



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

EXPRESIÓN DE BIOMARCADORES URINARIOS EN PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS CON Y SIN DAÑO RENAL AGUDO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. SERGIO SAUL IRIZAR SANTANA

TUTORES DE TESIS:

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Jefe de Departamento de Medicina Interna INCMNSZ
Co-Tutor de Tesis

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Tutor de Tesis. Adscrito del Departamento de Nefrología y
Metabolismo Mineral INCMNSZ

Dr. Sergio Saul Irizar Santana
Residente de Medicina Interna



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**EXPRESIÓN DE BIOMARCADORES URINARIOS EN PACIENTES
CRITICAMENTE ENFERMOS CON Y SIN DAÑO RENAL AGUDO**

MÉXICO, D.F.

2011

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
PACIENTES Y MÉTODOS	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Antecedentes: El daño renal agudo (DRA) es causa de morbi-mortalidad elevada en unidades de cuidados intensivos (UCI). Se han propuesto diferentes biomarcadores urinarios para diagnóstico temprano de daño renal agudo en situaciones específicas. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) es una molécula expresada y secretada por neutrófilos y células epiteliales renales durante inflamación y DRA. KIM-1 (Kidney Injury Molecule tipo 1) es una molécula expresada en la superficie de células del túbulo proximal ante daño isquémico o nefrotóxico. La interleucina 18 (IL-18), es una citocina proinflamatoria que es inducida y unida al túbulo proximal, siendo detectada subsecuentemente en orina de modelos animales de daño renal agudo isquémico, no siendo así en modelos de IVU, síndrome nefrótico, IRC o falla renal de tipo prerrenal.

Objetivos: Identificar el comportamiento de NGAL, KIM-1 e IL-18 antes, durante y después de la identificación de DRA por criterios AKIN (por sus siglas inglés Acute Kidney Injury Network), así como también en pacientes controles atendidos en la UCI, con estados de gravedad semejantes pero que no desarrollaron DRA.

Material y Métodos. Estudio prospectivo, descriptivo y observacional realizado en pacientes críticamente enfermos (falla de al menos 2 órganos) del INNSZ ingresados de marzo a mayo 2010, que no presentaran DRA al momento de su ingreso y con depuración de creatinina estimada por MDRD >60 ml/min/1.73 m². Se recolectó la orina diariamente a los pacientes durante su estancia en la UCI y se almacenaron a -70 °C. Se evaluó diariamente la creatinina sérica y el volumen urinario. Se midió KIM-1, NGAL e IL-18 por la técnica de ELISA. Se analizaron los resultados en pacientes controles al día 1, 5 y 10 de su estancia en terapia intensiva y en aquellos que desarrollaron DRA diariamente desde 3 días antes y hasta 2 días después del desarrollo de DRA. Se realizaron curvas ROC para valorar especificidad y sensibilidad de los diferentes biomarcadores al día menos 2 y menos 1.

Resultados. Se incluyeron en el análisis 37 pacientes, 17 desarrollaron DRA y 20 controles que no la desarrollaron durante su estancia en UCI. Los resultados para KIM-1 revelan que existe una elevación estadísticamente significativa al día -2 del DRA por criterios AKIN al compararlo con la media de la expresión del biomarcador en los pacientes sin DRA, mostrando con un nivel de corte de 16 ng/dl, sensibilidad de 83 % y especificidad del 95 %. Respecto a NGal, se encontró significancia estadística desde el día -2, presentando con un nivel de corte de 20000 pg/ml, sensibilidad del 83 % y especificidad del 90 %. En cuanto a IL-18, la elevación también fue significativa a las 48 hrs previas al DRA, con sensibilidad del 92 % y especificidad del 100 % a un nivel de corte de 150 pg/ml.

Conclusiones. Se demuestra que en una población heterogénea de pacientes críticamente enfermos KIM-1, NGAL e IL-18 son buenos biomarcadores para identificar 48 horas antes a pacientes que posteriormente desarrollaron DRA por criterios de AKIN.

I.- INTRODUCCION

Marco teórico

El Daño Renal Agudo (DRA), es un síndrome clínico caracterizado por deterioro súbito y sostenido de la función renal, con la consecuente retención de productos nitrogenados (urea y creatinina) y no nitrogenados (1). La primera descripción de DRA fue hecha por William Heberden en 1802 (2), con subsecuentes descripciones durante los grandes conflictos armados; sin embargo, fue hasta 1951 cuando Homer W. Smith introdujo el concepto de IRA (actualmente mejor llamado DRA) desde un punto de vista bioquímico, con el incremento súbito de azoados. Desde entonces, el DRA es un término genérico que dependiendo de la duración y gravedad, se acompaña de acidosis metabólica, hiperkalemia y cambios en el balance hidroelectrolítico (3).

A pesar de lo anterior, el concepto de DRA ha sido difícil de establecer, sobre todo si tomamos en cuenta que la hiperazoemia y la oliguria (dos marcadores cardinales de enfermedad renal aguda), pueden representar patologías y al mismo tiempo, una respuesta normal a la hipovolemia (4). Aunque la producción de orina representa un índice funcional, la relación entre la producción de orina y la lesión histológica es compleja, ya que puede existir oliguria profunda con función tubular intacta (4).

Basado en lo anterior, una definición universal de DRA no ha podido consensarse, de hecho un estudio reciente mostró más de 35 publicaciones relacionadas con diferentes definiciones de DRA (5). Por lo anterior, los estudios epidemiológicos publicados así como las estrategias terapéuticas sugeridas han mostrado amplias variaciones clínicas (3, 4).

El grupo de expertos del grupo ADQI (por sus siglas en inglés, Acute Dialysis Quality Initiative), realizaron una revisión sistemática de la literatura disponible y propusieron los criterios de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y Endstage renal disease) con la intención de consensar una definición y clasificación operacional de la DRA, que permitiera su prevención y tratamiento, así como la estandarización en su estudio. (Cuadro 1).

Cuadro 1.-Criterios de clasificación RIFLE de Daño Renal Agudo

<i>Categoría</i>	<i>Creatinina sérica/TFG</i>	<i>Criterio por VU</i>
<i>RIFLE</i>		
Riesgo (R)	Aumento \geq 150% / Disminución \geq 25%	VU < 0.5 ml/Kg/hr por 6 hrs.
Daño (I)	Aumento del 200-300% / Disminución \geq 50%	VU < 0.5 ml/Kg/hr por 12 hrs.
Falla (F)	Aumento \geq 300% ó creatinina \geq 4 mg/dl (aumento agudo de \geq 0.5 mg/dl).Disminución \geq 75% de la TFG.	VU < 0.3 ml/Kg/hr por 24 hrs. ó anuria por 12 hrs.
Pérdida (L)	DRA persistente = Pérdida completa de la función renal por más de 4 semanas. La necesidad de TSR por más de 4 semanas.	
ERCT (E)	La necesidad de TSR renal por más de 3 meses.	

TFG = Tasa de filtración glomerular; **VU** = Volumen urinario; **DRA** = Daño renal agudo; **ERCT** = Enfermedad renal crónica terminal; **TSR** = Terapia de sustitución renal.

En el 2007 el grupo AKIN (por sus siglas en inglés, Acute Kidney Injury Network) propuso un nuevo sistema de clasificación para daño renal agudo, en el cual prácticamente realizan una reconfiguración de los criterios RIFLE previamente señalados, lo cual, en comparación a la clasificación de RIFLE, aparentemente mejoraba la sensibilidad para predecir la mortalidad hospitalaria a las 24 y 48 horas (10).

Esta nueva clasificación, conocida como AKIN, divide a la población en tres estadios de gravedad, relacionados directamente con el incremento en las cifras de creatinina sérica e inversamente proporcional con la cuantificación del volumen urinario (Cuadro 2).

En la actualidad, el DRA es un problema hospitalario, sobre todo en pacientes críticamente enfermos, ya que se relaciona con un incremento en la mortalidad (3). A pesar que en los últimos años ha habido un extenso avance en el conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento dialítico y no dialítico, poco ha podido incidirse en la morbimortalidad hospitalaria de pacientes con DRA (5).

Cuadro 2. Criterios de clasificación de AKIN para Daño Renal Agudo

<i>Estadio</i>	<i>Creatinina</i>	<i>Gasto urinario</i>
Estadio 1	Incremento $\geq 0.3\text{mg/dl}$ o incremento $\geq 150\text{-}200\%$ del valor basal	$< 0.5\text{ml/kg/hora}$ $> 6\text{ hrs}$
Estadio 2	Incremento $> 200\%$ a 300% del valor basal	$< 0.5\text{ml/kg/hora}$ $> 12\text{ hrs}$
Estadio 3	Incremento $> 300\%$ de la basal o $\text{CrS} \geq 4.0\text{mg/dl}$ con incremento agudo de al menos 0.5mg/dl	$0.3\text{ml/kg/por } 24\text{ hrs}$ o anuria por 12 hrs

Los estudios utilizando la clasificación AKIN (cuadro 2) muestran resultados novedosos ya que su aplicación, al tomar en cuenta incrementos mínimos en la cifras de creatinina sérica, aumenta la tasa de incidencia de DRA comparada con la incidencia utilizando los criterios RIFLE, por lo tanto, en teoría esto último permitiría una detección más temprana de pacientes con DRA e inclusive algunos autores señalan, que su aplicación podría servir para modificar la mortalidad hospitalaria, situación que hasta ahora no ha sido completamente demostrada(6,7). Por lo tanto, el enfoque actual va dirigido a evaluar estrechamente a los pacientes que se encuentren en riesgo de DRA y lograr identificar estos al inicio de la afección tubuloglomerular y no cuando el daño ya está establecido y las maniobras terapéuticas a utilizar son prácticamente nulas (9).

En años recientes múltiples líneas de investigación se han enfocado en la búsqueda de biomarcadores que tengan capacidad predictiva, diagnóstica y pronóstica de daño renal agudo (8). Entre los biomarcadores más extensamente evaluados se encuentran Molécula de Daño Renal 1 (KIM-1 por sus siglas en inglés, Kidney Injury Molecule 1), La Gelatinasa de Neutrófilo asociada a Lipocalina (NGAL por sus siglas en inglés, *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*) e *Interleucina 18 (IL-18)* (14).

Las características deseables de un biomarcador de daño renal agudo clínicamente aplicable incluyen: a) debe de ser no invasiva y fácil de realizar en un laboratorio clínico estándar, usando muestras accesibles como sangre u orina; b) debe de ser medida de manera rápida y confiable usando una plataforma de ensayo estandarizada; c) debe de ser altamente sensible para facilitar detección temprana y con un amplio rango dinámico y valores de corte que permitan la estratificación de riesgo, y d) debe de ser altamente específica para daño renal agudo y permitir la identificación de subtipos de daño renal agudo y sus etiologías(14).

KIM-1 codifica una glicoproteína de membrana celular tipo I, la cual contiene en su porción extracelular un dominio de seis cisteínas similar a inmunoglobulina, así como un dominio característico rico en prolina, treonina y serina. Se ha encontrado que el RNA mensajero que codifica esta proteína, se encuentra sobre expresado en el túbulo proximal en respuesta a daño renal agudo en roedores y humanos. El primer estudio en modelo humano de **KIM-1** publicado se realizo en el año 2002, demostró que había una expresión notablemente aumentada de **KIM-1** en especímenes de biopsia de riñón con diagnostico de NTA y había niveles en orina elevados del ectodominio de **KIM-1**. Así mismo, **KIM-1** puede diferenciar **DRA** secundario a lesión de tipo isquémico, de otras etiologías, como son azoemia prerrenal, enfermedad renal crónica y nefropatía por contraste (10).

La **NGAL**, es una proteína de 25-Kda, la cual es expresada y secretada por hepatocitos, neutrofilos y células epiteliales renales durante inflamación y daño renal agudo. **NGAL** se encuentra sobre expresada dentro de las primeras 5 hrs después de daño renal isquémico en un modelo murino; además **NGAL** e **IL-18** predicen en el día 0, la elevación de creatinina en el periodo postrasplante y la presencia de función retardada del injerto, inclusive al ajustarlo para edad, sexo, raza, gasto urinario y tiempo de isquemia fría. Es importante señalar que **NGAL** se encuentra elevado en casos de neuropatía lúpica, enfermedad renal crónica preexistente e infecciones de vías urinarias, aunque a niveles mucho menores que en los casos de daño renal agudo (16).

La interleucina 18 (**IL-18**), es una citocina proinflamatoria que es inducida y unida al túbulo proximal, siendo detectada subsecuentemente en orina de modelos animales de daño renal agudo isquémico, no siendo así en modelos de **IVU**, síndrome nefrótico, **IRC** o falla renal de tipo prerrenal. Existen datos que demuestran la elevación de **IL-18** en orina hasta 2 días previos a la elevación de la creatinina sérica, en pacientes con daño renal agudo en la terapia intensiva. Sin embargo, se debe de tener en cuenta que existen patologías que también elevan

los niveles de IL-18, como son endotoxemia, daño inmunológico y toxicidad por cisplatino(13). Las características predictoras y pronósticas de los biomarcadores urinarios han sido evaluadas en múltiples escenarios. En un estudio reciente donde se evaluaron 103 adultos con cirugía cardiovascular, KIM-1 mostró su potencial utilidad como predictor de DRA, elevándose sus niveles en un 40 % a las 2 hrs postquirúrgicas, y un 100 % a las 24 hrs. Los anteriores resultados han sido similares en cohortes pediátricas. Por otra parte, también se ha observado en otros estudios que KIM-1 no muestra elevación significativa cuando el DRA es secundario a nefropatía por contraste intravenoso (17)(18). NGAL fue evaluado en una cohorte de niños bajo cirugía cardiovascular, en quienes el diagnóstico de DRA por medio de clasificaciones basadas en creatinina, se realizó 48 a 72 hrs posterior a la cirugía, NGAL, se elevó en orina y en plasma a las 2 a 6 hrs posterior a la cirugía. Los anteriores datos también han sido reproducidos en cohortes de pacientes adultos. Otro escenario en el que ha sido evaluado NGAL es en pacientes trasplantados, donde se ha observado una correlación entre la elevación posterior a la anastomosis arterial del injerto, y el retardo en la función del injerto renal (19)(20)(21). Respecto a IL-18, se han reportado en algunos estudios la capacidad de discriminar causas de elevación de creatinina, como lo es el DRA establecido y entidades patológicas como son infección de vías urinarias, enfermedad renal crónica, síndrome nefrítico o insuficiencia renal aguda prerrenal, destacando que en estas últimas causas de deterioro de la función renal, la IL-18 no se encuentra elevada (22). Otros escenarios también que han evaluado la capacidad de predecir DRA de IL-18 son trasplante renal, estatus postquirúrgico cardiovascular, así como la capacidad predictiva de mortalidad en paciente con ventilación mecánica invasiva(22).

Sin embargo, hasta el momento de la realización de el presente estudio, no se había evaluado el comportamiento de los anteriores biomarcadores urinarios de DRA en pacientes durante su estancia en áreas críticas, bajo las condiciones habituales de riesgo a las que están expuestas este tipo de paciente y donde es impredecible cuando desarrollaran DRA. Por otra parte, tenemos que tomar en cuenta que las clasificaciones actuales están basadas en creatinina sérica, el cual es un marcador subóptimo para el diagnóstico temprano de DRA, tal y como lo muestra elegantemente en su estudio Waikar y Bonventre, donde muestran como un paciente sin enfermedad renal crónica requiere de un deterioro del 40 % de la función renal para una elevación a las 48 hrs en la creatinina de 0.5 mg/dl, a diferencia de un paciente con enfermedad renal crónica estadio 4, quien necesita solo un 18 a 20 por ciento

de deterioro para una misma elevación (23). Si bien los criterios **AKIN** establecen niveles de modificación en la creatinina sumamente estrechos, lo cual ha aumentado considerablemente la sensibilidad en el diagnóstico de **DRA**, nuestro grupo considera que los biomarcadores urinarios antes mencionados pueden establecer el diagnóstico en pacientes críticamente enfermos tiempo antes de que las modificaciones en la creatinina sean evidentes y la afección renal este plenamente establecida, lo cual hace que las opciones terapéuticas sean limitadas y el pronóstico más ominoso.

Basados en lo anterior, en el presente estudio se evaluaron a todos los pacientes hospitalizados críticamente enfermos con función renal normal a su ingreso (**MDRD** \geq 60 ml/min/1.73 m² SC), en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2010 al 30 de mayo de 2010. Se detectó la presencia de **DRA** utilizando los criterios **AKIN**, y con ello conocer su distribución en los distintos grados de daño renal agudo en nuestra población. Así mismo, recolectaremos muestras de suero y orina de los pacientes incluidos en el estudio, con el fin de cuantificar en los pacientes que desarrollen daño renal agudo, niveles en orina de **NGAL**, **KIM-1** e **IL-18**, para establecer que tan temprano en la evolución de los pacientes podemos detectar el daño renal agudo, basándonos en los criterios **AKIN** ya mencionados (criterio actual).

II.- Planteamiento del Problema

Debemos de tomar en cuenta que las características predictoras y pronosticas de los biomarcadores urinarios han sido evaluadas en múltiples escenarios, como son cirugía cardiovascular, toxicidad farmacológica, nefropatía por contraste intravenoso, capacidad de predecir función retardada del injerto, discriminación entre diferentes entidades que ocasionan elevación de creatinina sin que ello signifique DRA establecido, así como propiedades pronosticas respecto a mortalidad a corto plazo. Sin embargo, hasta el momento de la realización de el presente estudio, no se había evaluado el comportamiento de los anteriores biomarcadores urinarios de DRA en pacientes durante su estancia en áreas críticas, bajo las condiciones habituales de riesgo a las que están expuestas este tipo de paciente y donde es impredecible cuando desarrollaran DRA. Por otra parte, tenemos que tomar en cuenta que las clasificaciones actuales están basadas en creatinina sérica, el cual es un marcador suboptimo para el diagnostico temprano de DRA. Además, si bien los criterios AKIN establecen niveles de modificación en la creatinina sumamente estrechos, lo cual ha aumentado considerablemente la sensibilidad en el diagnostico de DRA, nuestro grupo considera que los biomarcadores urinarios antes mencionados pueden establecer el diagnostico en pacientes críticamente enfermos tiempo antes de que las modificaciones en la creatinina sean evidentes y la afección renal este plenamente establecida, lo cual hace que las opciones terapéuticas sean limitadas y el pronóstico más ominoso. Con los anteriores argumentos, las preguntas a descifrar en el presente estudio serán:

¿Los biomarcadores urinarios tales como NGAL, KIM-1 y IL-18 son capaces de detectar con anticipación a los pacientes críticos que desarrollan daño renal agudo?

¿Serán capaces de predecir que pacientes que ingresan a las áreas críticas desarrollarán daño renal agudo?

¿Cuál será la capacidad de predicción pronostica (del desenlace del DRA) de estos biomarcadores?

III.- Justificación

En pacientes que ingresan a las áreas críticas con padecimientos graves, en promedio una tercera parte desarrollarán daño renal agudo. Su detección temprana es vital para el adecuado manejo, ya sea para ajuste de dosis de medicamentos, así como buscar alternativas de procedimientos diagnósticos o tratamientos menos dañinas para un riñón ya afectado. El uso de biomarcadores que puedan predecir o anticipar que pacientes desarrollarán daño renal agudo, así como en aquellos que lo desarrollaron, el poder predecir su pronóstico, ayudará a un mejor manejo de dichos pacientes.

IV.- Objetivos

Objetivo general:

Evaluar el comportamiento de KIM-1, NGAL e IL-18 antes, durante y después de la identificación de AKI por criterios AKIN, en pacientes críticamente enfermos atendidos en el área de urgencias y UCI.

Objetivos particulares:

- 1) Determinar la sensibilidad de los criterios AKIN y los biomarcadores, para predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos con daño renal agudo.
- 2) Establecer la utilidad diagnóstica de los biomarcadores urinarios KIM-1, NGAL e IL-18, así como su comportamiento y utilidad pronóstica en el daño renal agudo.

V.- Paciente y métodos

V.1 Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal.

V.2 Población estudio:

Se evaluaron a todos los pacientes hospitalizados críticamente enfermos con función renal normal a su ingreso, en el periodo comprendido entre el 1 de marzo al 30 de mayo del 2010.

V.3 Métodos:

Se recolectaron y almacenaron 6 ml de orina en viales a -70° C; así como registro de creatinina sérica y volumen urinario diariamente durante su estancia en áreas críticas.

V.4 Criterios de selección:

Se seleccionaron los pacientes que ingresaron al área de urgencias o terapia intensiva y sin evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad renal. Se excluyeron aquellos pacientes que a su ingreso presentaron criterios diagnósticos de daño renal agudo o que se encontraran en terapia sustitutiva renal.

Se definió daño renal agudo, de acuerdo a los criterios AKIN, previamente señalados.

V.5 Variables de estudio:

V.5.1 Dependiente

Diagnóstico de daño renal agudo.

V.5.2 Independientes

Se tomaron en cuenta edad, género, causa de ingreso a instituto, comorbilidades (a su ingreso a Urgencias ó UTI), laboratorios a su ingreso ,durante su seguimiento en su permanencia dentro de las áreas ya mencionadas, durante el daño renal agudo y al egreso del paciente en UTI (hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, sodio sérico, potasio sérico, cloro sérico, bióxido de carbono sérico, nitrógeno de urea sérico, creatinina sérica, glucosa, gasometría arterial, Gasometría venosa, pruebas de funcionamiento hepático, balance de líquidos, parámetros de ventilador), variables hemodinámicas a su ingreso (presión arterial sistólica, diastólica, media, frecuencia cardiaca y presión venosa central), APACHE basal, a las 24 hrs y al momento del diagnóstico de DRA, temperatura corporal, modalidad de ventilación mecánica, variables de ventilación mecánica (PEEP, FiO₂ y presión soporte), uso de nefrotóxicos, uso de aminas vasoactivas.

V.5.3 Definición operacional de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Daño renal agudo	Incremento de la CrS > 0.3 mg/dL en un lapso de 48 hrs	Nominal	Dicotómica Presente ó ausente
Edad	Edad del (la) paciente al momento del ingreso a UCI	Continua	Años
Género	Sexo del (la) paciente	Nominal	Dicotómico Hombre o Mujer
Comorbilidades	La presencia de una o más enfermedades además del trastorno primario	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Hipertensión arterial sistémica	2 tomas de presión arterial en momentos diferentes con cifras mayor a 140/90 mm Hg ó consumo de fármacos antihipertensivos.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Diabetes Mellitus	Glucosa en ayuno >126 mg, muestra al azar >200 mg/dl y con sintomatología o curva de tolerancia oral a la glucosa mayor a 200 mg/dL a las 2 horas.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Dislipidemia	Condición clínica de alteración del metabolismo de lípidos según clasificación ATP III	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Obesidad	índice de masa corporal >27 kg/m ²	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Lupus Eritematoso	Definido por los criterios de	Nominal	Dicotómica

Sistémico	clasificación de la Asociación Americana de Reumatología		Presente o Ausente
Presión arterial media	Resultado de calcular presión arterial sistólica menos la diastólica entre 3 y esto restado a la presión arterial diastólica.	Continua	Mm Hg
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Continua	mmHg
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del corazón por unidad de tiempo	Continua	Latidos por minuto
Temperatura	Magnitud referida a las nociones comunes de calor o frío	Continua	Grados centígrados
Presión venosa central	Presión de la sangre en la vena cava torácica y aproximación de la presión auricular derecha	Continua	mm H2O
Ventilación mecánica	Utilización de un dispositivo artificial para ayudar al paciente a respirar	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Uso de nefrotóxicos	Uso de fármacos con capacidad de deteriorar la función renal	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Uso de aminas vasoactivas	Uso de fármacos con capacidad de incrementar la presión arterial	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Paciente Criticamente Enfermo	Presencia de dos o más fallas orgánicas	Nominal	Dicotómica Presente ó ausente

V.6 Análisis estadístico

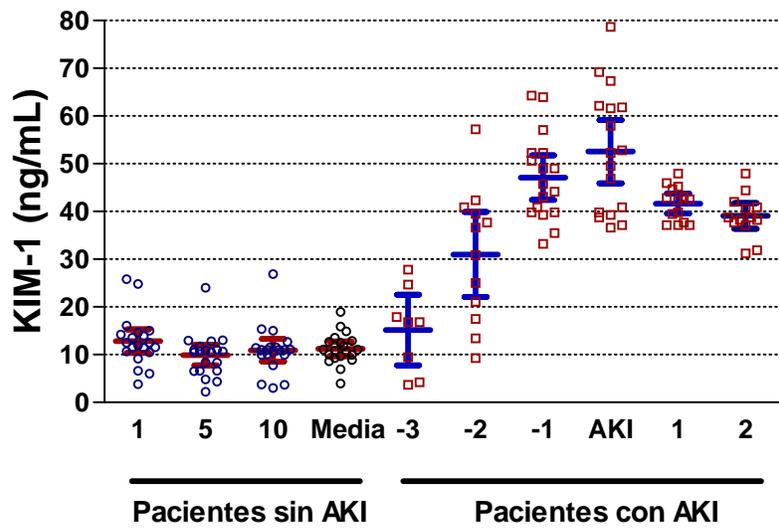
Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, apoyados en medidas de proporción, de tendencia central y de dispersión. Aquellas con distribución normal se reportaron como medias y desviación estándar, mientras que las variables con distribución no paramétrica y las de tiempo, se expresaron en mediana con valores de los límites mínimo y máximo. En caso de comparar proporciones entre 2 o más grupos, usamos *χ^2 de Pearson* con corrección de Yates o *Prueba exacta de Fisher* (para 2 grupos) según aplique. Para comparación de las variables continuas entre 3 o más grupos, se utilizó *ANOVA de 1 vía* en caso de variables continuas de distribución normal. Para correlación se utilizó la prueba de Pearson o la de Spearman según la distribución de las variables. Para conocer la sensibilidad y especificidad de cada uno de los biomarcadores, se utilizó curvas ROC. Se considero significativa una $p < 0.05$.

VI. Resultados

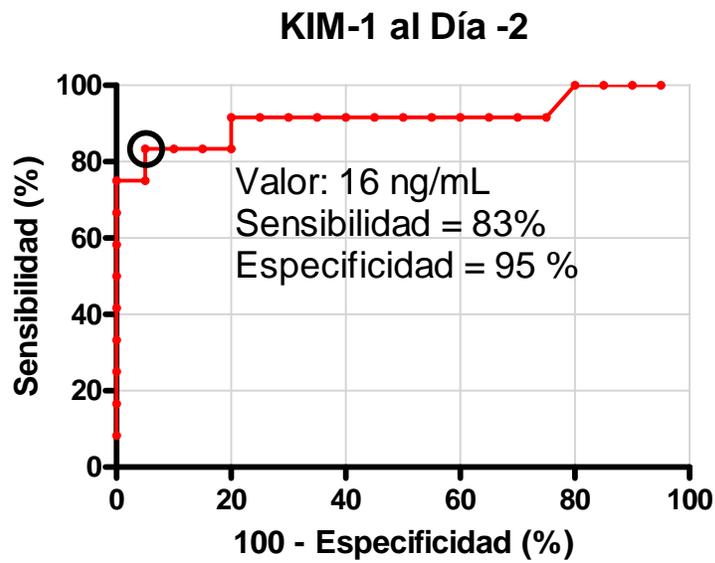
En el cuadro 1 podemos observar las características de nuestra población en estudio, las cuales al compararlas entre los pacientes con y sin AKI, ninguna mostró significancia estadística, seguramente debido al tamaño de la muestra; sin embargo, es importante destacar la presencia de mayor mortalidad en pacientes con AKI, Mas de la mitad de los pacientes presentaban choque séptico y un predominio de obesos en los pacientes que desarrollaron DRA.

Cuadro 1.

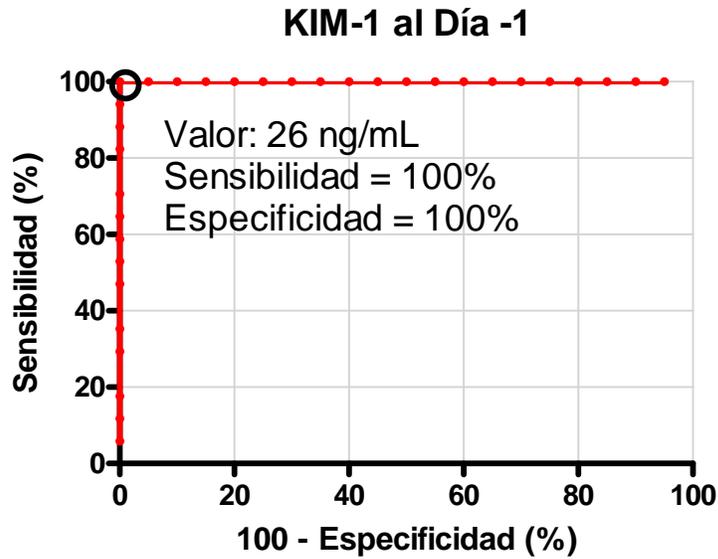
En la Grafica 1 se muestra los resultados al evaluar la expresión urinaria de KIM 1 en pacientes con AKI y compararla con los niveles de los pacientes sin AKI. Observamos elevación estadísticamente significativa 48 hrs previas al dx de AKI, Siempre comparado con la media de los niveles expresados al día 1, 5 y 10 en los pacientes sin AKI, mostrando con un nivel de corte de 16 ng/ml al día -2 una sensibilidad de 83 % y especificidad de 95 % (grafica 2), lo cual mejora al 100 % al día -1, con un valor de corte de 26 ng/ml (Grafica 3).



Grafica 1

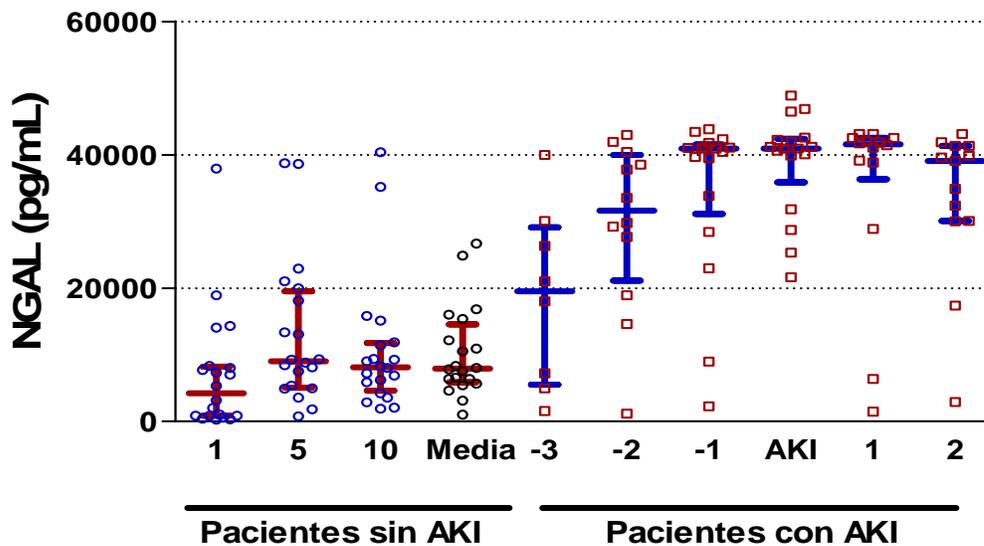


Grafica 2



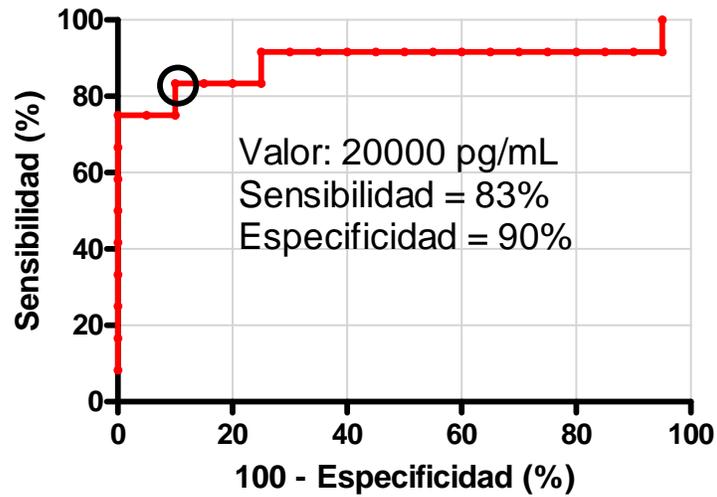
Grafica 3

En la grafica 4 podemos observar el comportamiento en la expresión del biomarcador NGAL, el cual muestra significancia estadística desde el día -2 del AKI en adelante, obteniendo con un nivel de corte de 20,000 pg/ml, al día -2 una sensibilidad del 83 % y especificidad de 90 % (grafica 5) y al día -1 sensibilidad del 88 % y especificidad del 90 % (grafica 6).



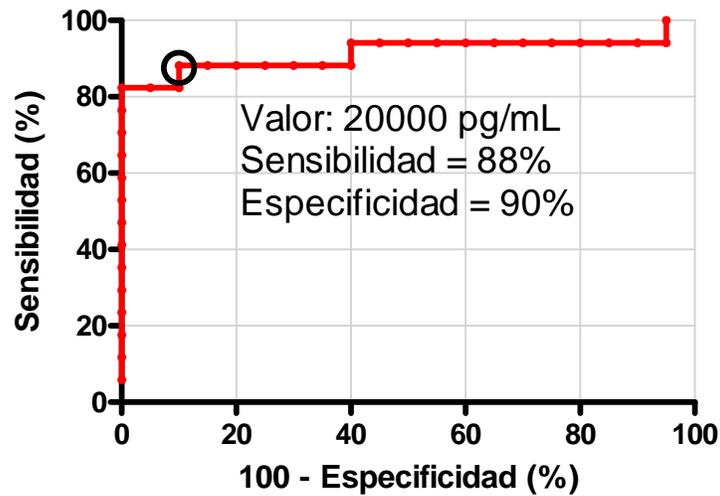
Grafica 4

NGAL al Día -2



Grafica 5

NGAL al Día -1

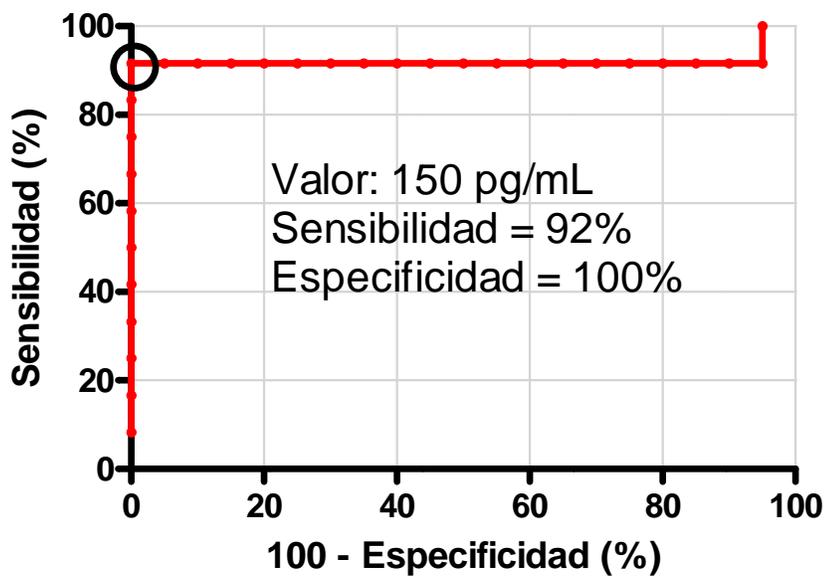


Grafica 6

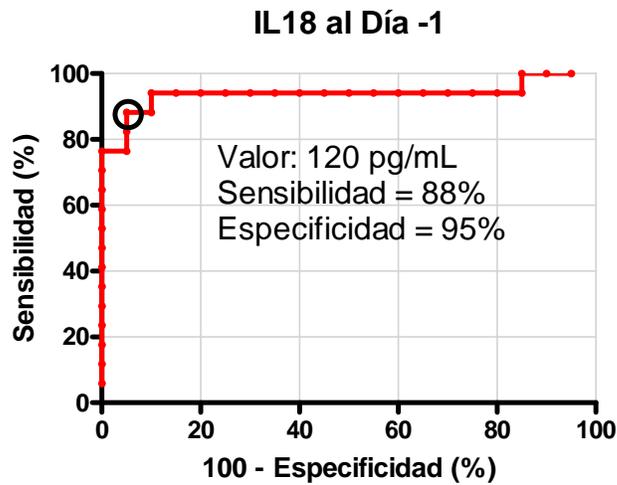
Respecto a IL 18 (grafica 7), también se obtuvo significancia estadística desde el día - 2 en adelante, siendo la significancia menor el día + 2, mostrando con un valor de corte de 150 pg/ml al día -2, sensibilidad del 92 % y especificidad de 100 % (grafica 8) y al día -1 con un valor de corte de 120 mg/dl, sensibilidad el 88 % y especificidad del 95 % (grafica 9).

Grafica 7

IL18 al Día -2

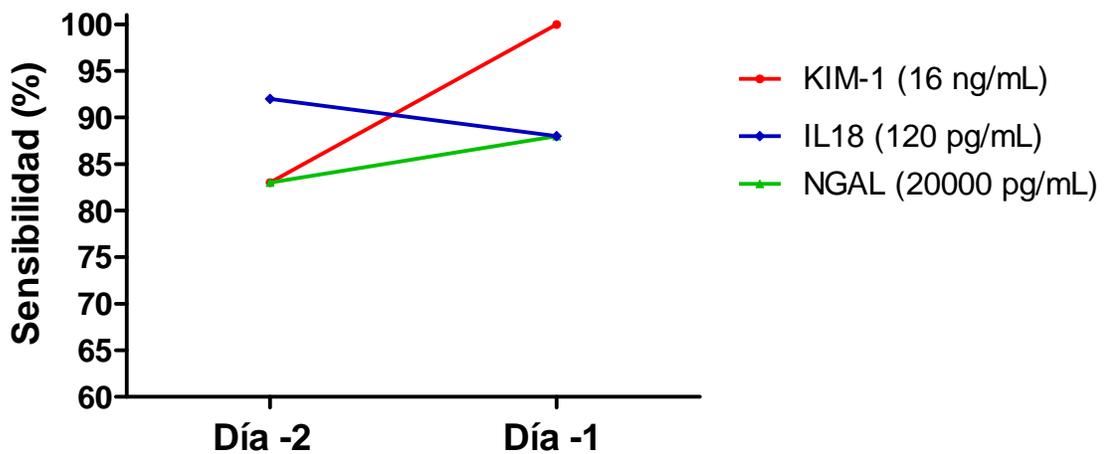


Grafica 8

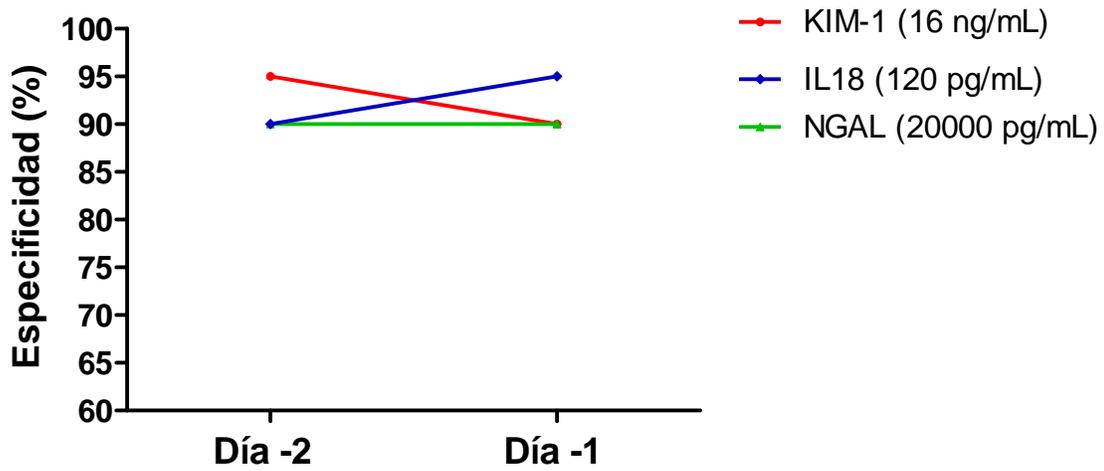


Grafica 9

Resumiendo, en la grafica 10 y 11, se muestran las tendencias de sensibilidad y especificidad al día -2 y -1 de los biomarcadores estudiados. Obsérvese como KIM 1 tiene una sensibilidad inmejorable al día -1, con una especificidad que si bien disminuye, es bastante aceptable. Interleucina 18 disminuye su sensibilidad pero como es esperado, aumenta la especificidad; y finalmente NGAL mejora sensibilidad y mantiene estable la especificidad los dos días previos al AKI.

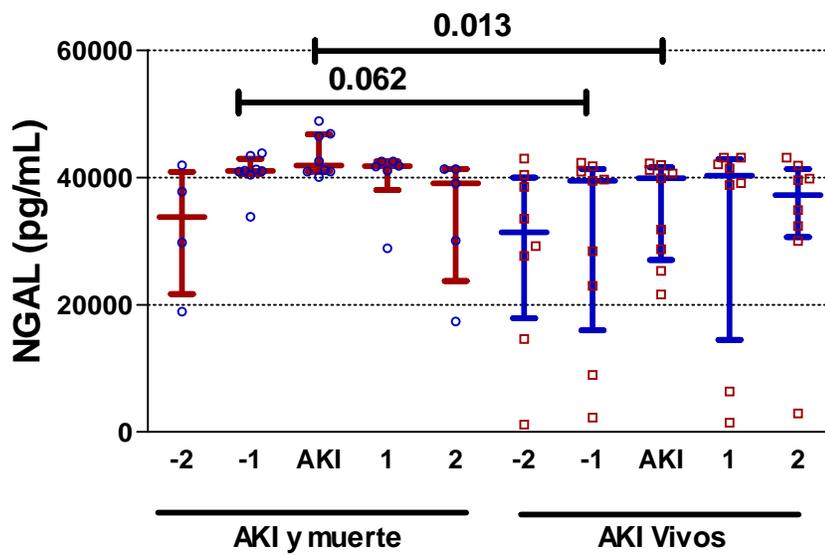


Grafica 10

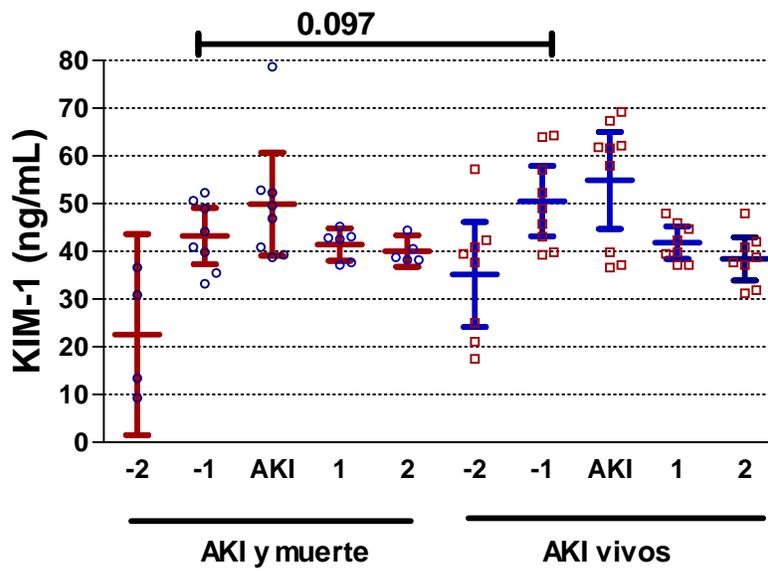


Grafica 11

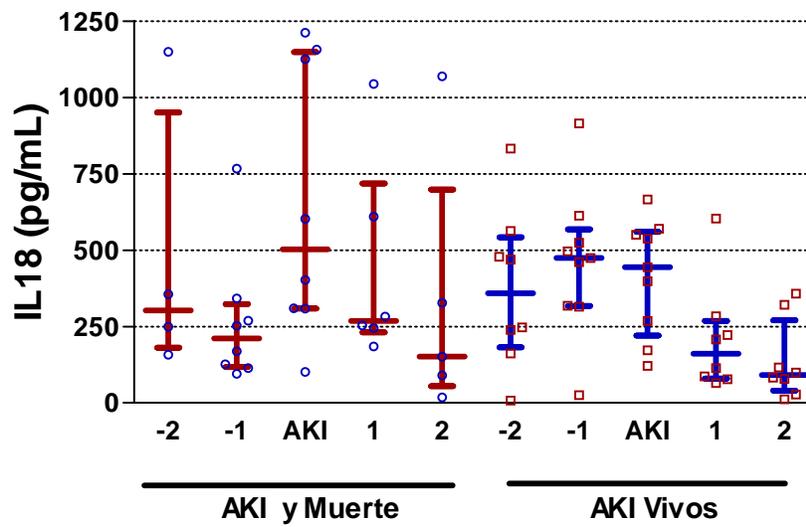
Por otra parte, en la grafica 12 se muestra el análisis que intenta evaluar si los niveles de los biomarcadores son capaces de asociarse con mortalidad intrahospitalaria, encontrando que NGAL presentó niveles más elevados de manera significativa al día del AKI y con tendencia significativa al día -1 del AKI. Lo anterior no fue mostrado en el análisis con KIM-1 e IL-18 (grafica 13 y 14).



Grafica 12



Grafica 13



Grafica 14

VII. Discusión

En este estudio, al igual que lo reportado en la mayoría de los estudios e pacientes críticos y AKI, se observó una mayor mortalidad en los pacientes que desarrollaron AKI, al compararlos con los pacientes sin AKI (47.1 % vs 35 %, respectivamente); es importante destacar que en el análisis estadístico no se observa significancia estadística, lo cual está asociado al tamaño de la muestra. Debido al tipo de pacientes evaluados en nuestra institución, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaban como causa de ingreso choque séptico (55.6 %), así como un predominio de obesidad en los pacientes que presentaron AKI, siendo este último dato concordante con lo reportado en la literatura, tomando en cuenta que los pacientes obesos requieren de parámetros de ventilación más elevados, ocasionando teóricamente mayor elevación de citoquinas con efecto nocivo a nivel renal, con la consecuente mayor riesgo de presentar AKI.

Respecto a la evaluación de la expresión de los biomarcadores urinarios estudiados, tenemos que KIM 1 e IL-18 mostraron mejor sensibilidad y especificidad, comparado con lo obtenido en el análisis de NGAL; sin embargo, los tres biomarcadores otorgan a nuestra población en estudio una sensibilidad y especificidad por arriba del 85, 48 hrs previas a que sea manifestado el AKI por medio de los criterios actualmente utilizados y basados en creatinina (AKIN). Tenemos que tener en cuenta que el aumento de creatinina es un marcador de escaso valor porque está influenciado por diversos factores extra renales, ya que se necesita un daño tisular renal avanzado para manifestarse y además en el AKI es de aparición tardía ya que se presenta la elevación después de las 48 horas de iniciada la lesión.

Nuestro estudio es el primero en evaluar la capacidad de predecir daño renal agudo en una muestra heterogénea de pacientes críticamente enfermos, lo cual representa una cohorte de pacientes a la cual nos enfrentamos diariamente en el área de la nefrología. Recordemos que existen múltiples estudios en la literatura que han asociado la presencia de AKI con el aumento en la morbimortalidad a corto, mediano y largo plazo, siendo el factor principal de impacto, la detección tardía del insulto renal, cuando el daño tisular ya está establecido.

Por último, basados en un análisis secundario con el fin de establecer si existe correlación entre los niveles de expresión de los biomarcadores estudiados y la presencia de mayor mortalidad intrahospitalaria, encontramos que NGAL presentó niveles más elevados de manera significativa el día del AKI. La anterior correlación no fue encontrada con KIM-1 e

II-18. Los anteriores resultados se suman a resultados contradictorios en diferentes estudios respecto a la capacidad de los biomarcadores urinarios para predecir mortalidad y consideramos que debido al tamaño pequeño de la muestra, este último resultado de deberá tomar con reserva en espera de un nuevo análisis al aumentar la muestra.

VIII. Conclusiones:

En una población heterogénea de pacientes críticamente enfermos, KIM-1, IL-18 y NGAL mostraron buena sensibilidad y especificidad para identificar 48 hrs antes a pacientes que posteriormente desarrollaron DRA por criterios AKIN. Observamos mayor mortalidad en pacientes con AKI, la mayoría presentaban como motivo de ingreso a UTI choque séptico y se presentó un mayor número de obesos en el grupo de pacientes con AKI.

NGAL mostró niveles de expresión más elevados al día del AKI en pacientes que fallecieron, lo cual es un dato concordante con lo reportado en la literatura.

Será necesario evaluar estos biomarcadores en una segunda muestra de pacientes críticamente enfermos, con el fin de validar la reproducibilidad de la sensibilidad y especificidad reportada en este estudio, basado en los valores de corte propuestos.

IX. Bibliografia

1. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al: Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70:1120–1126
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 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. *Critical Care* 2004; 8: R204-R12
3. Hoste EA, Kellum JA: Acute renal failure in the critically ill: Impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004; 144:1–11
4. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007, 11:R 31
5. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care* 2009; 13: 211.
6. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, et al: *Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. Crit Care Med* 2008; 36:1397-1403
7. Ostermann M, Chang R, Riyadh Icu Program Users Group: Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 2008 , 12:R144
8. Bagshaw SM, George C., Bellomo R. *A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant.* 2008 ;23: 1569-1574
9. John A. Kellum,* Ravindra L. Mehta,† Adeera Levin, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, Three-Step Modified Delphi Process. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 887-894, 2008

10. Joseph V. Bonventre. **Kidney Injury Molecule - 1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more.** *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 3265-3268.
11. Devarajan P. **NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility.** *Am J Kidney Dis.* 2008;52:395-9.
12. Patricia Villa, Manuel Jiménez, Maria-Cruz Soriano, et al. **Serum Cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients.** *Critical Care* April 2005 Vol 9 No 2
13. Chirag R. Parikh, Edward Abraham, Marek Ancukiewicz, et al. **Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit.** *J Am Soc Nephrol* 16: 3046-3052, 2005
14. Parikh, Chirag R. MD, PhD; Devarajan, Prasad MD, et al. **New biomarkers of acute kidney injury.** *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.)
15. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): **Acute Kidney Injury.** *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 203-212.
16. Devarajan P. **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease.** *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241:89-94.
17. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al: **Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F552-F563.
18. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al: **Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury.** *Kidney Int* 2002; 62:237-244

19. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231- 1238
20. Wagener G, Jan M, Kim M, et al: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105:485-491
21. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al: Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:1639-1645
22. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al: Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-414
23. Sushrut S. Waikar and Joseph V. Bonventre. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2009. 20: 672-679