actividad de MPO en T2 postfiltrado con las actividad prefiltrado en T2 para el grupo de heparina se empleó la prueba de t de Student para datos relacionados, mientras que para el grupo de citrato se utilizó la prueba de Wilcoxon. No encontramos diferencias respecto a T2 prefiltrado. En el grupo de heparina: $103.144 \text{ mU/ml} \pm 35.376$ en T2 prefiltrado vs $119.323 \text{ mU/ml} \pm 45.117$ en T2 postfiltrado, $t_{(8)} = -1.344$, $p = .216$. En el grupo de citrato: 87.323 mU/ml , RIC $69.137 - 111.738$ en T2 prefiltrado vs 84.620 mU/ml , RIC $69.136 - 104.009$ en T2 postfiltrado, $W = -1.120$, $p = .263$.

4.5.4. Análisis de la evolución de la actividad de MPO según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. Como en ocasiones previas, las comparaciones se realizaron entre el grupo KDIGO 3 y un grupo KDIGO <3 (anexo 4). Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes para analizar las diferencias de la actividad de MPO entre los grados de LRA en los tiempos de estudio. Únicamente encontramos diferencias en T2 prefiltro (124.955 mU/ml $\pm$ 41.084 para KDIGO <3 vs 83.028 mU/ml $\pm$ 17.268 para KDIGO 3, $p = .036$), con un tamaño del efecto grande por la d de Cohen (1.435 [IC95% 0.324 – 2.508]). (tabla 42).

Tabla 42. Comparación entre los grados de LRA de la actividad de MPO en los tiempos de estudio.

Tiempo	KDIGO		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II	I	II				Límite inferior	Límite superior
T0	<3	3	7	13	6.470	19.972	.750	-35.668	48.607
T1 pre	<3	3	7	13	-20.442	14.092	.165	-50.174	9.290
T1 post	<3	3	7	13	11.938	46.189	.472	-22.313	46.189
T2 pre	<3	3	7	10	41.928	16.460	.036*	11.231	72.625
T2 post	<3	3	7	10	17.048	19.555	.393	-24.277	58.373

MPO en mU/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para muestras independientes.

En el análisis de la variación de la actividad de MPO según el grado de disfunción renal por la escala KDIGO mediante la prueba de t de Student para datos relacionados encontramos diferencias significativas para el grupo KDIGO <3 entre la concentración de GSH en T0 y en T1 prefiltro con un tamaño del efecto grande (106.629 mU/ml $\pm$ 44.554 vs 77.639 mU/ml $\pm$ 29.826 [IC 95% para la diferencia 5.068 – 52.912]; $p = .025$; $d = 1.121$, [IC 95% para el tamaño del efecto 0.130 – 2.061]). En el mismo grupo encontramos diferencias significativas para el par T1 prefiltro y T1 postfiltro con un tamaño del efecto grande (77.639 mU/ml $\pm$ 29.826 vs 113.177 mU/ml $\pm$ 39.084 [IC 95% para la diferencia -61.071 – -10.007];

$p = .014$; $d = -1.287$, [IC 95% para el tamaño del efecto $-2.288 - -0.235$]). No encontramos diferencias para la actividad de MPO en el grupo con LRA KDIGO 3 (tabla 43).

Tabla 43. Variación de la actividad de MPO según el grado de LRA.

KDIGO	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
<3	T0	T1 pre	7	28.990	25.866	.025*	5.068	52.912
	T0	T1 post	7	-6.548	33.913	.628	-37.912	24.816
	T1 pre	T1 post	7	-35.539	27.607	.014*	-61.071	-10.007
	T0	T2 pre	7	-18.326	20.385	.055	-37.180	0.527
	T0	T2 post	7	-7.331	39.540	.454	-43.899	29.238
	T2 pre	T2 post	7	10.996	38.230	.476	-24.361	46.352
3	T0	T1 pre	12	2.078	30.437	.817	-17.260	21.417
	T0	T1 post	12	-1.080	21.179	.863	-14.537	12.377
	T1 pre	T1 post	12	-3.158	21.328	.618	-16.710	10.393
	T0	T2 pre	10	17.698	35.235	.147	-7.508	42.904
	T0	T2 post	10	3.814	25.962	.653	-14.758	22.386
	T2 pre	T2 post	10	-13.884	31.713	.200	-36.570	8.802

*Actividad de MPO en mU/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para datos relacionados. *: Significación estadística al nivel indicado.*

En la tabla 44 se muestra el análisis de la actividad de MPO en los diferentes tiempos del estudio según el grado de lesión renal por la escala KDIGO y modalidad de anticoagulación mediante la prueba de t de Student para muestras independientes. Encontramos diferencias significativas en los tiempos de estudio y grado de LRA que se describen a continuación:

- en T0 entre el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO <3 y el de citrato KDIGO 3 con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias $48.512 \text{ mU/ml} \pm 20.864$ [IC 95% para la diferencia $0.399 - 96.624$]; $p = .049$; $d = 1.501$, [IC 95% para el tamaño del efecto $0.009 - 2.924$]);

- en T0 entre el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO 3 y el de citrato KDIGO 3 con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias 48.190 mU/ml $\pm$ 19.237 [IC 95% para la diferencia 5.327 – 91.054]; p = .031; d = 1.446, [IC 95% para el tamaño del efecto 0.126 – 2.712]);

- en T2 prefiltro entre el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO <3 y el de heparina KDIGO 3 con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias 47.882 mU/ml $\pm$ 17.779 [IC 95% para la diferencia 5.842 – 89.921]; p = .031; d = 1.807, [IC 95% para el tamaño del efecto 0.156 – 3.374]);

No encontramos diferencias para el resto de pruebas según el grado de lesión renal por la escala KDIGO y modalidad de anticoagulación.

En el análisis por grupo de modalidad de anticoagulación por grado de LRA (tabla 45) mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes grupos entre los tiempos que se describen a continuación:

- en el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO <3 entre la actividad de MPO en T0 y en T1 prefiltro con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias 38.556 mU/ml $\pm$ 15.543 [IC 95% para la diferencia 13.824 – 63.287]; p = .016; d = 2.481, [IC 95% para el tamaño del efecto 0.356 – 4.581]);

- en el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO <3 entre la actividad prefiltro y postfiltro en T1 con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias -45.140 mU/ml $\pm$ 26.244 [IC 95% para la diferencia -86.901 – -3.379]; p = .041; d = -1.720, [IC 95% para el tamaño del efecto -3.317 – -0.056]);

- en el grupo de anticoagulación con citrato KDIGO <3 entre la actividad de MPO en T0 y en T2 prefiltro con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias -35.869 mU/ml $\pm$ 4.042 [IC 95% para la diferencia -45.911 – -25.827]; p = .004; d = -8.873, [IC 95% para el tamaño del efecto -17.104 – -1.295]).

Tabla 44. Actividad de MPO en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.

Tiempo	Grupo		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II	I	II				Límite inferior	Límite superior
T0	1	2	4	6	0.321	20.531	.988	-47.023	47.666
	1	3	4	3	41.875	32.231	.251	-40.076	124.727
	1	4	4	6	48.512	20.864	.049*	0.399	96.624
	2	3	6	3	41.554	28.845	.193	-26.653	109.762
	2	4	6	6	48.190	19.237	.031*	5.327	91.054
	3	4	3	6	6.363	29.171	.827	-62.342	75.615
T1 pre	1	2	4	6	-17.785	15.219	.276	-52.879	17.309
	1	3	4	3	19.557	23.371	.441	-40.520	79.634
	1	4	4	6	-6.337	21.753	.778	-56.500	43.826
	2	3	6	3	37.342	18.500	.083	-6.403	81.086
	2	4	6	6	11.448	17.507	.528	-27.560	50.457
	3	4	3	6	-25.893	25.953	.352	-87.262	35.476
T1 post	1	2	4	6	15.447	20.842	.554	-52.347	83.241
	1	3	4	3	41.960	22.806	.158	-28.291	112.211
	1	4	4	7	44.395	25.270	.117	-13.878	102.668
	2	3	6	3	26.513	11.996	.063	-1.854	54.880
	2	4	6	7	28.948	16.460	.055	-7.728	65.624
	3	4	3	7	2.435	21.217	.912	-47.734	53.604
T2 pre	1	2	4	6	47.882	17.779	.031*	5.842	89.921
	1	3	4	3	11.176	34.008	.756	-76.245	98.596
	1	4	4	5	45.553	19.581	.053	-0.748	91.854
	2	3	5	3	-36.706	31.758	.359	-163.623	90.211
	2	4	5	5	-2.328	11.554	.845	-28.973	24.316
	3	4	3	5	34.377	26.105	.236	-29.499	98.254
T2 post	1	2	4	6	9.346	32.162	.780	-66.704	85.396
	1	3	4	3	24.630	31.965	.476	-57.538	106.798
	1	4	4	5	45.862	24.559	.104	-12.211	103.934
	2	3	5	3	15.284	29.001	.617	-55.679	86.247
	2	4	5	5	36.516	22.457	.143	-15.270	88.302
	3	4	3	5	21.232	15.646	.224	-17.052	59.516

Actividad de MPO en mU/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. *: Significación estadística al nivel indicado.

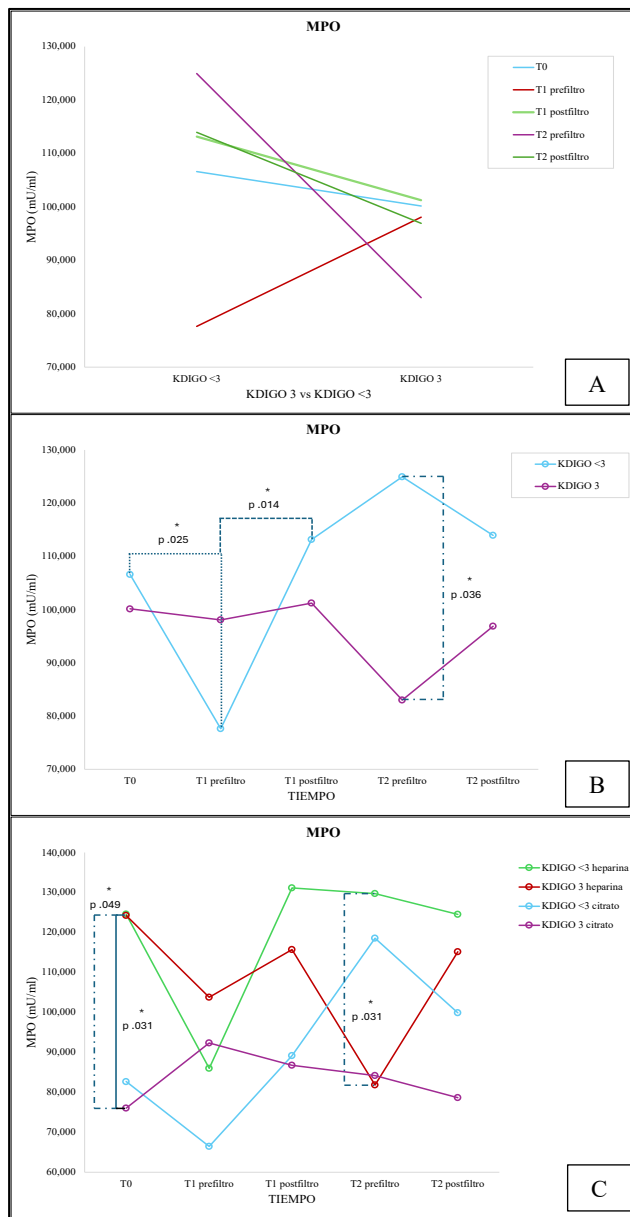


Figura 27. Análisis de la actividad de MPO según el grado de LRA.

Actividad de MPO en mU/ml (media). A.- Comparación de la concentración de MPO en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA. B.- Evolución de la concentración de MPO según el grado de LRA. C.- Evolución de la concentración de MPO según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. *: Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 45. Variación de la actividad de MPO según el grado de LRA y anticoagulación.

Grupo	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
1	T0	T1 pre	4	38.556	15.543	.016*	13.824	63.287
	T0	T1 post	4	-6.584	25.350	.639	-46.921	33.752
	T1 pre	T1 post	4	-45.140	26.244	.041*	-86.901	-3.379
	T0	T2 pre	4	-5.169	16.783	.581	-31.875	21.536
	T0	T2 post	4	-0.060	28.224	.997	-44.851	44.971
	T2 pre	T2 post	4	5.230	26.152	.716	-36.384	46.843
2	T0	T1 pre	6	20.449	24.810	.100	-5.587	46.486
	T0	T1 post	6	8.541	23.486	.414	-16.106	33.188
	T1 pre	T1 post	6	-11.908	17.359	.154	-30.125	6.308
	T0	T2 pre	5	40.143	35.247	.064	-3.622	83.908
	T0	T2 post	5	6.837	31.423	.652	-32.180	45.854
	T2 pre	T2 post	5	-33.306	35.670	.105	-77.596	10.984
3	T0	T1 pre	3	16.237	34.897	.505	-70.451	102.925
	T0	T1 post	3	-6.450	49.863	.842	-130.366	117.366
	T1 pre	T1 post	3	-22.737	28.689	.304	-94.003	48.530
	T0	T2 pre	3	-35.869	4.042	.004*	-45.911	-25.827
	T0	T2 post	3	-17.186	56.925	.653	-158.595	124.224
	T2 pre	T2 post	3	18.684	56.560	.625	-121.918	159.285
4	T0	T1 pre	6	-16.293	24.751	.168	-42.267	9.682
	T0	T1 post	6	-10.701	14.598	.133	-26.021	4.618
	T1 pre	T1 post	6	5.592	22.709	.573	-18.240	29.423
	T0	T2 pre	5	-4.747	17.077	.568	-25.951	16.457
	T0	T2 post	5	-0.791	22.500	.941	-27.147	28.729
	T2 pre	T2 post	5	5.538	6.889	.147	-3.016	14.093

MPO medida en mUI/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. *: Significación estadística al nivel indicado.

4.6. Análisis de ADN libre circulante

4.6.1. Grupo control vs grupo de enfermos en T0. Se analizaron los niveles de ADN libre circulante (ADN_{lc}) en el grupo de pacientes en T0 y en el grupo control.

La prueba de t de Student para muestras independientes demostró la existencia de diferencias significativas, con valores de plasmáticos mayores en el grupo de pacientes en el momento de la inclusión en el estudio ($1050.518 \text{ ng/ml} \pm 652.945$) que en el grupo control ($250.500 \text{ ng/ml} \pm 45.078$), $t_{(19,448)} = -5.447$ $p < .001$).

Tabla 46. ADN_{lc} del grupo de estudio (T0) y del grupo control.

Grupo	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p
Control	8	250.500	45.078	-5.447	<.001
Enfermos	20	1050.518	652.945		

ADN_{lc} en ng/ml, se muestra como media (DE). Comparación mediante la prueba t de Student para muestras independientes. DE: desviación estándar.

4.6.2. Análisis de la evolución del ADN_{lc} en el grupo de enfermos. Se compararon uno a uno los valores de las concentraciones de ADN_{lc} obtenidas en los distintos momentos del estudio. En la tabla 47 se muestran los resultados para los pares de comparaciones mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas.

Se encontraron diferencias significativas para los pares de ADN_{lc} T0 - T2 prefiltro y T0 - T2 posfiltro (tabla 47). El tamaño del efecto mediante la prueba d de Cohen fue intermedio para el par T0 – T2 prefiltro, con $d = -0.721$ (IC95% -1.265 – -0.159). Para el par T0 – T2 postfiltro el tamaño del efecto fue grande, con $d = -1.029$ (IC95% -1.628 – -0.151).

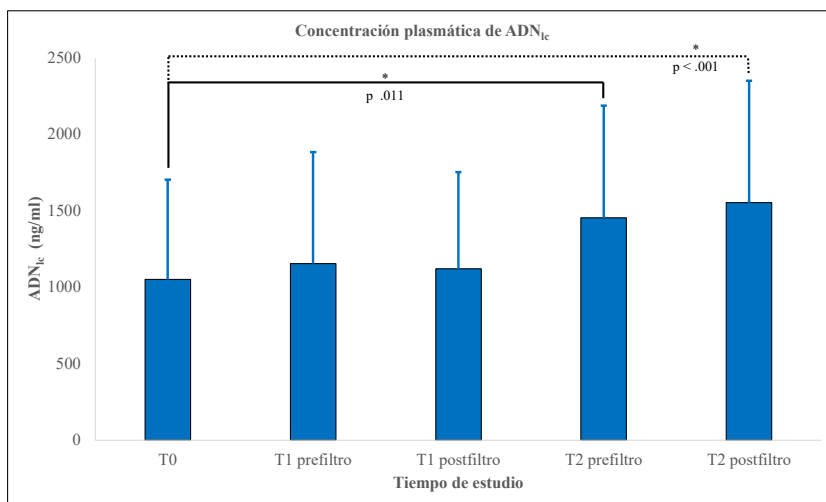


Figura 28. ADN_{lc} del grupo de pacientes en los tiempos del estudio. ADN_{lc} en ng/ml.

Se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

Tabla 47. Variación de la ADN_{lc} en los tiempos de estudio.

Par	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p	d Cohen
T0 - T1 prefiltro	20	-104.877	367.291	-1.277	.217	-
T0 - T1 postfiltro	20	-69.712	244.197	-1.277	.217	-
T1 prefiltro - postfiltro	20	35.165	420.767	0.374	.713	-
T0 - T2 prefiltro	16	-376.987	522.665	-2.885	.011	-0.721
T0 - T2 postfiltro	16	-474.757	461.600	-4.114	<.001	-1.029
T2 prefiltro - T2 postfiltro	16	-97.770	466.515	-0.838	.415	-

ADN_{lc} en ng/ml (media $\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas. DE: desviación estándar.

4.6.3. Análisis de la evolución de la concentración plasmática de ADN_{lc} según la modalidad de anticoagulación

4.6.3.1. Concentración plasmática de ADN_{lc} al inicio del estudio (T0).

Aunque la concentración plasmática de ADN_{lc} en T0 en el grupo de heparina fue mayor (1247.467 ng/ml $\pm$ 732.377) que en el grupo de citrato (853.569 ng/ml $\pm$

526.755), no encontramos diferencias en la prueba de t de Student para muestras independientes, con $t_{(18)} = 1.381$ y significación $p = .184$.

Tabla 48. Análisis comparativo de la concentración de ADN_{lc} en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.

Grupo	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p
Heparina	10	1247.467	732.377	1.381	.184
Citrato	10	853.569	526.755		
Heparina	10	1416.767	813.978	1.681	.110
Citrato	10	894.022	551.939		
Heparina	10	1299.040	643.126	1.282	.216
Citrato	10	941.419	603.344		
Heparina	8	1675.836	882.759	1.226	.240
Citrato	8	1234.318	508.296		
Heparina	8	1921.533	779.795	2.029	.062
Citrato	8	1184.161	670.064		

ADN_{lc} en ng/ml, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes.

4.6.3.2. Concentración plasmática de ADN_{lc} prefiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). Tampoco encontramos diferencias entre los valores de la ADN_{lc} prefiltro en T1 entre el grupo de heparina (1416.767 ng/ml $\pm$ 813.978) y el grupo de citrato (894.022 ng/ml $\pm$ 551.939) en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(18)} = 1.681$, $p = .110$).

Se analizó la variación de la ADN_{lc} prefiltro en T1 en ambos grupos respecto al valor en T0. En el grupo de heparina la concentración de ADN_{lc} aumentó respecto al valor en T0 (1247.467 ng/ml $\pm$ 732.377 en T0 vs 1416.767 ng/ml $\pm$ 813.978 en T1 prefiltro), sin diferencias en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($t_{(9)} = -1.056$, $p = .319$). En el grupo de citrato se evidenció un fenómeno similar, con un incremento de la concentración de ADN_{lc} respecto a T0 (853.569 ng/ml $\pm$ 526.755 en T0 vs 894.022 ng/ml $\pm$ 551.939 en T1 prefiltro),

no significativo en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($t_{(9)} = -0.944$, $p = .370$).

Tabla 49. Variación de la concentración de ADN_{ic} durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	t-Student	p	d Cohen
		T0	T1 prefiltro			
Heparina	10	1247.467 ± 732.377	1416.767 ± 813.978	-1.056	.319	–
Citrato	10	853.569 ± 526.755	894.022 ± 551.939	-0.944	.370	–
		T0	T1 postfiltro			
Heparina	10	1247.467 ± 732.377	1299.040 ± 643.126	-0.797	.446	–
Citrato	10	853.569 ± 526.755	941.419 ± 603.344	-0.962	.361	–
		T1 prefiltro	T1 postfiltro			
Heparina	9	1416.767 ± 813.978	1299.040 ± 643.126	-0.663	.524	–
Citrato	9	894.022 ± 551.939	941.419 ± 603.344	-0.723	.448	–
		T0	T2 prefiltro			
Heparina	8	1347.739 ± 792.726	1675.836 ± 882.759	-2.094	.075	–
Citrato	8	808.441 ± 426.236	1234.318 ± 508.296	-1.945	.093	–
		T0	T2 postfiltro			
Heparina	8	1347.739 ± 792.726	1921.533 ± 779.795	-5.240	.001	0.733
Citrato	8	808.441 ± 426.236	1184.161 ± 670.064	-1.827	.110	-
		T2 prefiltro	T2 postfiltro			
Heparina	8	1675.836 ± 882.759	1921.533 ± 779.795	-2.088	.075	–
Citrato	8	1234.318 ± 508.296	1184.161 ± 670.064	0.257	.805	–

GSH en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos relacionados y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es intermedio.

4.6.3.3.- Concentración plasmática de ADN_{ic} postfiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). De nuevo los valores fueron mayores en el grupo de heparina (1299.040 ± 643.126 ng/ml) que en el grupo de citrato (941.419 ng/ml ± 603.344), aunque sin diferencias en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(18)} = 1.282$, $p = .216$).

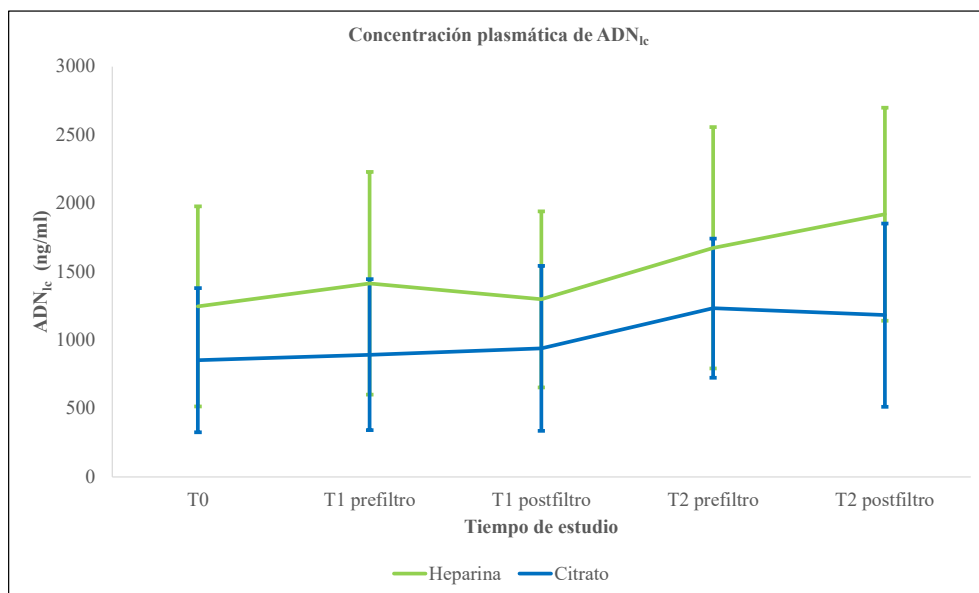


Figura 29. Concentración plasmática de ADN_{lc} a lo largo del estudio en ambos grupos.

ADN_{lc} se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación de la concentración de ADN_{lc} en T1 postfiltrado para los dos grupos respecto al valor de T1 prefiltrado, así como para el cambio respecto a T0.

Al comparar la concentración de ADN_{lc} en T1 postfiltrado con los valores en T0 se evidenció un incremento en ambos grupos, aunque de manera no significativa. En el grupo de heparina: 1247.467 ng/ml $\pm$ 732.377 en T0 vs 1299.040 ng/ml $\pm$ 643.126 en T1 postfiltrado, $t_{(9)} = -0.797$, $p = .446$. En el grupo de citrato: 853.569 ng/ml $\pm$ 526.755 en T0 vs 941.419 ng/ml $\pm$ 603.344 en T1 postfiltrado, $t_{(9)} = -0.962$, $p = .361$.

También comparamos mediante la prueba de t de Student para datos relacionados la concentración de ADN_{lc} en T1 prefiltrado y postfiltrado para ambos grupos. En el grupo de heparina se objetivó un descenso no significativo en la concentración de ADN_{lc} postfiltrado respecto a T1 prefiltrado: 1416.767 ng/ml $\pm$ 813.978 en T1 prefiltrado vs 1299.040 ng/ml $\pm$ 643.126 en T1 postfiltrado, $t_{(8)} = -0.663$,

$p = .524$. En el grupo de citrato se incrementó, aunque de manera no significativa, la concentración de ADN_{lc} en T1 postfiltro respecto a T1 prefiltro: $894.022 \text{ ng/ml} \pm 551.939$ en T1 prefiltro vs $941.419 \text{ ng/ml} \pm 603.344$ en T1 postfiltro, $t_{(8)} = -0.723$, $p = .448$.

4.6.3.4. Concentración plasmática de ADN_{lc} prefiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). Los valores fueron mayores en el grupo de heparina ($1675.836 \text{ ng/ml} \pm 882.759$) que en el grupo de citrato ($1234.318 \text{ ng/ml} \pm 508.296$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la ADN_{lc} prefiltro en T2 en la prueba t de Student para muestras independientes, $t_{(14)} = 1.226$, $p = .240$.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación de la concentración de ADN_{lc} en T2 prefiltro respecto a T0. En el grupo de anticoagulación con heparina la concentración plasmática de ADN_{lc} aumentó respecto a T0, sin diferencias estadísticamente significativas en la prueba de t de Student para datos relacionados ($1347.739 \text{ ng/ml} \pm 792.726$ en T0 vs $1675.836 \text{ ng/ml} \pm 882.759$ en T2 prefiltro, $t_{(7)} = -2.094$, $p = .075$). En el grupo de anticoagulación con citrato la concentración de ADN_{lc} también aumentó respecto a T0, diferencia que tampoco resultó estadísticamente significativa ($808.441 \text{ ng/ml} \pm 426.236$ en T0 vs $1234.318 \text{ ng/ml} \pm 508.296$ en T2 prefiltro, $t_{(7)} = -1.945$, $p = .093$).

4.6.3.5. Concentración plasmática de ADN_{lc} postfiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). Las concentraciones de ADN_{lc} postfiltro en T2 fueron mayores en el grupo de heparina ($1921.533 \text{ ng/ml} \pm 779.795$) que en el grupo de citrato ($1184.161 \text{ ng/ml} \pm 670.064$). La diferencia no alcanzó la significación estadística en prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(14)} = 2.029$, $p = .062$).

En el análisis comparativo mediante la prueba de t de Student para datos relacionados de las concentraciones de ADN_{lc} en T2 postfiltro con las basales en

T0, en el grupo de heparina la concentración plasmática de ADN_{lc} fue mayor de manera significativa en T2 posfiltro (1921.533 ng/ml $\pm$ 779.795 en T2 posfiltro vs 1347.739 ng/ml $\pm$ 792.726 en T0, $t_{(7)} = -5.240$, $p = .001$). El tamaño del efecto evaluado mediante la prueba d de Cohen es intermedio ($d = 0.733$; [IC95% -.265 - 1.76]). En el grupo de citrato la concentración plasmática de ADN_{lc} también fue mayor en T2 posfiltro (1184.161 ng/ml $\pm$ 670.064) que en T0 (808.441 ng/ml $\pm$ 426.236). Esta diferencia no resultó significativa estadísticamente en la prueba de t de Student para datos relacionados ($t_{(7)} = -1.827$, $p = .110$).

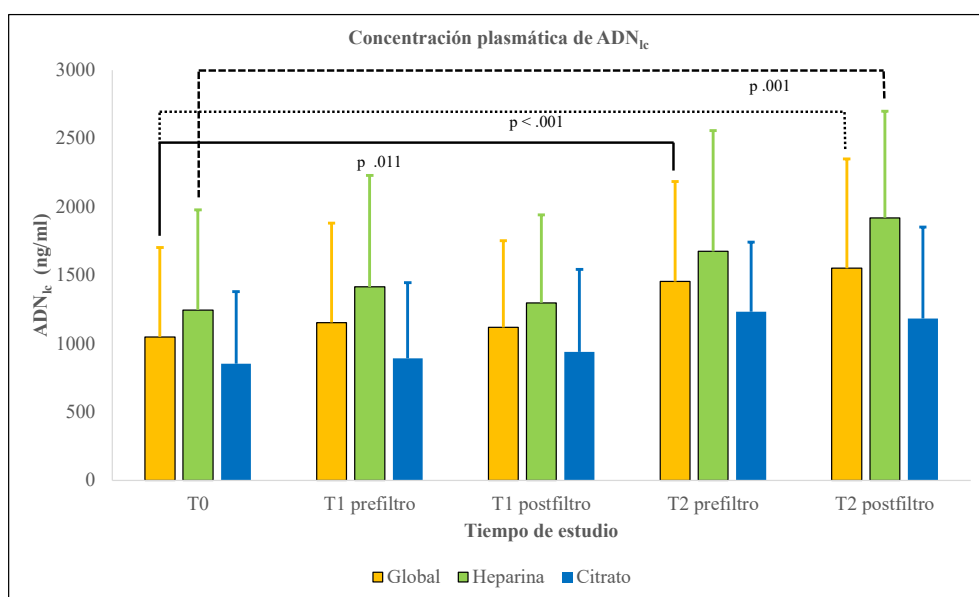


Figura 30. Concentración plasmática de ADN_{lc} global y según modalidad de anticoagulación.

ADN_{lc} se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

En el análisis de las concentraciones de ADN_{lc} en T2 postfiltro con T2 prefiltrado se empleó la prueba de t de Student para datos relacionados para ambos grupos. En el grupo de heparina: 1675.836 ng/ml $\pm$ 882.759 en T2 prefiltrado vs 1921.533 ng/ml $\pm$ 779.795 en T2 postfiltro, $t_{(7)} = -2.088$, $p = .075$. En el grupo de

citrato: 1234.318 ng/ml $\pm$ 508.296 en T2 prefiltro vs 1184.161 ng/ml $\pm$ 670.064 en T2 postfiltro, $t_{(7)} = 0.257$, $p = .805$.

4.6.4. Análisis de la evolución de la concentración de ADN_{ic} según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. Utilizamos la prueba de t de Student para muestras independientes para analizar las diferencias de la concentración de ADN_{ic} entre los grados de LRA (KDIGO <3 vs KDIGO 3). No encontramos diferencias entre los grupos en ninguno de los tiempos de estudio.

Tabla 50. Comparación entre los grados de LRA de la concentración de ADN_{ic} en los tiempos de estudio.

Tiempo	KDIGO		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II	I	II				Límite inferior	Límite superior
T0	<3	3	7	13	532.629	228.349	.081	-73.169	1138.428
T1 pre	<3	3	7	13	448.450	334.358	.197	-254.010	1150.911
T1 post	<3	3	7	13	264.845	298.940	.387	-363.206	892.895
T2 pre	<3	3	7	9	179.734	378.946	.643	-633.025	992.492
T2 post	<3	3	7	9	585.793	386.229	.152	-242.586	1414.173

ADN_{ic} en ng/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para muestras independientes.

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados analizamos la variación de los niveles de ADN_{ic} según el grado de LRA por la escala KDIGO (tabla 51). Encontramos diferencias en el grupo KDIGO <3 entre la concentración de ADN_{ic} en T0 y en T2 postfiltro con un tamaño del efecto grande (1396.727 ng/ml $\pm$ 753.482 vs 1882.356 ng/ml $\pm$ 789.137 [IC 95% de la diferencia -875.451 – -95.806]; $p = .023$; $d = -1.152$, [IC 95% para el tamaño del efecto -2.103 – -0.150]).

Tabla 51. Variación de la concentración de ADN_{lc} según el grado de LRA.

KDIGO	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
<3	T0	T1 pre	7	-50.160	610.571	.835	-614.844	514.524
	T0	T1 post	7	104.349	131.676	.081	-17.432	226.129
	T1 pre	T1 post	7	154.509	678.825	.569	-473.299	782.317
	T0	T2 pre	7	-159.450	443.235	.378	-569.374	250.474
	T0	T2 post	7	-485.629	421.500	.023*	-875.451	-95.806
	T2 pre	T2 post	7	-326.179	375.554	.061	-673.508	21.151
3	T0	T1 pre	13	-134.339	156.558	.009*	-228.946	-39.732
	T0	T1 post	13	-163.436	241.989	.031*	-309.669	-17.204
	T1 pre	T1 post	13	-29.097	192.711	.596	-145.551	87.357
	T0	T2 pre	9	-546.182	539.680	.016*	-961.017	-131.348
	T0	T2 post	9	-466.301	515.834	.027*	-862.806	-69.796
	T2 pre	T2 post	9	79.881	470.248	.624	-281.584	441.346

ADN_{lc} medido en ng/ml. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para datos relacionados. *: Significación estadística al nivel indicado.

En el grupo KDIGO 3 encontramos diferencias en los siguientes tiempos:

- T0 y T1 prefiltro con un tamaño del efecto grande ($864.098 \text{ ng/ml} \pm 532.539$ vs $998.437 \text{ ng/ml} \pm 610.052$ [IC 95% de la diferencia -228.946 – -39.732]; $p = .009$; $d = -0.858$, [IC 95% para el tamaño del efecto -1.486 – -0.204]);

- T0 y T1 postfiltro con un tamaño del efecto moderado ($864.098 \text{ ng/ml} \pm 532.539$ vs $1027.534 \text{ ng/ml} \pm 599.501$ [IC 95% de la diferencia -309.669 – -17.204]; $p = .009$; $d = -0.675$, [IC 95% para el tamaño del efecto -1.270 – -0.058]);

- T0 y T2 prefiltro con un tamaño del efecto grande ($830.261 \text{ ng/ml} \pm 520.110$ vs $1376.443 \text{ ng/ml} \pm 695.825$ [IC 95% de la diferencia -961.017 – -131.348]; $p = .016$; $d = -1.012$, [IC 95% para el tamaño del efecto -1.807 – -0.177]);

- T0 y T2 postfiltro con un tamaño del efecto grande ($830.261 \text{ ng/ml} \pm 520.110$ vs $1296.562 \text{ ng/ml} \pm 748.894$ [IC 95% de la diferencia -862.806 – -69.796]; $p = .027$; $d = -0.904$, [IC 95% para el tamaño del efecto -1.670 – -0.100]).

Tabla 52. ADN_{ic} en los tiempos de estudio según grado de LRA y anticoagulación.

								Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
Tiempo	Grupo		N		Diferencia de medias (I -II)	Diferencia de error estándar	Sig.	Límite inferior	Límite superior
	I	II	I	II					
T0	1	2	4	6	760.922	423.144	.110	-214.850	1736.693
	1	3	4	3	717.017	542.764	.244	-678.202	2112.235
	1	4	4	7	907.637	397.177	.048*	9.159	1806.115
	2	3	6	3	-43.905	400.428	.916	-990.768	902.958
	2	4	6	7	146.715	306.273	.641	-527.388	820.819
	3	4	3	7	190.620	379.609	.629	-684.760	1066.001
T1 pre	1	2	4	6	614.980	513.127	.265	-568.294	1798.254
	1	3	4	3	790.692	649.721	.278	-879.469	2460.852
	1	4	4	7	935.036	474.415	.080	-138.165	2008.238
	2	3	6	3	175.712	430.712	.695	-842.761	1194.185
	2	4	6	7	320.056	341.106	.368	-430.712	1070.825
	3	4	3	7	144.345	400.741	.728	-779.767	1068.456
T1 post	1	2	4	6	393.275	417.788	.374	-570.146	1356.696
	1	3	4	3	566.128	535.373	.339	-810.091	1942.348
	1	4	4	7	605.354	435.635	.198	-380.122	1590.829
	2	3	6	3	172.853	403.258	.681	-780.701	1126.408
	2	4	6	7	212.079	342.443	.548	-541.634	965.791
	3	4	3	7	39.225	441.385	.931	-978.610	1057.060
T2 pre	1	2	4	4	396.183	654.531	.567	-1205.397	1997.762
	1	3	4	3	741.418	601.410	.272	-804.556	2287.391
	1	4	4	5	578.526	525.454	.307	-663.975	1821.026
	2	3	4	3	345.235	551.267	.559	-1071.842	1762.312
	2	4	4	5	182.343	494.220	.723	-986.301	1350.987
	3	4	3	5	-162.892	395.396	.695	-1130.391	804.607
T2 post	1	2	4	4	492.815	560.567	.413	-878.844	1864.474
	1	3	4	3	666.363	589.159	.309	-848.118	2180.845
	1	4	4	5	1174.228	506.675	.054	-23.868	2372.324
	2	3	4	3	173.548	533.181	.758	-1197.037	1544.134
	2	4	4	5	681.413	471.276	.191	-432.977	1795.803
	3	4	3	5	507.865	486.190	.168	-681.800	1697.530

ADN_{ic} en ng/ml. Comparación mediante la prueba de *t* de Student para datos independientes. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. *: Significación estadística al nivel indicado.

Tabla 53. Variación del ADN_{lc} según el grado de LRA y anticoagulación.

Grupo	Tiempo		N	Media de diferencias	Desviación estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II					Límite inferior	Límite superior
1	T0	T1 pre	4	-81.735	858.760	.861	-1448.213	1284.743
	T0	T1 post	4	169.015	112.699	.058	-10.314	348.344
	T1 pre	T1 post	4	250.750	943.630	.632	-1250.777	1752.277
	T0	T2 pre	4	-169.908	597.234	.609	-1120.241	780.426
	T0	T2 post	4	-463.920	410.253	.109	-1116.724	188.884
	T2 pre	T2 post	4	-294.013	409.863	.247	-946.195	358.170
2	T0	T1 pre	6	-227.677	101.367	.003*	-334.055	-121.299
	T0	T1 post	6	-198.632	53.088	<.001*	-254.344	-142.919
	T1 pre	T1 post	6	29.045	101.680	.515	-77.662	135.752
	T0	T2 pre	4	-486.288	187.163	.014*	-784.105	-188.470
	T0	T2 post	4	-683.668	152.792	.003*	-926.793	-440.542
	T2 pre	T2 post	4	-197.380	290.354	.267	-659.398	264.638
3	T0	T1 pre	3	-8.060	86.817	.887	-223.724	207.604
	T0	T1 post	3	18.127	115.972	.812	-269.965	306.218
	T1 pre	T1 post	3	26.187	59.382	.525	-121.326	173.700
	T0	T2 pre	3	-145.507	232.007	.391	-721.843	430.830
	T0	T2 post	3	-514.573	527.566	.233	-1825.119	795.973
	T2 pre	T2 post	3	-369.067	407.816	.258	-1382.138	644.004
4	T0	T1 pre	7	-54.336	155.818	.392	-198.443	89.771
	T0	T1 post	7	-133.269	335.363	.334	-443.428	176.890
	T1 pre	T1 post	7	-78.933	243.682	.424	-304.301	146.435
	T0	T2 pre	5	-594.098	741.470	.148	-1514.755	326.559
	T0	T2 post	5	-292.408	655.449	.375	-1106.255	521.439
	T2 pre	T2 post	5	301.690	490.577	.241	-307.441	910.821

ADN_{lc} en ng/ml. Comparación mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Grupo 1: Heparina KDIGO<3; Grupo 2: Heparina KDIGO 3; Grupo 3: Citrato KDIGO <3; Grupo 4: Citrato KDIGO 3. *: Significación estadística al nivel indicado.

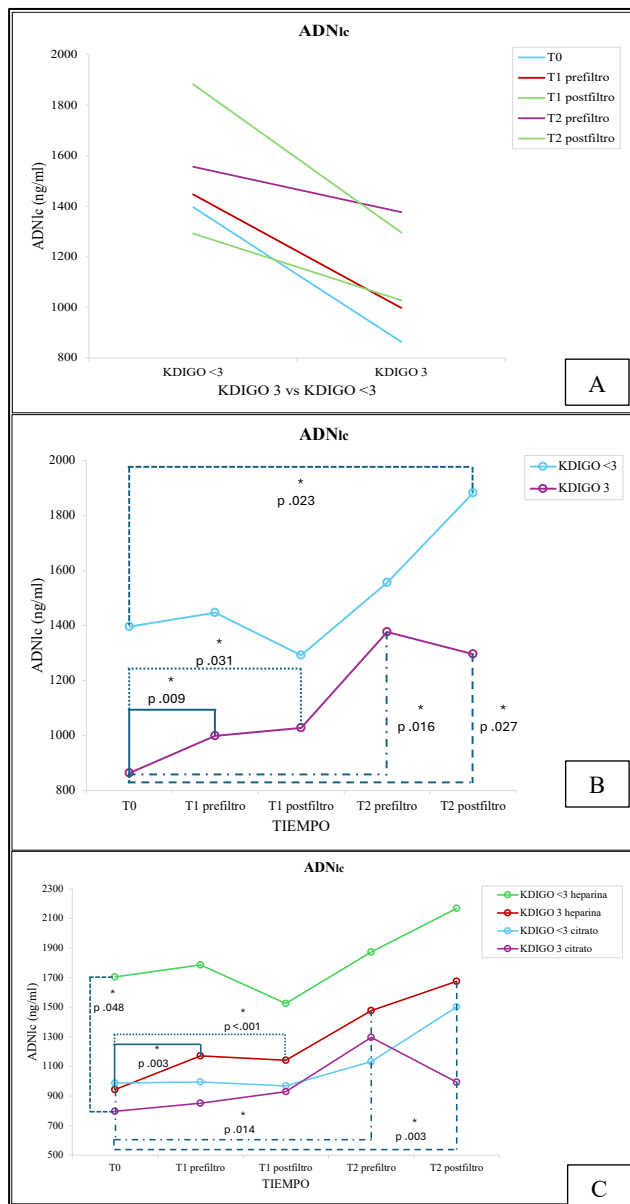


Figura 31. Análisis de la concentración de ADN_{lc} según el grado de LRA.

ADN_{lc} en ng/ml (media). A.- Comparación de la concentración de ADN_{lc} en los diferentes tiempos del estudio según el grado de LRA. B.- Evolución de la concentración de ADN_{lc} según el grado de LRA. C.- Evolución de la concentración de ADN_{lc} según el grado de LRA y modalidad de anticoagulación. *: Significación estadística al nivel indicado.

En el análisis en los tiempos de estudio por grupo de modalidad de anticoagulación y grado de LRA (tabla 52) mediante la prueba de t de Student para muestras relacionadas, encontramos diferencias significativas en T0 entre el grupo de heparina KDIGO <3 y el de citrato KDIGO 3 con un tamaño del efecto grande (diferencia de medias 907.637 ng/ml $\pm$ 397.177 [IC 95% para la diferencia 9.159 – 1806.115]; p = .048; d = 1.432, [IC 95% para el tamaño del efecto 0.011 – 2.793]). En el resto de tiempos no encontramos diferencias entre los grupos de modalidad de anticoagulación y grado de LRA.

En el análisis por grupo de modalidad de anticoagulación por grado de LRA empleando la prueba de t de Student para muestras relacionadas (tabla 53). Únicamente encontramos diferencias significativas en el grupo de anticoagulación con heparina KDIGO 3 en las concentraciones de ADN_{ic} en los siguientes tiempos:

- entre T0 y en T1 prefiltro (media de diferencias -227.677 ng/ml $\pm$ 101.367 [IC 95% para la diferencia -1448.213 – -121.299]; p = .016), con un tamaño del efecto grande (d = -2.246, [IC 95% para el tamaño del efecto -3.792 – -0.658]);
- entre T0 y en T1 postfiltro (media de diferencias -198.632 ng/ml $\pm$ 53.088 [IC 95% para la diferencia -254.344 – -142.919]; p < .001), con un tamaño del efecto grande (d = -3.742, [IC 95% para el tamaño del efecto -6.114 – -1.360]);
- entre T0 y en T2 prefiltro (media de diferencias -486.288 ng/ml $\pm$ 187.163 [IC 95% para la diferencia -784.105 – -188.470]; p = .014), con un tamaño del efecto grande (d = -2.598, [IC 95% para el tamaño del efecto -4.780 – -0.399]);
- entre T0 y en T2 postfiltro (media de diferencias -683.668 ng/ml $\pm$ 152.792 [IC 95% para la diferencia -926.793 – -440.542]; p = .003), con un tamaño del efecto grande (d = -4.475, [IC 95% para el tamaño del efecto -8.014 – -1.016]).

4.7. Análisis de la PCR

4.7.1. Análisis de la evolución de la PCR en el grupo de enfermos.

Utilizamos la prueba de t de Student para muestras relacionadas para realizar

comparaciones por pares de las concentraciones de PCR obtenidas en los distintos momentos del estudio. Encontramos diferencias estadísticamente significativas para los pares de PCR prefiltro y postfiltro tanto en T1 como en T2, con un tamaño del efecto en la prueba d de Cohen grande en T1 e intermedio para T2. En T1, la media de diferencias entre la concentración de PCR prefiltro y postfiltro fue de $-10.83 \text{ mg/L} \pm 9.90$ ($p < .001$, $d = -1.094$ [IC95% $-1.657 - -0.512$]). En T2 la media de diferencias fue de $-8.57 \text{ mg/L} \pm 13.49$ ($p = .023$, $d = -0.635$ [IC95% $-1.166 - -0.087$]).

Tabla 54. Variación de la PCR en los tiempos de estudio.

Par	N	M	DE	t-Student	gl	P	d Cohen
T0 – T1 prefiltro	19	-3.17	66.94	-0.206	18	.839	-
T0 – T1 postfiltro	20	-20.95	70.62	-1.327	19	.200	-
T1 prefiltro – T1 postfiltro	19	-10.83	9.90	-4.768	18	<.001**	-1.094
T0 – T2 prefiltro	16	-28.20	114.38	-0.986	15	.340	
T0 – T2 postfiltro	16	-36.77	115.28	-1.276	15	.221	-
T2 prefiltro – T2 postfiltro	16	-8.57	13.49	-2.540	15	.023*	-0.635

*Comparación mediante la prueba de t de Student par muestras relacionadas. PCR en mg/L (media $\pm$ DE). M: media de diferencias emparejadas. DE: desviación estándar. Se muestra únicamente el tamaño del efecto para aquellos pares con diferencias estadísticamente significativas. *: La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. **: La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .01$.*

4.7.2. Análisis de la evolución de la concentración plasmática de PCR en el grupo de enfermos según la modalidad de anticoagulación

4.7.2.1. Concentración plasmática de PCR al inicio del estudio (T0). La concentración plasmática de PCR en T0 en el grupo de heparina fue mayor ($343.350 \text{ mg/L} \pm 199.64$) que en el grupo de citrato ($181.761 \text{ mg/L} \pm 146.30$), sin diferencias en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(18)} = 2.065$, $p = .054$).

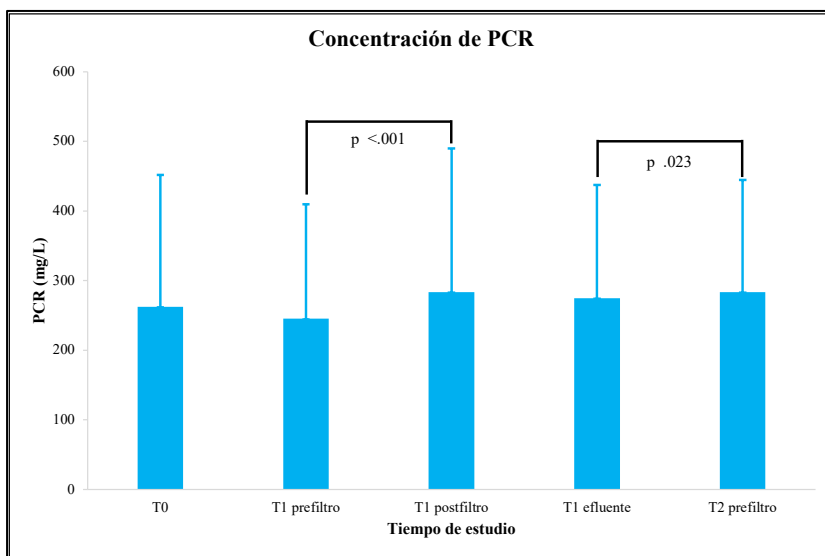


Figura 32. Concentración de PCR del grupo de pacientes en los tiempos del estudio.

PCR (en mg/l) se muestra como se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

4.7.2.2. Concentración plasmática de la PCR prefiltrado a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). No se encontraron diferencias significativas en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(17)} = 1.381$, $p = .185$), aunque los valores de la PCR prefiltrado a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1 prefiltrado) resultaron mayores en el grupo de heparina ($298.762 \text{ mg/L} \pm 147.970$) que en el grupo de citrato ($197.062 \text{ mg/L} \pm 170.488$).

Se analizó la variación de la PCR prefiltrado en T1 en cada grupo respecto al valor en T0. En el grupo de heparina la concentración de PCR se redujo respecto al valor en T0 ($309.072 \text{ mg/L} \pm 177.824$ en T0 vs $298.762 \text{ mg/L} \pm 147.970 \text{ mU/ml}$ en T1 prefiltrado), no significativo en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($t_{(8)} = 0.376$, $p = .716$). En el grupo de citrato se evidenció un incremento de la concentración de PCR respecto a T0 ($181.76 \text{ mg/L} \pm 146.30$ en T0 vs $197.06 \text{ mg/L} \pm 170.49 \text{ mU/ml}$ en T1 prefiltrado), aunque sin diferencias en la prueba t de Student para muestras relacionadas ($t_{(9)} = -0.947$, $p = .369$).

Tabla 55. Análisis comparativo de la concentración de PCR en los tiempos de estudio entre los grupos de anticoagulación.

Grupo	N	Media	Desviación estándar	t-Student	p
Heparina	10	343.350	199.643	2.065	.054
Citrato	10	181.761	146.300		
Heparina	9	298.762	147.970	1.381	.185
Citrato	10	197.062	170.488		
Heparina	10	359.786	212.253	1.738	.099
Citrato	10	207.223	178.940		
Heparina	8	324.775	150.553	1.248	.232
Citrato	8	225.042	168.514		
Heparina	9	337.271	143.640	1.373	.191
Citrato	8	229.678	168.699		

PCR en mg/L, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes.

4.7.2.3.- Concentración plasmática de PCR postfiltro a los 60 minutos del inicio de la TRR (T1). Los valores fueron mayores en el grupo de heparina (359.786 mg/L $\pm$ 212.253) que en el grupo de citrato (207.223 mg/L $\pm$ 178.940). La diferencia no resultó significativa en la prueba de t de Student para muestras independientes ($t_{(18)} = 1.738$, $p = .099$).

Mediante la prueba de t de Student para datos relacionados se analizó la variación de la concentración de PCR en T1 postfiltro para los dos grupos de anticoagulación respecto al valor de T1 prefiltro, así como para el cambio respecto a T0. En ambos grupos obtuvimos que la concentración de PCR en T1 posfiltro era superior, de manera no significativa, respecto a T0. En el grupo de heparina 343.350 mg/L $\pm$ 199.644 en T0 vs 359.786 mg/L $\pm$ 212.253 en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -0.599$, $p = .564$. En el grupo de citrato 181.761 mg/L $\pm$ 146.298 en T0 vs 207.223 mg/L $\pm$ 178.940 en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -1.480$, $p = .173$.

Sin embargo, si que resultó significativo en los dos grupos el incremento de la concentración de PCR en T1 postfiltro, con un tamaño del efecto grande,

respecto a la muestra T1 prefiltro. En el grupo de heparina $298.762 \text{ mg/L} \pm 147.970$ en T1 prefiltro vs $310.343 \text{ mg/L} \pm 152.253$ en T1 postfiltro, $t_{(8)} = -3.489$, $p = .008$, $d = -1.163$ (IC95% $-2.003 - -0.283$). En el grupo de citrato $197.062 \text{ mg/L} \pm 170.488$ en T1 prefiltro vs $207.223 \text{ mg/L} \pm 178.940$ en T1 postfiltro, $t_{(9)} = -3.106$, $p = .013$, $d = -0.982$ (IC95% $-1.729 - -0.201$).

Tabla 56. Variación de la concentración de PCR durante el estudio según la modalidad de anticoagulación.

Grupo	N	T1	T2	t-Student	p	d Cohen
		T0	T1 prefiltro			
Heparina	9	309.072 ± 177.824	298.762 ± 147.970	0.376	.716	–
Citrato	10	181.761 ± 146.30	197.062 ± 170.49	-0.947	.369	–
		T0	T1 postfiltro			
Heparina	10	343.350 ± 199.644	359.786 ± 212.253	-0.599	.564	–
Citrato	10	181.761 ± 146.298	207.223 ± 178.940	-1.480	.173	–
		T1 prefiltro	T1 postfiltro			
Heparina	9	298.762 ± 147.970	310.343 ± 152.253	-3.031	.008	-1.163
Citrato	10	197.062 ± 170.488	207.223 ± 178.940	-3.106	.013	-0.982
		T0	T2 prefiltro			
Heparina	8	315.012 ± 213.533	324.775 ± 150.553	-0.220	.832	–
Citrato	8	178.403 ± 142.424	225.043 ± 168.514	-1.231	.258	–
		T0	T2 postfiltro			
Heparina	8	315.013 ± 213.533	337.271 ± 143.640	-0.495	.636	–
Citrato	8	178.403 ± 141.424	229.678 ± 168.514	-1.332	.224	-
		T2 prefiltro	T2 postfiltro			
Heparina	9	324.775 ± 150.553	337.271 ± 143.640	-1.911	.098	–
Citrato	8	225.043 ± 168.514	229.678 ± 168.514	-3.738	.007	-1.322

PCR en mg/L, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos relacionados y tamaño del efecto mediante d de Cohen. La diferencia es estadísticamente significativa a un nivel $p < .05$. El tamaño del efecto es grande.

4.7.2.4. Concentración plasmática de PCR prefiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). Los valores fueron mayores en el grupo de heparina (344.450 mg/L [$190.250 - 450.275$]) que en el de citrato (178.650 mg/L [$120.075 - 274.638$]), sin diferencias significativas en la prueba de Mann-Whitney ($U = 18$,

$p = .141$). En los dos grupos los valores de PCR aumentaron respecto a T0 de manera no significativa. En el de heparina: 315.012 ± 213.533 mg/L en T0 vs 324.775 mg/L ± 150.553 en T2 prefiltro, $t_{(7)} = -0.220$, $p = .832$. En el grupo de citrato: 134.88 mg/L ($59.45 - 332.90$) en T0 vs 178.65 mU/ml ($120.08 - 274.64$) en T2 prefiltro, $W = -1.260$, $p = .208$).

4.5.3.5. Concentración plasmática de la PCR postfiltro a las 24 horas del inicio de la TRR (T2). Las concentraciones de PCR postfiltro en T2 fueron menores en el grupo de citrato (229.678 mg/L ± 168.699) que en el grupo de heparina (337.271 mg/L ± 143.640), aunque no significativa ($t_{(14)} = 1.373$, $p = .191$).

En el análisis de la variación de la concentración plasmática de PCR en T2 postfiltro respecto a T0 en ambos grupos la concentración en T2 posfiltro fue mayor que en T0, aunque no significativo. En el grupo de heparina: 337.271 mg/L ± 143.640 en T2 posfiltro vs 315.013 mg/L ± 213.533 en T0 ($t_{(7)} = -0.495$, $p = .636$). En el grupo de citrato: 229.678 mg/L ± 168.698 en T2 posfiltro vs 178.403 mg/L ± 142.424 en T0 ($t_{(7)} = -1.332$, $p = .224$).

Al comparar las concentraciones de PCR en T2 postfiltro con las concentraciones plasmáticas prefiltro en T2 no encontramos diferencias en el grupo de heparina (324.775 mg/L ± 150.553 prefiltro vs 337.271 mg/L ± 143.640 postfiltro, $t_{(7)} = -1.911$, $p = .098$). En el grupo de citrato la concentración de PCR prefiltro resultó menor que la postfiltro (178.650 mg/L [$120.075 - 274.638$] vs 180.950 mg/L [$128.925 - 282.518$]), alcanzando significación estadística ($W = -2.524$, $p = .012$). El tamaño del efecto por la g de Hedges fue grande (-1.174 , IC95% $-2.015 - -0.293$).

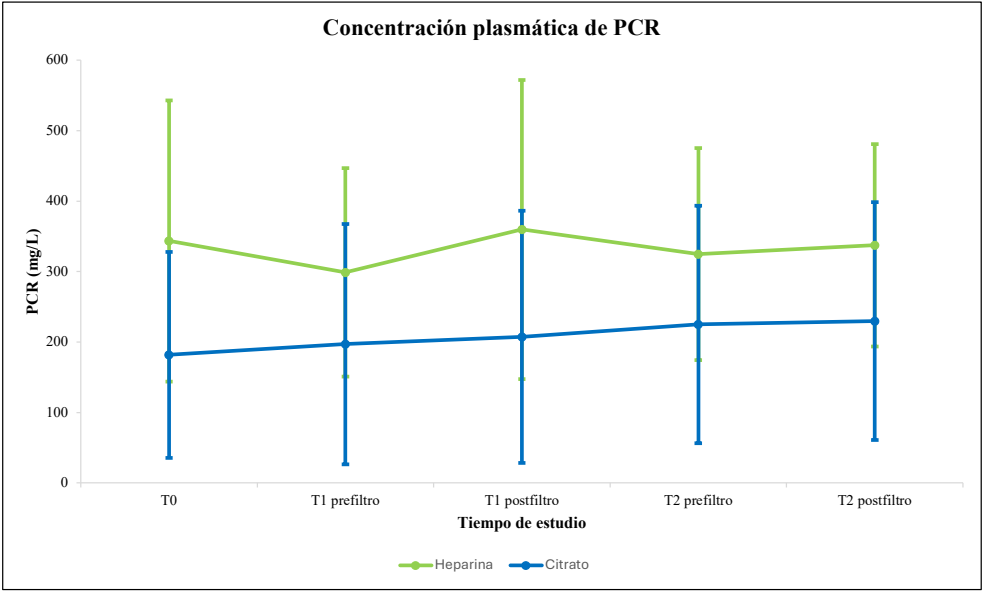


Figura 33. Concentración plasmática de PCR a lo largo del estudio en ambos grupos.

PCR (en mg/l) se muestra como se muestra como media $\pm$ DE. DE = desviación estándar.

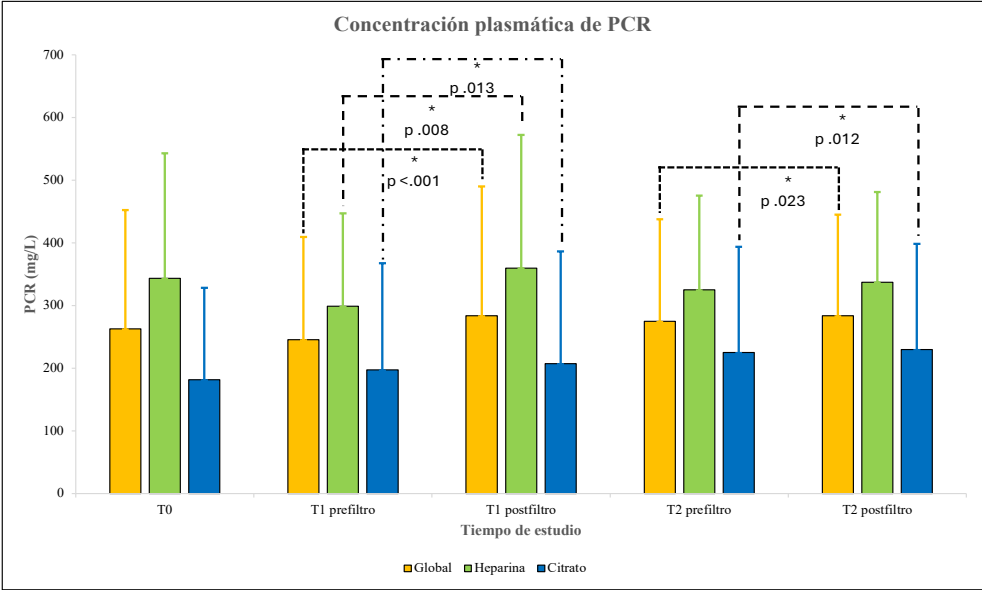


Figura 34. Concentración plasmática de PCR global y según modalidad de anticoagulación.

PCR en mg/l. Los datos se muestran como mediana (RIC). RIC = rango intercuartil. * = nivel de significación indicado.

4.6. Análisis del aclaramiento y eliminación de radicales libres, MPO, ADN_{lc} y marcadores de inflamación

4.6.1. Balance de masas. La transferencia de masa total (M_{total}) y las contribuciones mediante adsorción (M_{ad}) y por difusión (M_{df}) que se muestran en anexo 4. En la tabla 57 y en la en la figura 35 se muestra M_{total} eliminada calculada como porcentaje de la $M_{prefiltro}$ ($\%M_{total}/M_{prefiltro}$) y el porcentaje de variación de la concentración de los biomarcadores respecto a los valores al inicio del estudio ($\%[C_{prefiltro} - C_{tiempo\ 0}]/C_{tiempo\ 0}$).

Tabla 57. Transferencia de masas y reducción de los biomarcadores.

Biomarcador		$\% \frac{M_{total}}{M_{prefiltro}} - T1$	Tasa de reducción T1 (%)	$\% \frac{M_{total}}{M_{prefiltro}} - T2$	Tasa de reducción T2 (%)
GSH	Global	8.34 (-9.82 – 31.49)	21.65 (0.07 – 53.07)	4.15 (-10.00 – 15.79)	32.31 (-8.98 – 75.29)
	Heparina	17.65 (7.31 – 37.19)	28.34 (8.69 – 53.76)	-2.64 (-20.92 – 17.94)	21.71 (-17.78 – 91.23)
	Citrato	0.44 (-24.30 – 8.18)	14.88 (-7.43 – 37.89)	7.05 (-6.95 – 15.83)	43.02 (-10.45 – 75.81)
GSSG	Global	-6.28 (-46.75 – 15.01)	3.81 (-37.37 – 31.72)	1.06 (-27.91 – 31.63)	8.32 (-50.31 – 65.21)
	Heparina	2.74 (-42.53 – 14.39)	22.35 (-36.50 – 56.62)	3.46 (-17.77 – 32.75)	41.01 (-35.92 – 65.21)
	Citrato	-15.29 (-57.56 – 23.48)	-1.93 (-47.80 – 11.95)	-3.81 (-32.84 – 26.14)	-32.21 (-58.75 – 73.22)
MPO	Global	-7.76 (-25.09 – 7.25)	-12.85 (-33.72 – 2.81)	5.66 (-17.08 – 12.09)	1.23 (-21.31 – 22.63)
	Heparina	-18.05 (-57.78 – -4.54)	-21.53 (-36.00 – -7.74)	-6.31 (-56.90 – 7.25)	-13.22 (-27.19 – 1.23)
	Citrato	0.57 (-10.09 – 23.38)	2.25 (-25.37 – 22.04)	9.33 (2.16 – 22.32)	23.66 (4.77 – 40.56)
ADN _{lc}	Global	4.36 (-28.54 – 17.08)	13.10 (5.16 – 24.40)	-1.39 (-18.97 – 9.57)	33.76 (2.67 – 80.57)
	Heparina	3.03 (-34.45 – 13.98)	20.56 (-11.26 – 30.44)	-3.12 (-56.16 – -0.29)	41.46 (2.86 – 67.15)
	Citrato	6.30 (-18.68 – 21.20)	7.90 (2.47 – 21.42)	8.24 (-10.39 – 19.46)	20.09 (-7.52 – 90.28)
PCR	Global	-0.50 (-3.87 – 1.84)	10.69 (-7.33 – 28.70)	2.13 (-2.59 – 3.80)	36.45 (-22.74 – 91.61)
	Heparina	-3.10 (-5.26 – 0.28)	10.69 (-21.73 – 21.90)	-2.08 (-3.10 – 0.62)	28.55 (-24.24 – 76.18)
	Citrato	1.79 (-0.66 – 3.42)	12.58 (-4.19 – 32.64)	3.37 (2.22 – 5.48)	50.12 (-19.18 – 135.19)

Tasa de transferencia de masas expresada como porcentaje de la masa total eliminada respecto a la masa prefiltro ($\%M_{total}/M_{prefiltro}$) y porcentaje de reducción de los biomarcadores en T1 y T2 respecto a T0 ($\%[C_{prefiltro} - C_{tiempo\ 0}]/C_{tiempo\ 0}$). Todos los datos se muestran como mediana (percentil 25 – percentil 75).

Durante el período de estudio se detectó PCR en el efluente en T1 y T2. Sin embargo, los tanto indicadores de estrés oxidativo (GSH, GSSG) como la MPO y el ADN_{lc} no fueron detectables en el efluente de ninguno de los pacientes. Por tanto, la HDVVC (M_{df}) contribuyó junto con la adsorción (M_{ad}) a la eliminación de PCR, no así en el resto de biomarcadores. Se observaron valores

negativos de adsorción para todos los biomarcadores en los dos tiempos del estudio.

Se observó una marcada heterogeneidad en la proporción de eliminación a través del hemofiltro y la adsorción para todos los biomarcadores a lo largo del tiempo. Una hora después del inicio de la TRR (T1), la eliminación total ($\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$) oscilaba entre -7.76% (PCR) y 8.34% (GSH). A las 24 horas, el $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ varió desde -1.39% (ADN_{lc}) hasta 5.66% (MPO). No se encontraron diferencias significativas en la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ durante el período de observación excepto para la PCR, siendo menor en T1 que en T2 ($-1.887\% \pm 4.985$ vs $1.107\% \pm 3.421$; $t_{(14)} = -2.285$, $p = .038$). El incremento de la eliminación de la PCR fue debido a un incremento no significativo de la adsorción ($M_{\text{ad}} -0.045$ mg/min $[-0.790 - 0.180]$ en T1 vs 0.180 mg/min $[-0.680 - 0.420]$ en T2; $W = -1.319$, $p = .187$) y a un descenso no significativo de la eliminación por difusión ($M_{\text{df}} 0.005$ mg/min $[0.001 - 0.008]$ en T1 vs 0.000 mg/min $[0.000 - 0.010]$ en T2; $W = -0.491$, $p = .624$).

En el análisis de la evolución de la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ en las modalidades de anticoagulación (análisis intragrupo) no encontramos diferencias significativas para los biomarcadores al comparar los valores de T1 y T2. En el análisis según la modalidad de anticoagulación (intergrupos), encontramos diferencias significativas para los siguientes biomarcadores y tiempos de estudio:

- GSH: la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ en T1 fue mayor en el grupo de heparina (20.903 ± 21.998) que en el de citrato ($-1.829\% \pm 21.074$), con $t_{(18)} = 2.360$, $p = .030$, y un tamaño del efecto grande medido por la d de Cohen ($d = 1.055$; IC95% $0.102 - 1.984$).

- MPO: la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ en T1 fue menor en el grupo de heparina ($-28.197\% \pm 31.545$) que en el de citrato ($5.483\% \pm 18.628$), con $t_{(16)} = -2.662$, $p = .017$, y un tamaño del efecto grande medido por la d de Cohen ($d = -1.263$; IC95% $-2.272 - -0.221$).

- PCR: en T1 la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ fue menor en el grupo de heparina ($-3.547\% \pm 4.331$) que en el de citrato ($0.650\% \pm 4.003$), con $t_{(18)} = -2.250$, $p = .037$, y un tamaño del efecto grande medido por la d de Cohen ($d = -1.006$; IC95% $-1.930 - -0.059$). En T2 también resultó menor la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ en el grupo de heparina ($-2.080\% [-3.100 - 0.620]$) que en el de citrato ($3.370\% [2.215 - 5.473]$) con significación estadística en la prueba de Mann-Whitney ($U = 8$, $p = .021$) y un tamaño del efecto grande medido por la g de Hedges ($g = -1.521$; IC95% $-2.616 - -0.383$).

Destacamos también la diferencia en T2 de la $\%M_{\text{total}}/M_{\text{prefiltro}}$ para el ADN_{lc}, que fue menor en el grupo de heparina ($-3.115\% [-56.160 - -0.285]$) que en el de citrato ($8.240\% [-10.390 - 19.463]$) con una $U = 13.500$ en la prueba de Mann-Whitney ($p = .050$).

Respecto a la tasa de variación ($[C_{\text{prefiltro}} - C_{T0}/C_{T0}] \times 100$), encontramos diferencias entre T1 y T2 estadísticamente significativas para el ADN_{lc} ($13.10\% [5.16 - 24.40]$ en T1 vs $33.76\% [2.67 - 80.57]$ en T2; $W = -2.417$, $p = .016$) y para la PCR ($10.69 [-7.33 - 28.70]$ en T1 vs $36.45 [-22.74 - 91.61]$ en T2; $t_{(15)} = -2.493$, $p = .025$). Para el resto de biomarcadores se evidenció también un incremento de la tasa de reducción en T2, con valores que oscilaron entre -12.85% (MPO) y 21.65% (GSH) en T1, y entre 1.23% (MPO) y 32.31% (GSH) en T2.

En el análisis de la evolución de la tasa de variación en las modalidades de anticoagulación (análisis intragrupo) únicamente encontramos diferencias en el grupo de heparina para el ADN_{lc} ($20.560\% [-11.255 - 30.435]$ en T1 vs $41.456\% [2.861 - 67.151]$ en T2; $W = -2.028$, $p = .043$). El tamaño del efecto medido por la g de Hedges fue grande ($g = -0.927$; IC95% $-1.728 - -0.082$). Al comparar la evolución entre los grupos de anticoagulación, la tasa de variación fue significativamente menor para la MPO en T2 en el grupo de heparina que en el de citrato ($-14.743\% \pm 22.231$ vs 20.175 ± 23.189); $t_{(14)} = -3.060$, $p = .008$ y un tamaño del efecto grande medido por la d de Cohen ($d = -1.542$; IC95% $-2.660 - -0.383$). No encontramos diferencias para el resto de biomarcadores.

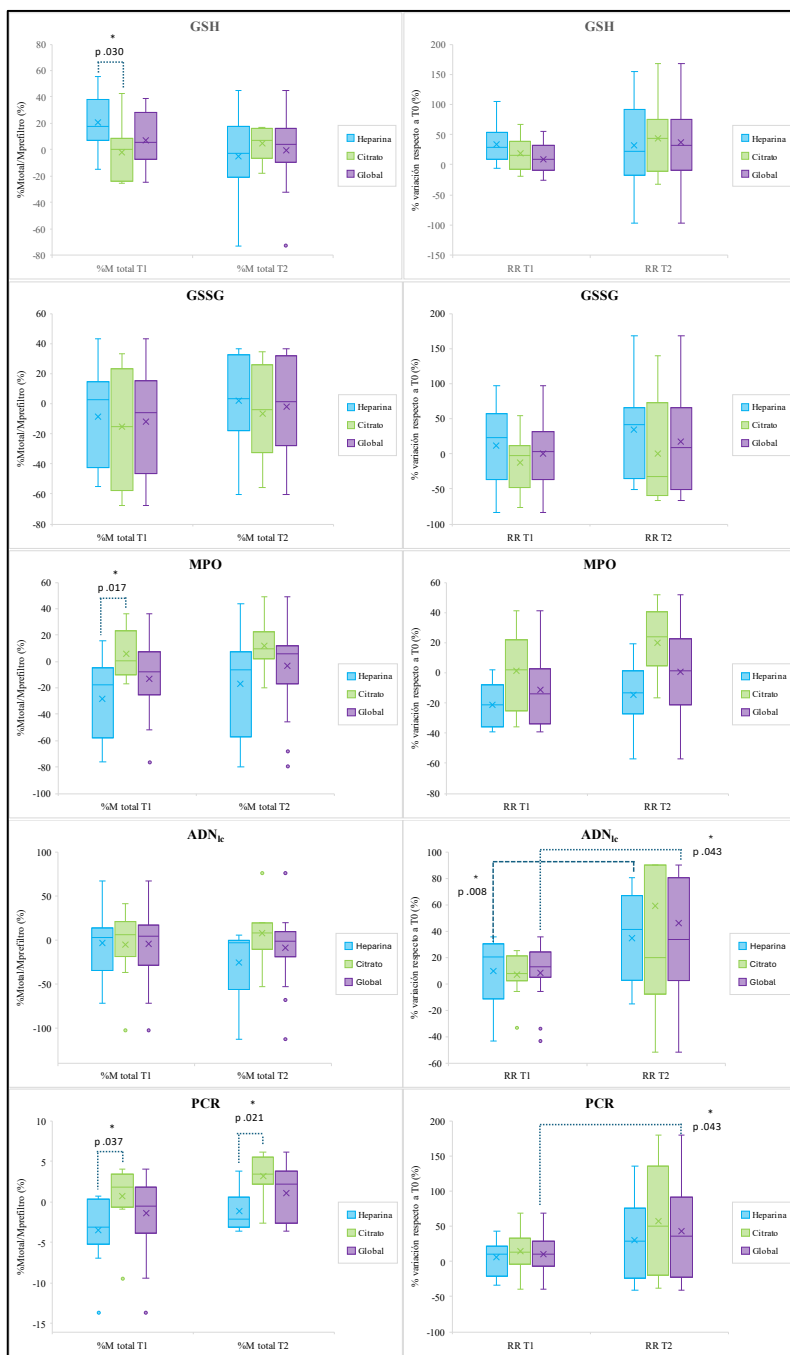


Figura 35. Masa total eliminada y tasa de variación de los biomarcadores.

Los masa total eliminada se expresa como $\%M_{total}/M_{prefiltro}$ y la tasa de variación respecto a T0 como $[M_{prefiltro} - M_{T0}/M_{T0}] \times 100$.

4.6.2. Tasas de aclaramiento. Las tasas de aclaramiento total (desglosado también por adsorción y por difusión para la PCR) para T1, T2 y aclaramiento medio se muestran en la tabla 58.

Tabla 58. Tasas de aclaramiento de los biomarcadores.

Biomarcador		Aclaramiento T1	Aclaramiento T2	Aclaramiento medio
GSH	Global	5.56 (-7.01 – 28.55)	2.90 (-6.46 – 13.08)	7.72 (-2.64 – 13.07)
	Heparina	17.23 (4.96 – 32.98)	-3.70 (-14.64 – 14.13)	8.58 (4.51 – 16.1)
	Citrato	0.485 (-18.33 – 5.53)	4.93 (-3.94 – 13.76)	1.85 (-3.84 – 9.878)
GSSG	Global	-6.00 (-29.25 – 12.08)	0.74 (-20.30 – 22.14)	-5.70 (-18.55 – 13.18)
	Heparina	1.92 (-29.77 – 13.23)	3.55 (-14.74 – 23.90)	0.00 (-15.17 – 13.57)
	Citrato	-13.92 (-31.05 – 16.58)	-1.03 (-22.98 – 18.60)	-9.49 (-26.74 – 8.12)
MPO	Global	-20.38 (-28.01 – 1.73)	-8.60 (-19.97 – 14.39)	-10.58 (-23.60 – 3.10)
	Heparina	-27.87 (-47.10 – -3.17)	-12.63 (-24.11 – 10.48)	-16.11 (-29.7 – -10.36)
	Citrato	-12.60 (-1.51 – 17.45)	-4.81 (-13.07 – 17.50)	1.41 (-9.67 – 12.64)
ADN_{ic}	Global	2.16 (-19.97 – 14.39)	-1.44 (-16.17 – 10.78)	0.00 (-8.37 – 13.11)
	Heparina	2.12 (-24.10 – 10.48)	-2.23 (-57.87 – -0.44)	-0.39 (-10.76 – 0.00)
	Citrato	3.52 (-13.07 – 17.50)	-8.49 (-9.38 – 13.78)	9.89 (-5.72 – 19.63)
PCR	Global	-0.25 (-2.73 – 1.69)	0.94 (-2.15 – 2.46)	0.05 (-3.58 – 1.11)
	Heparina	-2.18 (-4.86 – 0.22)	-2.12 (-2.62 – -0.11)	-0.05 (-6.06 – -0.83)
	Citrato	1.67 (0.41 – 2.37)	2.06 (1.54 – 4.58)	0.22 (-0.76 – 2.42)
PCR (adsorción)	Global	-0.25 (-2.73 – 1.69)	0.94 (-2.15 – 2.4)	0.05 (-3.58 – 1.11)
	Heparina	-2.18 (-4.86 – 0.22)	-2.12 (-2.62 – -0.11)	-0.05 (-6.06 – -0.83)
	Citrato	1.67 (0.41 – 2.37)	2.06 (1.54 – 4.58)	0.22 (-0.76 – 2.42)
PCR (difusión)	Global	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)
	Heparina	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)
	Citrato	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)

Tasa de aclaramiento en ml/min. Se muestra como mediana (percentil 25 – percentil 75).

La mediana de la tasa de aclaramiento plasmático por adsorción ponderada en el tiempo (aclaramiento medio) fue de 7.72 ml/min (-2.640 – 13.070) para el GSH, -3.10 ml/min (-18.55 – 13.18) para el GSSG, -12.41 ml/min (-23.60 – 3.10) para la MPO, 0.00 ml/min (-8.37 – 13.11) para el ADN_{ic} y -1.33 ml/min (-3.31 – 1.12) para la PCR. La mediana de aclaramiento mediante difusión para la PCR fue de 0.00 ml/min (0.000 – 0.000). La mediana de aclaramiento total (adsorción y difusión) para la PCR fue de -0.57 ml/min (-3.115 – 1.1678). No detectamos

diferencias estadísticamente significativas en las tasas de aclaramiento entre T1 y T2 (por adsorción para todos los biomarcadores, ni del aclaramiento total y ni del aclaramiento por difusión para la PCR).

En el análisis de la evolución de los aclaramientos en cada modalidad de anticoagulación (análisis intragrupo) no encontramos diferencias para los biomarcadores al comparar los valores de T1 y T2.

La figura 36 muestra el análisis comparativo de las modalidades de anticoagulación (análisis intergrupos), donde encontramos diferencias estadísticamente significativas para los siguientes biomarcadores y tiempos de estudio:

- GSH: en T1 el aclaramiento fue menor en el grupo de citrato (-2.79 ml/min $\pm$ 16.303) que en el de heparina (17.29 ml/min $\pm$ 17.332), con $t_{(18)} = 2.668$, $p = .016$, y un tamaño del efecto grande medido por la d de Cohen ($d = 1.193$; IC95% 0.221 – 2.138).

- MPO (aclaramiento medio): los valores fueron menores en el grupo de heparina que en el de citrato (-16.11 ml/min [-29.76 – -10.355] vs 1.41 ml/min [-9.678 – 12.645]), con diferencias significativas en la prueba de Mann-Whitney ($U = 15$, $p = .046$) con un tamaño del efecto moderado medido por la g de Hedges ($g = -0.685$; IC95% -1.611 – 0.261).

- PCR (adsorción): el aclaramiento en T1 fue menor en el grupo de heparina (-2.18 ml/min [-4.863 – 0.225]) que en el de citrato (1.67 ml/min [0.410 – 2.375]) con significación estadística en la prueba de Mann-Whitney ($U = 19$, $p = .019$) y un tamaño del efecto moderado medido por la g de Hedges ($g = -0.692$; IC95% -1.552 – 0.186). En T2 el aclaramiento en el grupo de heparina (-2.12 ml/min [-2.623 – -0.113]) fue menor que el del grupo de citrato (2.06 ml/min [1.543 – 4.580]), también con significación estadística en la prueba de Mann-Whitney ($U = 8$, $p = .010$) y un tamaño del efecto grande medido por la g de Hedges ($g = -1.015$; IC95% -1.998 – -0.001).

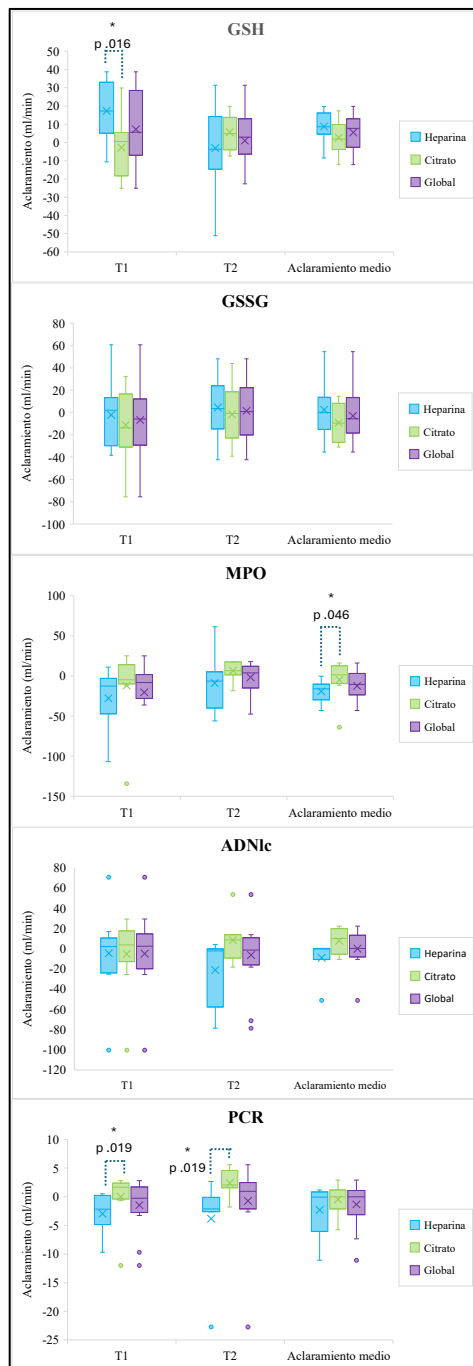


Figura 36. Aclaramiento plasmático de los biomarcadores.

Los aclaramientos (en ml/min) se expresan como mediana (percentil 25 – percentil 75). * = significación al nivel indicado.

- PCR (aclaramiento total): en los dos tiempos del estudio y el aclaramiento medio total fue menor en el grupo de heparina que en el de citrato con significación estadística en la prueba de Mann-Whitney:

- T1: -2.18 ml/min (-4.863 – 0.225) vs 1.67 ml/min (0.410 – 2.375); U = 19, p = .019, y un tamaño del efecto moderado por la g de Hedges (g = -0.692; IC95% -1.552 – 0.186).

- T2: -2.12 ml/min (-2.623 – -0.113) vs 2.06 ml/min (1.543 – 4.580); U = 8, p = .010, y un tamaño del efecto grande por la g de Hedges (g = -1.015; IC95% -1.998 – -0.001).

Destacamos también, aunque sin alcanzar la significación estadística, las diferencias para el aclaramiento del ADN_{lc} en T2 y en el aclaramiento medio:

- T2: los aclaramientos fueron mayores en la modalidad de anticoagulación con heparina (-2.23 ml/min [-57.878 – -0.440] vs -8.49 ml/min [-9.388 – 13.783] en T2, U = 12.500, p = .050.

- Aclaramiento medio: el aclaramiento fue mayor en la modalidad de citrato (-0.39 ml/min [-10.760 – 0.000] vs 9.89 ml/min [-5.728 – 19.633]), U = 11; p = .054.

4.7. Estudio de las correlaciones entre los biomarcadores

En el grupo de pacientes estudiamos, mediante el test de correlaciones de Pearson, las posibles correlaciones de los biomarcadores objeto de análisis con otros indicadores de estrés oxidativo y con la PCR como biomarcador de inflamación.

En la figura 37 se muestran los coeficientes de correlación analizados para T0 y T2 pre y postfiltro.

En T0 encontramos una correlación positiva fuerte estadísticamente significativa entre el cociente neutrófilos/linfocitos y el cociente plaquetas/linfocitos (r = .790, p <.001). A su vez, el cociente plaquetas/linfocitos mostró una correlación positiva moderada estadísticamente significativa con la

concentración de GSH ($r = .468$, $p = .043$). También encontramos una correlación positiva moderada entre el GSSG y el cociente GSSG/GSH ($r = .960$; $p < .001$) y entre la MPO y la PCR ($r = .579$, $p = .009$).

En el estudio a las 24 horas prefiltro (T2 prefiltro) únicamente encontramos una correlación positiva fuerte estadísticamente significativa entre el cociente GSSG/GSH y la concentración de GSSG ($r = .796$; $p < .001$) y una correlación positiva moderada también estadísticamente significativa entre el cociente neutrófilos/linfocitos y el cociente plaquetas/linfocitos ($r = .496$, $p = .043$).

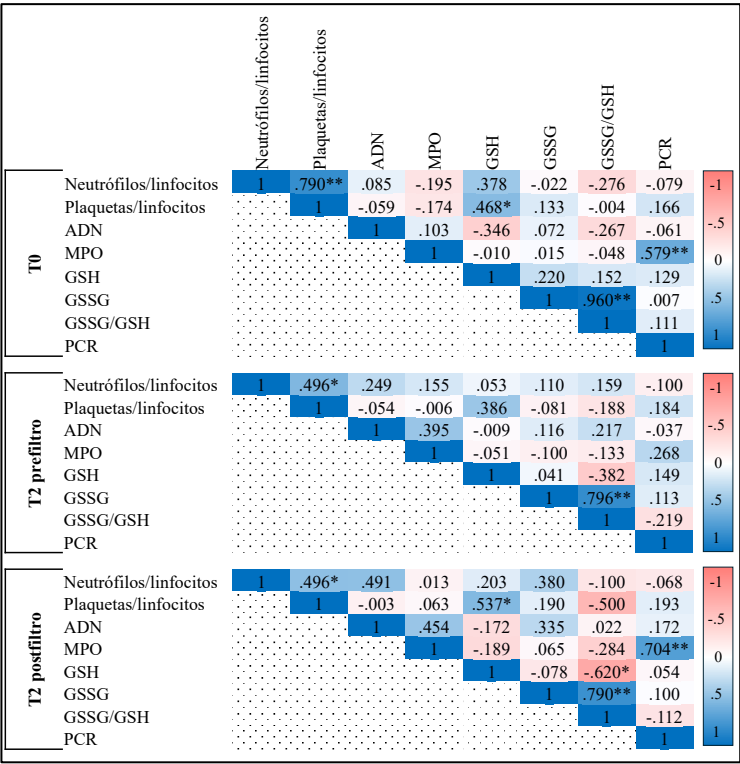


Figura 37. Correlaciones en T0 y en T2 mediante correlación de Pearson de los biomarcadores estudiados.

* = La correlación es significativa en el nivel .05 (bilateral). ** = La correlación es significativa en el nivel .01 (bilateral).

Al analizar por modalidad de anticoagulación, en el grupo de la heparina no alcanzaba la significación estadística la correlación entre el cociente neutrófilos/linfocitos y el cociente plaquetas/linfocitos ($r = .594$, $p = .070$) pero si la correlación entre el cociente GSSG/GSH y la concentración de GSSG ($r = .768$; $p = .044$). Sin embargo, en el grupo de citrato no encontramos ninguna correlación entre los biomarcadores.

En el análisis en T2 postfiltro encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre el cociente neutrófilos/linfocitos y el cociente plaquetas/linfocitos ($r = .496$, $p = .043$), entre el cociente plaquetas/linfocitos y la concentración de GSH ($r = .537$, $p = .032$), entre la MPO y la PCR ($r = .704$, $p = .002$), entre la concentración de GSH y el cociente GSSG/GSH ($r = -.620$, $p = .014$) y entre el cociente GSSG/GSH la concentración de GSSG ($r = .790$; $p < .001$).

Nuevamente, al analizar por modalidad de anticoagulación encontramos en el grupo de la heparina una correlación estadísticamente significativa entre la MPO y la PCR ($r = .787$, $p = .021$) y entre la concentración de GSSG y el cociente GSSG/GSH ($r = .768$, $p = .044$). En el grupo de citrato encontramos una correlación negativa fuerte entre el ADNlc y la concentración de GSSG postfiltro estadísticamente significativa ($r = -.739$, $p = .036$).

4.8. Análisis de la estancia hospitalaria y de la mortalidad

4.8.1. Mortalidad, estancias y escalas de gravedad. La mediana de estancia en UCI fue de 6 días (RIC 3 - 9) y la estancia hospitalaria de 18 días (RIC 13 - 27). No se encontraron diferencias en la estancia en UCI según la modalidad de anticoagulación (citrato 4.50 días [1.75 – 7.75] vs heparina 8.50 días [3.75 – 12.25]; $p = .165$) ni según el estado al alta de UCI (supervivientes 6.00 días [4.00 – 11.00] vs fallecidos 3.00 días [1.00 – 9.00; $p = .211$]). En el análisis de la estancia hospitalaria no se registraron diferencias entre las modalidades de anticoagulación

(citrato 19.50 días [12.75 – 30.75] vs heparina 18.50 días [12.00 – 48.75]; $p = 0,853$) ni para el estado al alta hospitalaria (supervivientes 21.00 días [17.00 – 56.25] vs fallecidos 12.50 días [4.00 – 25.50]; $p = .069$).

Siete pacientes (35%) fallecieron durante su estancia en UCI. La mortalidad hospitalaria fue del 40% (8 pacientes), y la mortalidad a los 30 días permaneció en un 40%. La mortalidad hospitalaria predicha por la escala SAPS 3 fue de $44.020\% \pm 25.016$. La prueba t para una muestra no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad predicha y la observada, con $t_{(19)} = .719$ $p = .481$.

La mortalidad predicha por la escala APACHE II fue de $31.465\% \pm 16.784$. La prueba t para una muestra si encontró diferencias significativas entre la mortalidad predicha por esta escala y la mortalidad hospitalaria observada, con $t_{(19)} = -2.274$ $p = .035$.

La escala SOFA predijo una mortalidad del 34.00% (24.00 – 46.00). No se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad observada y la predicha por esta escala en la prueba de chi cuadrado, con $\chi^2_{(4)} = 9.000$, $p = .061$.

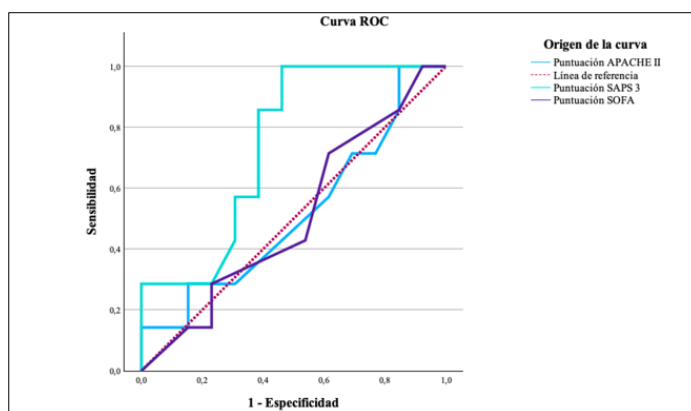


Figura 38. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de las escalas de gravedad.

Tabla 59. Área bajo la curva de las escalas de gravedad.

Escala	Área bajo la curva	p	Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	Superior
SAPS 3	.742	.031	.522	.961
APPACHE II	.516	.907	.241	.792
SOFA	.505	.968	.239	.772

En el análisis mediante curva ROC (figura 38) demostró que la escala con mejor capacidad de predicción de mortalidad fue la escala SAPS 3 (tabla 59), con una significación estadística de $p = .031$.

El valor de SAPS 3 de 56 puntos demostró sensibilidad de 1.000 y una especificidad de .538 para predecir la mortalidad (precisión = .538; exhaustividad = 1.000) (tabla 60).

Tabla 60. Tabla cruzada de SAPS 3 mayor de 56 puntos y estado al alta de UCI.

			SAPS 3 mayor de 56 puntos		
			Si	No	Total
Estado al alta de UCI	Fallecido	Recuento	7	0	7
		% dentro de Estado al alta de UCI	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de SAPS 3	53.8%	0.0%	35.0%
	Vivo	% del total	35.0%	0.0%	35.0%
		Recuento	6	7	13
		% dentro de Estado al alta de UCI	46.2%	53.8%	100.0%
		% dentro de SAPS 3	46.2%	100.0%	65.0%
		% del total	30.0%	35.0%	65.0%
Total	Recuento		13	7	20
	% dentro de Estado al alta de UCI		65.0%	35.0%	100.0%
	% dentro de SAPS 3		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		65.0%	35.0%	100.0%

La prueba exacta de Fisher mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes vivos al alta de UCI y los fallecidos para el valor

de SAPS 3 mayor de 56 puntos ($p = .044$), con un riesgo relativo (RR) de 2.167 [IC95% 1.204 – 3.898].

Los resultados de la correlación, mediante la prueba de rho de Spearman, entre el estado al alta de UCI y el valor de SAPS 3 mayor de 56 puntos mostraron una correlación negativa moderada, con un valor de $\rho_{(20)} = -.538$, $p = .014$.

Se realizó un análisis de regresión logística para la escala SAPS 3, que no encontró una asociación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad ($p = .066$).

4.8.2. Mortalidad y relación con los biomarcadores estudiados. Se realizó un análisis de los distintos marcadores para evaluar la existencia de diferencias entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.

4.8.2.1. Análisis de GSH. En el análisis comparativo mediante la prueba de t de Student para muestras independientes de las concentraciones de GSH en los distintos momentos del estudio para el grupo de supervivientes y el de fallecidos. Los valores fueron mayores en los fallecidos que en los supervivientes en todos los momentos del estudio. No se encontraron diferencias entre ambos grupos para este biomarcador en ninguno de los tiempos.

Tabla 61. GSH del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		t-Student	p
	N	Media ($\pm$ DE)	N	Media ($\pm$ DE)		
T0	13	0.109 $\pm$ 0.037	7	0.115 $\pm$ 0.049	-0.333	.743
T1 prefiltro	13	0.130 $\pm$ 0.029	7	0.131 $\pm$ 0.026	-0.064	.949
T1 postfiltro	13	0.123 $\pm$ 0.056	7	0.129 $\pm$ 0.046	-0.243	.811
T2 prefiltro	12	0.125 $\pm$ 0.058	5	0.139 $\pm$ 0.043	-0.465	.649
T2 postfiltro	12	0.120 $\pm$ 0.057	5	0.141 $\pm$ 0.040	-0.761	.458

GSH en $\mu\text{mol/ml}$, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes. DE: desviación estándar.

4.8.2.2. Análisis de GSSG. En la tabla 62 se muestra el análisis comparativo mediante la prueba de U de Mann-Whitney entre el grupo de vivos y el de fallecidos.

Tabla 62. GSSG en los tiempos de estudio para los grupos de vivos y de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		U Mann-Whitney	p
	N	Mediana (P25 – P75)	N	Mediana (P25 – P75)		
T0	13	0.290 (0.204 - 0.592)	6	0.256 (0.180 - 0.786)	35	.765
T1 prefiltro	13	0.256 (0.175 - 0.370)	6	0.358 (0.212 - 0.994)	26	.282
T1 postfiltro	12	0.299 (0.202 - 0.368)	7	0.500 (0.361 - 1.375)	17	.036
T2 prefiltro	11	0.220 (0.193 - 0.377)	5	0.311 (0.219 - 0.561)	22	.583
T2 postfiltro	11	0.280 (0.208 - 0.306)	5	0.328 (0.155 - 0.531)	24	.743

GSSG en nmol/ml, se muestra como mediana (RIC). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney. P25:Percentil 25; P75: Percentil 75.

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el GSSG postfiltro en T1. Los valores fueron mayores en el grupo de fallecidos (0.500 nmol/ml [0.361 - 1.375]) que en el grupo de supervivientes (0.299 nmol/ml [0.202 - 0.368]), U = 17., p = .036. El tamaño del efecto evaluado mediante la g de Hedges fue grande (g = 0.926).

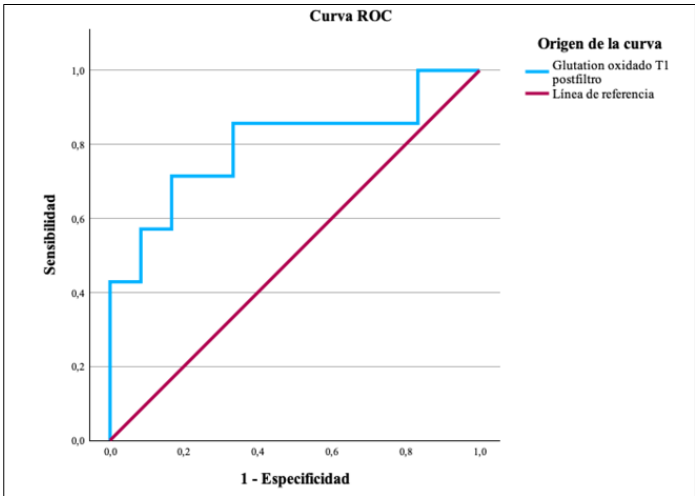


Figura 39. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de GSSG postfiltro en T1.

El análisis de la curva ROC para el GSSG postfiltro en T1 mostró un área bajo la curva (AUC) de .798 (IC95% .565 - 1.000; $p = .035$) (figura 39).

El valor de GSSG postfiltro en T1 de 0.371 nmol/ml demostró sensibilidad de .714 y una especificidad de .833 para predecir la mortalidad (precisión = .714; exhaustividad = .714) (tabla 63).

La prueba exacta de Fisher mostró diferencias significativas entre los pacientes vivos al alta de UCI y los fallecidos para el valor de GSSG en T1 postfiltro mayor de 0.371 nmol/ml ($p = .045$), con un RR 4.286 [IC95% 1.112 – 16.517].

Tabla 63. Tabla cruzada de GSSG T1 postfiltro mayor de 0.371 nmol/ml y estado al alta de UCI.

			GSSG postfiltro en T1 mayor de 0.371 μmol/ml		
			Si	No	Total
Estado al alta de UCI	Fallecido	Recuento	5	2	7
		% dentro de Estado al alta de UCI	71.4%	28.6%	100.0%
		% dentro de GSSG	71.4%	16.7%	36.8%
	Vivo	% del total	26.3%	10.5%	36.8%
		Recuento	2	10	12
		% dentro de Estado al alta de UCI	16.7%	83.3%	100.0%
		% dentro de GSSG	28.6%	83.3%	63.2%
		% del total	10.5%	52.6%	63.2%
Total	Recuento	7	12	19	
	% dentro de Estado al alta de UCI	36.8%	63.2%	100.0%	
	% dentro de GSSG	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	36.8%	63.2%	100.0%	

La regresión logística para este valor de GSSG, que determinó una asociación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad ($p = .046$).

Los resultados de la correlación, mediante la prueba de rho de Spearman, entre el estado al alta de UCI y el valor de GSSG post filtro en T1 mayor de 0.371 nmol/ml mostraron una correlación positiva moderada, con un valor de $\rho_{(18)} = 0.471$, $p = .036$.

4.8.2.3. Análisis del cociente GSSG/GSH. En el análisis comparativo mediante la prueba de U de Mann-Whitney no encontró diferencias entre ambos grupos en ninguno de los momentos del estudio (tabla 64).

Tabla 64. Cociente GSSG/GSH en los tiempos de estudio para los grupos de vivos y de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		U Mann-Whitney	p
	N	Mediana (P25 – P75)	N	Mediana (P25 – P75)		
T0	12	2.413 (2.095 – 4.067)	6	2.129 (1.903 – 6.557)	31.000	.682
T1 prefiltro	13	2.186 (1.455 – 3.043)	6	3.093 (2.004 – 6.877)	22.000	.152
T1 postfiltro	12	2.723 (1.252 – 4.372)	7	2.825 (2.238 – 11.027)	27.000	.227
T2 prefiltro	11	2.124 (1.235 – 3.094)	4	1.605 (1.312 – 3.429)	22.000	1.000
T2 postfiltro	10	2.082 (1.332 – 2.970)	5	1.572 (1.121 – 4.801)	23.000	.859

El cociente GSSG/GSH se muestra como mediana (RIC). Comparación mediante la prueba de U de Mann-Whitney. P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

4.8.2.4. Análisis de la MPO. El análisis comparativo entre supervivientes y fallecidos se realizó mediante la prueba de t de Student para datos independientes para todas las mediciones excepto para la T2 prefiltro, en el que se empleó la prueba de U de Mann-Whitney. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguno de los momentos del estudio.

Tabla 65. MPO del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		Estadístico	p
	N	Media (DE)	N	Media (DE)		
T0	12	95.298 ± 39.315	6	118.239 ± 43.488	-1.145	.268
T1 prefiltro	13	82.297 ± 29.547	6	108.430 ± 26.431	-1.847	.082
T1 postfiltro	12	95.611 ± 30.898	7	127.362 ± 31.123	-2.078	.053
T2 prefiltro	11	97.012 ± 34.536 ¹	4	108.163 ± 40.282 ¹	24.000 ¹	.574 ¹
T2 postfiltro	10	102.606 ± 38.833	5	107.113 ± 44.029	-0.210	.836

MPO en mU/ml, se muestra como media (± DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes. DE: desviación estándar.

¹: La variable no cumple la hipótesis de normalidad para el grupo de supervivientes. Los datos se expresan como (± DE) por congruencia de los datos en la tabla. El contraste se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Dado el valor de la p (.053) en la prueba de t de Student para la MPO postfiltro en T1, no significativo pero que debe ser tenido en cuenta, se realizó un

análisis de la curva ROC para esta variable. El AUC resultó .808 (IC95% .614 – 1.000; p = .035) (figura 40).

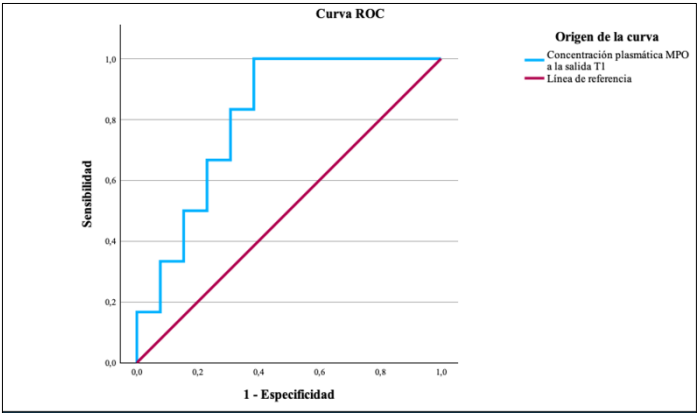


Figura 40. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de MPO postfiltro en T1.

El valor de MPO postfiltro en T1 de 90.775 mU/ml demostró sensibilidad de 1.000 y una especificidad de .615 para predecir la mortalidad (precisión = .545; exhaustividad = 1.000) (tabla 66).

Tabla 66. Tabla cruzada de MPO T1 postfiltro mayor de 90.775 mU/ml y estado al alta de UCI.

			MPO postfiltro en T1 mayor de 90.775 mU/ml		
			Si	No	Total
Estado al alta de UCI	Fallecido	Recuento	6	0	6
		% dentro de Estado al alta de UCI	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de MPO	54.5%	0.0%	31.6%
	Vivo	% del total	31.6%	0.0%	31.6%
		Recuento	5	8	13
		% dentro de Estado al alta de UCI	38.5%	61.5%	100.0%
		% dentro de MPO	45.5%	100.0%	68.4%
		% del total	26.3%	42.1%	68.4%
Total	Recuento		11	8	19
	% dentro de Estado al alta de UCI		57.9%	42.1%	100.0%
	% dentro de MPO		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		57.9%	42.1%	100.0%

La prueba exacta de Fisher mostró diferencias significativas entre los pacientes vivos al alta de UCI y los fallecidos para el valor de MPO en T1

postfiltro mayor de 90.775 mU/ml ($p = .018$) con un RR 2.600 [IC95% 1.307 – 5.171].

El análisis de regresión logística para este valor de MPO no encontró una asociación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad ($p = .999$).

La prueba de rho de Spearman mostró una correlación positiva moderada entre el estado al alta de UCI y el valor de MPO postfiltro en T1 mayor de 90.775 mU/ml con un valor de $\rho_{(17)} = 0.579$, $p = .009$.

4.8.2.5. Análisis del ADN_{lc}. El análisis comparativo entre supervivientes y fallecidos se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney para T0. Para el resto de las mediciones se utilizó la prueba de t de Student para datos independientes (tabla 67).

El análisis mediante la prueba de t de Student para muestras independientes evidenció la presencia de diferencias estadísticamente significativas en T2 prefiltro. La concentración plasmática de ADN_{lc} T2 prefiltro resultó mayor en el grupo de fallecidos que en el de supervivientes (1208.823 ± 525.276 ng/ml vs 2193.838 ± 836.130 ng/ml; $t_{(14)} = -2.818$; $p = .014$). El tamaño del efecto mediante la d de Cohen fue grande (-1.627 [IC95% $-2.884 - -0.325$]).

Tabla 67. ADN_{lc} del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		Estadístico	p
	N	Media (DE)	N	Media (DE)		
T0	13	926.839 $\pm$ 634.964 ¹	7	1280.207 $\pm$ 670.086 ¹	29.000	.211 ¹
T1 prefiltro	13	1108.468 $\pm$ 778.139	7	1242.543 $\pm$ 673.707	-0.384	.706
T1 postfiltro	13	936.848 $\pm$ 581.440	7	1460.796 $\pm$ 623.463	-1.876	.077
T2 prefiltro	12	1208.823 $\pm$ 525.276	4	2193.838 $\pm$ 836.130	-2.818	.014
T2 postfiltro	12	1349.862 $\pm$ 715.949	4	2161.803 $\pm$ 807.913	-1.909	.077

ADN_{lc} en ng/ml, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes. DE: desviación estándar.

¹: La variable no cumple la hipótesis de normalidad para el grupo de supervivientes. Los datos se expresan como ($\pm$ DE) por congruencia de los datos en la tabla. El contraste se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

En la comparación por pares, no se encontraron diferencias en el grupo de fallecidos. Sin embargo, en el grupo de supervivientes se encontraron diferencias significativas entre T1 postfiltro y T2 postfiltro (913.973 ± 601.153 ng/ml vs 1349.862 ± 715.949 ng/ml, $p = .015$).

En la comparación por pares entre supervivientes y fallecidos se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones plasmáticas de ADN_{lc} en T2 prefiltro (diferencia de medias [fallecido - supervivientes] 985.014 ng/ml, error típico 349.571, $p = .014$). Aunque no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el resto de tiempos del estudio, el grupo de pacientes fallecidos presentó una concentración plasmática de ADN_{lc} mayor en todos los tiempos.

Tabla 68. Comparación de la concentración de ADN_{lc} por pares entre grupos (supervivientes vs fallecidos).

Tiempo	Estado al alta de UCI		Diferencia de medias (I -II)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
	I	II				Límite inferior	Límite superior
T0	Fallecido	Vivo	616.407	368.205	.116	-173.314	1406.127
	Vivo	Fallecido	-616.407	368.205	.116	-1406.127	173.314
T1 pre	Fallecido	Vivo	263.705	451.432	.568	-704.520	1231.930
	Vivo	Fallecido	-263.705	451.432	.568	-1231.930	704.520
T1 post	Fallecido	Vivo	647.530	340.032	.078	-81.767	1376.827
	Vivo	Fallecido	-647.530	340.032	.078	-1376.827	81.767
T2 pre	Fallecido	Vivo	985.014*	349.571	.014	235.259	1734.770
	Vivo	Fallecido	-985.014*	-349.571	.014	-1734.770	-235.259
T2 post	Fallecido	Vivo	811.941	425.289	.077	-100.214	1724.096
	Vivo	Fallecido	-811.941	425.289	.077	-1724.096	100.214

*: Diferencia estadísticamente significativa al nivel indicado.

El análisis de la curva ROC para la concentración de ADN_{lc} T2 prefiltro resultó estadísticamente significativa (AUC de .854 [IC95% .622 – 1.000; $p = .039$]) (figura 41). El valor de ADN_{lc} prefiltro en T2 de 1818.240 ng/ml demostró

sensibilidad de .750 y una especificidad de .917 para predecir la mortalidad (precisión = .750; exhaustividad = .750) (tabla 69).

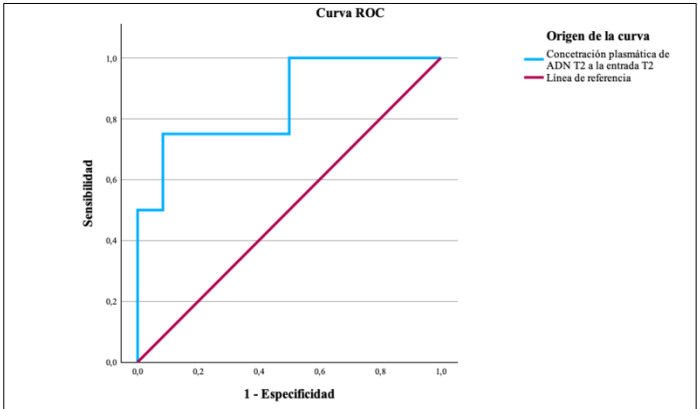


Figura 41. Curva de análisis ROC para predecir el riesgo de muerte de ADN_{ic} prefiltrado en T2.

Tabla 69. Tabla cruzada de ADN_{ic} T2 prefiltrado mayor de 1818.240 ng/ml y estado al alta de UCI.

			ADN _{ic} prefiltrado en T2 mayor de 1818.240 ng/ml			
			Si	No	Total	
Estado al alta de UCI	Fallecido	Recuento	3	1	4	
		% dentro de Estado al alta de UCI	75.0%	25.0%	100.0%	
		% dentro de ADN _{ic}	75.0%	8.3%	25.0%	
	Vivo	% del total	18.8%	6.3%	25.0%	
		Recuento	1	11	12	
		% dentro de Estado al alta de UCI	8.3%	91.7%	100.0%	
		% dentro de ADN _{ic}	25.0%	91.7%	75.0%	
		% del total	6.3%	68.8%	75.0%	
		Total		4	12	16
			Recuento	4	12	16
% dentro de Estado al alta de UCI	25.0%		75.0%	100.0%		
% dentro de ADN _{ic}	100.0%		100.0%	100.0%		
		% del total	25.0%	75.0%	100.0%	

En la prueba de Fisher se encontraron diferencias significativas entre los pacientes vivos al alta de UCI y los fallecidos para el valor de ADN_{ic} en T2 prefiltrado mayor de 1818.240 ng/ml (p = .027) con un RR 9.000 [IC95% 1.268 – 63.892].

El análisis de regresión logística para este valor de ADN_{lc} encontró una asociación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad ($p = .025$).

La prueba de rho de Spearman mostró una correlación positiva moderada entre el estado al alta de UCI y el valor de ADN_{lc} prefiltro en T2 mayor de 1818.240 ng/ml con un valor de $\rho_{(14)} = 0.667$, $p = .005$.

En el test de ANOVA factorial mixto no demuestra la existencia de una interacción significativa del estado al alta de UCI con el tiempo (T0, T1 prefiltro, T1 postfiltro, T2 prefiltro y T2 posfiltro) con respecto a la concentración plasmática de ADN celular libre ($F_{(2.611, 36.559)} = 2.074$, $p = .128$, $\eta^2 = 0.129$).

Existe un efecto significativo del tiempo (T0, T1 prefiltro, T1 postfiltro, T2 prefiltro y T2 posfiltro) con respecto a la concentración plasmática de ADN celular libre ($F_{(2.611, 36.559)} = 8.602$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.381$).

No existe un efecto principal significativo del estado al alta de UCI sobre la concentración plasmática de ADN celular libre ($F_{(1, 14)} = 3.569$, $p = .080$, $\eta^2 = 0.203$).

4.8.2.6. Análisis de la PCR. En la tabla 70 se muestra el análisis comparativo mediante la prueba de t de Student para muestras independientes de las concentraciones de PCR en los dos tiempos del estudio para el grupo de pacientes vivos y el grupo de fallecidos.

Tabla 70. PCR del grupo de vivos y del grupo de fallecidos.

Grupo	Vivos (n = 13)		Fallecidos (n = 7)		t-Student	p
	N	Media ($\pm$ DE)	N	Media ($\pm$ DE)		
T0	13	247.956 $\pm$ 202.620	7	289.669 $\pm$ 173.842	0.460	.651
T1 prefiltro	13	233.323 $\pm$ 172.995	7	265.657 $\pm$ 159.125	0.404	.691
T1 postfiltro	13	285.408 $\pm$ 232.031	7	279.970 $\pm$ 165.270	-0.055	.957
T2 prefiltro	11	261.513 $\pm$ 175.527	5	304.380 $\pm$ 143.887	0.476	.642
T2 postfiltro	11	268.037 $\pm$ 176.185	5	317.436 $\pm$ 133.366	0.555	.558

PCR en mg/L, se muestra como media ($\pm$ DE). Comparación mediante la prueba de t de Student para datos independientes. DE: desviación estándar.

Los valores fueron mayores en el grupo de fallecidos que en el grupo de supervivientes en todos los momentos del estudio, aunque no se encontraron diferencias entre ambos grupos para este biomarcador en ninguno de los tiempos.

5.- Discusión



La escuela de Atenas.

Rafael Sanzio. 1509 - 1511.

Pintura al fresco.

Museos Vaticanos. Palacio Apostólico. Ciudad del Vaticano.

En las últimas décadas se ha reconocido cada vez más el papel central del estrés oxidativo en la fisiopatología de las enfermedades críticas. Este fenómeno se caracteriza por un desequilibrio entre las ERO y los mecanismos antioxidantes. A concentraciones nanomolares, las ERO, junto con las ERN, actúan como segundos mensajeros esenciales en la transducción de señales celulares, regulando procesos como la proliferación, apoptosis y protección celular. Sin embargo, a concentraciones micromolares, las ERO están vinculadas a la lesión oxidativa, provocando daño en proteínas, lípidos, polisacáridos y ácidos nucleicos, lo que resulta en daño celular, disfunción tisular y, en última instancia, insuficiencia orgánica [98,99].

La LRA y la ERC son entidades consideradas profundamente interrelacionadas [100], y los avances recientes en el entendimiento de la fisiopatología han facilitado una mayor comprensión de esta relación bidireccional. Muchos de estos avances se centran en el papel crucial del estrés oxidativo, que desempeña una función clave en la patogénesis de ambas afecciones [101].

Diversas investigaciones han demostrado un incremento significativo en los niveles de estrés oxidativo en pacientes con ERC, sin que la hemodiálisis sea capaz de revertir este proceso de manera sustancial, recalcando el papel fundamental del estrés oxidativo en la progresión de la disfunción renal [102]. Además, estudios adicionales han evidenciado que el estrés oxidativo se intensifica considerablemente en pacientes críticos, siendo aún más pronunciado en aquellos con LRA [102–104]. Estos hallazgos sugieren que la mitigación del estrés oxidativo podría representar un objetivo terapéutico prometedor en esta población de pacientes.

Este estudio piloto tiene como objetivo evaluar la relación entre los biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño celular, y el impacto clínico del uso de heparina o citrato como métodos de anticoagulación en las TCRR en pacientes críticos con LRA. Mediante un enfoque basado en las transferencias de masas y el transporte molecular utilizados en otros estudios [92,93,105], se

analizan los cambios en los biomarcadores durante el tratamiento con TCRR, y se intenta profundizar en la comprensión de los efectos atribuidos a las dos estrategias de anticoagulación.

Los hallazgos más importantes fueron: primero, en pacientes críticos con LRA que requieren soporte depurativo extracorpóreo mediante TCRR, el uso de citrato como estrategia de anticoagulación del sistema no presenta ventajas significativas en términos de recuperación de la función renal.

En segundo lugar, la anticoagulación con heparina parece inducir mayor bioincompatibilidad, evidenciada por un perfil de biomarcadores de estrés oxidativo menos favorable en comparación con el citrato en pacientes críticos con LRA sometidos a TCRR.

En tercer lugar, aunque ambas estrategias de anticoagulación demostraron un incremento de la concentración plasmática de ADN_{lc} tras el paso por el filtro, los incrementos fueron más pronunciados en el grupo tratado con heparina, alcanzando significancia estadística en aquellos pacientes con mayor grado de LRA.

Cuarto, tanto los niveles de MPO como los de PCR fueron más elevados en las mediciones postfiltro en ambos puntos temporales del estudio en el grupo de heparina en comparación con el grupo de citrato, lo que sugiere una mayor activación de la inflamación y menor eliminación en el grupo tratado con heparina. Además, se observó que la eliminación de MPO se produjo exclusivamente por adsorción en la membrana del filtro, mientras que la PCR, detectada en el efluente, presentó un aclaramiento difusivo significativamente menor que el proporcionado mediante adsorción. En ambas modalidades, los valores de aclaramiento plasmático fueron extremadamente bajos, e incluso negativos, lo que indica la presencia de adsorción negativa.

En quinto lugar, el aclaramiento de GSH durante el curso de la terapia fue superior en el grupo tratado con citrato en comparación con el grupo tratado con

heparina, lo que resultó en un perfil de estrés oxidativo más favorable en el primero. En cuanto al ADN_{ic} , se observó un incremento en la masa eliminada a lo largo del estudio en el grupo de heparina, lo que se tradujo en una mayor tasa de variación respecto a los valores iniciales. Sin embargo, esto no se reflejó en el aclaramiento de ADN_{ic} , que fue mayor en el grupo de citrato.

Por último, no se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias de anticoagulación en cuanto a la duración de las estancias ni con la supervivencia.

Desde la publicación de las guías KDIGO para LRA [11], la anticoagulación regional con citrato ha ganado aceptación progresiva, convirtiéndose en la opción preferida para la anticoagulación en TRRC debido a la simplificación de los protocolos y al desarrollo de estrategias seguras [106]. Su amplia difusión y el uso extendido de citrato ha motivado la aparición de diversas publicaciones que exploran sus efectos adicionales, destacando su capacidad para quelar el calcio y modular diversos procesos mediados por fluctuaciones en los niveles de calcio iónico. Entre estos procesos, se ha documentado la atenuación de la inflamación y la reducción del estrés oxidativo sistémico [107].

En el estudio prospectivo aleatorizado de Tiranathanagul y cols realizado en 20 pacientes críticos con LRA, se investigaron los efectos de la anticoagulación con citrato y heparina sobre el estrés oxidativo, evaluando la actividad de la MPO liberada por células polimorfonucleares (PMN) y células endoteliales, así como la producción de citoquinas proinflamatorias. Los resultados demostraron que el citrato redujo tanto el estrés oxidativo inducido por la bioincompatibilidad de las membranas como el estrés oxidativo sistémico y la inflamación [63]. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Bos y cols, quienes documentaron que en pacientes crónicos sometidos a hemodiálisis con membranas de triacetato de celulosa, la degranulación de PMN inducida parecía estar mediada principalmente por el calcio iónico, independientemente de la activación del complemento [108].

Schilder y cols investigaron en pacientes críticos con LRA, tratados con HVVC, la modulación de la respuesta inmunitaria bajo tres regímenes de anticoagulación: citrato, heparina y sin anticoagulación [105]. Se midieron las concentraciones de IL-6 e IL-8 en prefiltro, postfiltro y ultrafiltrado, así como las transferencias de masas de estas citoquinas, concluyendo que la anticoagulación con citrato no modificó los niveles de las citoquinas estudiadas durante la HVVC. El mismo grupo evaluó en otro estudio la activación del complemento mediante la medición de C5a circulante y la degranulación de neutrófilos a través de los niveles de MPO y elastasa en el filtro, además de la liberación de MPO endotelial [68]. Los resultados indicaron que en el grupo de heparina se observó una mayor producción de C5a en el filtro, así como una mayor producción neta de elastasa y MPO, mientras que en el grupo de citrato no se registró producción neta de MPO. Los autores concluyeron que, si bien la anticoagulación no modificó los niveles de IL-6 e IL-8 durante la HVVC, el citrato mostró una menor activación del complemento y degranulación de neutrófilos, así como una menor activación endotelial en comparación con la heparina [68].

En el presente estudio, postulamos que la anticoagulación regional con citrato en las TRRC podría promover una mejor recuperación de la función renal en comparación con la anticoagulación con heparina, al inducir menores niveles de estrés oxidativo. Además, planteamos que esta disminución del estrés oxidativo podría manifestarse clínicamente en un menor tiempo de TRR. No obstante, el estudio fue interrumpido de manera prematura debido a un reclutamiento más lento del esperado, lo que resultó en una insuficiencia de poder estadístico para alcanzar conclusiones definitivas sobre el impacto comparativo de las diferentes estrategias de anticoagulación en la recuperación de la función renal, aunque si estaba calibrado para encontrar diferencias a nivel de impacto en los biomarcadores.

Para la evaluación del impacto clínico, utilizamos los días de TRR, la dependencia de diálisis al alta de UCI y del hospital, así como la función renal al alta de la UCI y del hospital en comparación con los valores basales. Aunque la

duración de la TRR fue mayor en el grupo tratado con heparina, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Nuestros resultados son concordantes con los reportados en estudios previos [109,110], y más bajos que los descritos en otros trabajos [111].

En relación con la función renal, no se observaron diferencias en el grupo de heparina al comparar los niveles de creatinina basal con los valores obtenidos al suspender la TRR, al alta de la UCI o al alta hospitalaria. Sin embargo, en el grupo de citrato se hallaron diferencias significativas entre los niveles de creatinina al suspender la TRR y los valores basales ($p = .005$), así como entre la creatinina al alta de UCI y los valores basales ($p = .047$). Al comparar entre grupos, los niveles de creatinina al alta de la UCI y del hospital fueron inferiores en el grupo tratado con citrato, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística frente al grupo de heparina. En cuanto a la recuperación de la función renal (definida como un deterioro significativo en comparación con los valores basales o dependencia de diálisis), hasta el 50% de los supervivientes en el grupo de heparina presentaron una alteración severa de la función renal sin requerimiento de diálisis al alta de la UCI, frente al 28.6% en el grupo de citrato, aunque estas diferencias no fueron significativas. Al alta hospitalaria, solo un paciente en el grupo de heparina continuó con dependencia de diálisis, mientras que el resto de los pacientes en ambos grupos experimentaron una recuperación completa de la función renal. Estos hallazgos son similares a los descritos en estudios previos [110].

Zarbock y cols [112], en el estudio RICH (The Regional Citrate vs Systemic Heparin Anticoagulation for Continuous Kidney Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury), estudiaron la anticoagulación regional con citrato frente a heparina no fraccionada en pacientes críticos con LRA. El objetivo principal del estudio era evaluar si el citrato prolongaba la vida útil del filtro de diálisis y reducía la mortalidad por cualquier causa a los 90 días. En este ensayo clínico aleatorizado multicéntrico llevado a cabo en 26 UCI de

Alemania, definieron hasta 38 objetivos secundarios, incluyendo la duración de la estancia en UCI y en el hospital, y la duración y las complicaciones de la TRR. No encontraron diferencias significativas entre los grupos en los resultados referentes a duración de la TRR, necesidad de TRR en los días 28, 60, 90 y 365, disfunción renal persistente en los días 28, 60 y 365, ni para eventos renales adversos mayores en los días 28, 60, 90 y 365.

En otro estudio, Schilder y cols [113] también compararon en 139 pacientes críticos con LRA la anticoagulación regional con citrato con la anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada durante la HVVC en términos de mortalidad del paciente, resultado renal, seguridad y eficacia. Plantearon como hipótesis que la anticoagulación regional con citrato favorece los resultados renales en comparación con la heparina no fraccionada. En cuanto al resultado renal, no hubo diferencias entre los grupos en lo referente a la independencia de la diálisis entre los supervivientes a los 28 días después del inicio de la HVVC (67% en el grupo de citrato versus 70% en el grupo de heparina).

Stucker y cols [109], en un ensayo clínico aleatorizado monocéntrico con 49 pacientes, estudiaron la anticoagulación regional con citrato frente a la heparina no fraccionada. El objetivo principal era determinar si el citrato era más efectivo que la heparina en términos de dosis de reemplazo renal administrada y vida útil del filtro. Fijaron, como objetivos secundarios, la supervivencia a los 28 y 90 días, estancia en UCI y aspectos relativos al perfil de seguridad (episodios de sangrado, plaquetopenia inducida por heparina y desórdenes metabólicos severos). En este estudio, la duración del TRR fue ligeramente más larga en los pacientes del grupo de heparina, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

En el estudio de Oudemans-van Straaten [110] realizado en 200 pacientes críticos, un hallazgo inesperado fue el beneficio significativo en la recuperación renal en pacientes asignados aleatoriamente al citrato, pero sin diferencias en la duración de la TRR.

Existe una relativa escasez de evidencia de alta calidad que explore la asociación entre la TRR y la recuperación de la función renal en los pacientes críticos supervivientes a un episodio de LRA grave. Los datos disponibles sugieren que el uso temprano de TCRR, la utilización de membranas biocompatibles y la anticoagulación con citrato, podrían ofrecer ciertos beneficios en términos de recuperación renal. Sin embargo, persisten interrogantes sobre el momento óptimo para iniciar la TRR y la indicación precisa de su uso, lo que subraya la necesidad urgente de estudios adicionales centrados en la recuperación renal como desenlace clave [69].

Para la evaluación del estrés oxidativo inducido por bioincompatibilidad analizamos el impacto de las diferentes estrategias de anticoagulación en los biomarcadores durante el tratamiento con TCRR. Con tal fin se midieron las concentraciones de GSH, GSSG y se calculó el cociente GSSG/GSH en prefiltro, postfiltro y en el efluente, así como las transferencias de masas de los biomarcadores en los dos puntos temporales del estudio.

En cuanto a la evolución del GSH durante la TRR, se observaron diferencias significativas en las concentraciones sanguíneas de GSH entre la medición basal (T0) y los valores obtenidos en la muestra prefiltro en T1. No se registraron diferencias en las demás mediciones. En T1, los niveles de GSH en ambos grupos mostraron un incremento en comparación con los valores basales, siendo este aumento significativo únicamente en el grupo tratado con heparina. Por lo tanto, el incremento global del GSH se atribuye principalmente al cambio observado en dicho grupo. Además, este aumento fue más pronunciado en el subgrupo de pacientes con grados más graves de LRA (KDIGO 3) tratado con heparina, en quienes se detectó una variación significativa entre T0 y T1 prefiltro. Sin embargo, en el grupo de heparina, los niveles de GSH disminuyeron significativamente en la muestra postfiltro respecto a la prefiltro, mientras que en el grupo de citrato no se observaron diferencias. La diferencia entre ambos grupos en esta fase resultó significativa. No se encontraron otras diferencias en los niveles

entre las dos modalidades de anticoagulación en los demás puntos temporales de medición.

Para el GSSG, no se observaron diferencias a lo largo del estudio, ni en el análisis global, ni en las comparaciones intergrupo o intragrupo. Sin embargo, en el análisis estratificado por grado de lesión renal aguda (LRA), el subgrupo con LRA KDIGO <3 tratado con heparina mostró un incremento estadísticamente significativo en la primera determinación entre los valores basales (T0) y las concentraciones obtenidas en ambas muestras de T1, así como entre las dos mediciones de T1.

Los cambios observados en las concentraciones de GSH y GSSG a lo largo de las 24 horas del estudio revelaron un perfil de estrés oxidativo más favorable en el grupo tratado con citrato. En el grupo tratado con heparina, ambos cocientes GSSG/GSH en T1 fueron superiores a los valores de T0, y el cociente postfiltro fue mayor que el prefiltro, aunque no alcanzaron significación estadística. En el grupo de citrato, aunque el cociente postfiltro en T1 también fue superior al prefiltro, ambos fueron inferiores al valor basal, mostrando diferencias significativas entre T0 y T1 prefiltro. En las mediciones realizadas en T2, los cocientes resultaron significativamente más elevados en el grupo de heparina en comparación con el grupo de citrato. En este último, se observaron diferencias significativas en los cocientes de T2 con respecto a los valores basales. A nivel global, el aumento en el cociente GSSG/GSH puede atribuirse principalmente al grupo tratado con heparina. Al analizar los resultados según el grado de LRA, se constató que los cambios significativos ocurrieron predominantemente en el subgrupo de pacientes con LRA KDIGO 3 tratados con heparina, mostrando cocientes crecientes desde T0 hasta alcanzar una diferencia estadísticamente significativa con respecto al subgrupo equivalente tratado con citrato en T2 prefiltro.

Los pacientes con ERC terminal que reciben tratamiento sustitutivo se encuentran sometidos a un estrés oxidativo adicional y muestran niveles reducidos de GSH en sangre [114], y un aumento de la peroxidación lipídica

expresada por la producción aumentada de malondialdehído (MDA) [115]. En ellos, los efectos de la HD sobre el estrés oxidativo son objeto de controversia. Algunos autores sugieren que la HD podría agravar el estrés oxidativo, debido a la activación de células inflamatorias inducida por el uso de membranas bioincompatibles, así como por la pérdida neta de antioxidantes solubles en agua, como el GSH [116–119]. Además, se ha propuesto que la HD puede contribuir a la generación de radicales libres, lo que exacerbaría el daño oxidativo [120]. Por contra, otros autores sostienen que, aunque permanecen significativamente elevados, la mejoría evidenciada de los niveles de marcadores antioxidantes y prooxidantes tras la sesión dialítica en los pacientes con ERC sugiere la eliminación de solutos oxidantes a través del proceso de HD [115].

En relación con pérdida neta de antioxidantes solubles en agua, como la vitamina C, estos hallazgos también han sido observados en pacientes críticos con LRA que requieren TRR. En este perfil de paciente, caracterizado por niveles basales de vitamina C bajos o en tendencia decreciente [121], las TCRR seguirán eliminando vitamina C de manera sostenida, independientemente de su concentración plasmática [122–124].

Nuestros hallazgos son consistentes con los reportados en estudios previos en pacientes crónicos [114,115], así como con aquellos realizados en pacientes críticos, que evalúan el impacto de las dos estrategias de anticoagulación sobre el estrés oxidativo [63,68]. La mejoría observada en el equilibrio entre procesos antioxidantes y prooxidantes, evidenciada por el incremento en los niveles de GSH y la mejor relación GSSG/GSH, es muy similar a lo reportado por Torregrosa y cols [114] y estaría en línea con lo sugerido por González Rico y cols en pacientes crónicos, quienes sugieren que la eliminación de solutos oxidantes mediante difusión contribuye a este efecto. [115].

Nuestro estudio introduce un análisis adicional diferenciando según el grado de LRA, con el objetivo de profundizar en la comprensión de los mecanismos subyacentes que podrían explicar dichas diferencias. No encontramos

diferencias en los valores basales del cociente GSSG/GSH al diferenciar entre KDIGO <3 y KDIGO 3, lo que sugiere que la LRA, independientemente del grado, confiere un mayor grado de estrés oxidativo. En la evolución durante el estudio de este cociente evidenciamos que, para el mismo grado de LRA, la utilización de citrato consigue reducir el estrés oxidativo o, al menos, proporciona un perfil más favorable. Hasta donde hemos podido averiguar, este es el primer estudio en realizar este tipo de análisis.

Con el objetivo de evaluar el daño celular inducido por el estrés oxidativo en las diferentes estrategias de anticoagulación durante la TRR se midieron las concentraciones de ADN_{lc} en prefiltro, postfiltro y en el efluente. Al igual que con el resto de biomarcadores de este estudio, también se analizaron las transferencias de masas en los dos puntos temporales del estudio.

El ADN_{lc} se ha destacado como un biomarcador prometedor para la caracterización mínimamente invasiva de diversas enfermedades genómicas y aplicaciones clínicas. Su presencia en muestras biológicas es altamente variable, tanto en su estructura como en su origen. En humanos, el ADN_{lc} puede derivar de múltiples fuentes, incluidos diversos tejidos y órganos, así como por diferentes mecanismos de liberación celular (necrosis, necroptosis o liberación activa de ADN por células vivas bajo condiciones de estrés o inflamación), lo que refleja un origen heterogéneo. Además, el ADN_{lc} también puede incluir material microbiano endógeno y componentes exógenos, lo que añade complejidad a su análisis y aplicación clínica. Esta heterogeneidad y diversidad lo convierte en una herramienta valiosa, pero a la vez compleja para su uso en diagnósticos de precisión y monitorización de enfermedades. El ADN_{lc} incluye ADN de múltiples fuentes, principalmente ADN mitocondrial (ADN_{mt}) y ADN nuclear (ADN_n), siendo este último el más abundante. El ADN_{mt} es un subconjunto específico de ADN_{lc} que proviene exclusivamente de las mitocondrias y presenta diferencias tanto en su estructura (circular) como en su origen (mitocondrial) con el ADN_n [125,126]. El ADN_n es el que se ha determinado en este estudio como ADN_{lc}.

Se observaron diferencias significativas en las concentraciones sanguíneas de ADN_{lc} en el análisis global de la muestra entre la medición basal (T0) y los valores obtenidos en las muestras prefiltro y postfiltro en el tiempo T2. No se registraron diferencias en las demás mediciones ni entre las dos modalidades de anticoagulación estudiadas. En ambos grupos, se evidenció una tendencia al aumento de los niveles de ADN_{lc} a lo largo de los tiempos evaluados, con valores superiores en las mediciones de salida respecto a las de entrada en cada intervalo de tiempo. Se alcanzó la significación estadística en el grupo tratado con heparina en la medición postfiltro en T2 en comparación con los valores basales de T0.

Atan y cols obtuvieron resultados similares al analizar nucleosomas en pacientes con LRA y comparar dos tipos de filtro (HCO frente a convencional), y observaron que los nucleosomas aumentaban significativamente en su paso a lo largo del filtro en los filtro HCO pero no en los convencionales [83]. Un nucleosoma es la subunidad de repetición básica de la cromatina condensada, y es un segmento de ADN enrollado alrededor de un conjunto de proteínas dentro del núcleo de la célula, y se diferencia del ADN_{lc} en que este último no está empaquetado ni asociado a proteínas ni forma estructuras [127]. Al igual que el ADN_{lc} , son un potente DAMP y participan en el daño inflamatorio [128].

Xu y cols informaron que niveles elevados de ADN_{lc} en suero están asociados con una mayor mortalidad en pacientes con LRA secundaria a sepsis. Estos hallazgos sugieren que el ADN_{lc} , además de ser un biomarcador valioso para el pronóstico de la LRA en pacientes sépticos, también es un indicador útil para evaluar la gravedad de la LRA de origen séptico [129]. No obstante, nuestros resultados no concuerdan completamente con estos hallazgos. Si bien son consistentes en cuanto al valor pronóstico del ADN_{lc} para la mortalidad, circunstancia que comentaremos más adelante, no se observó el mismo valor respecto a la gravedad de la LRA.

En nuestro estudio, el grado de severidad de la LRA no se correlacionó con los niveles de ADN_{lc} . En el análisis estratificado según el grado de LRA, se

observó que, en todos los puntos temporales del estudio, los niveles más elevados de ADN_{lc} correspondieron al grupo con LRA KDIGO <3. Al analizar por subgrupos dentro de las dos modalidades de anticoagulación, los pacientes con mayor severidad de LRA (KDIGO 3) presentaron niveles significativamente más bajos de ADN_{lc} en comparación con aquellos con KDIGO <3. Esta diferencia fue particularmente significativa entre el subgrupo KDIGO <3 tratado con heparina y el subgrupo KDIGO 3 tratado con citrato en el tiempo T0. Además, en el subgrupo KDIGO 3 tratado con heparina, los niveles de ADN_{lc} medidos en T0 fueron significativamente inferiores a los registrados en los tiempos posteriores del estudio, específicamente en T1 y T2.

El daño mitocondrial y el ADN_{lc} desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la LRA, particularmente en condiciones de sepsis y en la IRI, ambas causas principales de LRA, o como también ocurre en la disfunción del injerto después del trasplante [130]. Este proceso patológico involucra la generación de ERO, inflamación, daño microvascular y muerte celular [131]. Las mitocondrias, fuente de múltiples DAMPs, juegan un papel fundamental en la activación del sistema inmune innato durante la IRI, contribuyendo a la progresión de la LRA a través de mecanismos como la liberación de ADN mitocondrial (ADN_{mt}), péptidos N-formilados y citocromo c [132]. La disfunción mitocondrial en la LRA se localiza predominantemente en el túbulo proximal, afectando la capacidad regenerativa del tejido renal [132].

El ADN_{mt}, que comparte similitudes con el ADN bacteriano, es una potente señal de peligro reconocida por el sistema inmunitario innato. Su presencia en sangre y orina está asociada con daño tisular severo, como en sepsis, traumatismos y enfermedades crónicas [133]. En estudios recientes, se ha observado que los niveles de ADN_{mt} urinario correlacionan significativamente con la función del injerto tras el trasplante renal y con la gravedad de la LRA post-cirugía cardíaca o en pacientes sépticos [134–136]. Estos hallazgos sugieren disfunción mitocondrial, evidenciada por niveles reducidos de ATP y una

disminución en la expresión de genes mitocondriales, lo que refleja una alteración en la homeostasis mitocondrial y un deterioro en la reparación tisular renal [137].

Nuestros resultados sugieren que el perfil de estrés oxidativo proporcionado por el citrato produciría cierto efecto protector frente a una muerte celular o senescencia celular inducida por bioincompatibilidad, reflejado por incrementos menores de ADN_{lc} que en la modalidad de heparina. Sin embargo, como hemos visto, no representaron ninguna ventaja en cuanto a protección renal o favorecimiento de la recuperación de la función. Por otra parte, los niveles de ADN_{lc}, no se correlacionaron con el grado de severidad de la LRA.

Para la evaluación del impacto de la anticoagulación en la activación y eliminación de marcadores de inflamación se midieron las concentraciones de MPO y PCR en prefiltro, postfiltro y en el efluente. Incluimos en la discusión de la inflamación la MPO, ya que puede ser considerada un marcador dual, reflejando tanto el estado de estrés oxidativo como la activación inflamatoria en el contexto de diversas enfermedades, por su participación en ambos procesos fisiopatológicos.

La MPO es una enzima producida por neutrófilos y macrófagos, y durante la respuesta inflamatoria cataliza la producción de ERO, como el ácido hipocloroso. Estas ERO son capaces de oxidar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, contribuyendo al daño oxidativo en tejidos. Como marcador de inflamación muestra la activación de neutrófilos y macrófagos. Su liberación durante la respuesta inflamatoria juega un papel clave en la amplificación de la inflamación, ya que promueve la activación de más células inmunitarias y genera productos que perpetúan la respuesta inflamatoria.

Para la MPO se realizó el análisis estratificado según la severidad de la LRA, no así para la PCR. Como con el resto de biomarcadores de este estudio, se analizaron las transferencias de masas en los dos puntos temporales del estudio para MPO y PCR.

Al inicio del estudio, la actividad de MPO era significativamente más alta en el grupo tratado con heparina, lo que indica un mayor grado de inflamación en

este grupo. Durante los primeros 60 minutos de TRR se observó una reducción significativa en los niveles de MPO en el grupo de heparina, en la medición prefiltro en comparación con la medición basal (T0), seguida de un aumento en la medición postfiltro, alcanzando valores cercanos a los iniciales. Por el contrario, en el grupo de citrato se produjo un incremento en ambas mediciones en T1, siendo más pronunciado en la medición prefiltro, aunque sin diferencias ni en la medición prefiltro ni en la postfiltro. En ambos grupos, los niveles de MPO continuaron aumentando en T2, sin diferencias respecto a los valores basales.

En el análisis estratificado por gravedad de la LRA, se observó que la actividad de MPO más elevada correspondió, en casi todas las mediciones, a los grados menos severos de LRA (KDIGO <3), excepto en la medición prefiltro de T1. Se encontraron diferencias significativas entre T0 y T1 prefiltro, siendo esta última la medición más baja del estudio, así como entre las mediciones prefiltro y postfiltro en T1 para el grupo con LRA KDIGO <3. Al comparar con el grupo KDIGO 3, se identificaron diferencias significativas en las mediciones de T2 prefiltro.

Al analizar por subgrupos de severidad de LRA y modalidad de anticoagulación, se encontraron diferencias entre ambos subgrupos tratados con heparina y el subgrupo tratado con citrato en KDIGO 3 en T0, así como entre los dos subgrupos de heparina en T2 prefiltro, con niveles de MPO más elevados en el subgrupo KDIGO <3. Es importante destacar que, entre T0 y T1 prefiltro, el único subgrupo en el que no se observó una reducción de los niveles de MPO fue el de citrato en KDIGO 3.

La mayor variabilidad en la respuesta de la MPO en el grupo tratado con heparina podría hacernos pensar que se trata de un perfil más susceptible a la modulación por la TRR, dada la disminución significativa de los niveles de MPO entre T0 y T1 prefiltro, así como entre T1 postfiltro y T2 prefiltro, en comparación con la anticoagulación con citrato, que mantiene niveles más estables de inflamación. Sin embargo, la elevación observada en los valores postfiltro en el

grupo de heparina sugiere una mayor bioincompatibilidad asociada a esta modalidad de anticoagulación. En contraste, el grupo tratado con citrato presenta una menor capacidad de modulación inflamatoria, dado el incremento sostenido de MPO, aunque parece generar menos bioincompatibilidad durante el proceso de TRR.

Respecto a la PCR, las concentraciones fueron significativamente mayores en las mediciones postfiltro en los T1 y T2 comparada con las prefiltro, tanto para el global de la muestra como para ambas modalidades en T1 y para el citrato en T2. No encontramos diferencias entre ambos grupos en ninguno de los dos puntos temporales del estudio. Al inicio del estudio se partía de concentraciones de PCR superiores, aunque no significativos, en el grupo de heparina, motivo por el que probablemente se mantuvieran permanentemente más elevadas, aunque sin diferencias, que en el grupo de citrato. Observamos una correlación positiva moderada entre la MPO y la PCR en T0 y en T2 prefiltro y postfiltro. Sin embargo, la evolución de la concentración de PCR a lo largo del estudio en los dos grupos no nos permite identificar un perfil más susceptible a la modulación por la TRR, dado el incremento sostenido de la PCR.

La PCR es el biomarcador más comúnmente utilizado como biomarcador de inflamación, y en las últimas décadas ha sido objeto de discusión en relación con su confiabilidad durante las TRR [138,139]. Se trata de un pentámero (p PCR) sintetizado en el hígado con un peso molecular de 125 kDa que en sangre, sin embargo, se encuentra predominantemente en forma de monómero (m PCR) [139,140]. A diferencia de la forma p PCR, la m PCR es eliminada mediante cualquiera de las modalidades de TCRR debido a que su peso molecular, entre 22 y 25 kDa, está significativamente por debajo del límite de 35 kDa de las membranas comúnmente empleadas en la TCRR [141,142]. Además, cantidades significativas de m PCR también pueden ser eliminadas por adsorción mediante dispositivos específicos [143].

En este punto, el análisis de las transferencias de masa adquiere especial relevancia. Además de explicar las diferencias en la activación y eliminación de los marcadores inflamatorios, proporciona información sobre el aclaramiento y el efecto en la concentración plasmática de los biomarcadores estudiados en los dos grupos de anticoagulación.

Los principios o mecanismos físicos que gobiernan la transferencia de masas a través de una membrana semipermeable son tres: difusión, convección y adsorción. Habitualmente en una membrana semipermeable ocurren de manera simultánea y en mayor o menor grado los tres mecanismos de depuración. Así, en un sistema específico y dependiendo de las propiedades del medio, como su difusividad y permeabilidad a un soluto, y de las fuerzas externas, como los gradientes de concentración o presión, la interacción entre estas propiedades y fuerzas determina cómo y en qué proporción cada mecanismo contribuye al transporte del soluto. Esto es, determina la modalidad de tratamiento y las posibilidades de depuración [144]. Por tanto, la elección de la modalidad puede resultar un factor crítico dependiendo de la molécula o moléculas que se desee eliminar.

La difusión consiste en el transporte de solutos, a través de una membrana semipermeable, generados por un gradiente de concentración y es el mecanismo dominante en la hemodiálisis. La convección o ultrafiltración, mecanismo principal en la hemofiltración, es el paso de solutos arrastrados por un flujo de solvente, a través de una membrana, por la diferencia de presión entre ambos lados de la misma. El ultrafiltrado es el líquido extraído de la sangre a través de la membrana de diálisis por convección. La adsorción es el atrapamiento de moléculas en el interior de la estructura de la membrana. La eficacia depende del tamaño de la molécula y la superficie del poro, permitiendo eliminar moléculas de gran tamaño que no pueden atravesar los poros de las membranas con propiedades de adsorber moléculas [145].

La adsorción, como mecanismo físico, es relevante en otras modalidades de depuración sanguínea extracorpórea, como en la hemoadsorción. En esta técnica el proceso de adsorción se realiza por un agente sólido, y difiere significativamente de los mecanismos clásicos de convección y difusión basados en la separación de masas por una barrera (como en las TRR). Esta modalidad de eliminación de solutos va más allá de las características de la membrana y su permeabilidad y explora los complejos fenómenos de interacción molecular entre el adsorbente (material donde se produce la adsorción) y el adsorbato (molécula adsorbida sobre la superficie del adsorbente), logrando una eliminación efectiva de un espectro más amplio de solutos [146].

A pesar de la falta de evidencia clara, la utilización de la hemoadsorción y otras técnicas de purificación sanguínea extracorpórea son cada vez más utilizadas debido a su enfoque atractivo y la plausibilidad biológica. Especialmente se recurre a estas técnicas como tratamiento complementario en estados proinflamatorios, en general, y en el shock séptico, en particular, especialmente en presencia de LRA. Sin embargo, el estado actual de la práctica y las creencias tanto en la eficacia como en el nivel de evidencia son muy heterogéneos [147].

En las TRR, donde la separación de masas se basa en la membrana de diálisis, la adsorción no representa un mecanismo especialmente relevante. Comparada con los dispositivos específicos destinados a la hemoadsorción, donde los materiales utilizados se caracterizan por una alta relación superficie/masa con superficies que varían de 300 a 1200 m²/gramo de sorbente para incrementar su capacidad de adsorción, la superficie de adsorción de las membranas es muy reducida, en adultos las membranas utilizadas habitualmente oscilan entre 1,5 y 2 m² [148]. Esta superficie reducida limita la capacidad de adsorción de las membranas, siendo esperable la saturación de este mecanismo en la membrana en minutos frente a horas en la hemoadsorción [149]. Además, en las membranas este mecanismo es completamente inespecífico, por lo que no es esperable un aclaramiento elevado de una molécula concreta.

Jansen y cols [150] demostraron, con un dispositivo específico, la disminución de las tasas de depuración mediante adsorción a lo largo del tiempo, que probablemente reflejarían los puntos de saturación individuales del sorbente. Además, para citoquinas y otros mediadores de la inflamación, describieron una situación durante el tratamiento con hemoadsorción en la que las concentraciones aumentaron después del paso por el sorbente, lo que representaría un aclaramiento negativo: el fenómeno denominado *desorción* [151,152]. Este fenómeno, descrito anteriormente para ciertos antibióticos [153], significa que las citoquinas fueron liberadas nuevamente a la circulación por el sorbente saturado.

En condiciones normales existe una interacción significativa entre estos tres mecanismos de transporte, y, en particular, la convección puede verse afectada por fenómenos como la *formación de geles* y la *polarización de concentración* [144]. Ambas afectan el rendimiento de los sistemas de filtración mediante membranas, pero tienen diferentes causas, características y consecuencias. La *formación de geles* se refiere a la formación de una capa de proteínas en la superficie interna de la membrana [154,155]. La *polarización de concentración* implica la acumulación de una capa de proteínas o moléculas de desecho, en la proximidad de la membrana de filtración durante el proceso de diálisis o hemofiltración. Este fenómeno se da cuando el flujo convectivo de los solutos hacia la membrana supera la capacidad de difusión inversa de los solutos desde la membrana de regreso al flujo sanguíneo, creando una zona de alta concentración de solutos justo en la superficie de la membrana [155]. Ambas constituyen barreras al transporte de solutos que incrementan la resistencia al movimiento de los solutos hacia y a través de la membrana. Como resultado, disminuye la eficiencia del transporte de solutos y reducen aún más el coeficiente de filtración global de la membrana [144,155,156].

En nuestro estudio, los hallazgos clave en este apartado fueron: primero, que pese a que únicamente detectamos PCR en el efluente, la contribución de la difusión en la depuración fue prácticamente nula para la PCR. Segundo, que en en

la determinación a las 24 horas, T2 postfiltro, las concentraciones de las moléculas de estrés oxidativo y el cociente GSSG/GSH mejoraron respecto a T0, mientras que para los marcadores de inflamación (MPO y PCR) y daño celular aumentaron (ADN_{lc}). Tercero, se observó una adsorción muy heterogénea para todos los biomarcadores, en ocasiones mínima o negativa, que repercutieron en tasas de eliminación total y aclaramientos también muy heterogéneos, pero en su mayoría bajos a negativos.

La contribución de la adsorción a la eliminación total de los biomarcadores medidos fue el mecanismo principal. Sin embargo, también se observó una “*adsorción negativa*” para GSSG, MPO y en menor medida para la PCR. Los mecanismos de este fenómeno de *desorción* no están claros y podrían explicarse por el efecto de la hemoconcentración en el filtro, aunque en un grado significativamente menor que el que se produce con la HVVC, la activación del sistema inflamatorio a través de la difusión inversa, el fenómeno de *retrofiltración/retrodifusión* (movimiento de moléculas desde una concentración más alta en el dializado a una concentración más baja en la sangre en el extremo distal del filtro), la inducción de inflamación a partir de la bioincompatibilidad del filtro, la activación o desactivación *ex vivo* después del muestreo o errores de muestreo [93,157–159]. Sin poder excluir los errores de muestro ni los fenómenos *ex vivo*, descartamos la *retrofiltración/retrodifusión* como causa, ya que es un fenómeno más propio de los filtros utilizados con dispositivos de HDI por los flujos y las presiones generadas, en ocasiones de manera intencionada, durante el tratamiento.

Encontramos que los cambios en las concentraciones de los biomarcadores son discordantes con el grado de aclaramiento. A pesar de tasas de reducción de las concentraciones respecto al inicio del estudio, encontramos bajas tasas de eliminación de masa total a través del filtro para la mayoría de las moléculas. Sin descartar la activación del sistema inflamatorio durante su tránsito por el filtro, nos inclinamos a pensar en la *desorción* como causa más probable de la “*adsorción*”

negativa". En primer lugar, como se ha comentado anteriormente las membranas de TRR son susceptibles de sufrir el fenómeno de formación de geles. Por otro lado, por la limitada capacidad adsorptiva, dada su reducida superficie, la inespecificidad de la membrana para la adsorción, que no se limita a una molécula concreta, y por el tipo de unión de las moléculas a la membrana, que se produce mediante enlaces débiles reversibles. Todos ello facilitaría la liberación de la molécula a la circulación en el interior del filtro resultando en una "*adsorción negativa*".

Pese a no ser el objetivo principal del estudio, finalmente es necesario hacer referencia al resultado final, en términos de estancia y supervivencia, de ambas estrategias de anticoagulación.

En ambos casos, nuestros resultados son concordantes con lo publicado al respecto. Los estudios previos no han demostrado diferencias para las estancias [112,113] ni cualquier causa de mortalidad entre ambos grupos [112,113,160]. Como hallazgo inesperado, en el estudio de Oudemans-van Straaten y cols encontraron una menor mortalidad en el grupo de citrato, independiente de la edad, gravedad de la enfermedad o número de transfusiones, y que en un análisis *post hoc* demostró que los pacientes que más se beneficiaron de la utilización de citrato fueron los pacientes postquirúrgicos, los sépticos, aquellos con mayor severidad de fallo orgánico (SOFA mayor o igual de 11 puntos) y los de menor edad. En este último estudio, en el que se compara citrato con heparina de bajo peso molecular y no con heparina no fraccionada como en el nuestro, hipotetizan que el citrato podría ser beneficioso, la heparina de bajo peso molecular (nadroparina en el caso de Oudemans-van Straaten y cols) perjudicial, o ambos casos. Además, sugieren que los resultados podrían estar relacionadas con las menores tasas de sangrado, la biocompatibilidad, un efecto antiinflamatorio del citrato y a su valor como combustible mitocondrial [110].

En nuestro estudio, al analizar las escalas de gravedad empleadas y la mortalidad predicha, no encontramos diferencias significativas para la escala SAPS

3 y la escala SOFA, pero si entre la mortalidad predicha por APACHE II y la mortalidad hospitalaria observada [88,90,91]. Esta diferencia probablemente se deba a la obsolescencia de dicha escala, que además demostró, como la escala SOFA, una mala calibración y escasa capacidad predictiva. En la población estudiada, la escala SAPS 3 demostró una gran sensibilidad pero mala especificidad, con una capacidad predictiva de mortalidad con significación estadística.

Entre los biomarcadores analizados en el estudio, el GSSG y el ADN_{lc} demostraron ser predictores de mortalidad. Los valores mayores de 0.371 nmol/ml de GSSG en T1 postfiltro y mayores de 1818.240 ng/ml de ADN_{lc} en T2 prefiltro se asociaron con mayor riesgo de muerte. Para el GSSG en T1 postfiltro el RR fue de 8.333 [IC95% 1.034 – 67.142] ($p = .045$) y para el ADN_{lc} en T2 prefiltro el RR resultó 33.00 [IC95% 1.560 – 697.964] ($p = .025$). Llama la atención la gran amplitud de los intervalos de confianza, debida sin duda al reducido tamaño muestral, y es posible que la significación pudiera cambiar al ampliar la muestra. Esto no resta valor a nuestros hallazgos, que son congruentes con lo reportado por otros autores.

Krychtiuk y cols reportaron que los niveles plasmáticos de ADN_{mt} en pacientes críticos ingresados en UCI por patologías de origen médico eran significativamente más altos que en controles sanos. Además, dentro de la población médica observaron que los niveles más altos de ADN_{mt} se encontraron en pacientes sépticos o con shock cardiogénico. A diferencia de los pacientes médicos, los niveles de ADN_{mt} en los pacientes con patologías quirúrgicas fueron prácticamente idénticos a los de los controles sanos. A pesar de la elevación estadísticamente significativa del ADN_{mt} , no encontraron una asociación entre el ADN_{mt} y el uso de vasopresores, la necesidad de ventilación mecánica, la LRA o las puntuaciones en las escalas de gravedad (APACHE II, SAPS II, SOFA). Sin embargo, sí observaron niveles medios significativamente más altos de ADN_{mt} en los pacientes que fallecieron dentro de los 30 días posteriores al ingreso en la UCI,

independientemente de la edad, el sexo, el diagnóstico principal y la gravedad. También observaron que los niveles circulantes de ADN_{mt} al ingreso en la UCI se asociaban significativamente con la mortalidad en pacientes médicos, pero no en pacientes quirúrgicos, y que esta asociación fue especialmente evidente en pacientes con una expresión elevada del receptor tipo toll 9 (TLR-9). Por último, calcularon el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC para el ADN_{mt} y un modelo clínico (para APACHE II y el sexo) de .6 y .79, respectivamente. Cuando añadieron el ADN_{mt} al modelo clínico, el AUC mejoró hasta .81 de manera estadísticamente significativa [161].

Los resultados de nuestro estudio son congruentes, en cuanto a capacidad predictiva del biomarcador, para la medición en T2 postfiltro, donde sí que encontramos diferencias entre supervivientes y fallecidos, no así para el resto de mediciones. Además, el AUC de la curva ROC para la concentración de ADN_{lc} T2 prefiltro fue de .854, también estadísticamente significativa.

Como se comentó anteriormente, Xu y cols [129] también estudiaron el papel del ADN_{lc} en pacientes sépticos con LRA. Observaron que los niveles elevados de este biomarcador en suero se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes con sepsis y LRA, sugiriendo su relevancia como biomarcador pronóstico y de severidad en estos casos. En nuestra población sí que encontramos la asociación con mayor mortalidad, no así con la severidad del LRA referida por este grupo [129].

También de Miranda y cols [162] estudiaron el ADN_{lc} en pacientes sépticos, y concluyeron que las concentraciones de ADN_{lc} aumentan con la gravedad en la sepsis. Esta tendencia a aumentar con la gravedad resultará más pronunciada al comparar ADN_n con ADN_{mt} . El ADN_n era capaz de diferenciar con precisión entre infección y sepsis o shock séptico, y que la precisión, sensibilidad y especificidad aumentaban al combinar el ADN_n y la puntuación de disfunción orgánica. Además, lo mismo ocurre al evaluar la hospitalización en la UCI. Añaden, además, que los niveles elevados de ADN_n observados en los pacientes al

ingreso en la UCI podría ayudar no sólo a evaluar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico, también en la toma de decisiones con respecto a la necesidad de ingreso en UCI, mostrando así una posible aplicabilidad clínica.

En general, los estudios muestran que el nivel de ADN_{Ic} está elevado en pacientes críticos, sin embargo no está claro si este aumento del ADN_{Ic} se debe únicamente a la gravedad de la enfermedad o si el ADN_{Ic} contribuye activamente a la patogénesis de la enfermedad a través de la interacción con TLR9 o con inflamasomas [163,164].

La evidencia actual de estudios clínicos respalda el uso de nuevos biomarcadores en la prevención y el tratamiento de la LRA [165]. Los nuevos biomarcadores renales (Cistatina C, Proencefalina A, inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2 – TIMP-2 –, etc) juegan un papel crucial en el diagnóstico temprano de la LRA, permitiendo diferenciar entre subfenotipos de la enfermedad, identificar pacientes con mayor riesgo y guiar el manejo clínico en situaciones específicas. La utilidad de cada biomarcador depende de sus características y mecanismos de acción, como su sensibilidad, especificidad y capacidad para reflejar procesos patofisiológicos concretos [166].

Los biomarcadores evaluados en nuestro estudio no están actualmente incluidos en ningún panel diagnóstico establecido para LRA, y es probable que no sean adecuados para identificar a pacientes en riesgo de desarrollar LRA, uno de los principales desafíos en la nefrología del paciente crítico. Sin embargo, el ADN_{Ic} en T2 prefiltrado y los niveles de MPO y GSSG en T1 post-filtro mostraron una capacidad predictiva significativa en cuanto a mortalidad, lo que sugiere una estrecha relación entre el estrés oxidativo, la inflamación y el daño celular. Estos hallazgos resaltan el valor potencial de estos biomarcadores en la identificación de mecanismos patológicos relevantes. Y, aunque su aplicabilidad en el diagnóstico de LRA en fases tempranas aún es limitada, su integración efectiva en la práctica clínica diaria podría facilitar la optimización de la toma de decisiones y mejorar los

resultados terapéuticos en pacientes con diagnóstico de LRA y alto riesgo de fallecimiento.

Limitaciones del estudio

A pesar de los hallazgos significativos de nuestro estudio, es importante considerar varias limitaciones que pueden haber influido en los resultados:

1) En primer lugar, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que podría limitar la generalización de los resultados a una población más amplia e impide establecer relaciones causales definitivas entre las variables analizadas. Inicialmente, este estudio piloto contemplaba la inclusión de 40 pacientes (20 en cada brazo del estudio). Sin embargo, el bajo ritmo de reclutamiento obligó a reducir este número al mínimo necesario para obtener resultados significativos. Varias circunstancias influyeron en el retraso en la inclusión de pacientes y, en última instancia, llevaron a la decisión de cesar prematuramente el estudio. En primer lugar, el reclutamiento en el Hospital General Universitario de Castellón se inició con retraso respecto a los plazos previstos y respecto al Hospital Universitario de La Plana debido a la necesidad de realizar una exhaustiva formación en el manejo del dispositivo de diálisis utilizado en el estudio. Aunque este centro disponía del dispositivo especificado en el proyecto, el tratamiento se realizaba de manera rutinaria con otro dispositivo. Además, en septiembre de 2019, el Hospital Universitario de La Plana cesó su participación en el estudio, lo que resultó en la pérdida de pacientes potenciales. La pandemia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 produjo también un retraso notable en el ritmo de reclutamiento. Por último, el procesamiento de las muestras dependía exclusivamente del doctorando, circunstancia que dificultaba la realización de las pruebas en su ausencia y, en última instancia, limitaba el reclutamiento de casos.

Con todo ello, los 20 pacientes incluidos han proporcionado resultados congruentes con la hipótesis planteada y consistentes con los hallazgos de otros autores en estudios similares.

2) En algunos pacientes el inicio de la TRR, atendiendo a los niveles iniciales de creatinina más bajos y según el grado de LRA evaluado por la clasificación KDIGO, es probable que el tratamiento pudiera haberse demorado al menos unas horas. El momento de inicio de la TRR fue elegido por el médico responsable en todos los pacientes incluidos en el estudio, y ninguno de los casos el investigador tuvo influencia en la decisión de la retirada del mismo. Aunque no se puede descartar que este factor podría haber influido en los resultados [111,167–170], no invalida las conclusiones obtenidas a partir de los datos actuales.

3) Hemos evaluado la evolución de las variables del estudio a lo largo de un período de 24 horas, con únicamente dos puntos de medición desde el inicio de la terapia. Por lo tanto, no podemos descartar la posibilidad de diferencias adicionales entre ambos momentos o más allá de dicho intervalo temporal.

4) Las dominios fisiopatológicos y sistemas involucrados en la biocompatibilidad, tales como las citoquinas, la activación del complemento, la cascada de la coagulación, el estrés oxidativo y la degranulación de neutrófilos, presentan interacciones complejas e intrincadas que aún no comprendemos completamente. Por lo tanto, no resulta plausible intentar modificar el desenlace clínico de un paciente crítico, cuyo estado es igualmente complejo, mediante la intervención exclusiva en uno de estos dominios o sistemas. El tratamiento del paciente crítico es altamente complejo y demanda un enfoque holístico, que a menudo incluye la necesidad de soporte multiorgánico y la administración de múltiples fármacos. Por ello, no es razonable esperar que una intervención aislada de soporte, como en el caso de este estudio la TRR, sea el factor determinante para un desenlace favorable, en caso de alcanzarse. Sin embargo, es razonable suponer que estabilizar uno de estos mecanismos podría contribuir a crear condiciones más favorables para la recuperación del paciente.

5) Finalmente, aunque se utilizaron métodos estadísticos avanzados para controlar variables confusoras, es posible que algunos factores no medidos hayan influido en los resultados. Al tratarse de un estudio de un solo centro y, como

sucede con muchos ensayos de un solo centro, los efectos del tratamiento podrían estar sobreestimados [171].

En futuras investigaciones, sería beneficioso incluir muestras más grandes y diversas, emplear diseños longitudinales y considerar múltiples centros de estudio para mejorar la generalización y robustez de los hallazgos.

Relevancia del estudio

La “teoría unificadora” de Gómez y cols [29] supuso un cambio en la comprensión de la fisiopatología de la LRA. Si bien se centra en LRA de origen séptico, nos presenta una teoría integradora que conecta la inflamación, el estrés oxidativo y la respuesta adaptativa de las células tubulares ante diferentes estímulos. Es más, no sólo nos amplía la comprensión del proceso patológico, sino que también sugiere nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar los resultados clínicos en pacientes críticos.

En este sentido, nuestro estudio presenta numerosas convergencias que confirman los aspectos centrales de la teoría de Gómez y cols [29]. En referencia al estrés oxidativo como mecanismo central en la LRA, la teoría unificadora destaca la disfunción microvascular, la inflamación y la respuesta adaptativa de las células tubulares como factores interrelacionados. En nuestro estudio observamos como, en pacientes críticos sometidos a TCCR, el desequilibrio redox y daño celular se observan a través de un incremento de biomarcadores como el GSSG y el ADN_{lc}, consistente con la teoría de la activación de procesos oxidativos en la sepsis. Es cierto que en esta teoría se enfatiza el papel protector de las mitocondrias mediante procesos como la mitofagia y nosotros no profundizamos en este papel específico como mecanismo compensatorio, ya que para estudiar el impacto mitocondrial deberíamos haber estudiado la producción de ADN_{mt}, algo que desde el principio se encontraba fuera de nuestros objetivos de estudio. Sin embargo, la reducción del GSH en el grupo de heparina podría reflejar indirectamente una menor capacidad antioxidante adaptativa respecto a la anticoagulación con citrato.

Nuestros hallazgos confirman la propuesta de Gómez y cols [29] sobre la utilización de biomarcadores como la MPO y el ADN_{lc} como indicadores de daño tubular y estrés inflamatorio. Es más, en nuestro estudio tanto la MPO como el ADN_{lc} son indicadores clave en la evaluación del daño renal. Identificamos una correlación entre los niveles de ADN_{lc} y la gravedad del daño celular, así como una mayor mortalidad en pacientes con niveles elevados de ADN_{lc} en T2 prefiltro, es decir, a las 24 horas del inicio del tratamiento depurativo. Es cierto que Gómez y cols se centran en la expresión de MPO como un marcador de inflamación localizado en el riñón, y que nosotros no profundizamos en su relevancia local, sin embargo nuestros resultados sugieren que la MPO presenta mayor adsorción y activación sistémica en la heparina frente al citrato, con las potenciales implicaciones futuras en estrategias terapéuticas.

En la teoría unificada los PAMPs y los DAMPs juegan un papel central, ya que inducen inflamación en las células tubulares renales mediante receptores TLR4, exacerbando la lesión renal [29]. En nuestro estudio los niveles elevados de ADN_{lc} reflejan una respuesta inflamatoria exacerbada, alineándose con la teoría de que los DAMPs activan procesos inflamatorios. Además, la modalidad de heparina potencia esta respuesta en comparación con el citrato. Por tanto, el citrato se impone como una opción, al menos razonable, para reducir la bioincompatibilidad del sistema extracorpóreo al disminuir el estrés oxidativo y los niveles de ADN_{lc} postfiltro, como muestran nuestros resultados.

Hasta donde hemos podido investigar, no hemos encontrado ningún estudio que respalde de una manera tan concluyente esta teoría, base de la comprensión actual de la fisiopatología de la LRA.

Otros autores también han destacado el papel crucial de la necrosis y la necroapoptosis en la fisiopatología de la LRA [172–176]. Por tanto, resulta pertinente analizar los hallazgos de nuestro estudio en relación con los niveles de ADN_{lc} y el grado de severidad de la LRA. En este contexto surge una interrogante

relevante, que es cómo explicar que los niveles de ADN_{le} sean menores en pacientes con LRA más severa.

En un modelo experimental de sepsis inducida mediante ligadura y punción cecal, Messaris y cols [172] demostraron el papel crítico de la necroptosis en las células renales. Observaron un incremento significativo en las formas de muerte celular (necrosis y necroptosis) a las 6 horas post-inducción de la sepsis, seguido de una disminución posterior. Nuestros hallazgos son congruentes con las observaciones de estos autores, y refuerzan el concepto del papel central de la necroptosis en la fisiopatología de la LRA.

Ante una lesión renal, las células dañadas de manera subletal producen señales de peligro inmunológico, que activan células inflamatorias y desencadenan la liberación de citoquinas y quimiocinas que intensifican la inflamación en las áreas lesionadas. Este proceso involucra la activación de receptores tipo toll (TLR), la cascada del complemento y el NF- κ B, induciendo a las células circundantes a protegerse, regulando a la baja su metabolismo y deteniendo el ciclo celular. Este mecanismo puede llevar a la desactivación de la filtración glomerular en las nefronas afectadas, y si este fenómeno ocurre de manera extensa en el riñón se manifiesta clínicamente como LRA [174].

Las células supervivientes adquieren capacidad de migración, fagocitosis, proliferación, secreción de citoquinas y quimiocinas y de síntesis de matriz extracelular, contribuyendo al proceso de reparación. Una vez que la inflamación disminuye, estas células se rediferencian hacia su estado normal, restaurando la funcionalidad tisular [174]. La lesión inicial y el estado proinflamatorio pueden favorecer la infiltración de células mononucleares, la activación de macrófagos, la angiogénesis y la deposición de tejido fibroso, especialmente en casos donde no se logra la recuperación completa de la LRA. Y la repetición de este proceso de detención celular y cicatrización puede conducir al desarrollo ERC [177].

Si bien el análisis por subgrupos de nuestro estudio revela que los pacientes con LRA KDIGO 3 anticoagulados con heparina presentan niveles de

ADN_{lc} superiores a los observados en pacientes con LRA KDIGO <3 anticoagulados con citrato, de manera consistente se han obtenido valores de ADN_{lc} más elevados en pacientes con LRA KDIGO <3 en comparación con el grupo KDIGO 3.

Resulta plausible considerar que la detención del ciclo celular ocurre de manera precoz como una estrategia adaptativa para optimizar la supervivencia celular en un entorno hostil para el órgano [178]. En estadios más avanzados de LRA el número de células capaces de detener el ciclo celular es menor, ya que la mayoría de las células habrían interrumpido la replicación celular en las fases iniciales de la agresión renal tras la activación de las señales de peligro para el órgano. De esta manera podríamos explicar el aumento en los niveles de marcadores de daño celular en los pacientes con grados menos severo de LRA de nuestro estudio.

Hasta donde hemos investigado, no se han reportado estudios previos que analicen el daño celular en función del grado de LRA. Además, nuestros resultados subrayan el valor del ADN_{lc} como un biomarcador pronóstico potencial en este contexto clínico.

En resumen, nuestro estudio, mediante la evaluación de biomarcadores clínicos, valida los aspectos centrales de la hipótesis unificada de Gómez y cols [29], en la que se identifican el estrés oxidativo, la inflamación y la necrosis y necroptosis como pilares de la fisiopatología de la LRA inducida por sepsis. Añadimos, además, una perspectiva clínica novedosa al explorar las diferencias entre modalidades de anticoagulación en las TCRR, vinculando directamente estrategias terapéuticas con biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo. Como sugieren Wang y cols [176], probablemente el futuro de la investigación debería centrarse en intervenciones terapéuticas dirigidas a modular estas vías de muerte celular. Esto incluiría el desarrollo de inhibidores o agonistas específicos, como tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios, para mitigar la inflamación y el daño orgánico asociados con las vías de muerte celular programada.

6.- Conclusiones



The doctor.
Luke Fildes. 1891.
Óleo sobre lienzo.
Tate Gallery. Londres. Inglaterra.

1.- En pacientes críticos con lesión renal aguda que requieren terapia de reemplazo renal, la anticoagulación regional con citrato no demostró ventajas en comparación con la anticoagulación con heparina en términos de duración de la terapia, dependencia de diálisis o recuperación de la función renal al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y del hospital.

2.- La utilización de citrato como método de anticoagulación del sistema extracorpóreo en pacientes críticos con lesión renal aguda sometidos a terapia de reemplazo renal mostró un perfil más favorable en cuanto a biocompatibilidad, asociado con una menor generación de estrés oxidativo.

3.- La anticoagulación con citrato en la terapia de reemplazo renal se asoció con una menor liberación de ADN libre circulante, lo que sugiere un efecto protector frente al daño celular por necrosis, necroptosis o senescencia inducida por bioincompatibilidad, en comparación con la anticoagulación con heparina, que presentó un mayor grado de este fenómeno.

4.- La bioincompatibilidad observada durante la terapia de reemplazo renal fue menor en los pacientes tratados con citrato, facilitando además una eliminación más eficiente de marcadores inflamatorios, lo que sugiere un impacto positivo en la respuesta inflamatoria.

5.- La anticoagulación con heparina se asoció con una mayor eliminación de antioxidantes, como el glutatión reducido, y un menor aclaramiento de ADN libre circulante, lo que contribuyó a un desequilibrio redox desfavorable e incrementó la inflamación, evidenciada por mayores niveles de este patrón molecular asociado a daño celular circulante.

6.- A pesar de sus diferencias en términos de biocompatibilidad y marcadores inflamatorios, la anticoagulación con citrato no ofreció ventajas en términos de duración de la estancia hospitalaria o supervivencia en comparación con la heparina en pacientes críticos con lesión renal aguda sometidos a terapia de reemplazo renal.

Estas conclusiones reflejan un análisis integral del impacto de los dos tipos de anticoagulación en la terapia de reemplazo renal, destacando sus implicaciones clínicas y fisiopatológicas.

7.- Bibliografía



El lector.

Ferdinand Hodler. Hacia 1885.

Óleo sobre lienzo.

Museo Nacional Thyssen-Bornemisza. Madrid, España.

- 1 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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;8(4).
- 2 Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? Vol. 14, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. p. 2178–87.
- 3 Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9887):170–9.
- 4 Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):46–61.
- 5 Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas: Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Med Intensiva*. 2006;30(6):260–7.
- 6 Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodríguez-Palomares JR. La IRA en la UCI: Concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. In: Poch E, Liaño F, Gáinza F, editors. *Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica*. Primera edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1–21.
- 7 Behrend T, Miller SB. Acute renal failure in the cardiac care unit: Etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int*. 1999 Jul;56(1):238–43.
- 8 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8.

- 9 Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug 11;41(8):1411–23.
- 10 Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- 11 Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Vol. 2, Kidney International Supplements. Nature Publishing Group; 2012. p. 1–138.
- 12 Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Goupil R, Madore F, Paquette F, Troyanov S, et al. Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values. *BMC Nephrol.* 2017 Dec 28;18(1):141.
- 13 Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2015;131(2):107–12.
- 14 Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Ungprasert P, Kashani K. Optimum methodology for estimating baseline serum creatinine for the acute kidney injury classification. *Nephrology.* 2015 Dec 28;20(12):881–6.
- 15 Bernardi MH, Schmidlin D, Ristl R, Heitzinger C, Schiferer A, Neugebauer T, et al. Serum Creatinine Back-Estimation in Cardiac Surgery Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Mar;11(3):395–404.
- 16 Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA, Matheny ME. Use of Multiple Imputation Method to Improve Estimation of Missing Baseline

- Serum Creatinine in Acute Kidney Injury Research. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Jan;8(1):10–8.
- 17 Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 6;3(10):e2019209.
 - 18 Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 15;7(1):52.
 - 19 Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10212):1949–64.
 - 20 Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Sep;31(3):305–14.
 - 21 Hall JE, Guyton AC. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 13th ed. Hall J, editor. Barcelona: Elsevier; 2016. 307–326 p.
 - 22 Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Apr 22;14(4):217–30.
 - 23 Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012 Sep;82(5):516–24.
 - 24 Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev [Internet]*. 2016 May;37(2):85–98.
 - 25 Kers J, Leemans JC, Linkermann A. An Overview of Pathways of Regulated Necrosis in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2016 May;36(3):139–52.
 - 26 Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Nov 25;111(47):16836–41.

- 27 Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders H-J. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol*. 2014 Nov 17;14(11):759–67.
- 28 Mulay SR, Linkermann A, Anders H-J. Necroinflammation in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jan;27(1):27–39.
- 29 Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*. 2014 Jan;41(1):3–11.
- 30 Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, editor. *Oxidative Stress*. Primera edición. London: Academic Press; 1985. p. 1–8.
- 31 Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015 Apr;4:180–3.
- 32 Kehrer JP. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Crit Rev Toxicol*. 1993 Jan 25;23(1):21–48.
- 33 Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015 Mar 26;22(3):377–88.
- 34 Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86(1):715–48.
- 35 Su L-J, Zhang J-H, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Oct 13;2019:1–13.
- 36 Pérez de la Cruz A, Abilés J, Castaño Pérez J. Estrés oxidativo y su implicación en distintas patologías. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2008 Sep;II(2):45–64.
- 37 Andresen H M, Regueira H T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev Med Chil*. 2006 May;134(5):649–56.

- 38 Chen T-H, Wang H-C, Chang C-J, Lee S-Y. Mitochondrial Glutathione in Cellular Redox Homeostasis and Disease Manifestation. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 21;25(2):1314.
- 39 Rashid H, Jali A, Akhter MS, Abdi SAH. Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Targeting the Loci by Resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 19;25(1):3.
- 40 Su L, Zhang J, Gomez H, Kellum JA, Peng Z. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy.* 2023 Feb 1;19(2):401–14.
- 41 Jia C, Zhang J, Chen H, Zhuge Y, Chen H, Qian F, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis.* 2019 Oct 14;10(10):778.
- 42 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet.* 2012 Aug;380(9843):756–66.
- 43 Pavlakou P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Mitsis M, Dounousi E. Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Critical Illness: Pathophysiologic Mechanisms—Biomarkers—Interventions, and Future Perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1–11.
- 44 Yin F, Zheng P, Zhao L, Wang Y, Miao N, Zhou Z, et al. Caspase-11 promotes NLRP3 inflammasome activation via the cleavage of pannexin1 in acute kidney disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Jan 23;43(1):86–95.
- 45 Ow CPC, Trask-Marino A, Betrie AH, Evans RG, May CN, Lankadeva YR. Targeting Oxidative Stress in Septic Acute Kidney Injury: From Theory to Practice. *J Clin Med.* 2021 Aug 25;10(17):3798.
- 46 Joffe J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Nov 20;35(15):1291–307.
- 47 Schrijver IT, Kemperman H, Roest M, Kesecioglu J, de Lange DW. Myeloperoxidase can differentiate between sepsis and non-infectious SIRS

- and predicts mortality in intensive care patients with SIRS. *Intensive Care Med Exp*. 2017 Dec 15;5(1):43.
- 48 Bonaventura A, Carbone F, Vecchié A, Meessen J, Ferraris S, Beck E, et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: Results from the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct 13;50(10).
 - 49 Kothari N, Keshari RS, Bogra J, Kohli M, Abbas H, Malik A, et al. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis. *J Crit Care*. 2011 Aug;26(4):435.e1-435.e7.
 - 50 Carr AC, Spencer E, Hoskin TS, Rosengrave P, Kettle AJ, Shaw G. Circulating myeloperoxidase is elevated in septic shock and is associated with systemic organ failure and mortality in critically ill patients. *Free Radic Biol Med*. 2020 May;152:462–8.
 - 51 Maruchi Y, Tsuda M, Mori H, Takenaka N, Gocho T, Huq MA, et al. Plasma myeloperoxidase-conjugated DNA level predicts outcomes and organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care*. 2018 Dec 13;22(1):176.
 - 52 Törnblom S, Nisula S, Vaara ST, Poukkanen M, Andersson S, Pettilä V, et al. Neutrophil activation in septic acute kidney injury: A post hoc analysis of the FINNAKI study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Nov 6;63(10):1390–7.
 - 53 Grune T, Berger MM. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Nov;10(6):712–7.
 - 54 Bellomo R, Ronco C, Mehta RL. Technique of continuous renal replacement therapy. Nomenclature for Continuous Renal Replacement Therapies. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(supple 3):S2–7.

- 55 Liao Z, Zhang ‡weiming, Hardy A, Poh CK, Huang Z, Kraus A, et al. Kinetic Comparison of Different Acute Dialysis Therapies. *Artif Organs*. 2003;27:802–7.
- 56 Alvestrand A, Ledebø I, Hagerman I, Wingren K, Mattsson E, Qureshi AR, et al. Left ventricular hypertrophy in incident dialysis patients randomized to treatment with hemofiltration or hemodialysis: Results from the profil study. *Blood Purif*. 2011 Jul;32(1):21–9.
- 57 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW. Association of Serum Phosphorus and Calcium Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607–17.
- 58 Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron*. 1982;31:103–10.
- 59 Lonnemann G. Chronic inflammation in hemodialysis: The role of contaminated dialysate. *Blood Purif*. 2000;18:214–23.
- 60 Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Aug 1;26(8):2641–8.
- 61 Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-Organ Changes after Acute Kidney Injury. *Nephron Physiol*. 2008 Sep 18;109(4):p80–4.
- 62 Metnitz P, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2051–8.
- 63 Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijkriengkraikul N, Leelahavanichkul A, Srisawat N, et al. Regional Citrate Anticoagulation Reduces Polymorphonuclear Cell Degranulation in Critically Ill Patients

- Treated With Continuous Venovenous Hemofiltration. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011 Dec 23;15(6):556–64.
- 64 Alonso A, Lau J, Jaber B. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. In: Jaber B, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
 - 65 Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care*. 2010;15(1):202.
 - 66 Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1991–7.
 - 67 Nurmohamed SA, Vervloet MG, Girbes ARJ, Ter Wee PM, Groeneveld ABJ. Continuous Venovenous Hemofiltration with or without Predilution Regional Citrate Anticoagulation: A Prospective Study. *Blood Purif*. 2007;25(4):316–23.
 - 68 Schilder L, Nurmohamed SA, ter Wee PM, Paauw NJ, Girbes AR, Beishuizen A, et al. Citrate confers less filter-induced complement activation and neutrophil degranulation than heparin when used for anticoagulation during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2014 Dec 17;15(1):19.
 - 69 Schneider AG, Bagshaw SM. Effects of Renal Replacement Therapy on Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2014 Sep 24;127(1–4):35–41.
 - 70 Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2012 Jan 29;38(1):20–8.
 - 71 Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1230–51.

- 72 Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010 Mar 19;36(3):471–8.
- 73 Niu G, Chen X. Apoptosis Imaging: Beyond Annexin V. *Journal of Nuclear Medicine.* 2010 Nov;51(11):1659–62.
- 74 Atan R, Virzi GM, Peck L, Ramadas A, Brocca A, Eastwood G, et al. High Cut-Off Hemofiltration versus Standard Hemofiltration: A Pilot Assessment of Effects on Indices of Apoptosis. *Blood Purif.* 2014;37(4):296–303.
- 75 Bortner CD, Oldenburg NBE, Cidlowski JA. The role of DNA fragmentation in apoptosis. *Trends Cell Biol.* 1995 Jan;5(1):21–6.
- 76 Zeerleder S, Zwart B, Willemin WA, Aarden LA, Groeneveld ABJ, Caliezi C, et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Jul;31(7):1947–51.
- 77 Chen Q, Ye L, Jin Y, Zhang N, Lou T, Qiu Z, et al. Circulating nucleosomes as a predictor of sepsis and organ dysfunction in critically ill patients. *International Journal of Infectious Diseases.* 2012 Jul;16(7):e558–64.
- 78 Butt AN, Swaminathan R. Overview of Circulating Nucleic Acids in Plasma/Serum. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Aug 16;1137(1):236–42.
- 79 García Moreira V, de la Cera Martínez T, Gago González E, Prieto García B, Alvarez Menéndez F V. Increase in and clearance of cell-free plasma DNA in hemodialysis quantified by real-time PCR. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2006 Jan 1;44(12).
- 80 Tovbin D, Novack V, Wiessman MP, Elkadir AA, Zlotnik M, Douvdevani A. Circulating cell-free DNA in hemodialysis patients predicts mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012 Oct 1;27(10):3929–35.

- 81 Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended Characterization of a New Class of Membranes for Blood Purification: The High Cut-off Membranes. *Int J Artif Organs*. 2013 Jul 5;36(7):455–63.
- 82 Atan R, Crosbie DCA, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Ren Fail*. 2013 Sep 19;35(8):1061–70.
- 83 Atan R, May C, Bailey SR, Tanudji M, Visvanathan K, Skinner N, et al. Nucleosome levels and toll-like receptor expression during high cut-off haemofiltration: a pilot assessment. *Critical Care and Resuscitation*. 2015 Dec;17(4):239–43.
- 84 Zeerleder S, Stephan F, Emonts M, de Kleijn ED, Esmon CT, Varadi K, et al. Circulating nucleosomes and severity of illness in children suffering from meningococcal sepsis treated with protein C. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3224–9.
- 85 Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11(2):R38.
- 86 Punyadeera C, Schneider Em, Schaffer D, Hsu H-Y, Joos T, Kriebel F, et al. A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3(1):26.
- 87 Bos JC, Grooteman MPC, Van Houte AJ, Schoorl M, Van Limbeek1 J, Nubé MJ. Nephrology Dialysis Transplantation Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. Vol. 12, *Nephrol Dial Transplant*. 1997.

- 88 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
- 89 Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1336–44.
- 90 Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345–55.
- 91 Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Vol. 22, *Intensive Care Med.* Springer-Verlag; 1996.
- 92 Level C, Chauveau P, Guisset O, Cazin MC, Lasseur C, Gabinsky C, et al. Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care.* 2003;7(6):160–6.
- 93 Lumlertgul N, Hall A, Camporota L, Crichton S, Ostermann M. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (Clic-AKI study). *Crit Care.* 2021 Jan 28;25(1):39.
- 94 Gobierno de España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado*, 1090/2015 España: Boletín Oficial del Estado; Dec 24, 2015 p. 121923–64.

- 95 Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013). Fortaleza (Brasil); 2013 Sep.
- 96 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para la Buena Práctica Clínica 1996. Directiva 91/507/EECC: Normas sobre Buena Práctica Clínica para ensayos con productos médicos en la Comunidad Europea. Directiva 91/507/EECC 2008.
- 97 Gobierno de España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado, 3/2018 España: Boletín Oficial del Estado; Dec 5, 2018 p. 1–68.
- 98 Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2005 Mar 17;31(3):327–37.
- 99 Costa NA, Gut AL, Azevedo PS, Tanni SE, Cunha NB, Magalhães ES, et al. Erythrocyte superoxide dismutase as a biomarker of septic acute kidney injury. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec 6;6(1):95.
- 100 Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2014 Jul 3;371(1):58–66.
- 101 Kokkoris S, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Ren Fail.* 2013 May 11;35(4):579–91.
- 102 Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004;15(9):2449–56.

- 103 Semedi BP, Rehatta NM, Nugraha J, Soetjipto -. Antioxidant Role in Critically Ill Patients with Vasodilatory Shock: Does Glutathione Peroxidase Correlate to Severity of Tissue Hypoxia and Organ Failure. *Open Access Emergency Medicine*. 2023 Apr;Volume 15:133–43.
- 104 Carr AC, Spencer E, Hoskin TS, Rosengrave P, Kettle AJ, Shaw G. Circulating myeloperoxidase is elevated in septic shock and is associated with systemic organ failure and mortality in critically ill patients. *Free Radic Biol Med*. 2020 May;152:462–8.
- 105 Schilder L, Azam Nurmohamed S, ter Wee PM, Girbes ARJ, Beishuizen A, Paauw NJ, et al. Effect of anticoagulation regimens on handling of interleukin-6 and -8 during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):601–7.
- 106 Pistolesi V, Morabito S, Pota V, Valente F, Di Mario F, Fiaccadori E, et al. Regional citrate anticoagulation (RCA) in critically ill patients undergoing renal replacement therapy (RRT): expert opinion from the SIAARTI-SIN joint commission. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 30];3(1).
- 107 Boer W, Verbrugghe W, Hoste E, Jacobs R, Jorens PG. Unapparent systemic effects of regional anticoagulation with citrate in continuous renal replacement therapy: a narrative review. Vol. 13, *Annals of Intensive Care*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
- 108 Bos JC, Grooteman MPC, Van Houte AJ, Schoorl M, Van Limbeek1 J, Nubé MJ. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. Vol. 12, *Nephrol Dial Transplant*. 1997.
- 109 Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin P-Y, Wozniak H, Pugin J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in

- patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):91.
- 110 Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):545–52.
 - 111 Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *JAMA*. 2016 May 24;315(20):2190.
 - 112 Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *JAMA*. 2020 Oct 27;324(16):1629.
 - 113 Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care*. 2014 Aug 16;18(4):472.
 - 114 Torregrosa E, Hernández Jaras J, Sastre J, Pons R, Gracia Calvo H, Calvo Gordo M, et al. Análisis del estrés oxidativo en pacientes en hemodiafiltración en línea. *Nefrología*. 2007 Oct;27(5):612–8.
 - 115 González Rico M, Puchades MJ, García Ramón R, Sáez G, Tormos M, Miguel A. Efecto del tratamiento con hemodiálisis sobre el estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2006 Apr [cited 2024 Oct 2];26(2):218–25.
 - 116 Hegbrant J, Bengtsson UH. Vitamin C and E as Antioxidants in Hemodialysis Patients. *Int J Artif Organs*. 1999 Feb 13;22(2):69–73.

- 117 Wratten M, Lou, Tetta C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: Prevention and treatment strategies. *Kidney Int.* 2000 Aug;58:S126–32.
- 118 Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C, Descamps-Latscha B. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. *Kidney Int.* 1985 Aug;28(2):158–67.
- 119 Samouilidou E, Grapsa E. Effect of Dialysis on Plasma Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation Products in Patients with End-Stage Renal Failure. *Blood Purif.* 2003;21(3):209–12.
- 120 Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1078–83.
- 121 Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care.* 2017 Dec 11;21(1):300.
- 122 Kamel AY, Dave NJ, Zhao VM, Griffith DP, Connor MJ, Ziegler TR. Micronutrient Alterations During Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults: A Retrospective Study. *Nutrition in Clinical Practice.* 2018 Jun 18;33(3):439–46.
- 123 Fehrman-Ekholm I, Lotsander A, Logan K, Dunge D, Odar-Cederlöf I, Kallner A. Concentrations of vitamin C, vitamin B12 and folic acid in patients treated with hemodialysis and on-line hemodiafiltration or hemofiltration. *Scand J Urol Nephrol.* 2008 Jan 1;42(1):74–80.
- 124 Honore PM, Bels D De, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. Vitamin C dosing during continuous renal replacement therapy: The last word is not said! *J Transl Int Med.* 2019 Aug 6;7(3):121–2.

- 125 Bronkhorst AJ, Ungerer V, Diehl F, Anker P, Dor Y, Fleischhacker M, et al. Towards systematic nomenclature for cell-free DNA. *Hum Genet.* 2021 Apr 29;140(4):565–78.
- 126 de Miranda FS, Barauna VG, dos Santos L, Costa G, Vassallo PF, Campos LCG. Properties and Application of Cell-Free DNA as a Clinical Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 24;22(17):9110.
- 127 National Human Genome Research Institute. Nucleosoma [Internet]. [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nucleosoma>
- 128 Su F, Moreau A, Savi M, Salvagno M, Annoni F, Zhao L, et al. Circulating Nucleosomes as a Novel Biomarker for Sepsis: A Scoping Review. *Biomedicines.* 2024 Jun 21;12(7):1385.
- 129 Xu F, Tan X, Wang J, Lu S, Ding H, Xue M, et al. Cell-free DNA predicts all-cause mortality of sepsis-induced acute kidney injury. *Ren Fail.* 2024 Dec 31;46(1).
- 130 Kim K, Moon H, Lee YH, Seo J-W, Kim YG, Moon J-Y, et al. Clinical relevance of cell-free mitochondrial DNA during the early postoperative period in kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2019 Dec 9;9(1):18607.
- 131 Jassem W, Heaton ND. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury in organ transplantation. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):514–7.
- 132 Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016 May 25;12(5):267–80.
- 133 Boyapati RK, Tamborska A, Dorward DA, Ho G-T. Advances in the understanding of mitochondrial DNA as a pathogenic factor in inflammatory diseases. *F1000Res.* 2017 Feb 20;6:169.
- 134 Jansen MPB, Pulskens WPC, Uil M, Claessen N, Nieuwenhuizen G, Standaar D, et al. Urinary mitochondrial DNA associates with delayed graft

- function following renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Aug 1;35(8):1320–7.
- 135 Whitaker RM, Stallons LJ, Kneff JE, Alge JL, Harmon JL, Rahn JJ, et al. Urinary mitochondrial DNA is a biomarker of mitochondrial disruption and renal dysfunction in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015 Dec;88(6):1336–44.
 - 136 Hu Q, Ren J, Ren H, Wu J, Wu X, Liu S, et al. Urinary Mitochondrial DNA Identifies Renal Dysfunction and Mitochondrial Damage in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 26;2018(1).
 - 137 Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Med*. 2011 Dec 2;9(1):11.
 - 138 Honore PM, Redant S, De Bels D. Reliability of biomarkers of sepsis during extracorporeal therapies: the clinician needs to know what is eliminated and what is not. *Crit Care*. 2020 Dec 11;24(1):553.
 - 139 Honoré PM, Jacobs R, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. Biomarkers of Inflammation during Continuous Renal Replacement Therapy: Sensors, Players, or Targets? A Reply to the Letter by Villa et al. *Blood Purif*. 2014;38(2):102–3.
 - 140 Taylor KE, Van Den Berg CW. Structural and functional comparison of native pentameric, denatured monomeric and biotinylated C-reactive protein. *Immunology*. 2007 Mar 20;120(3):404–11.
 - 141 Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. ‘Biomarking’ infection during continuous renal replacement therapy: still relevant? *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):232.
 - 142 Honore PM, De Bels D, Attou R, Redant S, Kashani K. The challenge of removal of sepsis markers by continuous hemofiltration. *Crit Care*. 2019 Dec 15;23(1):173.
 - 143 Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, et al. Newly Designed CRRT Membranes for Sepsis and SIRS—A

- Pragmatic Approach for Bedside Intensivists Summarizing the More Recent Advances. *ASAIO Journal*. 2013 Mar;59(2):99–106.
- 144 Grandi F, Bolasco P, Palladino G, Sereni L, Caiazzo M, Atti M, et al. Adsorption in Extracorporeal Blood Purification: How to Enhance Solutes Removal Beyond Diffusion and Convection. In: Suzuki H, editor. *Hemodialysis*. InTech; 2013.
 - 145 Gibney RTN, Kimmel PL, Lazarus M. The Acute Dialysis Quality Initiative—Part I: Definitions and reporting of CRRT techniques. *Adv Ren Replace Ther*. 2002 Oct;9(4):252–4.
 - 146 Ronco C. The Promise of Adsorption for Chronic Dialysis Patients. *Blood Purif*. 2022;51(10):799–802.
 - 147 Stahl K, Bode C, Seeliger B, Wendel-Garcia PD, David S. Current clinical practice in using adjunctive extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock: results from the ESICM “EXPLORATION” survey. *Intensive Care Med Exp*. 2024 Jan 19;12(1):5.
 - 148 Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
 - 149 Ankawi G, Fan W, Pomarè Montin D, Lorenzin A, Neri M, Caprara C, et al. A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. *Blood Purif*. 2019;47(1–3):94–100.
 - 150 Jansen A, Waalders NJB, van Lier DPT, Kox M, Pickkers P. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo. *Crit Care*. 2023 Mar 21;27(1):117.
 - 151 Buhlmann A, Erlebach R, Müller M, David S, Kleinert E-M, Erlebach R, et al. The phenomenon of desorption: What are the best adsorber exchange intervals? *Crit Care*. 2024 May 27;28(1):178.

- 152 Jansen A, Waalders N, Kox M, Pickkers P. Desorption in hemoadsorption therapies: a call for more data. *Crit Care*. 2024 Jun 24;28(1):207.
- 153 Schneider AG, André P, Scheier J, Schmidt M, Ziervogel H, Buclin T, et al. Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoadsorption. *Sci Rep*. 2021 May 18;11(1):10493.
- 154 Langsdorf LJ, Zydney AL. Effect of Blood Contact on the Transport Properties of Hemodialysis Membranes: A Two-Layer Membrane Model. *Blood Purif*. 1994;12(6):292–307.
- 155 Leypoldt JK. Fouling of Ultrafiltration and Hemodialysis Membranes by Plasma Proteins. *Blood Purif*. 1994;12(6):285–91.
- 156 Zydney AL. Bulk Mass Transport Limitations during High-Flux Hemodialysis. *Artif Organs*. 1993 Nov 12;17(11):919–24.
- 157 Balgobin S, Morena M, Brunot V, Besnard N, Daubin D, Platon L, et al. Continuous Veno-Venous High Cut-Off Hemodialysis Compared to Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration in Intensive Care Unit Acute Kidney Injury Patients. *Blood Purif*. 2018;46(3):248–56.
- 158 Santoro A, Guadagni G. Dialysis membrane: from convection to adsorption. *Clin Kidney J*. 2010 May 1;3(suppl 1):i36–9.
- 159 Vaslaki L, Weber C, Mitteregger R, Falkenhagen D. Cytokine Induction in Patients Undergoing Regular Online Hemodiafiltration Treatment. *Artif Organs*. 2000 Jul 24;24(7):514–8.
- 160 Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jan 1;26(1):232–9.
- 161 Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With

- Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2015 Dec;43(12):2633–41.
- 162 de Miranda FS, Claudio LMAM, de Almeida DSM, Nunes JB, Barauna VG, Luiz WB, et al. Cell-Free Nuclear and Mitochondrial DNA as Potential Biomarkers for Assessing Sepsis Severity. *Biomedicines*. 2024 Apr 23;12(5):933.
- 163 Nakahira K, Kyung S-Y, Rogers AJ, Gazourian L, Youn S, Massaro AF, et al. Circulating Mitochondrial DNA in Patients in the ICU as a Marker of Mortality: Derivation and Validation. *PLoS Med*. 2013 Dec 31;10(12):e1001577.
- 164 Harrington JS, Choi AMK, Nakahira K. Mitochondrial DNA in Sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Aug;23(4):284–90.
- 165 Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 6;3(10):e2019209.
- 166 Ostermann M, Legrand M, Meersch M, Srisawat N, Zarbock A, Kellum JA. Biomarkers in acute kidney injury. *Ann Intensive Care*. 2024 Sep 15;14(1):145.
- 167 Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 14;375(2):122–33.
- 168 The STARRT-AKI Investigators for the CCCTG the A and NZICSCTG the UKCCRG the CNTN and the ICCTG. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 16;383(3):240–51.
- 169 Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney

- Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 11;379(15):1431–42.
- 170 Schneider AG, Uchino S, Bellomo R. Severe acute kidney injury not treated with renal replacement therapy: characteristics and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Mar 1;27(3):947–52.
 - 171 Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F. Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2013 Nov;66(11):1271–80.
 - 172 Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, Katakis A, Nikolopoulou M, Manouras A, et al. Apoptotic Death of Renal Tubular Cells in Experimental Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Jun;9(3):377–88.
 - 173 Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of Septic Acute Kidney Injury: A Different View of Tubular Injury. *Contrib Nephrol*. 2010;165:18–27.
 - 174 Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury: A New Perspective. *Contrib Nephrol*. 2010;165:39–45.
 - 175 Vanden Berghe T, Hoste E. Paving the way for precision medicine v2.0 in intensive care by profiling necroinflammation in biofluids. *Cell Death Differ*. 2019 Jan 10;26(1):83–98.
 - 176 Wang Y, Weng L, Wu X, Du B. The role of programmed cell death in organ dysfunction induced by opportunistic pathogens. *Crit Care*. 2025 Jan 24;29(1):43.
 - 177 Bonventre J V. Pathophysiology of AKI: Injury and Normal and Abnormal Repair. *Contrib Nephrol*. 2010;165:9–17.
 - 178 Jia H, Huang L, Zheng Y, Li W. Prognostic value of cell cycle arrest biomarkers in patients at high risk for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2017 Nov 17;22(11):831–7.

**Anexo I: AUTORIZACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL
MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)**

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN

Vista la solicitud formulada con fecha **6 de octubre de 2016**, por **D. D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN**, para la clasificación del estudio titulado **"ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL**.

Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpóreo en la recuperación de la función renal", y cuyo promotor es **D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio no observacional con medicamentos"**

A la realización de este estudio le resultará aplicable lo dispuesto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN
C/ SANZ DE BREMOND, 8. PISO 1. PUERTA 1
12004 - CASTELLÓN

Fecha: 10 de octubre de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO NUCLEOSOMAS

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL. Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpórea en la recuperación de la función renal".

CORREO ELECTRÓNICO

farmacepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 18944 / RG 32605
Fecha: 17/10/2016 10:37:55

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 10 de octubre de 2016
La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia



María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

DESTINATARIO:

D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN
C/ SANZ DE BREMOND, 8. PISO 1. PUERTA 1
12004 - CASTELLÓN

Fecha: 21 de noviembre de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO NUCLEOSOMAS

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL.

Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpórea en la recuperación de la función renal".

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

Nº de Registro: 21103 / RG 3630
Fecha: 22/11/2016 11:41:59

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN

Vista la solicitud formulada con fecha **6 de octubre de 2016**, por **D. D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN**, para la clasificación del estudio titulado **"ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL**.

Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpóreo en la recuperación de la función renal", y cuyo promotor es **D. FERNANDO SÁNCHEZ MORÁN**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **17 de octubre de 2016**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio no observacional con medicamentos"**

A la realización de este estudio le resultará aplicable lo dispuesto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽²⁾

Madrid, a 21 de noviembre de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Dirección de Farmacovigilancia y Farmacovigilancia

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Anexo 2:
INFORME DEL CEIm

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Mario Ferrer Vázquez, Presidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón**.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 15 de julio de 2019, acta 7/2019 la propuesta del promotor D. Fernando Sánchez Morán, de la **modificación sustancial número 1 y fecha 24/06/2019**, correspondiente al ensayo clínico con código de protocolo **FER-CIT-2016-01** y nº de EudraCT **2016-004361-12** titulado: **Estudio del estrés oxidativo y de los nucleosomas extracelulares en pacientes críticos con disfunción renal aguda en tratamiento con técnicas continuas de reemplazo renal. Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpóreo en la recuperación de la función renal. Protocolo: v.2.0. Fecha: 13 de enero de 2017.**

CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

CÓDIGO: FER-CIT-2016-01. NÚMERO DE EUDRACT: 2016-004361-12

Promotor: Fernando Sánchez Morán

Investigador Principal	Centro de realización del estudio
Fernando Sánchez Morán	Hospital General Universitario de Castellón
Concepción Moragues Ribes	Hospital de la Plana. Villarreal. Castellón

Y considera que:

El CEIm del Hospital General Universitario de Castellón, en su reunión del 15/07/2019, tras la evaluación de la siguiente modificación sustancial:

Modificación sustancial: **cambio de Investigador Principal y ampliación de centros.**

emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el capítulo III del reglamento (UE) 536/2014.

Que el CEIm Hospital General Universitario de Castellón, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología
Secretaría	D^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	D^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería

D. José Vicente Castelló Carrascosa

Facultativo Especialista Alergología

D. Juan Vicente Esplugues Mota

Farmacólogo Clínico

D^a Ana Fernández Herrero

Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho

D^a Amparo Ferrandiz Selles

Jefe de Servicio UCI

D. Raúl Ferrando Piqueres

Farmacéutico Hospitalario

D. Jesús Lucas García

Facultativo Especialista Pediatría

D^a Eufemia Marcos González

Diplomada en Trabajo Social

D^a Estel Ortells Ros

Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

D^a María Teresa Pitarch Saborit

Miembro lego

D^a Rocío Ramos Aparici

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

D^a María Esther Roselló Sastre

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

D^a Ana Sánchez Llopis

Facultativo Especialista en Urología

D. Carlos J. Soriano Navarro

Facultativo Especialista Cardiología

D. Juan Francisco Tosca Flores

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC



Lo que firmo en Castellón , a 15/07/2019
Fdo. Mario Ferrer Vázquez
Presidente CEIm HGUCS

Anexo 3:

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información al paciente, familiar o persona de confianza o representante legal autorizado para la toma de decisiones.

“ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL.

Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpóreo en la recuperación de la función renal.”

Investigador coordinador: Fernando Sánchez Morán.

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación. Este formulario le proporcionará información importante sobre este estudio para ayudarle a decidir si desea participar. Puede que esta hoja de información contenga palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al médico o al personal encargado del estudio que le explique cualquier palabra o concepto que usted no entienda con claridad. Antes de dar su consentimiento para su participación o la de su familiar en este estudio, es importante que lea y comprenda la siguiente información. Tómese el tiempo necesario y haga todas las preguntas que considere al médico del estudio.

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

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

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, sobre todo en aquellos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y consiste en una incapacidad de los riñones para realizar sus funciones de purificar y limpiar la sangre. Su origen suele ser multifactorial, casi siempre encuadrada dentro de

una situación de conocida como síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Su aparición se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, a estancias más largas en UCI y en el hospital, así como a una mayor mortalidad.

En estas situaciones se recurre a las técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) para sustituir temporalmente la función renal. Para ello se utilizan unas máquinas artificiales encargadas de varias funciones:

- Eliminar del organismo los productos de desecho que pueden ser tóxicos.
- Mantener una adecuada concentración de sales en la sangre.
- Evitar que se acumule agua.

La máquina precisa de una bomba que impulsa la sangre para que pase a través de una membrana encargada de filtrarla. Se conecta al organismo a través de un catéter localizado en una de las venas de mayor grosor, generalmente en el cuello o en la ingle. La sangre que sale por el catéter llega a la máquina para ser filtrada y, una vez limpia, se devuelve al organismo a través del mismo catéter. Para prevenir la coagulación de la sangre en la máquina es necesario utilizar sustancias que eviten por tanto la formación de coágulos o impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución (desaparición) en caso de que ya se hayan formado.

Las estrategias de anticoagulación más frecuentes incluyen la heparina sistémica y la administración regional citrato. La heparina, el anticoagulante más usado en estas técnicas, se considera el estándar de tratamiento. La anticoagulación regional con citrato (ARC), en la que sólo el circuito extracorpóreo está anticoagulado, se puede utilizar con seguridad y eficacia en estos casos.

Dada la situación actual del paciente ingresado en nuestra unidad, se le propone la extracción de muestras de sangre para que nos ayuden a conocer si alguna de las dos estrategias de anticoagulación contribuye a una recuperación más precoz de la función renal, mediante el análisis de diversos parámetros analíticos en muestras de sangre.

Si acepta participar, el paciente será asignado a una de las dos estrategias de anticoagulación. Ambas modalidades se utilizan de rutina en la Unidad de Cuidados Intensivos donde se encuentra ingresado, y todo el personal se encuentra familiarizado con ellas. Si se le ha propuesto la participación en este estudio es porque puede recibir el tratamiento con cualquiera de las dos estrategias a estudio sin que la asignación a uno u

otro grupo suponga ningún tipo de riesgo de agravar la enfermedad por la que ingresó en la UCI o una modificación del tratamiento. La diferencia consiste en la sustancia empleada para evitar que la sangre se coagule en el circuito, no en el modo en que se administra el tratamiento.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y que en cualquier caso su decisión no influirá en modo alguno en la asistencia médica que usted necesite de los médicos o del resto del personal necesario.

¿Por qué ha sido seleccionado para participar?

Porque usted/su familiar se encuentra ingresado en la UCI y para tratar la insuficiencia renal que presenta necesita una técnica de depuración extracorpórea.

¿En qué consiste mi participación en este estudio?

Si participa en el estudio se le extraerán muestras de sangre inmediatamente antes y en las horas posteriores al inicio de la técnica de depuración extracorpórea. Serán 3 muestras, todas ellas se extraen de rutina. Si lo consiente, mientras se le realicen las extracciones habituales se obtendrá en 3 de ellas una cantidad adicional para la determinaciones específicas que se realizarán en este estudio, y además 3 muestras del líquido eliminado por la máquina. La cantidad de sangre extraída para estos análisis no superará los 10 ml en cada extracción y no supone un riesgo mayor que los de cualquier otra extracción que se realiza de forma rutinaria. Las muestras serán almacenadas en el laboratorio del hospital y en el laboratorio del departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia mientras dure el estudio, y posteriormente serán destruidas. La obtención, procesado, almacenamiento y destrucción de las muestras atiende a lo especificado en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

No se prevé que usted obtenga ningún beneficio directo. Sin embargo nos permitirá detectar e identificar determinados parámetros analíticos que nos ayuden a predecir la respuesta renal a las terapias de depuración extracorpórea y ayudará a que en el futuro otras personas se beneficien de los resultados obtenidos.

¿Cuáles son los riesgos por participar en el estudio?

La inclusión en el estudio no supone un incremento en el riesgo de sufrir complicaciones respecto a su no inclusión. Los riesgos existentes son los relacionados con la propia técnica y no tienen relación con el estudio.

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

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

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

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

¿Cómo se garantiza la confidencialidad de mis datos personales?

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos, el Departamento de Salud de la Plana informa que los datos facilitados a través del presente impreso, serán incorporados a un fichero de Pacientes y serán tratados de manera automatizada. La finalidad del fichero es servir como soporte de información a la gestión de los datos de los pacientes y de su historia clínica y de las tareas administrativas

derivadas de la prestación asistencial. Si lo desea, puede dirigirse al investigador principal con el fin de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Las demás personas implicadas dispondrán de información codificada. Este sistema permite desligar la información que le identifica mediante un código de manera que su identidad no será revelada. Los resultados obtenidos pueden derivar en publicaciones en revistas científicas. Sin embargo, nunca se facilitarán los datos que permitan su identificación.

Información adicional y teléfono de contacto

El presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Plana (Vila-real, Castellón) y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en septiembre de 2016. El médico está a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación a estos estudios. Recibirá una copia de este documento de Hoja de Información al Paciente y del Consentimiento Informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador: Dr. Fernando Sánchez Morán en el teléfono 625978412.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

"ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DE LOS NUCLEOSOMAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CRÍTICOS CON FALLO RENAL AGUDO EN TRATAMIENTO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL.

Efecto de dos estrategias de anticoagulación del sistema de depuración extracorpóreo en la recuperación de la función renal."

Investigador coordinador: Fernando Sánchez Morán.

- Declaración del familiar o representante legal:

D/Dña.,
de años de edad, con DNI número
como (1) de
D/Dña.,
manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el mismo.
- He hablado con el/la médico Dr./a.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Entiendo que los médicos harán lo que en su opinión es mejor para mi familiar/representado, que actualmente no puede expresar su voluntad al encontrarse bajo los efectos de la sedación necesaria para su tratamiento, por lo que acepto voluntariamente que mi familiar participe en el estudio.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.
- Apruebo que la información derivada de este caso pueda ser utilizada en publicaciones que resulten de este estudio, sin que se revele mi identidad personal en modo alguno.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, y que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.
- He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Firma: Fecha:

(1) = Paciente, cónyuge, hijo, familiar, representante legal

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

He explicado al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente la naturaleza de este estudio. El paciente y/o la persona autorizada comprende/n los detalles relevantes y la naturaleza del estudio, así como los riesgos y los beneficios derivados de su participación.

Dr./a Colegiado nº

Firma: Fecha:

- Revocación del consentimiento:

D/Dña.,
revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

Firma: Fecha:

**Anexo 4: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE NORMALIDAD DE LAS
VARIABLES A ESTUDIO**

Variable	N	Media	Mediana	σ	Min.	Máx.
Gravedad APACHE II						
Global	20	18.90	19.00	5.866	5.00	31.00
Heparina	10	18.40	18.00	7.633	5.00	31.00
Citrato	10	19.40	20.00	3.718	11.00	24.00
Vivos	13	18.38	19.00	5.895	5.00	27.00
Fallecidos	7	19.86	19.00	6.149	13.00	31.00
Probabilidad de muerte APACHE II						
Global	20	31.465	30.000	16.784	5.8	73.00
Heparina	10	32.360	29.100	22.955	5.8	73.00
Citrato	10	30.570	30.000	8.123	15.00	40.00
Vivos	13	30.231	30.000	14.680	5.8	60.5
Fallecidos	7	33.757	32.200	21.252	7.0	73.0
SAPS 3						
Global	20	64.15	64.00	14.550	40.00	95.00
Heparina	10	62.30	62.00	16.248	40.00	95.00
Citrato	10	66.00	64.00	13.241	46.00	87.00
Vivos	13	59.38	54.00	13.245	40.00	80.00
Fallecidos	7	73.00	71.00	13.379	58.00	95.00
Probabilidad de muerte SAPS 3						
Global	20	44.020	44.000	25.016	6.4	88.5
Heparina	10	40.820	40.150	26.814	6.4	88.5
Citrato	10	47.220	44.000	24.069	12.1	69.9
Vivos	13	36.092	23.900	24.082	6.4	73.6
Fallecidos	7	58.743	58.500	20.802	32.0	88.5
SOFA						
Global	20	8.75	8.50	2.403	5.00	13.00
Heparina	10	8.90	8.00	2.923	5.00	13.00
Citrato	10	8.60	9.00	1.897	6.00	13.00
Vivos	13	8.77	9.00	2.555	5.00	13.00
Fallecidos	7	8.71	8.00	2.289	6.00	13.00
Probabilidad de muerte SOFA						
Global	20	40.48	34.00	21.253	24.00	80.00
Heparina	10	45.40	34.00	25.176	24.00	80.00
Citrato	10	35.55	34.00	16.303	24.00	80.00
Vivos	13	40.77	34.00	22.826	24.00	80.00
Fallecidos	7	39.93	34.00	19.690	24.00	80.00
Duración TRR						
Global	20	3.00	2.50	2.317	1.00	9.00
Heparina	10	3.70	3.50	2.359	1.00	9.00
Citrato	10	2.30	1.50	2.163	1.00	8.00
Vivos	13	2.77	2.00	2.006	1.00	8.00
Fallecidos	7	3.43	3.00	2.936	1.00	9.00
Estancia en UCI						
Global	20	10.40	6.00	12.894	1.00	49.00
Heparina	10	13.50	8.50	15.284	2.00	49.00
Citrato	10	7.30	4.50	9.799	1.00	34.00
Vivos	13	11.62	6.00	13.902	2.00	49.00
Fallecidos	7	8.14	3.00	11.437	1.00	33.00
Estancia en hospital						
Global	20	30.70	19.00	35.281	2.00	149.00
Heparina	10	38.40	18.50	46.722	7.00	149.00
Citrato	10	23.00	19.50	17.695	2.00	60.00
Vivos	12	41.33	21.00	41.931	13.00	149.00
Fallecidos	8	14.75	12.50	11.449	2.00	33.00

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
14.50	22.75	.980	20	.935	Si
13.75	25.50	.965	10	.840	Si
18.25	22.25	.891	10	.173	Si
15.00	22.50	.951	13	.608	Si
14.00	24.00	.930	7	.555	Si
19.825	40.000	.937	20	.935	Si
13.000	55.100	.919	10	.352	Si
24.625	40.000	.911	10	.286	Si
21.050	36.100	.939	13	.450	Si
15.000	40.000	.931	7	.563	Si
53.00	72.75	.979	20	.927	Si
49.50	72.00	.948	10	.649	Si
53.75	78.50	.969	10	.881	Si
48.50	72.50	.935	13	.396	Si
63.00	87.00	.913	7	.418	Si
22.025	62.200	.954	20	.427	Si
16.900	60.850	.940	10	.554	Si
23.425	71.425	.947	10	.636	Si
15.500	61.300	.892	13	.104	Si
42.000	82.000	.948	7	.712	Si
7.00	9.75	.906	20	.055	Si
6.75	12.25	.903	10	.236	Si
7.00	9.00	.843	10	.048	No
7.00	10.50	.909	13	.176	Si
7.00	10.00	.932	7	.567	Si
24.00	46.00	.696	20	<.001	No
24.00	80.00	.758	10	.004	No
24.00	34.00	.592	10	<.001	No
24.00	57.00	.674	10	.032	No
24.00	50.00	.789	10	<.001	No
1.00	4.00	.818	20	.002	No
1.75	5.00	.899	10	.214	Si
1.00	3.00	.659	10	<.001	No
1.00	3.50	.824	13	.117	Si
1.00	5.00	.848	7	.013	No
3.00	9.75	.676	20	<.001	No
3.75	17.25	.722	10	.002	No
1.75	7.75	.632	10	<.001	No
4.00	11.00	.654	13	<.001	No
1.00	9.00	.686	7	.003	No
13.00	31.50	.686	20	<.001	No
12.00	48.75	.687	10	<.001	No
12.75	30.75	.886	10	.153	Si
17.00	56.25	.712	12	.001	No
4.00	25.50	.929	8	.507	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
GSH ($\mu\text{mol/ml}$)						
Control						
GSH T0	8	.274	.253	.072	.191	.416
Enfermos (global)						
GSH T0	20	.111	.116	.040	.049	.187
GSH T1 prefiltro	20	.130	.132	.028	.085	.173
GSH T1 postfiltro	20	.126	.122	.051	.041	.226
GSH T2 prefiltro	17	.129	.119	.053	.004	.225
GSH T2 postfiltro	17	.126	.120	.052	.008	.209
Enfermos por anticoagulación						
GSH T0 heparina	10	.102	.094	.045	.049	.167
GSH T0 citrato	10	.120	.118	.036	.070	.189
GSH T1 prefiltro heparina	10	.125	.123	.029	.091	.168
GSH T1 prefiltro citrato	10	.135	.140	.026	.085	.173
GSH T1 postfiltro heparina	10	.102	.107	.043	.041	.177
GSH T1 postfiltro citrato	10	.149	.156	.050	.069	.226
GSH T2 prefiltro heparina	9	.109	.111	.055	.004	.191
GSH T2 prefiltro citrato	8	.151	.152	.044	.095	.225
GSH T2 postfiltro heparina	9	.105	.111	.056	.095	.225
GSH T2 postfiltro citrato	8	.150	.155	.038	.103	.203
Enfermos por estado al alta de UCI						
GSH T0 vivos	13	.109	.116	.037	.060	.187
GSH T0 fallecidos	7	.115	.119	.049	.049	.167
GSH T1 prefiltro vivos	13	.130	.134	.029	.085	.173
GSH T1 prefiltro fallecidos	7	.131	.130	.026	.094	.157
GSH T1 postfiltro vivos	13	.129	.119	.056	.041	.226
GSH T1 postfiltro fallecidos	7	.123	.130	.046	.054	.177
GSH T2 prefiltro vivos	12	.125	.118	.058	.004	.225
GSH T2 prefiltro fallecidos	5	.139	.154	.043	.083	.191
GSH T2 postfiltro vivos	12	.120	.118	.057	.008	.203
GSH T2 postfiltro fallecidos	5	.141	.135	.040	.110	.209
GSH ($\mu\text{mol/ml}$) por estadio KDIGO						
T0						
KDIGO 1	3	.083	.073	.029	.061	.117
KDIGO 2	4	.138	.133	.022	.118	.167
KDIGO <3	7	.114	.118	.037	.061	.167
KDIGO 3	13	.109	.111	.044	.049	.187
T1 prefiltro						
KDIGO 1	3	.116	.111	.025	.094	.144
KDIGO 2	4	.142	.150	.020	.113	.157
KDIGO <3	7	.131	.144	.025	.094	.157
KDIGO 3	13	.129	.130	.030	.085	.173
T1 postfiltro						
KDIGO 1	3	.100	.095	.018	.085	.120
KDIGO 2	4	.136	.136	.055	.069	.202
KDIGO <3	7	.120	.120	.045	.069	.202
KDIGO 3	13	.128	.130	.056	.041	.226
T2 prefiltro						
KDIGO 1	3	.141	.153	.021	.117	.154
KDIGO 2	4	.132	.105	.062	.095	.225
KDIGO <3	7	.136	.117	.046	.095	.225
KDIGO 3	10	.124	.133	.060	.004	.191
T2 postfiltro						
KDIGO 1	3	.124	.123	.010	.115	.135
KDIGO 2	4	.134	.115	.046	.103	.203
KDIGO <3	7	.130	.120	.034	.103	.203
KDIGO 3	10	.123	.126	.064	.008	.209

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
.220	.314	.914	8	.380	Si
.072	.147	.953	20	.411	Si
.102	.154	.936	20	.202	Si
.083	.169	.978	20	.913	Si
.099	.167	.977	17	.924	Si
.104	.173	.959	17	.615	Si
.060	.151	.883	10	.142	Si
.091	.146	.970	10	.895	Si
.096	.154	.882	10	.138	Si
.116	.155	.956	10	.734	Si
.062	.130	.972	10	.907	Si
.105	.186	.976	10	.939	Si
.073	.154	.970	9	.896	Si
.107	.184	.966	8	.868	Si
.066	.129	.947	9	.656	Si
.108	.181	.912	8	.372	Si
.072	.133	.929	13	.330	Si
.061	.160	.888	7	.265	Si
.104	.152	.944	13	.506	Si
.099	.157	.865	7	.169	Si
.076	.164	.966	13	.842	Si
.085	.171	.909	7	.389	Si
.097	.170	.980	12	.982	Si
.095	.174	.947	5	.718	Si
.078	.175	.956	12	.727	Si
.111	.175	.814	5	.106	Si
.067	.095	.902	3	.393	Si
.121	.154	.938	4	.642	Si
.073	.141	.944	7	.673	Si
.071	.153	.949	13	.580	Si
.103	.127	.968	3	.659	Si
.131	.154	.762	4	.050	Si
.111	.151	.865	7	.169	Si
.098	.155	.935	13	.395	Si
.090	.107	.940	3	.527	Si
.097	.175	.995	4	.983	Si
.090	.174	.940	7	.634	Si
.083	.171	.963	13	.799	Si
.135	.154	.764	3	.032	No
.099	.166	.707	4	.014	No
.105	.154	.850	7	.122	Si
.083	.175	.932	10	.466	Si
.119	.129	.976	3	.705	Si
.107	.161	.765	4	.053	Si
.113	.129	.734	7	.009	No
.069	.177	.955	10	.727	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
GSH ($\mu\text{mol/ml}$) KDIGO*modalidad						
KDIGO <3						
GSH T0 heparina	4	.104	.095	.048	.061	.167
GSH T0 citrato	3	.128	.125	.012	.118	.141
GSH T1 prefiltro heparina	4	.126	.127	.029	.094	.157
GSH T1 prefiltro citrato	3	.138	.150	.022	.113	.151
GSH T1 postfiltro heparina	4	.106	.107	.019	.085	.125
GSH T1 postfiltro citrato	3	.139	.147	.067	.069	.202
GSH T2 prefiltro heparina	4	.133	.135	.025	.107	.154
GSH T2 prefiltro citrato	3	.140	.104	.073	.095	.225
GSH T2 postfiltro heparina	4	.121	.119	.011	.111	.135
GSH T2 postfiltro citrato	3	.142	.120	.053	.103	.203
KDIGO 3						
GSH T0 heparina	6	.100	.094	.047	.049	.157
GSH T0 citrato	7	.117	.111	.043	.070	.187
GSH T1 prefiltro heparina	6	.124	.117	.033	.091	.168
GSH T1 prefiltro citrato	7	.134	.130	.030	.085	.173
GSH T1 postfiltro heparina	6	.100	.092	.055	.041	.177
GSH T1 postfiltro citrato	7	.153	.164	.048	.083	.226
GSH T2 prefiltro heparina	5	.090	.083	.068	.004	.191
GSH T2 prefiltro citrato	5	.157	.158	.026	.119	.187
GSH T2 postfiltro heparina	5	.092	.070	.075	.008	.209
GSH T2 postfiltro citrato	5	.155	.170	.032	.105	.183
GSSG (en $\mu\text{mol/ml}$)						
Control						
GSSG T0	8	.912	.489	1.238	.223	3.913
Enfermos (global)						
GSSG T0	19	.470	.290	.542	.104	2.227
GSSG T1 prefiltro	19	.402	.317	.495	.116	2.393
GSSG T1 postfiltro	19	.547	.361	.759	.096	3.474
GSSG T2 prefiltro	16	.321	.264	.198	.098	.787
GSSG T2 postfiltro	16	.324	.280	.209	.115	.975
Enfermos (por anticoagulación)						
GSSG T0 heparina	10	.420	.289	.438	.120	1.579
GSSG T0 citrato	9	.525	.290	.663	.104	2.227
GSSG T1 prefiltro heparina	10	.514	.370	.670	.116	2.393
GSSG T1 prefiltro citrato	9	.278	.247	.115	.120	.528
GSSG T1 postfiltro heparina	9	.460	.370	.382	.096	1.375
GSSG T1 postfiltro citrato	10	.624	.335	1.004	.195	3.474
GSSG T2 prefiltro heparina	8	.416	.349	.236	.188	.787
GSSG T2 prefiltro citrato	8	.226	.211	.088	.098	.397
GSSG T2 postfiltro heparina	9	.410	.335	.269	.138	.975
GSSG T2 postfiltro citrato	8	.238	.271	.067	.115	.306
Enfermos (por estado al alta de UCI)						
GSSG T0 vivos	13	.561	.290	.394	.104	1.579
GSSG T0 fallecidos	6	.428	.256	.819	.120	2.227
GSSG T1 prefiltro vivos	13	.275	.256	.109	.116	.446
GSSG T1 prefiltro fallecidos	6	.677	.358	.849	.210	2.393
GSSG T1 postfiltro vivos	12	.297	.299	.122	.096	.531
GSSG T1 postfiltro fallecidos	7	.975	.500	1.167	.190	3.474
GSSG T2 prefiltro vivos	11	.297	.220	.185	.098	.775
GSSG T2 prefiltro fallecidos	5	.374	.311	.238	.188	.787
GSSG T2 postfiltro vivos	11	.317	.280	.227	.115	.975
GSSG T2 postfiltro fallecidos	5	.340	.328	.189	.138	.539

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
.064	.154	.925	4	.567	Si
.118	-	.965	3	.643	Si
.099	.153	.941	4	.663	Si
.113	-	.766	3	.035	No
.087	.123	.896	4	.412	Si
.069	-	.989	3	.802	Si
.109	.154	.826	4	.157	Si
.095	-	.802	3	.118	Si
.112	.132	.947	4	.697	Si
.103	-	.874	3	.306	Si
.057	.151	.887	6	.887	Si
.078	.160	.930	7	.930	Si
.095	.157	.877	6	.253	Si
.117	.157	.864	7	.855	Si
.054	.146	.913	6	.457	Si
.122	.176	.982	7	.967	Si
.034	.151	.981	5	.941	Si
.133	.181	.975	5	.907	Si
.035	.160	.938	5	.654	Si
.123	.180	.870	5	.265	Si
.291	.902	.587	8	<.001	No
.200	.492	.622	19	<.001	No
.213	.382	.452	19	<.001	No
.222	.500	.494	19	<.001	No
.195	.373	.789	16	.002	No
.196	.339	.764	16	.001	No
.184	.410	.642	10	<.001	No
.192	.592	.623	9	<.001	No
.191	.407	.524	10	<.001	No
.215	.338	.897	9	.232	Si
.176	.543	.793	9	.017	No
.240	.388	.437	10	<.001	No
.223	.676	.802	8	.030	No
.170	.270	.952	8	.729	Si
.206	.535	.872	8	.156	Si
.181	.282	.868	8	.143	Si
.204	.592	.714	13	<.001	No
.180	.786	.577	6	<.001	No
.175	.370	.929	13	.329	Si
.212	.994	.623	6	<.001	No
.202	.368	.987	12	.998	Si
.361	1.375	.694	7	.003	No
.193	.377	.812	11	.014	No
.219	.561	.775	5	.050	No
.208	.306	.610	11	<.001	No
.155	.531	.868	5	.257	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
GSSG ($\mu\text{mol/ml}$) por estadio KDIGO						
T0						
KDIGO 1	3	.801	.703	.734	.120	1.579
KDIGO 2	4	.444	.395	.190	.294	.692
KDIGO <3	7	.597	.492	.484	.120	1.579
KDIGO 3	12	.396	.255	.581	.104	2.227
T1 prefiltro						
KDIGO 1	3	.257	.210	.170	.116	.446
KDIGO 2	4	.803	.301	1.062	.217	2.393
KDIGO <3	7	.569	.242	.811	.116	2.393
KDIGO 3	12	.304	3.19	.117	.120	.528
T1 postfiltro						
KDIGO 1	2	.143	.143	.066	.096	.190
KDIGO 2	4	.603	.384	.520	.268	1.375
KDIGO <3	6	.450	.299	.468	.096	1.375
KDIGO 3	12	.591	.362	.875	.162	3.474
T2 prefiltro						
KDIGO 1	3	.442	.362	.301	.188	.775
KDIGO 2	4	.346	.249	.304	.098	.787
KDIGO <3	7	.387	.277	.281	.098	.787
KDIGO 3	9	.269	.250	.088	.159	.397
T2 postfiltro						
KDIGO 1	3	.485	.343	.436	.138	.975
KDIGO 2	4	.306	.293	.167	.115	.523
KDIGO <3	7	.383	.306	.294	.115	.975
KDIGO 3	9	.279	.261	.109	.172	.539
GSSG ($\mu\text{mol/ml}$) KDIGO*modalidad						
KDIGO <3						
GSSG T0 heparina	4	.674	.498	.651	.120	1.579
GSSG T0 citrato	3	.493	.492	.197	.298	.692
GSSG T1 prefiltro heparina	4	.791	.328	1.077	.116	2.393
GSSG T1 prefiltro citrato	3	.273	.242	.076	.217	.359
GSSG T1 postfiltro heparina	3	.554	.190	.713	.096	1.375
GSSG T1 postfiltro citrato	3	.345	.331	.086	.268	.437
GSSG T2 prefiltro heparina	4	.528	.569	.301	.188	.787
GSSG T2 prefiltro citrato	3	.198	.220	.092	.098	.277
GSSG T2 postfiltro heparina	4	.495	.433	.357	.138	.975
GSSG T2 postfiltro citrato	3	.234	.280	.103	.115	.306
KDIGO 3						
GSSG T0 heparina	6	.250	.276	.069	.137	.312
GSSG T0 citrato	6	.541	.229	.828	.104	2.227
GSSG T1 prefiltro heparina	6	.328	.370	.098	.134	.394
GSSG T1 prefiltro citrato	6	.280	.251	.138	.120	.528
GSSG T1 postfiltro heparina	6	.413	.435	.148	.162	.556
GSSG T1 postfiltro citrato	7	.744	.339	1.206	.195	3.474
GSSG T2 prefiltro heparina	4	.304	.323	.079	.193	.377
GSSG T2 prefiltro citrato	5	.242	.202	.093	.159	.397
GSSG T2 postfiltro heparina	4	.326	.287	.152	.192	.539
GSSG T2 postfiltro citrato	5	.241	.261	.049	.171	.283

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
.412	1.141	.987	3	.780	Si
.296	.592	.869	4	.295	Si
.296	.698	.844	7	.108	Si
.183	.298	.438	12	<.001	No
.163	.328	.942	3	.534	Si
.230	1.376	.679	4	.006	No
.213	.403	.577	7	<.001	No
.230	.376	.961	12	.793	Si
.096	-	-	-	-	No
.299	.906	.748	4	.037	No
.190	.437	.735	6	.014	No
.246	.500	.443	13	<.001	No
.275	.569	.947	3	.558	Si
.159	.532	.844	4	.207	Si
.204	.569	.830	7	.079	Si
.201	.335	.909	9	.309	Si
.240	.659	.920	3	.452	Si
.198	.414	.962	4	.792	Si
.209	.433	.841	7	.101	Si
.208	.283	.811	9	.027	No
.164	1.360	.902	4	.440	Si
.298	-	1.000	3	.984	Si
.139	1.906	.740	4	.031	No
.217	-	.879	3	.321	Si
.096	-	.805	4	.126	Si
.268	-	.978	3	.714	Si
.232	.784	.851	4	.228	Si
.098	-	.958	3	.607	Si
.189	.862	.959	4	.775	Si
.115	-	.850	3	.239	Si
.184	.307	.869	6	.221	Si
.151	.774	.573	6	<.001	No
.275	.385	.700	6	.006	No
.190	.370	.903	6	.390	Si
.312	.537	.891	6	.325	Si
.222	.372	.508	7	<.001	No
.223	.367	.912	4	..495	Si
.180	.323	.841	5	.167	Si
.206	.486	.911	4	.489	Si
.190	.282	.870	5	.267	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
Cociente GSSG/GSH						
Control						
GSSG/GSH T0	8	2.814	1.919	2.768	.96	9.41
Enfermos (global)						
GSSG/GSH T0	18	3.464	2.334	2.941	.94	13.90
GSSG/GSH T1 prefiltro	19	3.084	2.226	3.134	.69	15.29
GSSG/GSH T1 postfiltro	19	4.609	2.825	4.880	.86	21.14
GSSG/GSH T2 prefiltro	15	2.230	1.632	1.223	1.04	5.06
GSSG/GSH T2 postfiltro	15	2.353	1.663	1.324	.96	4.88
Enfermos (por anticoagulación)						
GSSG/GSH T0 heparina	9	2.930	2.288	1.424	1.76	6.04
GSSG/GSH T0 citrato	9	3.999	2.379	3.963	.94	13.90
GSSG/GSH T1 prefiltro heparina	10	3.873	2.514	4.153	.81	15.29
GSSG/GSH T1 prefiltro citrato	9	2.208	2.056	1.025	.69	4.07
GSSG/GSH T1 postfiltro heparina	9	4.891	3.977	3.537	1.02	11.03
GSSG/GSH T1 postfiltro citrato	10	4.255	2.474	6.030	.86	21.14
GSSG/GSH T2 prefiltro heparina	7	3.069	3.094	1.320	1.22	5.06
GSSG/GSH T2 prefiltro citrato	8	1.495	1.356	.421	1.04	2.13
GSSG/GSH T2 postfiltro heparina	7	3.125	2.974	1.487	1.02	4.88
GSSG/GSH T2 postfiltro citrato	8	1.677	1.459	.699	.96	2.97
Enfermos (por estado al alta de UCI)						
GSSG/GSH T0 vivos	12	3.013	2.413	1.556	.94	6.04
GSSG/GSH T0 fallecidos	6	4.330	2.129	4.768	1.76	13.90
GSSG/GSH T1 prefiltro vivos	13	2.249	2.186	1.057	.69	4.01
GSSG/GSH T1 prefiltro fallecidos	6	4.895	3.093	5.189	1.72	15.29
GSSG/GSH T1 postfiltro vivos	12	2.931	2.723	1.667	.86	5.77
GSSG/GSH T1 postfiltro fallecidos	7	7.487	2.825	7.145	2.17	21.14
GSSG/GSH T2 prefiltro vivos	11	2.271	2.124	1.261	1.04	5.06
GSSG/GSH T2 prefiltro fallecidos	4	2.116	1.605	1.288	1.22	4.03
GSSG/GSH T2 postfiltro vivos	10	2.188	2.082	.977	.96	3.93
GSSG/GSH T2 postfiltro fallecidos	5	2.683	1.572	1.944	1.02	4.88
Cociente GSSG/GSH por estadio KDIGO						
T0						
KDIGO 1	2	4.001	4.001	2.867	1.98	6.04
KDIGO 2	4	3.397	3.152	1.775	1.76	5.52
KDIGO <3	6	3.601	3.152	1.906	1.76	6.04
KDIGO 3	12	3.396	2.334	3.420	.94	13.90
T1 prefiltro						
KDIGO 1	3	2.349	2.226	1.605	.81	4.01
KDIGO 2	4	5.385	2.404	6.650	1.44	15.29
KDIGO <3	7	4.084	2.226	5.060	.81	15.29
KDIGO 3	12	2.501	2.231	1.048	.69	4.07
T1 postfiltro						
KDIGO 1	2	1.628	1.628	.863	1.02	2.24
KDIGO 2	4	5.028	3.879	4.242	1.33	11.03
KDIGO <3	6	3.895	2.603	3.745	1.02	11.03
KDIGO 3	13	4.939	2.825	5.432	.86	21.14
T2 prefiltro						
KDIGO 1	3	3.125	3.094	1.917	1.22	5.06
KDIGO 2	3	1.466	1.235	.581	1.04	2.13
KDIGO <3	6	2.295	1.681	1.559	1.04	5.06
KDIGO 3	9	2.186	1.632	1.046	1.15	4.03
T2 postfiltro						
KDIGO 1	2	1.997	1.997	1.382	1.02	2.97
KDIGO 2	4	2.508	2.176	1.708	.96	4.72
KDIGO <3	6	2.338	2.176	1.484	.96	4.72
KDIGO 3	9	2.363	1.663	1.299	1.18	4.88

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
1.187	3.066	.669	8	.001	No
1.973	4.123	.657	18	<.001	No
1.619	3.842	.556	19	<.001	No
2.174	4.791	.690	19	<.001	No
1.235	3.094	.857	15	.022	No
1.222	2.974	.871	15	.035	No
1.965	3.909	.795	9	.018	No
1.834	4.855	.704	9	.002	No
1.941	3.973	.614	10	<.001	No
1.531	3.043	.969	9	.886	Si
2.359	8.000	.863	9	.102	Si
1.302	4.282	.559	10	<.001	No
1.632	4.028	.958	7	.801	Si
1.170	1.987	.857	8	.112	Si
1.572	4.718	.936	7	.601	Si
1.189	2.292	.836	8	.128	Si
2.095	4.067	.913	12	.235	Si
1.903	6.557	.626	6	<.001	No
1.455	3.043	.962	13	.778	Si
2.004	6.877	.661	6	.002	No
1.252	4.372	.928	12	.360	Si
2.238	11.027	.788	7	.031	No
1.235	3.094	.869	11	.075	Si
1.312	3.429	.754	4	.042	No
1.332	2.970	.926	10	.413	Si
1.121	4.801	.770	5	.045	No
1.980	-	-	-	-	No
1.940	4.855	.907	4	.468	Si
1.984	5.522	.847	6	.150	Si
2.019	3.409	.566	12	<.001	No
1.517	3.119	.996	3	.874	Si
1.531	9.240	.721	4	.020	No
1.531	3.600	.654	7	.001	No
1.888	3.369	.943	12	.532	Si
1.017	-	-	-	-	No
2.148	7.909	.900	4	.430	Si
1.328	4.791	.796	6	.054	Si
2.176	4.458	.667	13	<.001	No
2.159	4.075	1.000	3	.974	Si
1.136	1.681	.881	3	.328	Si
1.223	3.094	.837	6	.123	Si
1.375	3.048	.863	9	.104	Si
1.020	-	-	-	-	No
1.172	3.844	.925	4	.565	Si
1.019	2.974	.875	6	.246	No
1.534	2.781	.853	9	.080	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
Cociente GSSG/GSH KDIGO*modalidad						
KDIGO <3						
GSSG/GSH T0 heparina	3	3.259	1.980	2.406	1.76	6.04
GSSG/GSH T0 citrato	3	3.942	4.187	1.716	2.12	5.52
GSSG/GSH T1 prefiltro heparina	4	5.584	3.119	6.602	0.81	15.29
GSSG/GSH T1 prefiltro citrato	3	2.083	1.619	0.962	1.44	3.19
GSSG/GSH T1 postfiltro heparina	3	4.761	2.238	5.461	1.02	11.03
GSSG/GSH T1 postfiltro citrato	3	3.029	2.967	1.733	1.33	4.79
GSSG/GSH T2 prefiltro heparina	3	3.125	3.094	1.917	1.22	5.06
GSSG/GSH T2 prefiltro citrato	3	1.466	1.235	0.581	1.04	2.13
GSSG/GSH T2 postfiltro heparina	3	2.904	2.974	1.851	1.02	4.72
GSSG/GSH T2 postfiltro citrato	3	1.771	1.383	1.059	0.96	2.97
KDIGO 3						
GSSG/GSH T0 heparina	6	2.765	2.367	0.912	1.95	4.11
GSSG/GSH T0 citrato	6	4.027	2.328	4.894	0.94	13.90
GSSG/GSH T1 prefiltro heparina	6	2.733	2.514	0.995	1.47	3.96
GSSG/GSH T1 prefiltro citrato	6	2.270	2.121	1.139	0.69	4.07
GSSG/GSH T1 postfiltro heparina	6	4.957	4.218	2.841	2.48	10.23
GSSG/GSH T1 postfiltro citrato	7	4.924	2.176	7.230	0.86	21.14
GSSG/GSH T2 prefiltro heparina	4	3.027	3.225	1.015	1.63	4.03
GSSG/GSH T2 prefiltro citrato	5	1.512	1.375	0.374	1.15	2.12
GSSG/GSH T2 postfiltro heparina	4	3.292	3.356	1.433	1.57	4.88
GSSG/GSH T2 postfiltro citrato	5	1.620	1.534	0.534	1.18	2.50
MPO (en mU/ml)						
Control						
MPO T0	8	12.968	5.706	15.078	.80	44.97
Enfermos (global)						
MPO T0	19	102.543	96.823	40.937	39.11	177.18
MPO T1 prefiltro	19	90.550	92.930	30.526	26.19	138.36
MPO T1 postfiltro	19	105.637	95.210	33.696	53.82	171.59
MPO T2 prefiltro	17	100.292	88.554	35.399	63.70	180.05
MPO T2 postfiltro	17	103.931	98.272	39.063	50.61	176.71
Enfermos (por anticoagulación)						
MPO T0 heparina	10	124.383	125.673	29.988	84.68	177.18
MPO T0 citrato	9	78.276	63.386	38.732	39.11	145.60
MPO T1 prefiltro heparina	10	96.691	99.765	24.051	61.19	135.28
MPO T1 prefiltro citrato	9	83.726	80.270	36.693	26.19	138.36
MPO T1 postfiltro heparina	10	121.892	113.135	30.815	78.54	171.59
MPO T1 postfiltro citrato	9	87.577	86.260	28.093	53.82	151.67
MPO T2 prefiltro heparina	9	103.144	88.925	35.376	64.92	174.77
MPO T2 prefiltro citrato	8	97.083	87.323	37.574	63.70	180.05
MPO T2 postfiltro heparina	9	119.323	133.427	45.117	50.61	176.71
MPO T2 postfiltro citrato	8	86.616	84.488	22.675	51.81	123.72
Enfermos (por estado al alta de UCI)						
MPO T0 vivos	13	95.298	84.680	39.315	39.11	152.67
MPO T0 fallecidos	6	118.239	118.317	43.488	59.16	177.18
MPO T1 prefiltro vivos	13	82.297	80.270	29.547	26.19	135.28
MPO T1 prefiltro fallecidos	6	108.430	115.700	26.431	61.19	138.36
MPO T1 postfiltro vivos	13	95.611	90.210	30.898	53.82	165.32
MPO T1 postfiltro fallecidos	6	127.362	123.010	31.123	90.88	171.59
MPO T2 prefiltro vivos	12	97.012	87.323	34.536	63.70	180.05
MPO T2 prefiltro fallecidos	5	108.163	88.925	40.282	76.16	174.77
MPO T2 postfiltro vivos	12	102.606	91.851	38.833	51.81	176.71
MPO T2 postfiltro fallecidos	5	107.113	105.921	44.029	50.61	161.43

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
1.763	-	.788	3	.086	Si
2.117	-	.985	3	.763	Si
1.163	12.471	.803	4	.108	Si
1.442	-	.825	3	.176	Si
1.017	-	.840	3	.214	Si
1.328	-	.999	3	.941	Si
1.223	-	1.000	3	.974	Si
1.037	-	.881	3	.328	Si
1.019	-	.999	3	.937	Si
0.962	-	.899	3	.382	Si
2.054	3.808	.831	6	.111	Si
1.400	5.807	.643	6	.001	No
1.941	3.872	.920	6	.507	Si
1.463	3.190	.975	6	.926	Si
2.739	6.886	.849	6	.154	Si
1.226	4.113	.589	7	<.001	No
1.986	3.872	.942	4	.665	Si
1.243	1.851	.891	5	.362	Si
1.874	4.645	.988	4	.948	Si
1.200	2.082	.853	5	.230	Si
2.778	21.076	.796	8	.026	No
63.386	139.811	.950	19	.401	Si
69.140	117.600	.971	19	.804	Si
81.720	136.830	.939	19	.254	Si
77.850	115.195	.842	17	.008	No
71.978	135.275	.952	17	.488	Si
95.176	147.835	.960	10	.791	Si
52.239	112.167	.815	9	.030	No
69.680	115.593	.954	10	.720	Si
54.310	118.445	.975	9	.932	Si
100.560	146.375	.946	10	.621	Si
68.980	93.045	.838	9	.055	Si
78.249	127.644	.890	9	.201	Si
69.137	111.738	.814	8	.040	No
70.902	157.013	.923	9	.417	Si
69.136	104.009	.992	8	.997	Si
62.185	135.172	.928	13	.320	Si
82.467	153.963	.962	6	.838	Si
64.345	102.615	.989	13	.999	Si
89.293	125.318	.905	6	.403	Si
79.460	111.585	.918	13	.239	Si
100.728	156.650	.947	6	.713	Si
69.137	111.053	.855	12	.042	No
80.088	145.857	.832	5	.144	Si
69.136	131.001	.950	12	.639	Si
65.545	149.276	.983	5	.952	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
MPO (mU/ml) por estadio KDIGO						
T0						
KDIGO 1	3	136.022	146.223	23.474	109.17	152.67
KDIGO 2	4	84.584	76.811	45.725	39.11	145.60
KDIGO <3	7	106.629	109.174	44.554	39.11	152.67
KDIGO 3	12	100.159	90.751	40.530	45.32	177.18
T1 prefiltro						
KDIGO 1	3	94.297	92.780	25.948	69.14	120.97
KDIGO 2	4	65.145	70.730	29.063	26.19	92.93
KDIGO <3	7	77.639	80.270	29.826	26.19	120.97
KDIGO 3	12	98.081	102.615	29.524	49.07	138.36
T1 postfiltro						
KDIGO 1	3	138.483	165.320	52.007	78.54	171.59
KDIGO 2	4	94.198	92.940	11.459	81.72	109.19
KDIGO <3	7	113.177	95.210	39.084	78.54	171.59
KDIGO 3	12	101.239	97.445	31.104	53.82	151.67
T2 prefiltro						
KDIGO 1	3	143.351	141.844	30.690	113.44	174.77
KDIGO 2	4	111.158	92.519	46.429	79.54	180.05
KDIGO <3	7	124.955	113.443	41.084	79.54	180.05
KDIGO 3	10	83.028	82.178	17.268	63.70	116.95
T2 postfiltro						
KDIGO 1	3	149.151	152.598	14.315	133.43	161.43
KDIGO 2	4	87.566	87.967	31.016	50.61	123.72
KDIGO <3	7	113.960	123.724	40.410	50.61	161.43
KDIGO 3	10	96.912	84.620	38.615	51.81	176.71
MPO (mU/ml) KDIGO*modalidad						
KDIGO <3						
MPO T0 heparina	4	124.576	127.923	29.857	90.24	152.67
MPO T0 citrato	3	82.700	63.386	55.811	39.11	145.60
MPO T1 prefiltro heparina	4	86.020	80.960	26.887	61.19	120.97
MPO T1 prefiltro citrato	3	66.463	80.270	35.448	26.19	92.93
MPO T1 postfiltro heparina	4	131.160	137.255	44.919	78.54	171.59
MPO T1 postfiltro citrato	3	89.200	90.670	6.864	81.72	95.21
MPO T2 prefiltro heparina	4	129.745	127.644	36.993	88.93	174.77
MPO T2 prefiltro citrato	3	118.569	96.112	53.888	79.54	180.05
MPO T2 postfiltro heparina	4	124.515	143.013	50.639	50.61	161.43
MPO T2 postfiltro citrato	3	99.886	98.272	23.073	77.66	123.72
KDIGO 3						
MPO T0 heparina	6	124.254	125.673	32.921	84.68	177.18
MPO T0 citrato	6	76.064	63.787	33.715	45.32	139.81
MPO T1 prefiltro heparina	6	103.805	102.615	21.346	69.86	135.28
MPO T1 prefiltro citrato	6	92.357	93.935	37.193	49.07	138.36
MPO T1 postfiltro heparina	6	115.713	111.585	19.599	90.21	140.06
MPO T1 postfiltro citrato	6	86.765	83.320	35.236	53.82	151.67
MPO T2 prefiltro heparina	5	81.863	80.338	14.242	64.92	103.88
MPO T2 prefiltro citrato	5	84.192	86.092	21.556	63.70	116.95
MPO T2 postfiltro heparina	5	115.169	120.212	45.818	61.32	176.71
MPO T2 postfiltro citrato	5	78.654	83.810	20.550	51.81	105.92

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
127.670	149.446	.858	3	.263	Si
51.249	117.919	.961	4	.788	Si
76.811	145.913	.902	7	.346	Si
63.787	135.172	.945	12	.561	Si
80.960	106.875	.997	3	.903	Si
43.690	86.600	.949	4	.711	Si
65.165	92.855	.972	7	.910	Si
70.065	118.445	.935	12	.436	Si
121.930	168.4455	.800	3	.115	Si
86.195	102.200	.979	4	.894	Si
86.195	137.255	.806	7	.046	No
83.320	126.955	.959	12	.763	Si
127.644	158.306	.998	3	.919	Si
84.233	138.083	.764	4	.051	Si
92.519	158.306	.893	7	.290	Si
65.669	88.554	.918	10	.342	Si
143.013	157.013	.957	3	.599	Si
64.135	110.998	.998	4	.995	Si
87.967	143.013	.955	7	.773	Si
66.294	120.212	.924	10	.389	Si
94.970	151.058	.900	4	.433	Si
39.112	-	.910	3	.419	Si
63.178	113.923	.934	4	.621	Si
26.190	-	.886	3	.343	Si
86.203	170.023	.887	4	.371	Si
81.720	-	.966	3	.644	Si
95.055	166.536	.989	4	.952	Si
79.541	-	.870	3	.295	Si
71.312	159.221	.819	4	.140	Si
77.662	-	.996	3	.884	Si
93.787	145.917	.955	6	.784	Si
55.700	98.344	.822	6	.093	Si
91.460	119.170	.954	6	.773	Si
56.930	124.058	.888	6	.306	Si
100.560	137.678	.929	6	.571	Si
56.64	106.078	.853	6	.167	Si
70.540	93.949	.952	5	.751	Si
64.683	102.750	.901	5	.414	Si
70.902	156.916	.972	5	.890	Si
59.054	95.675	.975	5	.906	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
ADN_{ic} (en ng/ml)						
Control						
ADN _{ic} T0	8	250.500	256.000	45.078	175.000	299.000
Enfermos (global)						
ADN _{ic} T0	20	1050.518	984.405	652.945	276.380	2645.380
ADN _{ic} T1 prefiltro	20	1155.395	1138.895	728.050	290.630	2943.690
ADN _{ic} T1 postfiltro	20	1120.230	1031.110	634.042	301.890	2431.710
ADN _{ic} T2 prefiltro	16	1455.077	1347.280	732.264	402.85	3072.43
ADN _{ic} T2 postfiltro	16	1552.847	1527.820	798.930	340.28	2938.90
Enfermos (por anticoagulación)						
ADN _{ic} T0 heparina	10	1247.467	1054.165	732.377	309.620	2645.490
ADN _{ic} T0 citrato	10	853.569	877.520	526.755	276.380	1790.400
ADN _{ic} T1 prefiltro heparina	10	1416.767	1326.025	813.978	373.270	2943.690
ADN _{ic} T1 prefiltro citrato	10	894.022	834.105	551.939	290.630	1932.310
ADN _{ic} T1 postfiltro heparina	10	1299.040	1147.280	643.126	512.190	2431.710
ADN _{ic} T1 postfiltro citrato	10	941.419	849.380	603.344	301.890	2268.240
ADN _{ic} T2 prefiltro heparina	8	1675.836	1406.560	882.759	533.21	3072.43
ADN _{ic} T2 prefiltro citrato	8	1234.318	1347.280	508.296	402.85	1964.05
ADN _{ic} T2 postfiltro heparina	8	1921.533	1750.875	779.795	1107.16	2938.90
ADN _{ic} T2 postfiltro citrato	8	1184.161	1184.710	670.064	340.28	2135.31
Enfermos (por estado al alta de UCI)						
ADN _{ic} T0 vivos	13	926.839	923.330	634.964	276.380	2645.490
ADN _{ic} T0 fallecidos	7	1280.207	1102.970	670.086	277.760	2059.860
ADN _{ic} T1 prefiltro vivos	13	1108.468	1111.950	778.139	290.630	2943.690
ADN _{ic} T1 prefiltro fallecidos	7	1242.543	1194.590	673.707	348.240	2237.700
ADN _{ic} T1 postfiltro vivos	13	936.848	795.780	581.440	301.890	2431.710
ADN _{ic} T1 postfiltro fallecidos	7	1460.796	1113.150	623.463	740.690	2268.240
ADN _{ic} T2 prefiltro vivos	12	1208.823	1201.470	525.276	402.85	2247.88
ADN _{ic} T2 prefiltro fallecidos	4	2193.838	2281.115	836.130	1140.69	3072.43
ADN _{ic} T2 postfiltro vivos	12	1349.862	1338.600	715.949	340.28	2801.77
ADN _{ic} T2 postfiltro fallecidos	4	2161.803	2267.940	807.913	1172.43	2938.90
ADN_{ic} por estadio KDIGO						
T0						
KDIGO 1	3	1904.370	2059.860	829.863	1007.760	2645.490
KDIGO 2	4	1015.995	1090.995	474.741	369.440	1512.550
KDIGO <3	7	1396.727	1102.970	753.482	369.440	2645.490
KDIGO 3	13	864.098	831.710	532.539	276.380	1942.490
T1 prefiltro						
KDIGO 1	3	2171.833	2207.760	790.433	1364.050	2943.690
KDIGO 2	4	903.178	896.680	476.582	391.830	1427.520
KDIGO <3	7	1446.887	1364.050	884.127	391.830	2943.690
KDIGO 3	13	998.437	993.390	610.052	290.630	2237.700
T1 postfiltro						
KDIGO 1	3	1682.810	1883.810	867.053	732.910	2431.710
KDIGO 2	4	999.555	1142.490	483.857	301.890	1411.350
KDIGO <3	7	1292.379	1193.390	707.838	301.890	2431.710
KDIGO 3	13	1027.534	950.280	599.501	342.550	2268.240
T2 prefiltro						
KDIGO 1	3	2118.340	2247.880	1025.018	1034.71	3072.43
KDIGO 2	4	1134.555	1218.235	306.655	702.97	1398.78
KDIGO <3	7	1556.177	1295.780	820.830	702.97	3072.43
KDIGO 3	9	1376.443	1552.670	695.825	402.85	2598.18
T2 postfiltro						
KDIGO 1	3	2499.777	2801.770	645.478	1758.66	2938.90
KDIGO 2	4	1419.290	1343.690	548.269	854.47	2135.31
KDIGO <3	7	1882.356	1756.660	789.137	854.47	2938.90
KDIGO 3	9	1296.562	1162.250	748.894	340.28	2688.00

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
215.500	294.500	.917	8	.408	Si
467.418	1410.155	.913	20	.073	Si
529.853	1411.653	.915	20	.078	Si
734.855	1361.350	.911	20	.066	Si
1001.478	1891.145	.956	16	.584	Si
917.643	2063.453	.953	16	.537	Si
702.070	1971.833	.911	10	.286	Si
346.520	1187.403	.912	10	.293	Si
733.060	2215.245	.934	10	.491	Si
380.933	1252.823	.900	10	.216	Si
780.063	1952.223	.907	10	.259	Si
343.765	1247.880	.898	10	.210	Si
1052.823	2510.605	.937	8	.581	Si
774.828	1563.448	.967	8	.870	Si
1164.795	2773.328	.842	8	.079	Si
506.143	1771.083	.925	8	.473	Si
394.140	1089.795	.834	13	.018	No
731.710	1942.490	.928	7	.532	Si
456.440	1388.300	.878	13	.068	Si
627.520	1932.310	.970	7	.896	Si
428.180	1207.160	.876	13	.063	Si
970.630	2157.460	.869	7	.180	Si
774.828	1563.448	.975	12	.956	Si
1346.530	2953.868	.979	4	.897	Si
849.078	1754.768	.965	12	.855	Si
1341.293	2876.175	.936	4	.630	Si
1533.810	2352.675	.974	3	.689	Si
724.230	1307.760	.922	4	.549	Si
1043.390	1786.205	.949	7	.723	Si
418.840	1056.260	.894	13	.110	Si
1785.905	2575.725	.998	3	.925	Si
509.675	1296.680	.942	4	.669	Si
896.680	1817.640	.946	7	.689	Si
521.050	1302.970	.921	13	.256	Si
1308.360	2157.760	.960	3	.614	Si
696.740	1302.370	.865	4	.278	Si
912.250	1647.580	.985	7	.981	Si
740.690	1202.970	.865	13	.045	No
1641.295	2660.155	.988	3	.791	Si
921.830	1347.280	.900	4	.433	Si
1087.700	1823.330	.875	7	.204	Si
990.400	1672.430	.967	9	.867	Si
2280.215	2870.335	.836	3	.203	Si
1013.450	1825.130	.974	4	.867	Si
1343.690	2468.540	.946	7	.693	Si
847.280	1743.090	.958	9	.772	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
ADN_{ic} KDIGO*modalidad						
KDIGO <3						
ADN _{ic} T0 heparina	4	1704.020	1581.415	787.195	1007.760	2645.490
ADN _{ic} T0 citrato	3	987.098	1079.020	577.084	369.440	1512.550
ADN _{ic} T1 prefiltro heparina	4	1785.755	1785.772	1006.354	627.520	2943.690
ADN _{ic} T1 prefiltro citrato	3	995.063	1165.840	538.551	391.830	1427.520
ADN _{ic} T1 postfiltro heparina	4	1525.005	1487.700	767.185	732.910	2431.710
ADN _{ic} T1 postfiltro citrato	3	968.877	1193.390	587.818	301.890	1411.460
ADN _{ic} T2 prefiltro heparina	4	1873.928	1694.285	969.222	1034.71	3072.430
ADN _{ic} T2 prefiltro citrato	3	1132.510	1295.780	375.541	702.970	1398.780
ADN _{ic} T2 postfiltro heparina	4	2167.940	2280.215	847.481	1172.430	2938.900
ADN _{ic} T2 postfiltro citrato	3	1501.577	1514.950	640.525	854.470	2135.310
KDIGO 3						
ADN _{ic} T0 heparina	6	943.098	846.380	561.916	309.620	1942.490
ADN _{ic} T0 citrato	7	796.383	831.710	540.814	276.380	1790.400
ADN _{ic} T1 prefiltro heparina	6	1170.775	1148.180	635.155	373.270	2237.700
ADN _{ic} T1 prefiltro citrato	7	850.719	556.260	594.124	290.630	1932.312
ADN _{ic} T1 postfiltro heparina	6	1141.730	1086.800	563.131	512.190	2157.460
ADN _{ic} T1 postfiltro citrato	7	929.651	748.480	655.988	342.550	2268.240
ADN _{ic} T2 prefiltro heparina	4	1477.745	1389.795	879.916	533.210	2598.180
ADN _{ic} T2 prefiltro citrato	5	1295.402	1552.670	607.606	402.850	1964.050
ADN _{ic} T2 postfiltro heparina	4	1675.125	1452.670	733.975	1107.160	2688.000
ADN _{ic} T2 postfiltro citrato	5	993.712	847.280	678.001	340.280	1847.880
PCR (en mg/L)						
Enfermos (global)						
PCR T0	20	262.56	234.84	189.45	30.20	651.85
PCR T1 prefiltro	19	245.24	186.00	164.27	33.20	578.95
PCR T1 postfiltro	20	283.50	231.14	206.48	33.70	804.77
PCR T1 efluente	20	0.12	0.13	0.09	0.00	0.30
PCR T2 prefiltro	16	274.91	255.02	162.73	58.70	602.57
PCR T2 postfiltro	16	283.47	266.72	161.23	59.40	606.11
PCR T2 efluente	16	0.15	0.08	0.18	0.00	0.60
Enfermos (por anticoagulación)						
PCR T0 heparina	10	343.35	330.85	199.64	39.57	651.85
PCR T0 citrato	10	181.76	134.88	146.30	30.20	448.32
PCR T1 prefiltro heparina	9	298.76	346.30	147.97	43.89	459.73
PCR T1 prefiltro citrato	10	197.06	134.30	170.49	33.20	578.95
PCR T1 postfiltro heparina	10	359.79	381.53	212.25	49.94	804.77
PCR T1 postfiltro citrato	10	207.22	138.91	178.94	33.70	608.71
PCR T1 efluente heparina	10	0.15	0.16	0.09	0.00	0.30
PCR T1 efluente citrato	10	0.09	0.06	0.09	0.00	0.20
PCR T2 prefiltro heparina	8	324.78	344.45	150.55	72.54	509.46
PCR T2 prefiltro citrato	8	225.04	178.65	168.51	58.70	602.57
PCR T2 postfiltro heparina	8	337.27	354.55	143.64	75.23	513.16
PCR T2 postfiltro citrato	8	229.68	180.95	168.70	59.40	606.11
PCR T2 efluente heparina	8	0.16	0.08	0.17	0.00	0.40
PCR T2 efluente citrato	8	0.13	0.06	0.20	0.00	0.60
Enfermos (por estado al alta de UCI)						
PCR T0 vivos	13	247.96	191.00	202.62	30.20	651.85
PCR T0 fallecidos	7	289.69	278.49	173.84	36.79	581.79
PCR T1 prefiltro vivos	12	233.32	167.00	173.00	33.20	578.95
PCR T1 prefiltro fallecidos	7	265.66	250.50	159.13	62.07	459.62
PCR T1 postfiltro vivos	13	285.41	189.00	232.03	33.70	804.77
PCR T1 postfiltro fallecidos	7	279.97	271.20	165.24	62.60	487.58
PCR T1 efluente vivos	13	0.12	0.07	0.11	0.00	0.30
PCR T1 efluente fallecidos	7	0.13	0.15	0.08	0.00	0.20
PCR T2 prefiltro vivos	11	261.51	236.23	175.53	58.70	602.57
PCR T2 prefiltro fallecidos	5	304.38	314.35	143.89	154.30	455.00

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
1031.563	2499.083	.888	4	.373	Si
369.440	-	.981	3	.735	Si
811.653	2759.708	.988	4	.945	Si
391.830	-	.925	3	.469	Si
822.580	2294.735	.956	4	.754	Si
301.890	-	.891	3	.356	Si
1061.205	2866.293	.891	4	.388	Si
702.970	-	.858	3	.263	Si
1318.988	2904.618	.894	4	.400	Si
854.470	-	1.000	3	.965	Si
537.268	1311.050	.923	6	.525	Si
277.760	1056.260	.891	7	.280	Si
669.498	1571.235	.957	6	.794	Si
348.240	1194.590	.877	7	.213	Si
724.883	1447.878	.901	6	.378	Si
344.170	1113.150	.828	7	.077	Si
676.698	2366.743	.986	4	.935	Si
702.970	1765.545	.938	5	.650	Si
1120.933	2451.773	.866	4	.282	Si
366.355	1694.285	.890	5	.356	Si
96.90	392.72	.936	20	.200	Si
100.80	393.89	.933	19	.195	Si
119.86	423.42	.923	20	.111	Si
0.03	0.20	.906	20	.054	Si
148.83	420.78	.950	16	.495	Si
151.48	415.69	.961	16	.685	Si
0.00	0.28	.806	16	.003	No
199.15	533.67	.970	10	.890	Si
59.45	332.90	.890	10	.168	Si
166.40	430.93	.911	9	.321	Si
73.42	314.45	.851	10	.060	Si
182.13	460.15	.950	10	.672	Si
78.13	336.15	.849	10	.057	Si
0.08	0.21	.986	10	.989	Si
0.00	0.20	.762	10	.005	No
190.25	450.28	.953	8	.737	Si
120.08	274.64	.818	8	.044	No
234.23	458.05	.960	8	.811	Si
128.93	282.52	.823	8	.050	Si
0.01	0.36	.818	8	.044	No
0.00	0.18	.708	8	.003	No
80.98	422.04	.902	13	.144	Si
167.00	383.60	.987	7	.987	Si
88.68	381.99	.922	12	.305	Si
100.80	435.01	.924	7	.501	Si
106.61	420.43	.898	13	.125	Si
116.50	451.01	.940	7	.641	Si
0.02	0.20	.886	13	.085	Si
0.08	0.20	.867	7	.176	Si
111.10	374.80	.926	11	.370	Si
158.35	445.55	.854	5	.207	Si

Variable		N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
PCR T2 postfiltro vivos		11	268.04	242.13	176.19	59.40	606.11
PCR T2 postfiltro fallecidos		5	317.44	321.90	133.37	155.90	469.00
PCR T2 efluente vivos		11	0.11	0.03	0.15	0.00	0.40
PCR T2 efluente fallecidos		5	0.21	0.10	0.24	0.00	0.60
Entrada total de masa							
GSH T1 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	20	10.403	10.055	4.094	5.24	21.91
	Heparina	10	10.486	9.355	4.876	6.38	21.91
	Citrato	10	10.320	10.880	3.406	5.24	15.62
GSH T2 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	17	10.436	10.780	5.435	0.31	20.44
	Heparina	9	9.171	10.780	4.882	0.31	14.92
	Citrato	8	11.858	11.255	5.971	3.31	20.44
GSSG T1 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	18	38.753	22.360	74.618	8.37	335.02
	Heparina	9	55.536	25.770	105.031	9.37	335.02
	Citrato	9	21.970	19.750	12.902	8.37	51.75
GSSG T2 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	16	28.396	22.625	26.041	3.43	110.18
	Heparina	8	38.958	24.945	33.298	13.19	110.18
	Citrato	8	17.834	14.760	9.453	3.43	31.45
MPO T1 (mU/min)							
	Global	19	7111.086	7304.570	3358.144	1833.30	17433.36
	Heparina	10	7618.226	7635.600	1538.953	4890.20	9741.90
	Citrato	9	6547.598	4918.900	4693.658	1833.30	17433.36
MPO T2 (mU/min)							
	Global	17	7905.331	6198.500	3563.244	4459.00	14893.20
	Heparina	9	8639.851	7271.600	3768.761	4544.40	14893.20
	Citrato	8	7078.995	6112.400	3363.682	4459.00	14735.70
ADN_{ic} T1 (ng/min)							
	Global	20	91201.688	82844.650	64848.160	20344.10	247269.96
	Heparina	10	115414.656	92821.750	73555.088	26128.90	247269.96
	Citrato	10	66988.719	39871.300	46525.831	20344.10	150518.34
ADN_{ic} T2 (ng/min)							
	Global	16	116038.528	108665.725	65515.327	28199.50	247470.30
	Heparina	8	135750.221	138383.350	60913.460	37324.70	215070.10
	Citrato	8	96326.834	83621.300	67816.885	28199.50	247470.30
PCR T1 (mg/min)							
	Global	20	21.518	12.980	16.187	2.32	54.79
	Heparina	10	27.473	30.165	14.730	3.07	54.79
	Citrato	10	15.562	10.295	16.043	2.32	52.68
PCR T2 (mg/min)							
	Global	16	22.564	19.780	15.349	4.11	54.83
	Heparina	8	27.601	31.190	13.572	5.08	43.97
	Citrato	8	17.528	13.415	16.207	4.11	54.83
Salida total de masa							
GSH T1 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	20	9.672	9.770	4.748	2.85	17.24
	Heparina	10	8.445	9.025	4.411	2.85	17.24
	Citrato	10	10.899	11.495	4.979	4.52	17.15
GSH T2 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	17	9.728	9.970	4.817	0.53	17.20
	Heparina	9	8.727	9.340	4.915	0.53	15.32
	Citrato	8	10.854	11.545	4.763	3.90	17.20
GSSG T1 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)							
	Global	18	32.170	22.670	40.625	9.98	190.09
	Heparina	9	42.861	25.270	56.319	9.98	190.09
	Citrato	9	22.559	21.640	10.171	12.97	43.03

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
121.90	387.20	.933	11	.443	Si
185.55	447.09	.941	5	.675	Si
0.00	0.20	.767	11	.004	No
0.03	0.45	.873	5	.280	Si
6.810	12.565	.914	20	.076	Si
6.720	12.565	.818	10	.024	No
7.408	12.958	.963	10	.816	Si
6.540	13.215	.974	17	.880	Si
5.130	13.110	.930	9	.484	Si
7.525	18.213	.940	8	.612	Si
14.063	26.753	.362	18	<.001	No
13.435	27.135	.451	9	<.001	No
12.870	26.020	.841	9	.060	Si
13.650	30.574	.715	16	<.001	No
15.575	58.335	.784	8	.019	No
11.886	27.160	.940	8	.610	Si
4890.200	8467.900	.880	19	.022	No
6631.590	8792.350	.968	10	.875	Si
3343.725	8291.150	.829	9	.043	No
5449.500	10881.430	.825	17	.005	No
5477.500	12342.600	.890	9	.200	Si
4839.625	8134.945	.743	8	.007	No
37089.675	126427.875	.867	20	.010	No
65597.175	175432.950	.865	10	.086	Si
35274.278	108760.225	.826	10	.030	No
65309.703	176328.600	.941	16	.360	Si
85287.038	187084.590	.961	8	.820	Si
50006.793	109441.325	.820	8	.047	No
9.013	34.345	.892	20	.030	No
12.813	35.393	.941	10	.569	Si
5.135	18.753	.741	10	.003	No
8.408	34.708	.933	16	.270	Si
14.278	38.428	.932	8	.538	Si
7.278	19.950	.753	8	.009	No
4.965	14.373	.930	20	.151	Si
4.235	10.660	.942	10	.572	Si
5.315	15.630	.883	10	.141	Si
5.790	13.375	.971	17	.839	Si
4.560	13.270	.967	9	.872	Si
6.793	15.633	.932	8	.532	Si
13.930	35.488	.483	18	<.001	No
12.235	37.985	.574	9	<.001	No
14.485	28.730	.849	9	.073	Si

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
GSSG T2 (μmol/min)						
Global	16	26.527	19.425	21.024	3.75	79.38
Heparina	8	35.954	29.235	26.591	9.52	79.38
Citrato	8	17.100	18.740	6.082	3.75	23.78
MPO T1 (mU/min)						
Global	19	8293.814	7274.630	4380.828	3091.37	18098.53
Heparina	10	9878.273	8878.875	3739.191	6158.34	17151.95
Citrato	9	6533.304	5353.670	4563.663	3091.37	18098.53
MPO T2 (mU/min)						
Global	17	7959.679	6996.830	3744.915	3190.72	15832.25
Heparina	9	9418.587	9589.260	3571.986	4287.29	15832.25
Citrato	8	6318.408	5332.580	3414.498	3190.72	12639.26
ADN_{ic} T1 (ng/min)						
Global	20	85045.805	72587.505	50935.852	22790.19	198001.99
Heparina	10	103232.569	83914.510	51547.515	34965.50	
Citrato	10	66859.040	56537.600	45662.135	22790.19	151075.01
ADN_{ic} T2 (ng/min)						
Global	16	119390.047	100887.120	68481.095	22639.16	228134.12
Heparina	8	155115.354	172274.715	56685.370	77408.94	228134.12
Citrato	8	83664.740	70946.055	62600.235	22639.16	220504.43
PCR T1 (mg/min)						
Global	20	21.809	13.675	16.323	2.24	55.60
Heparina	10	28.188	30.680	14.997	3.49	55.60
Citrato	10	15.430	10.145	15.720	2.24	51.69
PCR T2 (mg/min)						
Global	16	22.548	19.145	14.911	3.96	51.47
Heparina	8	28.284	31.075	13.111	5.26	44.50
Citrato	8	16.813	13.055	15.144	3.96	51.47
Transferencia total de masa						
GSH T1 (μmol/min)						
Global	20	0.730	0.565	2.499	-3.45	5.25
Heparina	10	2.039	2.010	2.187	-1.63	5.25
Citrato	10	-0.579	0.065	2.145	-3.45	3.37
GSH T2 (μmol/min)						
Global	17	0.708	0.500	1.674	-1.89	3.48
Heparina	9	0.444	-0.220	1.817	-1.89	3.48
Citrato	8	1.004	0.720	1.563	-1.09	3.24
GSSG T1 (μmol/min)						
Global	18	6.041	-0.630	35.551	-16.15	144.93
Heparina	9	12.673	0.710	49.980	-12.41	144.93
Citrato	9	-0.591	-3.020	9.417	-16.15	17.06
GSSG T2 (μmol/min)						
Global	16	1.869	0.150	12.077	-14.27	37.90
Heparina	8	3.004	1.265	16.402	-14.27	37.90
Citrato	8	0.735	-0.040	6.371	-6.23	10.94
MPO T1 (mU/min)						
Global	19	-1182.728	-587.360	2607.617	-7410.05	2996.63
Heparina	10	-2260.047	-1365.425	2788.966	-7410.05	1146.86
Citrato	9	14.293	-395.050	1867.055	-3515.48	2996.63
MPO T2 (mU/min)						
Global	17	-54.348	257.110	2525.428	-4936.12	5453.37
Heparina	9	-778.736	-939.050	3110.639	-4936.12	5453.37
Citrato	8	760.588	550.570	1444.221	-1760.19	3111.03
ADN_{ic} T1 (ng/min)						
Global	20	6155.883	3899.480	42309.875	-63059.52	155775.39
Heparina	10	12181.087	3700.280	58382.048	-63059.52	155775.39
Citrato	10	129.679	4803.130	17029.096	-35008.08	27688.01

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
14.608	32.600	.758	16	.001	No
14.293	63.638	.860	8	.120	Si
14.750	20.379	.834	8	.065	Si
5353.670	9675.810	.871	19	.015	No
7054.753	12665.993	.873	10	.110	Si
3707.895	6876.320	.680	9	<.001	No
4749.125	11009.340	.930	17	.217	Si
6312.870	11680.930	.981	9	.969	Si
3689.030	930.585	.824	8	.051	Si
41524.103	132163.602	.920	20	.099	Si
64819.115	150900.343	.933	10	.480	Si
24958.013	102489.920	.878	10	.122	Si
70138.633	186617.645	.923	16	.187	Si
89611.815	199300.105	.913	8	.377	Si
33695.800	101752.010	.838	8	.071	Si
8.948	34.928	.898	20	.038	No
13.173	36.500	.947	10	.628	Si
5.130	19.260	.754	10	.004	No
8.480	34.775	.937	16	.316	Si
17.208	38.988	.957	8	.783	Si
7.013	19.418	.766	8	.012	No
-1.043	2.965	.967	20	.697	Si
0.458	3.815	.982	10	.974	Si
-2.995	0.518	.910	10	.278	Si
-0.495	2.170	.934	17	.250	Si
-0.825	2.170	.924	9	.424	Si
-0.318	2.698	.925	8	.472	Si
-7.118	2.530	.456	18	<.001	No
-12.410	1.940	.500	9	<.001	No
-16.150	5.460	.963	9	.828	Si
-4.723	7.780	.846	16	.012	No
-10.963	8.110	.853	8	.102	Si
-4.723	7.230	.888	8	.225	Si
-2527.260	161.180	.910	19	.075	Si
-4173.418	-327.875	.890	10	.170	Si
-742.615	1383.390	.935	9	.535	Si
-1547.885	1114.845	.964	17	.700	Si
-3420.300	668.435	.947	9	.654	Si
118.483	1859.813	.961	8	.818	Si
-12243.130	13792.685	.756	20	<.001	No
-15297.430	20814.808	.821	10	.026	No
-13987.308	14997.083	.902	10	.229	Si

Variable		N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
ADN_{ic} T2 (ng/min)							
	Global	16	-3351.519	-1817.295	34032.705	-73816.43	83555.19
	Heparina	8	-19365.133	-4739.485	29175.354	-73816.43	12004.36
	Citrato	8	12662.094	10759.200	32319.815	-23978.91	83555.19
PCR T1 (mg/min)							
	Global	20	-0.292	-0.045	0.810	-2.42	0.99
	Heparina	10	-0.715	-0.615	0.810	-2.42	0.19
	Citrato	10	0.131	0.130	0.577	-1.20	0.99
PCR T1 (mg/min) (adsorción)							
	Global	20	-0.297	-0.045	0.811	-2.43	0.99
	Heparina	10	-0.721	-0.625	0.808	-2.43	0.18
	Citrato	10	0.128	0.130	0.578	-1.21	0.99
PCR T1 (mg/min) (difusión)							
	Global	20	0.005	0.005	0.004	0.00	0.01
	Heparina	10	0.006	0.005	0.004	0.00	0.01
	Citrato	10	0.004	0.002	0.004	0.00	0.01
PCR T2 (mg/min)							
	Global	16	0.017	0.185	1.412	-3.67	3.36
	Heparina	8	-0.681	-0.615	1.388	-3.67	1.16
	Citrato	8	0.715	0.415	1.108	-0.20	3.36
PCR T2 (mg/min) (adsorción)							
	Global	16	0.009	0.180	1.415	-3.69	3.36
	Heparina	8	-0.690	-0.630	1.394	-3.69	1.16
	Citrato	8	0.709	0.415	1.108	-0.20	3.36
PCR T2 (mg/min) (difusión)							
	Global	16	0.006	0.000	0.010	0.00	0.03
	Heparina	8	0.006	0.000	0.009	0.00	0.02
	Citrato	8	0.006	0.000	0.011	0.00	0.03
Aclaramiento plasmático							
GSH T1 (ml/min)							
	Global	20	7.247	5.560	19.346	-25.06	38.71
	Heparina	10	17.286	17.230	17.332	-10.65	38.71
	Citrato	10	-2.792	0.485	16.303	-25.06	29.93
GSH T2 (ml/min)							
	Global	17	1.004	2.900	18.608	-51.13	31.40
	Heparina	9	-3.108	-3.700	23.930	-51.13	31.40
	Citrato	8	5.630	4.930	9.530	-7.45	19.80
GSSG T1 (ml/min)							
	Global	18	-6.747	-6.000	31.548	-75.73	60.56
	Heparina	9	-2.164	1.920	30.707	-38.55	60.56
	Citrato	9	-11.300	-13.920	33.539	-75.73	32.30
GSSG T2 (ml/min)							
	Global	16	1.372	0.740	26.497	-42.42	48.16
	Heparina	8	4.449	3.555	27.735	-42.42	48.16
	Citrato	8	-1.705	-1.035	26.713	-39.10	43.82
MPO T1 (ml/min)							
	Global	19	-20.386	-8.160	42.056	-134.23	25.12
	Heparina	10	-27.879	-12.635	37.443	-106.70	10.99
	Citrato	9	-12.600	-4.810	47.478	-134.23	25.12
MPO T2 (ml/min)							
	Global	17	-1.610	3.960	27.091	-55.91	61.32
	Heparina	9	-8.833	-6.620	34.858	-55.91	61.32
	Citrato	8	6.516	6.525	12.095	-18.31	17.93
ADN_{ic} T1 (ml/min)							
	Global	20	-5.037	2.165	39.066	-100.53	70.56
	Heparina	10	-4.708	2.120	42.756	-100.49	70.56
	Citrato	10	-5.366	3.525	37.332	-100.53	20.03

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
-20131.840	10520.770	.913	16	.130	Si
-41341.723	-528.768	.867	8	.140	Si
-6753.658	23463.810	.850	8	.095	Si
-0.788	0.188	.933	20	.179	Si
-1.198	0.068	.920	10	.355	Si
-0.053	0.490	.894	10	.190	Si
-0.790	0.180	.933	20	.173	Si
-1.198	0.058	.919	10	.345	Si
-0.053	0.480	.892	10	.176	Si
0.001	0.008	.913	20	.074	Si
0.002	0.009	.927	10	.423	Si
0.000	0.008	.833	10	.037	No
-0.665	0.428	.873	16	.031	No
-0.903	0.120	.861	8	.123	Si
0.190	0.738	.667	8	<.001	No
-0.680	0.420	.872	16	.029	No
-0.910	0.113	.861	8	.123	Si
0.188	0.713	.661	8	<.001	No
0.000	0.010	.707	16	<.001	No
0.000	0.018	.693	8	.002	No
0.000	0.010	.676	8	.001	No
-7.018	28.550	.947	20	.326	Si
4.968	32.983	.923	10	.384	Si
-18.330	5.530	.928	10	.430	Si
-6.460	13.080	.910	17	.098	Si
-14.640	14.135	.954	9	.737	Si
-3.948	13.760	.950	8	.714	Si
-29.255	12.088	.981	18	.963	Si
-29.770	13.235	.924	9	.427	Si
-31.050	16.580	.959	9	.786	Si
-20.308	22.145	.970	16	.833	Si
-14.740	23.900	.992	8	.998	Si
-22.988	18.600	.975	8	.934	Si
-28.010	1.730	.780	19	<.001	No
-47.103	-3.178	.837	10	.041	No
-9.915	14.200	.644	9	<.001	No
-15.040	12.120	.922	17	.159	Si
-39.835	5.070	.928	9	.464	Si
1.513	17.453	.857	8	.112	Si
-19.970	14.393	.843	20	.004	No
-24.108	10.485	.873	10	.107	Si
-13.073	17.500	.782	10	.009	No

Variable	N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
ADN_{ic} T2 (ml/min)						
Global	16	-6.493	-1.445	31.476	-78.80	53.32
Heparina	8	-21.263	-2.230	33.843	-78.80	3.91
Citrato	8	8.278	8.495	21.886	-18.51	53.32
PCR T1 (ml/min)						
Global	20	-1.477	-0.255	4.275	-12.01	2.83
Heparina	10	-2.960	-2.185	3.769	-9.70	0.53
Citrato	10	0.006	1.670	4.414	-12.01	2.83
PCR T1 (ml/min) (adsorción)						
Global	20	-1.477	-0.255	4.275	-12.01	2.83
Heparina	10	-2.960	-2.185	3.769	-9.70	0.53
Citrato	10	0.006	1.670	4.414	-12.01	2.83
PCR T1 (ml/min) (difusión)						
Global	20	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
Heparina	10	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
Citrato	10	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
PCR T2 (ml/min)						
Global	16	-0.739	0.945	6.440	-22.72	5.57
Heparina	8	-3.843	-2.120	7.842	-22.72	2.66
Citrato	8	2.365	2.060	2.314	-1.82	5.57
PCR T2 (ml/min) (adsorción)						
Global	16	-0.739	0.945	6.440	-22.72	5.57
Heparina	8	-3.843	-2.120	7.842	-22.72	2.66
Citrato	8	2.365	2.060	2.314	-1.82	5.57
PCR T2 (ml/min) (difusión)						
Global	16	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00
Heparina	8	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00
Citrato	8	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00
Aclaramiento plasmático medio						
GSH (ml/min)						
Global	15	5.480	7.720	9.578	-12.13	19.73
Heparina	7	8.741	8.580	9.256	-8.59	19.73
Citrato	8	2.626	1.855	9.492	-12.13	17.40
GSSG (ml/min)						
Global	17	-3.101	-5.700	22.231	-35.58	54.36
Heparina	9	2.360	0.000	25.713	-35.58	54.36
Citrato	8	-9.245	-9.495	17.104	-31.09	14.47
MPO (ml/min)						
Global	17	-12.413	-10.580	20.964	-64.07	16.04
Heparina	9	-19.283	-16.110	13.498	-43.24	-0.36
Citrato	8	-4.684	1.415	25.833	-64.07	16.04
ADN_{ic} (ml/min)						
Global	15	-0.216	0.000	17.553	-51.29	22.22
Heparina	8	-9.127	-0.390	18.996	-51.29	0.10
Citrato	8	7.581	9.895	12.570	-10.88	22.22
PCR (ml/min)						
Global	16	-1.422	0.050	3.771	-11.10	2.89
Heparina	8	-2.299	-0.058	4.512	-11.10	1.18
Citrato	8	-0.544	0.224	2.889	-5.76	2.89
PCR (ml/min) (adsorción)						
Global	16	-1.422	0.050	3.771	-11.10	2.89
Heparina	8	-2.299	-0.058	4.512	-11.10	1.18
Citrato	8	-0.544	0.224	2.889	-5.76	2.89
PCR (ml/min) (difusión)						
Global	16	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00
Heparina	8	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00
Citrato	8	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
-16.173	10.788	.844	16	.011	No
-57.878	-0.440	.708	8	.003	No
-9.388	13.783	.895	8	.258	Si
-2.738	1.690	.817	20	.002	No
-4.863	0.225	.807	10	.018	No
-0.410	2.375	.620	10	<.001	No
-2.738	1.690	.817	20	.002	No
-4.863	0.225	.807	10	.018	No
-0.410	2.375	.620	10	<.001	No
0.000	0.000	.748	20	<.001	No
0.000	0.000	.806	10	.017	No
0.000	0.000	.725	10	.002	No
-2.150	2.468	.665	16	<.001	No
-2.623	-0.113	.631	8	<.001	No
1.543	4.580	.902	8	.301	Si
-2.150	2.468	.665	16	<.001	No
-2.623	-0.113	.631	8	<.001	No
1.543	4.580	.902	8	.301	Si
0.000	0.000	.526	16	<.001	No
0.000	0.000	.794	8	.025	No
0.000	0.000	.575	8	<.001	No
-2.640	13.070	.962	15	.734	Si
4.510	16.170	.936	7	.603	Si
-3.840	9.878	.977	8	.949	Si
-18.550	13.180	.928	17	.202	Si
-15.175	13.570	.943	9	.619	Si
-26.745	8.123	.925	8	.473	Si
-23.605	3.100	.939	17	.312	Si
-29.760	-10.355	.949	9	.677	Si
-9.678	12.645	.755	8	.009	No
-8.370	13.110	.838	15	.012	No
-10.760	0.000	.579	7	<.001	No
-5.728	19.633	.922	8	.442	Si
-3.589	1.116	.819	16	.005	No
-6.064	0.837	.779	8	.017	No
-3.085	1.183	.876	8	.173	Si
-3.589	1.116	.819	16	.005	No
-6.064	0.837	.779	8	.017	No
-3.085	1.183	.876	8	.173	Si
0.000	0.000	.273	16	<.001	No
0.000	0.000	-	8	-	No
0.000	0.000	.418	8	<.001	No

Variable		N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
% variación respecto a T0							
GSH T1 (%)							
	Global	20	26.171	21.645	31.548	-19.04	104.55
	Heparina	10	34.214	28.335	33.348	-6.01	104.55
	Citrato	10	18.127	14.880	29.073	-19.04	67.50
GSH T2 (%)							
	Global	17	37.222	32.310	68.734	-97.07	167.72
	Heparina	9	31.676	21.710	76.014	-97.07	154.13
	Citrato	8	43.463	43.015	64.116	-32.84	167.72
GSSG T1 (%)							
	Global	18	-0.108	3.810	51.367	-83.50	97.15
	Heparina	9	12.287	22.350	59.881	-83.50	97.15
	Citrato	9	-12.502	-1.930	40.934	-76.29	53.85
GSSG T2 (%)							
	Global	16	17.329	8.315	73.479	-67.11	168.14
	Heparina	8	34.695	41.010	70.528	-50.91	168.14
	Citrato	8	-0.036	-32.205	76.850	-67.11	138.93
MPO T1 (%)							
	Global	18	-11.301	-13.845	23.235	-39.23	41.14
	Heparina	10	-21.238	-21.525	15.123	-39.23	41.13
	Citrato	8	1.121	2.245	26.450	-36.17	41.14
MPO T2 (%)							
	Global	16	0.534	1.230	28.262	-57.02	51.62
	Heparina	9	-14.743	-13.220	22.231	-57.02	19.53
	Citrato	7	20.175	23.661	23.189	-16.35	51.62
ADN_{ic} T1 (%)							
	Global	19	8.480	13.100	22.676	-43.11	35.76
	Heparina	9	9.928	20.560	28.695	-43.11	35.76
	Citrato	10	7.176	7.990	17.103	-33.12	25.37
ADN_{ic} T2 (%)							
	Global	15	46.261	33.755	74.688	-51.56	270.71
	Heparina	8	34.840	41.456	34.839	-15.03	80.57
	Citrato	7	59.314	20.089	105.959	-51.56	270.71
PCR T1 (%)							
	Global	20	10.072	10.685	26.912	-39.64	68.71
	Heparina	10	5.460	10.685	24.289	-33.55	42.98
	Citrato	10	14.683	12.575	29.863	-39.64	68.71
PCR T2 (%)							
	Global	16	43.568	36.450	70.004	-41.60	179.75
	Heparina	8	30.290	28.550	60.543	-41.60	177.23
	Citrato	8	56.846	50.115	80.206	-37.73	179.75
% de masa transferida respecto a la entrada total de masa							
GSH T1 (%)							
	Global	20	9.537	8.340	23.991	-25.57	55.30
	Heparina	10	20.903	17.645	21.998	-15.21	55.30
	Citrato	10	-1.829	0.440	21.074	-25.57	42.75
GSH T2 (%)							
	Global	17	-0.298	4.150	25.738	-73.05	44.86
	Heparina	9	-4.798	-2.640	33.667	-73.05	44.86
	Citrato	8	4.765	7.045	12.786	-17.80	16.75
GSSG T1 (%)							
	Global	18	-12.223	-6.275	35.647	-67.40	43.26
	Heparina	9	-8.903	2.740	33.062	-55.07	43.26
	Citrato	9	-15.543	-15.290	39.779	-67.40	33.38
GSSG T2 (%)							
	Global	16	-2.258	1.060	31.613	-60.60	36.31
	Heparina	8	2.198	3.460	32.644	-60.60	36.31
	Citrato	8	-6.713	-3.805	32.103	-55.86	34.78

P ₂₅	P ₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
0.070	53.070	.954	20	.429	Si
8.685	53.758	.924	10	.395	Si
-7.433	37.885	.950	10	.672	Si
-8.980	75.285	.979	17	.948	Si
-17.775	91.225	.992	9	.998	Si
-10.445	75.813	.934	8	.551	Si
-37.373	31.720	.956	18	.518	Si
-36.500	56.620	.939	9	.576	Si
47.795	11.945	.948	9	.673	Si
-50.310	65.213	.914	16	.134	Si
-35.915	65.213	.921	8	.467	Si
-58.748	73.223	.831	8	.061	Si
-33.723	2.808	.921	18	.134	Si
-35.995	-7.735	.913	10	.303	Si
-25.368	22.040	.941	8	.621	Si
-21.312	22.627	.990	16	.999	Si
-27.187	1.230	.980	9	.963	Si
4.768	40.556	.980	7	.962	Si
5.160	24.400	.855	19	.008	No
-11.255	30.435	.796	9	.018	No
2.465	21.423	.860	10	.076	Si
2.674	80.569	.821	15	.007	No
2.861	67.151	.937	8	.579	Si
-7.522	90.280	.866	7	.172	Si
-7.330	28.698	.977	20	.896	Si
-21.728	21.903	.930	10	.451	Si
-4.190	32.640	.987	10	.993	Si
-22.740	91.608	.929	16	.238	Si
-24.240	76.178	.949	8	.701	Si
-19.180	135.185	.938	8	.596	Si
-9.818	31.490	.954	20	.424	Si
7.313	37.790	.974	10	.926	Si
-24.298	8.180	.889	10	.166	Si
-9.995	15.790	.903	17	.075	Si
-20.915	17.940	.951	9	.704	Si
-6.950	15.825	.858	8	.111	Si
-46.753	15.010	.935	18	.234	Si
-42.530	14.385	.944	9	.628	Si
-57.560	23.475	.903	9	.269	Si
-27.913	31.633	.924	16	.193	Si
-17.773	32.750	.915	8	.387	Si
-32.843	26.135	.951	8	.721	Si

Variable		N	Media	Mediana	σ	Mín.	Máx.
MPO T1 (%)							
	Global	18	-13.228	-7.760	31.084	-76.21	35.89
	Heparina	10	-28.197	-18.045	31.545	-76.21	15.70
	Citrato	8	5.483	0.570	18.628	-16.67	35.89
MPO T2 (%)							
	Global	17	-3.389	5.660	34.517	-79.87	49.37
	Heparina	9	-16.824	-6.310	40.049	-79.87	43.80
	Citrato	8	11.725	9.325	19.926	-20.13	49.37
ADN_{ic} T1 (%)							
	Global	20	-4.202	4.355	38.147	-102.58	67.20
	Heparina	10	-3.310	3.025	37.482	-71.78	67.20
	Citrato	10	-5.094	6.300	40.809	-102.58	41.47
ADN_{ic} T2 (%)							
	Global	16	-8.742	-1.385	41.808	-112.57	76.17
	Heparina	8	-25.420	-3.115	42.435	-112.57	5.58
	Citrato	8	7.936	8.240	36.181	-52.87	76.17
PCR T1 (%)							
	Global	20	-1.449	-0.500	4.595	-13.65	4.04
	Heparina	10	-3.547	-3.095	4.331	-13.65	0.71
	Citrato	10	0.650	1.790	4.003	-9.46	4.04
PCR T2 (%)							
	Global	15	1.107	2.130	3.421	-3.56	6.13
	Heparina	7	-1.206	-2.080	2.622	-3.56	3.80
	Citrato	8	3.131	3.370	2.735	-2.59	6.13

P₂₅	P₇₅	Estadístico	Grados de libertad	p	Hipótesis de normalidad
-25.093	7.245	.927	18	.173	Si
-57.775	-4.543	.921	10	.360	Si
-10.090	23.378	.940	8	.606	Si
-17.075	12.085	.908	17	.092	Si
-56.900	7.245	.937	9	.549	Si
2.155	22.323	.944	8	.651	Si
-28.535	40.133	.933	20	.178	Si
-34.445	13.980	.947	10	.629	Si
-18.680	21.103	.862	10	.081	Si
-18.973	9.570	.884	16	.046	No
-56.160	-0.285	.738	8	.006	No
-10.390	19.463	.931	8	.524	Si
-3.873	1.840	.906	20	.054	Si
-5.260	0.275	.865	10	.087	Si
-0.658	3.420	.764	10	.005	No
-2.590	3.800	.908	15	.125	Si
-3.100	0.620	.861	7	.153	Si
2.215	5.473	.888	8	.223	Si

Anexo 5:

DIAGRAMAS DE CAJAS DE LAS VARIABLES A ESTUDIO

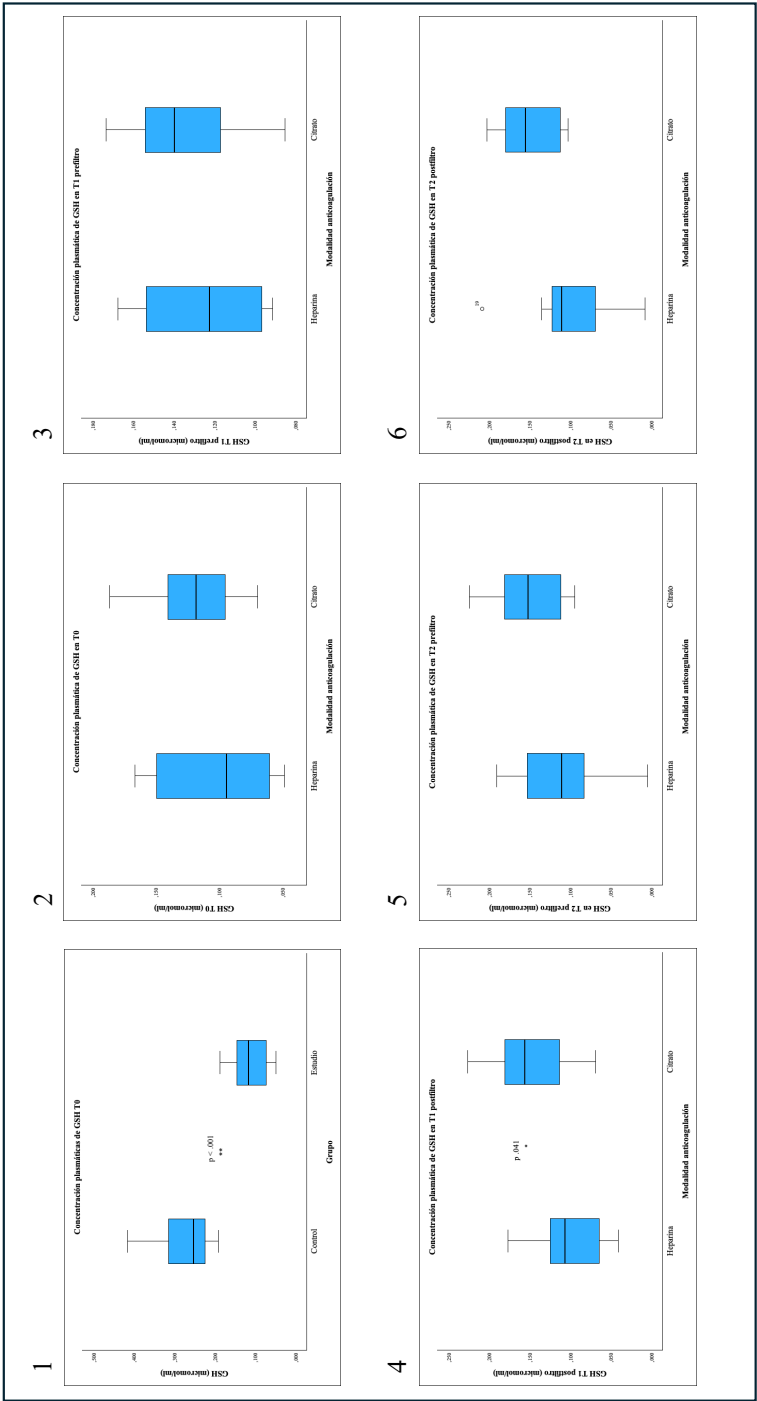


Figura 45. Concentración de GSH.

La figura muestra la concentración plasmática de GSH durante el estudio. En el panel 1 se muestra la concentración plasmática de GSH del grupo control y del grupo a estudio. El resto de paneles muestran la concentración de GSH en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato. En el panel 2 en T0, paneles 3 y 4 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 5 y 6 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente). (*) = $p < .05$; (**) = $p < .001$.

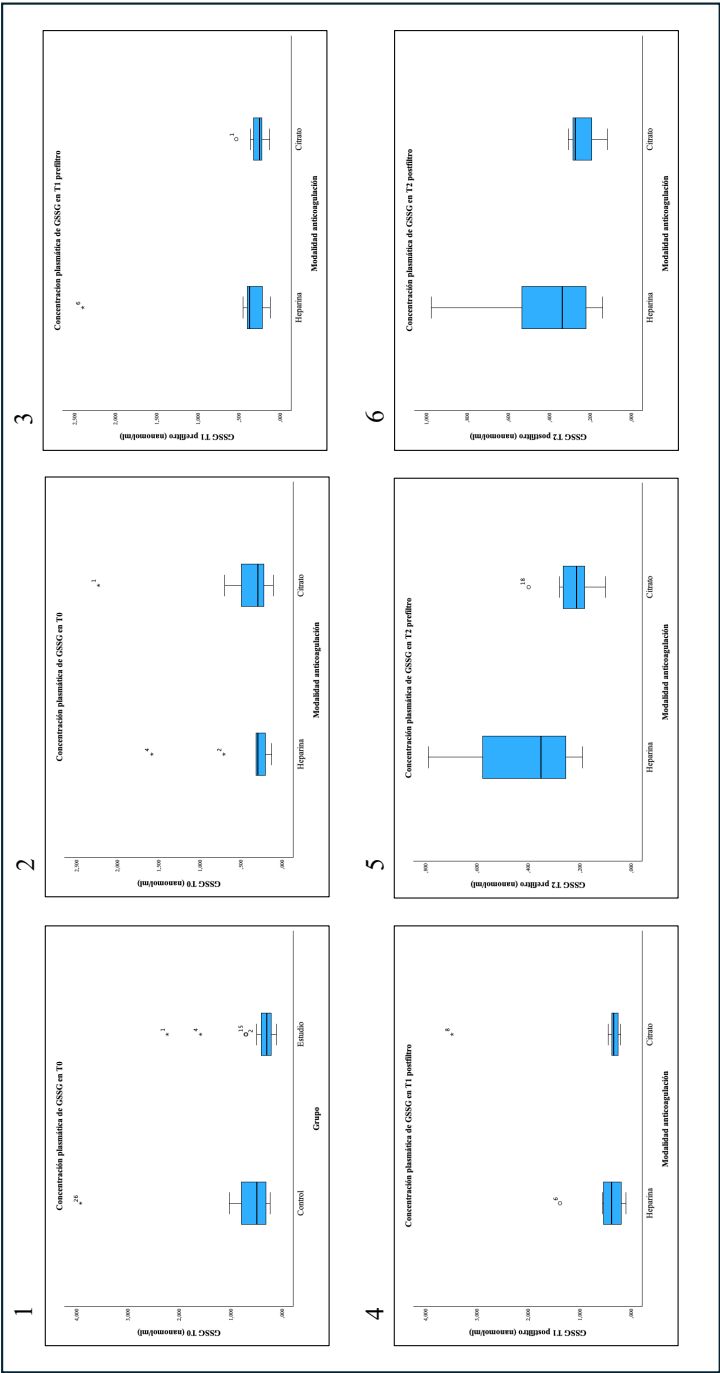


Figura 46. Concentración de GSSG.

La figura muestra la concentración plasmática de GSSG durante el estudio. En el panel 1 se muestra la concentración plasmática de GSSG del grupo control y del grupo a estudio. El resto de paneles muestran la concentración de GSSG en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato. En el panel 2 en T0, paneles 3 y 4 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 5 y 6 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente).

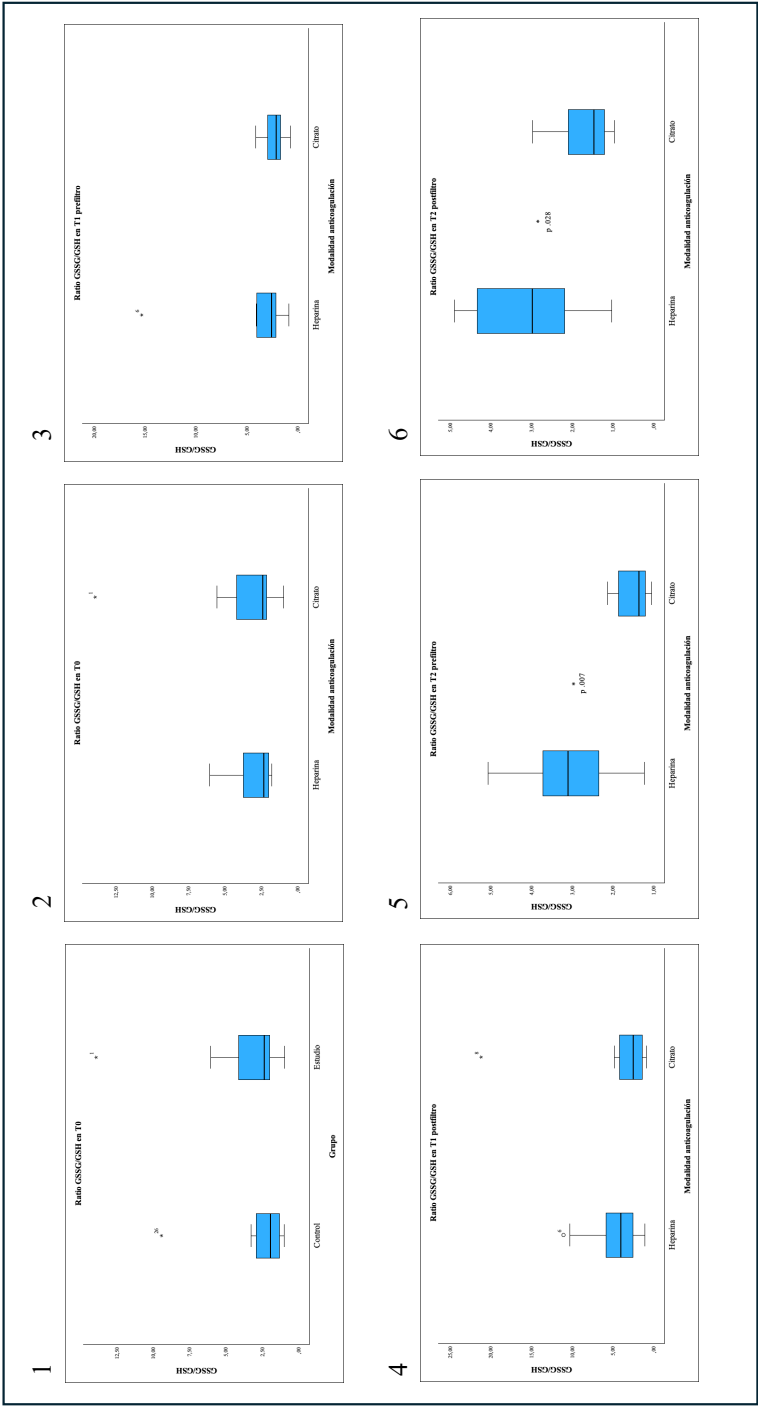


Figura 47. Cociente GSSG/GSH.

La figura muestra el cociente GSSG/GSH (por mil) en plasma durante el estudio. En el panel 1 se muestra cociente GSSG/GSH del grupo control y del grupo a estudio. El resto de paneles muestran los cocientes GSSG/GSH en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato. En el panel 2 en T0, paneles 3 y 4 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 5 y 6 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente).

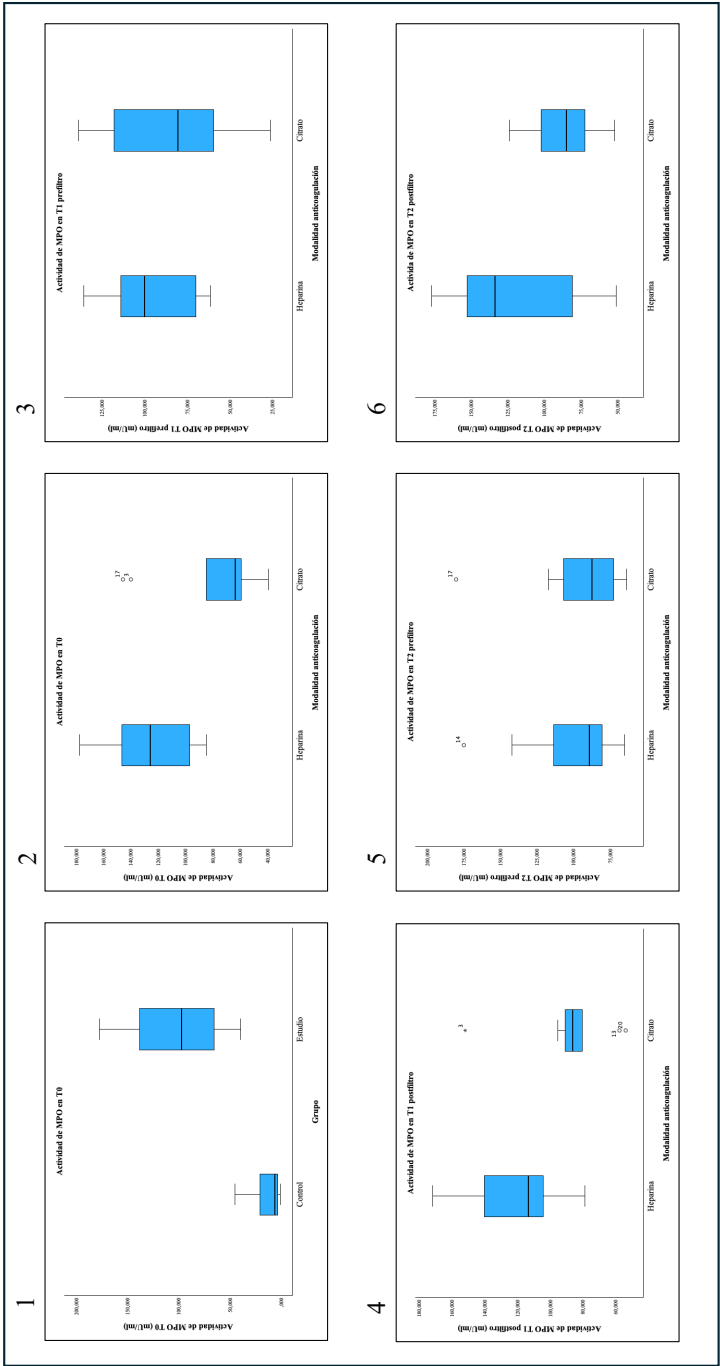


Figura 48. Actividad de MPO.

La figura muestra la actividad de MPO en plasma durante el estudio. En el panel 1 se muestra la actividad de MPO del grupo control y del grupo a estudio. El resto de paneles muestran la actividad de MPO en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato. En el panel 2 en T0, paneles 3 y 4 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 5 y 6 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente).

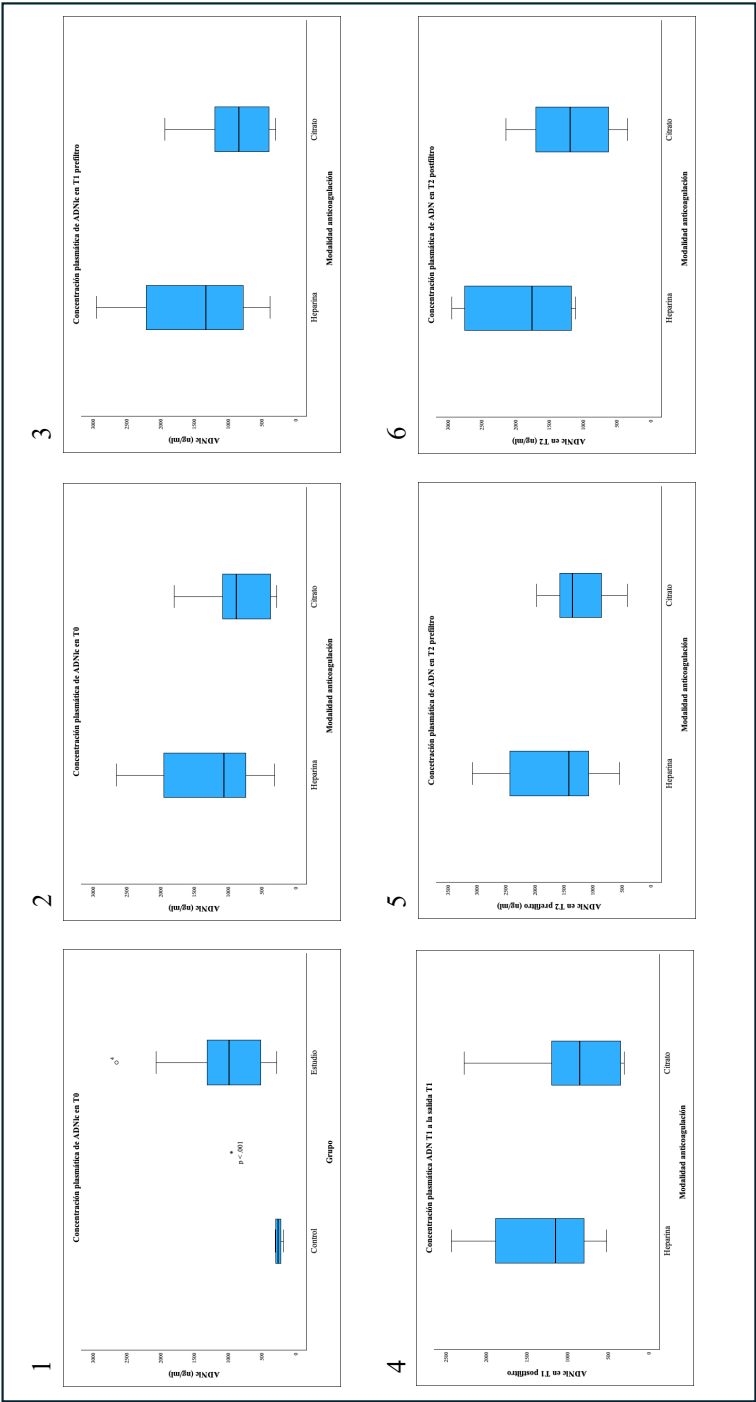


Figura 49. Concentración plasmática de ADNlc.

La figura muestra la concentración de ADNlc en plasma durante el estudio. En el panel 1 se muestra concentración plasmática de ADNlc del grupo control y del grupo a estudio. El resto de paneles muestran las concentraciones plasmáticas de ADNlc en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato. En el panel 2 en T0, paneles 3 y 4 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 5 y 6 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente).

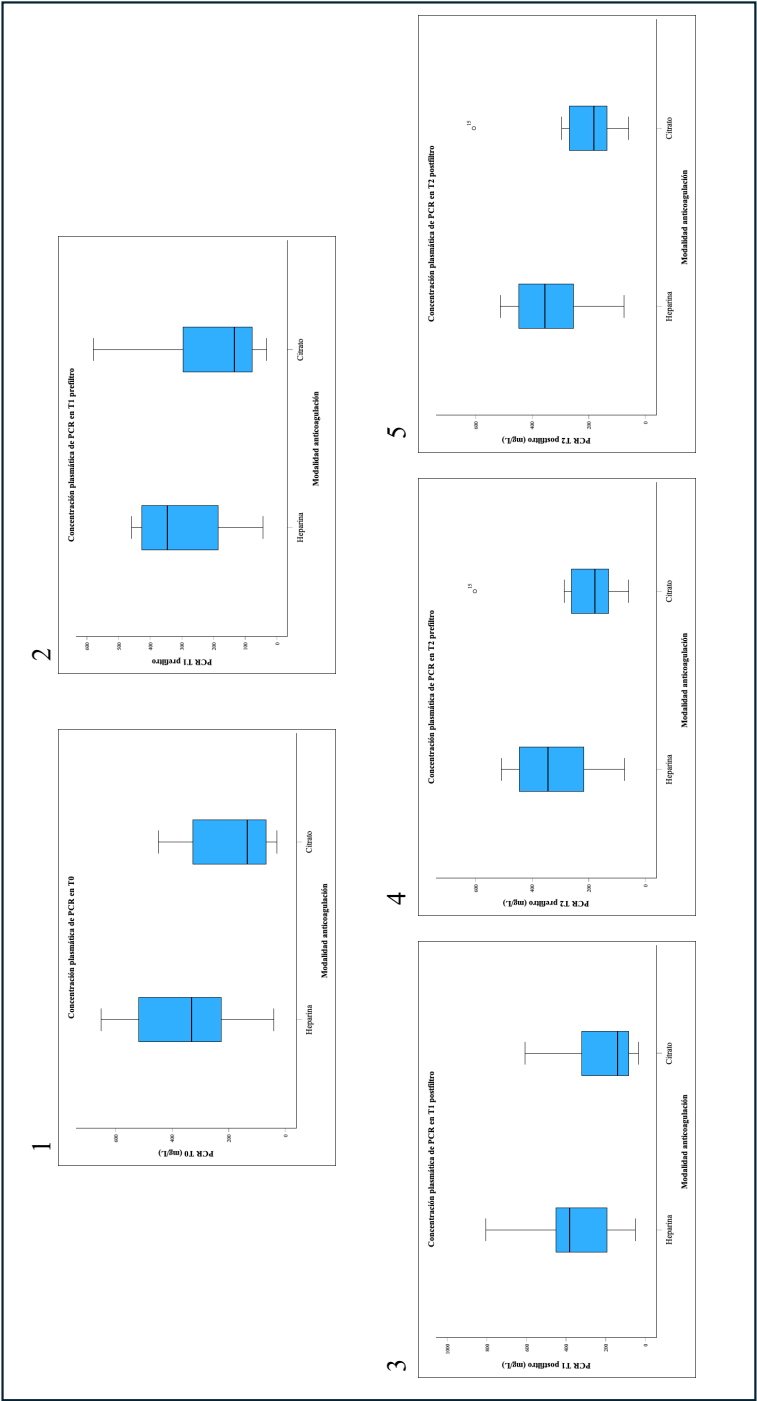


Figura 50. Concentración plasmática de PCR.

La figura muestra la concentración plasmática de PCR durante el estudio. En el panel 1 se muestra concentración plasmática de PCR en los grupos de anticoagulación con heparina y anticoagulación regional con citrato en T0. En el panel 2 y 3 en T1 (prefiltro y postfiltro respectivamente) y los paneles 4 y 5 en T2 (prefiltro y postfiltro respectivamente).

