

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES URINARIOS NGAL, KIM-1,
IL- 18 Y HSP-72 EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y LESIÓN RENAL
AGUDA, SEGUIMIENTO A UN AÑO.**

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

ALEJANDRO ROJAS MONTAÑO

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

CO-TUTORES

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

DR. RICARDO CORREA ROTTER

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Alfonso Gulias Herrero

Tutor de tesis

Profesor titular del curso de Medicina Interna
Subdirector de servicios médicos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval

Co-Tutor de Tesis

Médico internista y nefrólogo.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Ricardo Correa Rotter

Co-tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

	Página
I. Resumen	4
II. Antecedentes.....	6
III. Planteamiento del problema.....	14
IV. Justificación.....	14
V. Hipótesis.....	15
VI. Objetivos.....	15
VII. Metodología.....	17
VIII. Análisis estadístico.....	21
IX. Resultados.....	22
X. Discusión.....	36
XI. Conclusiones.....	39
XII. Bibliografía.....	40
XIII. Anexo.....	44

I. RESUMEN

Título: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES URINARIOS NGAL, KIM-1, IL- 18 Y HSP-72 EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y LESIÓN RENAL AGUDA, SEGUIMIENTO A UN AÑO.

Antecedentes: Los biomarcadores lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo (NGAL), molécula de lesión renal uno (KIM-1), interleucina 18 (IL-18) y proteína de choque térmico (Hsp-72) son nuevos biomarcadores de daño tubular que han sido utilizados como marcadores pronóstico en pacientes con lesión renal aguda (LRA). Sin embargo, estos marcadores no han sido estudiados en población con trasplante renal (TR) y LRA. El objetivo de este estudio fue establecer el valor pronóstico de NGAL, KIM-1, IL-18 y Hsp-72 en pacientes con TR y LRA.

Métodos: Fueron incluidos 67 pacientes con TR y diagnóstico de LRA, realizado en la consulta externa, urgencias u hospitalización. Se utilizaron los criterios de AKIN y se excluyeron a aquellos pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) basal menor a 15 mL/min/1.73m². Los biomarcadores NGAL, KIM-1, IL-18 y Hsp-72 fueron medidos con ELISA al momento del diagnóstico de LRA en una única muestra urinaria. Después de la detección de LRA, todos los pacientes completaron el seguimiento a un año. En base al comportamiento de la TFGe, se identificaron tres grupos: **grupo A** (36 casos, 54%): aquellos pacientes con LRA que regresaron a su TFGe basal después del episodio de LRA, **grupo B** (20 casos, 30%): aquellos que no regresaron a la TFGe estimada basal pero al final del seguimiento ésta fue igual o superior a 15mL/min/1.73m² y **grupo C** (11 casos, 16%): aquellos que perdieron el injerto o tuvieron una TFGe menor a 15 mL/min/1.73m² al final del seguimiento.

Resultados: La media de NGAL fue de 48 (1-291), 109 (1-271) y 241 (31-294) mcg/mL para los grupos A, B y C respectivamente. (P:0.001). Para el resto de los biomarcadores, no hubo diferencia significativa entre los valores de los grupos. El área bajo la curva cooperativa característica de receptor (ROC) fue de 0.89 (IC 95% de 0.6930 a 0.9434, P: 0.009).

Conclusión: El biomarcador NGAL puede ser útil como marcador pronóstico en pacientes con LRA y TR.

Investigadores asociados al estudio:

Jonatan Barrera Chimal. Doctorado, Instituto de Investigaciones biomédicas,
UNAM. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

Perla Edith Simancas. Médico pasante de servicio social.

Norma Bobadilla Sandoval. Investigadora titular tipo C. Instituto de
Investigaciones biomédicas, UNAM. Departamento de Nefrología y Metabolismo
Mineral.

Luis Eduardo Morales Buenrostro. Médico adscrito del Departamento de
Nefrología y Metabolismo Mineral.

II. ANTECEDENTES.

La enfermedad renal crónica (ERC) es actualmente un problema de salud pública en México, debido a su alta prevalencia y a los elevados costos de la terapia sustitutiva renal. El tratamiento más eficaz en términos de calidad de vida y supervivencia de la ERC avanzada es el trasplante renal (TR). En México, el TR está limitado principalmente por la escasez de órganos disponibles para trasplantar, una infraestructura médica nacional insuficiente y los costos económicos que se requieren para su realización¹. Sin embargo, otra de las problemáticas la constituye la supervivencia a largo plazo del injerto. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), la sobrevida global a diez años en pacientes con TR de donador vivo es de 66.1% y de donador cadavérico de 73.9%, similar a lo reportado en otras series nacionales e internacionales². La vigilancia de la función del injerto después del evento quirúrgico se ha convertido en una prioridad en la investigación nefrológica y una de las complicaciones comúnmente detectadas es la disfunción aguda del injerto renal o lesión renal aguda (LRA). Actualmente, el diagnóstico de LRA en TR se establece con uno de los tres criterios de AKIN (del inglés *Acute Kidney Injury Network*): (I) Incremento de la creatinina sérica de 0.3 mg/dl en un lapso de 48 h, (II) Incremento de la creatinina sérica 1.5 veces el valor basal, el cual se sabe o se presume ha ocurrido dentro de los 7 días previos; (III) Volumen urinario <0.5 ml/kg/hr por 6 hrs³. Estos criterios de clasificación generalmente se utilizan tanto en la práctica clínica como en estudios clínicos de investigación. Existen otras clasificaciones de la LRA en TR según la temporalidad en la que se presenta

después del trasplante: temprana, si ocurre dentro de las 12 semanas postrasplante, o tardía si fue después de este periodo.⁴

Es difícil establecer una incidencia real de LRA en pacientes con TR. En un análisis de 28,904 pacientes estadounidenses con TR, la frecuencia de LRA fue de 11% en un periodo de tres años y se encontró una incidencia de 16.3 por 100 pacientes/año (IC 95%:15.59-17.0) para pacientes con TFGe <30 mL/min/1.73m², de 7.59 (IC 95% 7.55-7.64) si la TFGe era 30-60 mL/min/1.73m² y de 4.81 (IC 95%:4.76-4.86) con una TFGe>60 mL/min/1.73m².⁵ Si se compara dicha incidencia con otras poblaciones con LRA sin TR, esta se encuentra de 20 a 45 veces más alta. Por ejemplo, en un estudio comunitario la incidencia de LRA en pacientes que no requirieron diálisis fue de 348.1 por 100,000 pacientes año.⁶ Únicamente un estudio evaluó la incidencia de LRA en población con ERC, la cual fue de 8.8 eventos por 100 pacientes año, casi la mitad de lo reportado en población con TR del estudio previamente comentado.⁷

La LRA puede tener múltiples etiologías: rechazo inmunológico, toxicidad farmacológica, recurrencia de la enfermedad que originó la nefropatía crónica, infecciones y condiciones que originan hipovolemia, entre otras. El diagnóstico y la búsqueda etiológica está fundamentada en diversos biomarcadores tradicionales, entre los cuales están: la determinación de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, la fracción urinaria excretada de sodio y la relación nitrógeno ureico-creatinina.⁸ Sin embargo, dichos biomarcadores tienen varias limitaciones, entre las cuales están:

a) Su elevación ocurre cuando la TFG ha disminuido por debajo de los 30 ml/min, es decir, cuando el daño renal está francamente establecido. Por ejemplo, un estudio mostró que la creatinina sérica no se eleva en niveles diagnósticos de LRA hasta después de 48 a 72 h de que una agresión isquémica ha ocurrido.⁹

b) Tienen pobre sensibilidad para el diagnóstico precoz de LRA. Existen varios factores que disminuyen la sensibilidad de la creatinina para detectar LRA como son la baja masa muscular, la enfermedad hepática o el consumo de algunos fármacos.

c) La correlación con el pronóstico al mediano y largo plazo es muy variable.¹⁰

Por mucho tiempo se consideró que la LRA era un síndrome completamente reversible. Sin embargo, en los últimos años, múltiples publicaciones tanto en estudios de animales como de humanos han demostrado que la LRA puede producir daño renal permanente, originando ERC.^{11,12} En un meta-análisis de 13 estudios clínicos que evaluaron el impacto de la LRA en la función renal a largo plazo, se encontró que existe un riesgo relativo de tener ERC después de una LRA leve de 2.0 (IC de 95% de 1.4 a 2.8), después de una LRA moderada de 3.3 (IC 95% de 1.7-6.2) y de una LRA severa de 28 (IC 95% de 21.1 a 37.5). Aunque no existen estudios al respecto en población trasplantada, es muy probable que el comportamiento sea similar.¹³

Por tal motivo, en años recientes se han investigado nuevos biomarcadores de LRA cuyos objetivos sean entre otros: a) realizar un diagnóstico temprano, por ejemplo, en situaciones en que las creatinina y el nitrógeno ureico no se elevan, b)

discriminar la etiología de la LRA, y c) predecir el pronóstico de la función renal después del evento agudo. Se considera como biomarcador a cualquier parámetro presente en un ser vivo que sea susceptible de medición y que pueda predecir la existencia o evolución de una enfermedad.¹⁴

Hasta la fecha, se han reportado cerca de 20 biomarcadores de daño renal, tanto para ERC como LRA. Entre los más ampliamente estudiados se encuentran la gelatinasa de neutrófilo asociada a lipocalina o NGAL (por sus siglas en inglés, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), Interleucina 18 o IL-18, molécula de lesión renal 1 o KIM-1 (*Kidney Injury Molecule*) y la molécula de choque térmico 72 o Hsp-72 (*Heat Shock Protein-72*). Existen pocos estudios clínicos publicados que aclaren la utilidad de éstos y otros biomarcadores en población sometida a trasplante. La mayoría se ha enfocado en el diagnóstico precoz de la LRA temprana del injerto.

Brevemente, comentaremos en los siguientes apartados los hallazgos más relevantes de cada uno de estos biomarcadores en población con LRA con o sin TR.

NGAL. El biomarcador NGAL es uno de los más promisorios en la actualidad. NGAL es una molécula de 22 kDa producida en los túbulos renales en respuesta a la lesión renal estructural y secretada a la orina. Actúa como un factor de crecimiento del epitelio mediante mecanismos de transportación de hierro hacia las células. En estudios previos, NGAL fue efectivo en el diagnóstico temprano de LRA en diversos escenarios clínicos, incluyendo LRA perioperatoria, inducida por

medios de contraste, asociada a sepsis y en el periodo inmediato al trasplante renal. También se ha reportado su utilidad para discriminar en el departamento de urgencias la etiología de la LRA en población sin TR, con elevaciones más importantes en los casos de lesión renal intrínseca.^{15, 16} Otros estudios sugieren que la elevación franca de NGAL es un factor de mal pronóstico en la evolución de una LRA.¹⁷

Varios investigadores opinaban que NGAL se encontraría elevada en la población con TR, debido a que comúnmente se observa infiltrado inflamatorio tubular en injertos sin alteración funcional. En el 2009, un estudio demostró que los injertos con evolución normal presentaban niveles bajos de NGAL, de la misma forma que los niveles de cistatina C y creatinina.¹⁸ En el 2010, se reportó la sensibilidad de NGAL para predecir función retardada del injerto (FRI), en las primeras 6 hrs postrasplante fue de 97%, con especificidad de 26%, valor predictivo positivo de 43% y valor predictivo negativo de 93%. El análisis de la curva de receptor operativo sugirió que la habilidad de NGAL para predecir FRI fue moderada (0.72).¹⁹

KIM-1. La molécula de lesión renal 1 es una proteína transmembrana altamente expresada en células del túbulo proximal después de una agresión isquémica o nefrotóxica y es detectada en la orina.²⁰ Actualmente existen estudios que informan su elevación ante distintos escenarios clínicos de LRA, por ejemplo, un estudio de KIM-1 urinaria distinguió lesión renal aguda isquémica de prerenal y enfermedad renal crónica.²¹ En el 2007 Han y colaboradores reportaron por primera vez la utilidad clínica potencial de KIM-1 como un predictor de lesión renal

aguda en una cohorte de 103 pacientes sometidos a cirugía cardiopulmonar con bomba de circulación extracorporea, donde el 31 % desarrollo LRA y todos ellos presentaron elevación promedio del 40 % en los niveles basales de KIM-1 a las 2 h de la cirugía y elevación del 100 % a las 24 h.²² En los últimos años algunos estudios han descrito el valor pronóstico de KIM-1 para predecir requerimientos dialíticos y muerte, el más sobresaliente es el estudio de Liangos y colaboradores cuyo resultado informó que niveles urinarios de KIM-1 poseen un área bajo la curva de 0.61 para predecir uso de terapia dialítica y muerte en AKI y cuando KIM-1 se agregó como parámetro a la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), el área bajo la curva alcanzó una cifra de 0.80.²³ Dos ventajas importantes de KIM-1 son: su especificidad para lesión isquémica o nefrotóxica y que la enfermedad renal crónica o las infecciones de vías urinarias no suelen afectar sus niveles. Su limitación como un biomarcador temprano estriba en que su elevación ocurre 12-24 h después del insulto renal, sin embargo, en conjunto con otros biomarcadores tales como NGAL o IL-18, podría tener gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz.

IL-18. La interleucina 18 es una citocina proinflamatoria producida por el túbulo proximal después de un insulto renal y secretada a la orina. En un estudio transversal, niveles elevados de IL-18 estuvieron presentes en pacientes con lesión renal intrínseca establecida pero no en individuos con infección de vías urinarias sin AKI, enfermedad renal crónica o lesión renal prerrenal. Los niveles urinarios de IL-18 mostraron sensibilidad y especificidad de 90 % con un área bajo la curva de 0.95 para el diagnóstico de AKI.²⁴ Por otro lado un estudio de

pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto en el 2005 reportó la utilidad de IL-18 como biomarcador pronóstico de la aparición de LRA; niveles urinarios de 100 pg/mg predijeron el desarrollo de AKI 24 hrs antes de la elevación de la creatinina con un índice de probabilidad de 6.5 y un área bajo la curva de 0.73.²⁵ Como en los casos anteriores, la aplicación de este biomarcador en población trasplantada es escaso. En el 2006 un estudio informó que los pacientes con función renal retardada del injerto tuvieron niveles urinarios de IL-18 más elevados el primer día postransplante respecto a los que tuvieron función normal.²⁶ Así, IL-18 tiene un potencial importante para convertirse en un marcador generalizado para diagnóstico temprano, diagnóstico diferencial y estratificación de riesgo de lesión renal aguda. A pesar de las investigaciones realizadas, aún no existen datos suficientes para dirigir la utilidad de IL-18 en pacientes con trasplante renal y LRA. Tampoco se conoce su valor pronóstico en este caso específico.

Hsp-72. Otros biomarcadores de importancia clínica son las moléculas de choque térmico, compuestos proteícos que intervienen en los procesos de reparación celular. La Hsp-72 se ha convertido en el prototipo del grupo. Esta proteína pertenece a la subfamilia de HSP 70s donde se encuentran la Hsp-70, Hsp-72, Hsp-75 y GrP-78.²⁷ Varios estudios han demostrado que Hsp-72 es sobreexpresada después del daño tubular isquémico o tóxico, un estudio publicado en el 2011 por investigadores del INNSZ, reportó que Hsp-72 presentó una elevación precoz comparada con la creatinina sérica en casos de LRA.²⁸

En conclusión, no existen estudios que evalúen la utilidad pronóstica de los biomarcadores en población con TR y LRA, los aspectos más estudiados giran en torno de la estratificación de riesgo, diagnóstico precoz y diagnóstico diferencial de la LRA tanto en población no trasplantada como con TR.

El presente trabajo tiene como propósito evaluar cual es el valor pronóstico de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM- I, IL-18 y Hsp-72 en los pacientes con TR y LRA.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál será la capacidad de predicción pronóstica de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72 en pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda en relación a mortalidad, pérdida del injerto, recurrencia de eventos de lesión renal aguda y estancia hospitalaria?

IV. JUSTIFICACIÓN

La pérdida del injerto renal es un evento catastrófico para el paciente; el sistema nacional de salud debe tener entre sus prioridades la prevención y tratamiento oportuno de los episodios de LRA con TR. Se deben buscar herramientas paraclínicas que permitan identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto ante un evento de LRA, para establecer un manejo específico y evitar la progresión del daño, pérdida del órgano o muerte del paciente. Existen nuevos biomarcadores confiables y obtenidos de fluidos de fácil obtención que podrían ser útiles durante el episodio de LRA en pacientes con TR. El presente estudio tiene como fin valorar la utilidad pronóstica de algunos de los biomarcadores urinarios más utilizados en el diagnóstico temprano de daño renal como son NGAL, KIM-1, IL-18 y HSP 72, con la intención de predecir con mayor certeza el destino de la LRA con respecto a la supervivencia del injerto así como ayudar en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en pacientes con peor pronóstico. Los resultados obtenidos pueden influir en decisiones

terapéuticas o de vigilancia después del evento de LRA y también permitirán al médico informar al paciente sobre la evolución más probable, preparándolo para diversos escenarios clínicos, el regreso a una terapia sustitutiva de manera oportuna o al riesgo de recurrencia de eventos subsecuentes de LRA o de la pérdida de la función del injerto.

V. HIPÓTESIS

El nivel de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72 medidos durante un episodio de lesión renal aguda se encontrarán más elevados en el grupo de pacientes con pérdida de la función del injerto al año, comparados con aquellos que recuperaron la función renal previa al episodio.

VI. OBJETIVOS

VI. 1 General

Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir la evolución de los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda durante el seguimiento a un año.

VI. 2 Específicos

- Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir mortalidad en los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda.
- Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir la pérdida del injerto en los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda a las dos semanas, uno, tres, seis y doce meses después del evento del lesión renal aguda .
- Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir disminución permanente de la función del injerto en los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda.
- Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda.
- Evaluar la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL, KIM-1, IL- 18 y HSP-72, para predecir la recurrencia de eventos de lesión renal aguda en los pacientes con trasplante renal y lesión renal aguda.

VII. METODOLOGÍA.

A) Diseño

Estudio de marcador pronóstico, cohorte observacional con seguimiento a un año.

B) Población

Participaron 71 pacientes adultos con seguimiento regular en el INNSZ con trasplante renal y por lo menos un episodio de lesión renal aguda definida por los criterios de AKIN: elevación de 0.3 mg/dL de creatinina sérica respecto a la basal o del 50% de la cifra de creatinina basal, por un periodo menor de tres meses.

C) Lugar de realización

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

D) Periodo de realización del estudio

Marzo del 2010 a Junio del 2012.

E) Criterios de inclusión

1. Ser trasplantado renal atendido en el INNSZ y tener una edad igual o mayor a 18 años.
2. Tener una elevación de creatinina sérica mayor de 0.3 mg/dL respecto a la creatinina basal del seguimiento y/o proteinuria de 0.3 g/día y/o sedimento urinario anormal y/o una disminución del gasto urinario menor a 0.5 mL/kg/hr durante un periodo de 6 horas.

3. Tener evidencia, en base a los registros del seguimiento, que los criterios diagnósticos ocurrieron dentro de un periodo menor a tres meses en el caso de que la creatinina sérica, proteinuria o el sedimento urinario anormal.

F) Criterios de exclusión

Rechazar su inclusión al estudio.

Anuria o incapacidad para la toma de la muestra de orina.

Tener una tasa de filtrado glomerular estimada menor a 15 mL/min/1.73m² previo al evento de LRA.

G) Criterios de eliminación.

Pérdida en el seguimiento a un año a partir del episodio de lesión renal aguda.

I) Tamaño de la muestra

Fue una muestra por conveniencia, ya que no existían estudios previos para hacer un cálculo basado en cifras conocidas.

H) Variables

Variables independientes: Tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula MDRD (de sus siglas en inglés, *Modification of Diet in Renal Disease*) a las 2 semanas y a los 3, 6 y 12 meses, pérdida del injerto e inicio de terapia sustitutiva de la función renal.

Variables dependientes: Niveles urinarios de NGAL, KIM-1, HSP-72 e IL-18 el día del diagnóstico de lesión renal aguda.

Variables secundarias a medir: Características demográficas, tipo de donador (vivo o fallecido), haplotipos compartidos, causa de la disfunción del injerto, comorbilidades subyacentes, medicamentos, creatinina sérica al momento del

diagnóstico, días de estancia hospitalaria, recurrencia de episodios de lesión renal aguda después del episodio.

Frecuencia de las mediciones: las muestras urinarias para la medición de los biomarcadores fueron recolectadas en una sola ocasión el mismo día en que se realizó el diagnóstico de lesión renal aguda, concomitantemente a la toma de estudios de laboratorio para el abordaje diagnóstico en el servicio de urgencias. El seguimiento y recolección de variables clínicas de cada caso fue realizada a partir del registro de los expedientes, retrolectivamente.

I) Procedimientos

Medición por ELISA de *NGAL*, *Kim-1*, *IL-18* y *HSP-72*. Los biomarcadores urinarios NGAL, Kim-1 e IL-18 fueron analizados utilizando dispositivos comerciales de los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA): human NGAL ELISA kit (BioPorto Diagnostics, KIT036), human kidney injury molecule 1 (Kim-1) ELISA kit (Uscn Life Science Inc., 90785), human Interleukin-18 (IL-18) ELISA Kit (Invitrogen, KHC0181) y Hsp-72 ELISA (Assay Designs ADI-EKS-715, MI, USA). Brevemente, las muestras y controles estándar fueron agregados a pocillos recubiertos por anticuerpos monoclonales murinos. El biomarcador es capturado por el anticuerpo y después detectado al agregar otro anticuerpo policlonal de detección ligado a un conjugado de peroxidasa equino; después las muestras son sometidas a la lectura de un lector óptico a 450nm. Dicha medición se compara con la lectura de cada biomarcador. Todos los procedimientos de medición fueron realizados de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Los biomarcadores

fueron medidos por personal cegado respecto a la información clínica de los pacientes. La variabilidad de los ensayos para todos los marcadores fue menor al 10%. Todas las mediciones se efectuaron en el laboratorio del departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto por una misma persona con amplia experiencia en el manejo de estos reactivos.

J) Aspectos éticos

La investigación corresponde a una investigación con **riesgo mínimo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos). El estudio fue aprobado por el comité de investigación en humanos, del INNSZ.

K) Financiamiento

Los recursos económicos para la realización de este estudio fueron provistos por el departamento de nefrología y metabolismo mineral.

VIII. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables continuas fueron analizadas por medio de la prueba Z de Kolmogorov Smirnov para conocer su tipo de distribución. Aquellas con distribución normal se reportaron como medias y desviación estándar, mientras que las variables con distribución anormal y las de tiempo se expresaron en mediana con valores mínimo y máximo. Para comparación de las variables continuas de distribución normal entre 2 grupos usamos T de Student y para 3 o más grupos, utilizamos ANOVA de 1 vía. Para comparar proporciones utilizamos χ^2 . Para comparar las variables continuas con distribución anormal entre 2 grupos utilizamos U de Mann-Whitney y en caso de 3 o más grupos, usamos H de Kruskal-Wallis. Para correlación se utilizó la prueba de Pearson o la de Spearman según la distribución de las variables.

Se realizó un análisis con curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para comparar la predicción de la pérdida del injerto en comparación con el resto del grupo.

Se consideró que existen diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p es ≤ 0.05 .

IX. RESULTADOS

Se invitó a participar a todos los pacientes con diagnóstico de disfunción del injerto que acudieron a urgencias o a la consulta externa del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral y/o del Departamento de Trasplantes durante el periodo comprendido entre el 26 de abril del 2010 al 1 de Junio del 2011.

Durante ese periodo, se detectaron 89 casos con aumento de creatinina sérica que fueron detectados por visita a urgencias del INNSZ por motivos médicos como diarrea, fiebre o síntomas de vías respiratorias (75 casos, 69%) o que se encontraban asintomáticos y se detectó la disfunción del injerto durante la consulta de control (34 casos, 31%). Únicamente fueron incluidos al estudio 71 casos (80%) con disfunción aguda del injerto en el INNSZ por cumplir los criterios de inclusión, de los cuales solamente 67 casos completaron el seguimiento de un año después del episodio de lesión renal aguda. Los casos que no fueron incluidos al estudio fueron debido a una referencia a otro centro (3 casos), por pérdida de las muestras urinarias para el análisis (8 casos) o su negativa para participar en el estudio (8 casos). Se eliminaron del análisis 4 casos por la pérdida del seguimiento después de la detección del episodio de lesión renal aguda.

De acuerdo con el desenlace en la función renal observada durante el año de seguimiento, la población fue dividida en los siguientes grupos:

* Grupo A (n=36): Pacientes que después del evento de LRA permanecieron en el mismo estadio de la clasificación de ERC al final del año de seguimiento (ver anexo A)

* Grupo B (n=20): Pacientes que después del evento de LRA mostraron una disminución en el estadio de la clasificación de ERC pero sin llegar al estadio V.

* Grupo C (n=11): pacientes que después del evento de LRA concluyeron el seguimiento al año en estadio V de la clasificación.

En la tabla 1 se resumen las características basales de la población estudiada.

Tabla 1. Características basales.

Características	Grupo A**	Grupo B	Grupo C	P
basales n= 67	n=36 (54%)	n=20 (30%)	n=11 (16%)	
Edad *	43 (18-60)	41 (20-55)	34 (22-63)	NS
Hombres (% del grupo)	18 (50%)	8 (40%)	4 (36%)	NS
IMC	24 (16-32)	24 (15-34)	24 (20-32)	NS
Diabetes Mellitus (% del grupo)	8 (22%)	3 (15%)	1 (14%)	NS
Causa de la LRA				
Prerrenal	12 (33%)	8 (40%)	0	
Rechazo inmunológico	9 (25%)	6 (30%)	5 (71%)	P:0.001
Otros	16 (44%)	6 (30%)	6 (29%)	P:NS
Donador vivo	33 (92%)	18 (90%)	10 (91%)	NS
HLA compartido (en donante vivo)				
0	20 (61%)	12 (60%)	5 (25%)	
1-3	12	5	4	
4-6	1	1	1	
Tiempo de TR años*	2 (0.2-12)	2 (0.3-8)	5 (1-17)	P:0.019

Creatinina sérica basal en mg/dL.*	1.5 (0.8-3.0)	1.1 (0.7-1.8)	1.7 (0.9-3.8)	P:0.001
---	---------------	---------------	---------------	---------

TFG estimada en mL/min/1.73m².* +	48.8 (20-104)	71.4 (31-130)	43 (18-75)	P. 0.001
---	---------------	---------------	------------	----------

Estadio de ERC

1	1	1	0	
2	1	13 (65%)	2 (29%)	
3	33 (92%)	6 (30%)	5 (61%)	P: 0.001
4	1	0	4	

Creatininal	2.0 (0.8-4.3)	1.7 (1.2-3.6)	5 (2.1-9.4)	P:>0.001
--------------------	---------------	---------------	-------------	----------

momento de la LRA

Grado de LRA

según AKIN

1	33 (92%)	17 (85%)	4 (36%)	
2	2 (6%)	3 (14%)	0	
3	1 (2%)	1 (1%)	7 (61%)	P:<0.05

Fracción excretada de sodio	0.73 (0.29 -2.85)	0.95 (0.35-1.8)	1.01 (0.29-6.46)	NS
------------------------------------	-------------------	-----------------	------------------	----

de sodio

Infección al momento de la LRA	16 (48%)	9 (45%)	3 (43%)	NS
---------------------------------------	----------	---------	---------	----

momento de la LRA

* Se presentan mediana y valores mínimos-máximos entre paréntesis. **Grupo A: Permaneció en el mismo estadio de ERC inicial al final del seguimiento; grupo B: mostró disminución en el estadio de su ERC al final del seguimiento, sin llegar a estadio VT; grupo C: Al final del seguimiento concluyó en estadio VT. + La TFG fue estimada por MDRD. LRA: Lesión renal aguda.

En dicha tabla, se aprecia que no existen diferencias entre los grupos en características tales como la edad, sexo, haplotipos compartidos o procedencia del donante. En general, la edad mediana de la población estudiada fue de 40 años y 55% de los casos eran mujeres, similar a la distribución en cada grupo. Sin embargo, el grupo C, fue diferente respecto a varios factores: el rechazo inmunológico fue la principal causa de LRA (7 casos, 71% de los casos del grupo C), el tiempo de trasplante fue mayor con una diferencia de medianas de casi 3 años y el grado de severidad de la LRA fue notablemente mayor. De los cuatro casos restante, la causa de la pérdida del injerto fue obstrucción por estenosis ureteral (2 casos) y fibrosis intersticial y atrofia intersticial en los dos restantes. En 47 casos (70%) se contó con biopsia renal indicada por el médico tratante y solamente en 13 casos se observó fibrosis intersticial mayor al 25% (8 casos del grupo C y 5 casos del grupo B).

El grupo B, aquellos que tuvieron daño permanente después de la LRA sin llegar al estadio V, tuvo una TFGe notablemente mayor respecto al grupo A y C (71 versus 48 y 43 mL/min/1.73m², respectivamente).

Todos los casos contaron con fracción excretada de sodio en muestra urinaria la cual no fue diferente significativamente entre los grupos.

IX. A. SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL AÑO POSTERIOR A LA LRA.

En la tabla 2 y figura 1 se muestran el comportamiento de la TFG a las 2 semanas y a los 3, 6 y 12 meses después del evento de LRA respecto a cada grupo. Aunque no existe una fórmula validada para la TFGe en población con trasplante renal e igualmente, no se recomienda el uso de fórmulas basadas en CrS durante el episodio de LRA, para fines de la presentación de resultados y comparaciones, se utilizó la fórmula MDRD de 4 elementos.

Como ya se mencionó, los tres grupos tienen diferencias estadísticamente significativas en la TFGe previa al episodio de LRA, especialmente el grupo B, cuya función en la TFGe ubicó a la mayoría de los pacientes con una TFGe superior a los 60 mL/min/1.73m². Después del episodio de LRA, se encontró que a las dos semanas, la mayoría de los pacientes del grupo C permanecieron con una TFG menor a 20 mL/min/1.73m² y durante los siguientes meses la tendencia fue una disminución gradual de la tasa de función renal.

Al final del seguimiento, el total de los pacientes del grupo C habían perdido el injerto y se encontraban en un programa sustitutivo de la función renal. Solamente en un caso de los pacientes del grupo C, se presentaron varios episodios de LRA, atribuibles a rechazo y toxicidad por inhibidores de calcineurina.

Ninguno de los casos con pérdida del injerto pudo recuperar la TFGe previa al episodio de LRA. Menos de la mitad de los pacientes de cada grupo tenían recolecciones de proteinuria de 24 horas; notablemente todos los pacientes del

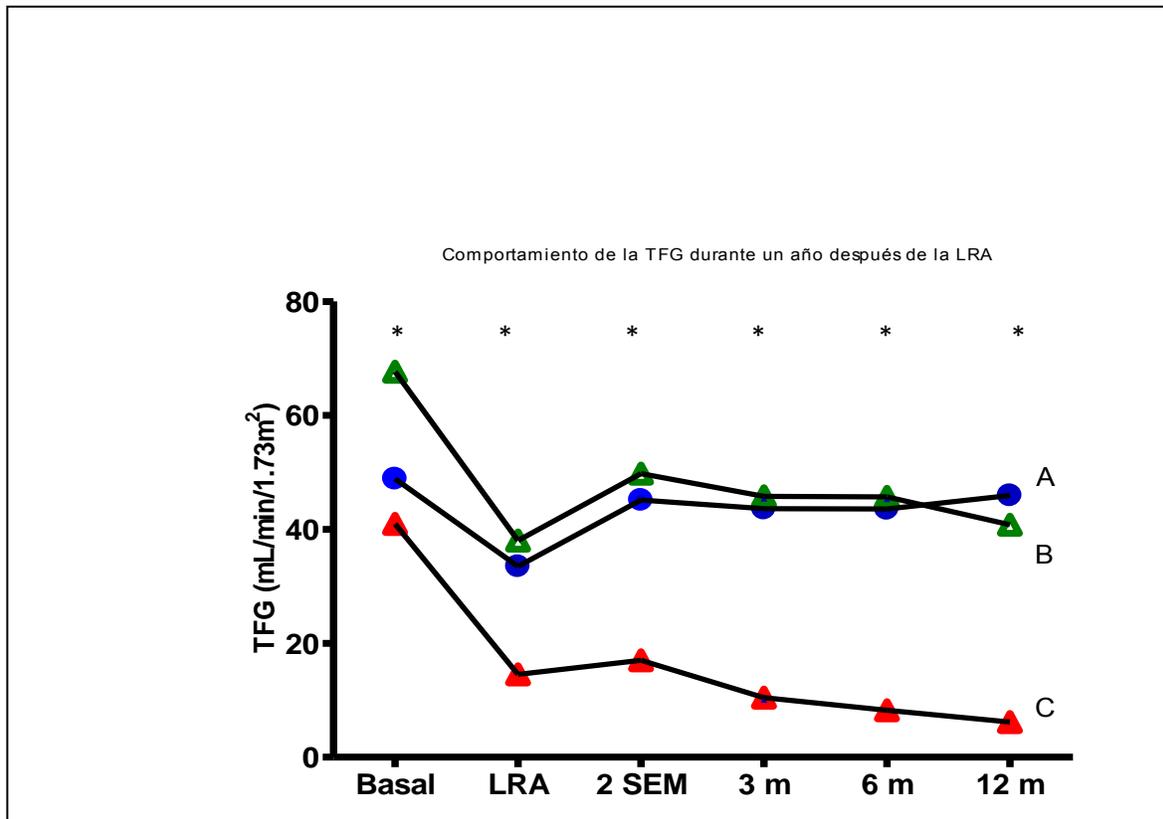
grupo A y B que tenían exámenes de orina en muestra aislada presentaron proteinuria, la mediana fue de 23 mg/dL (3-1533). No se contó con mediciones de creatininuria en dichos exámenes para realizar el cálculo de un índice proteinuria/creatinuria.

TABLA 2.

Grupo*	Basal	Episodio de LRA	2 semanas	3 meses	6 meses	1 año
A CrS	1.5 (0.8-3.0)	2.0 (0.8-4.3)	1.6 (0.7-9.7)	1.6 (0.9-4.9)	1.5 (1.1-2.5)	1.5 (0.9-2.4)
TFGe	49 (20-104)	33 (12-77)	41 (7-96)	43 (13-78)	42 (20-67)	44 (26-81)
B CrS	1.1 (0.7-1.8)	1.7 (1.2-3.6)	1.3 (0.9-3.2)	1.5 (0.8-2.5)	1.5(0.9-2.8)	1.5 (1-3.2)
TFGe	71 (31-130)	38 (19-70)	48 (21-85)	45 (22-80)	42.8 (26-77)	42 (16-77)
C CrS	1.7 (0.9-3.8)	5 (2.1-9.4)	3.3 (2.3-10)	6.4 (2.5-15.2)	8.6 (3.1-17.8)	9.3 (4.3-18)
TFGe	43 (14-75)	12 (5-38)	16 (4-36)	7 (3-32)	6 (2.2-18)	5 (2-12)

* CrS= creatinina sérica medida en mg/dL. TFGe=tasa de filtrado glomerular estimada, expresada en mL/min/1.73m² y calculada por MDRD.

FIGURA 1.



* Indica significancia estadística en la comparación entre el grupo C versus el grupo A o B en el análisis posthoc. La fórmula utilizada para la TFGe fue MDRD de 4 elementos.

IX. B. BIOMARCADORES URINARIOS MEDIDOS AL MOMENTO DE LA LRA Y PRONÓSTICO.

En la tabla 3 y en la figura se resumen los niveles de biomarcadores. De los cuatro biomarcadores medidos al momento de la LRA, NGAL urinaria mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis de grupos.

La mediana de NGAL para el grupo A fue de 48 ng/mL (1-291), para el grupo B de 109 ng/mL (1-271) y para el grupo C de 241 ng/mL (31-294). Dicho comportamiento no se modificó cuando se realizó el mismo análisis ajustando el nivel del biomarcador para la creatinina urinaria de la muestra. Los valores de los biomarcadores restantes, KIM-1, IL18 y Hsp-72, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados.

En la figura 3 se muestra una curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) que muestra un área bajo la curva de 0.8182, con un intervalo de confianza del 95% de 0.6930 a 0.9434 y un valor de P de 0.009, por ejemplo, un valor de NGAL menor de 66 ng/mL tuvo una probabilidad de momios (Likelihood ratio) de 6.29 y una especificidad del 90.91% (IC de 95% de 58.7-99.7%) para predecir que el episodio de LRA no culminara con la pérdida del injerto.

TABLA 3. NIVELES DE BIOMARCADORES POR GRUPO.

	A	B	C	P*
NGAL (ng/mL)	48 (1-291)	109 (1-271)	241 (31-294)	0.001
KIM-1 (pg/mL)	44 (0.5-490)	69 (1.2-832)	158 (5-689)	0.24
IL-18 (pg/mL)	18 (0.3-1403)	52 (2.0-454)	102 (8-939)	0.67
HSP-72 (pg/mL)	0.1 (0.0-5.3)	0.1 (0.0-2.39)	0.2(0.0-5.2)	0.80

* Todas las distribuciones fueron no paramétricas, por lo que se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

Figura 2. Biomarcadores y pronóstico por grupo.

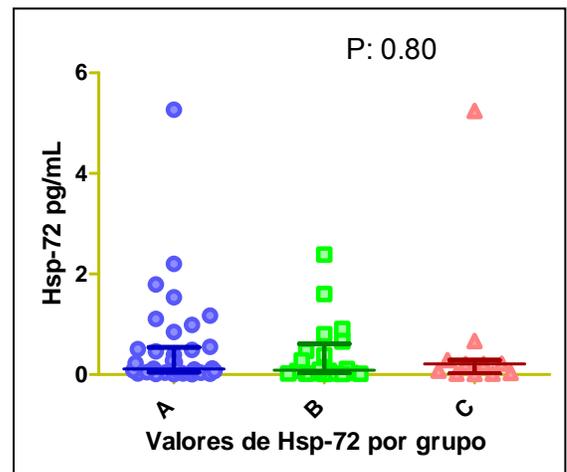
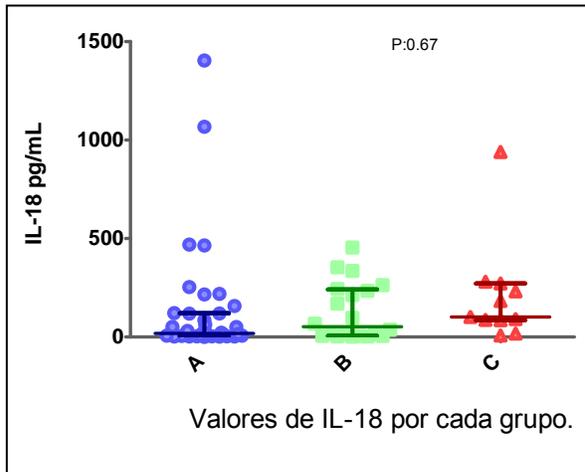
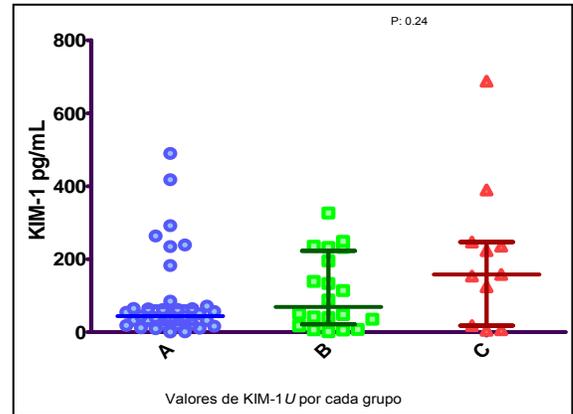
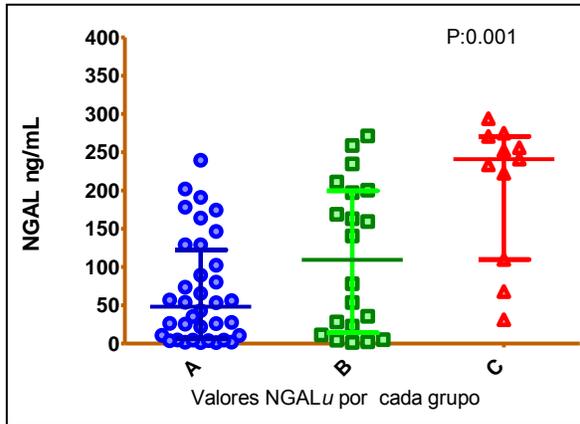
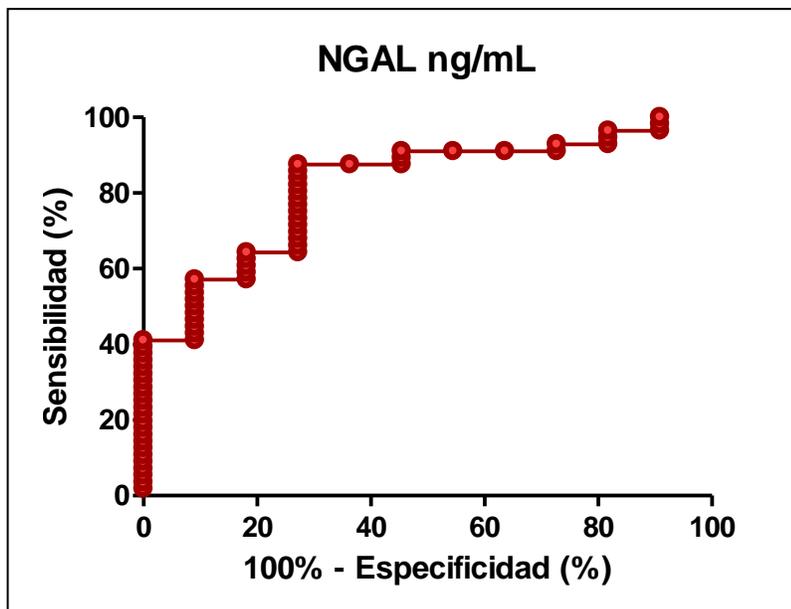


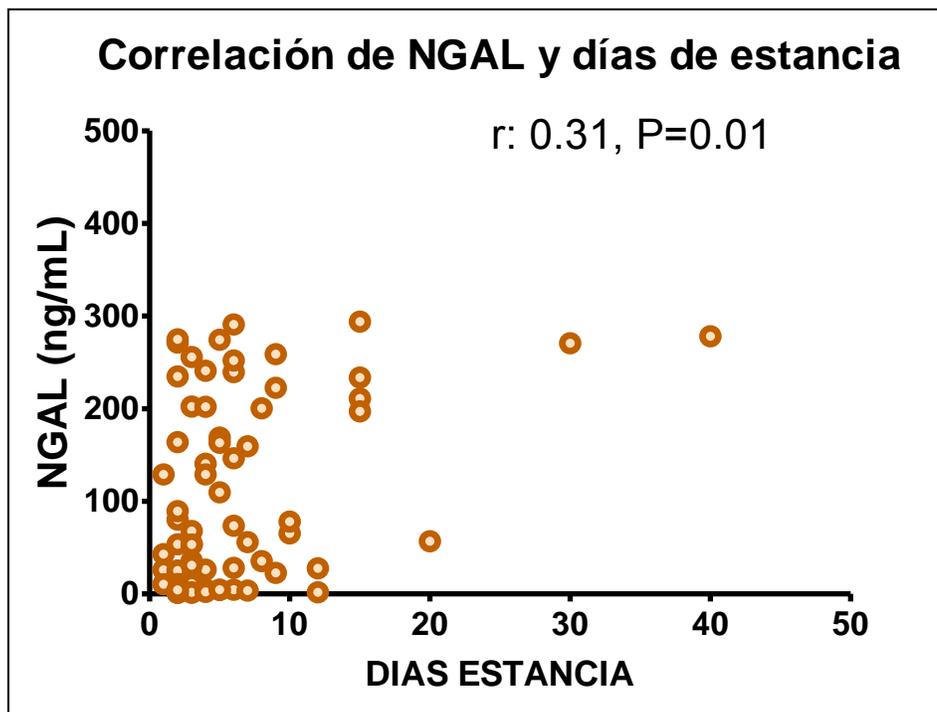
Figura 3. Curva ROC para de NGAL para predecir pérdida del injerto.



IX. C. BIOMARCADORES URINARIOS MEDIDOS AL MOMENTO DE LA LRA Y CORRELACIÓN CON LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

La estancia hospitalaria a raíz del episodio de LRA fue de 4 días (1 a 7 días, intervalo intercuartil). Se correlacionó los niveles de biomarcadores con los días de estancia hospitalaria. Únicamente NGAL mostró una correlación regular con los días de estancia hospitalaria (Coeficiente de correlación de Pearson de 0.31, con una P de 0.01). El resto de los biomarcadores no mostraron correlaciones con los tiempos de estancia hospitalaria.

Figura 4. Correlación de los valores de NGAL y días de estancia hospitalaria.



X. DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primer estudio que evalúa la utilidad de la medición de los biomarcadores durante un episodio de LRA en TR para el pronóstico durante un año. Los resultados presentados demuestran información novedosa a la literatura de trasplante y de falla renal aguda en varios temas. Primero, en esta cohorte de pacientes con una única medición de un biomarcador durante el episodio de LRA, el biomarcador NGAL fue capaz de estratificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo al corto, mediano y largo plazo. Segundo, a diferencia de algunos reportes de biomarcadores medidos durante el episodio de LRA en población con ERC,²⁹ en esta cohorte de pacientes trasplantados los biomarcadores KIM-1, IL18 y HSP72 no tuvieron utilidad para predecir el desenlace del injerto. Tercero, el biomarcador urinario NGAL tiene un comportamiento similar al reportado en otras poblaciones con respecto al pronóstico de la función renal durante los primeros meses después del episodio de LRA. Una elevación sostenida y progresiva de NGAL, se relaciona con deterioro más grave de la función del injerto, mayores días de estancia hospitalaria y pérdida del injerto al corto y mediano plazo. Este estudio se suma a la literatura existente en otras poblaciones donde se demuestra que además de la utilidad de este biomarcador para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda, NGAL tiene capacidad para predecir el desenlace del episodio de LRA en términos del daño irreversible a la función renal. Aquellas teorías de que los biomarcadores tubulares se encontrarían elevados de manera persistente en la población con TR pareciera poco sustentada en el comportamiento de los casos. Cuarto, la gran mayoría de los pacientes con TR y LRA sufrieron de un

daño irreversible en la función del injerto valorado por TFGe, en especial aquel grupo que tenía una TFGe entre 60 a 90 mL/min/1.73m², a pesar de que la causa del daño fuera un LRA de tipo prerrenal, que en general se considera una causa reversible y hasta cierto punto benigna de LRA. Es cada vez más la evidencia del efecto de las LRA en la función renal a largo plazo y este estudio muestra que dicho efecto está magnificado en la población con TR. Esto concuerda con el hecho de que la fracción excretada de sodio, un parámetro de LRA prerrenal, no fuese diferente en ambos grupos.

¿Cuál fue la causa de que los biomarcadores KIM-1, HSP-72 e IL-18 no fuesen diferentes entre los grupos? Es muy probable que los patrones temporales de elevación en LRA sean diferentes para cada grupo de biomarcadores. La mayor parte de la literatura que describe el comportamiento temporal de los biomarcadores proviene de cirugía cardíaca.³⁰ La mayoría de las mediciones han establecido que KIM-1 e IL-18 tienen una elevación más tardía respecto a NGAL después del cortocircuito cardiopulmonar durante la cirugía cardíaca, pero su descenso es más pronunciado que respecto a NGAL.

El estudio presentado tiene varias limitaciones. Aunque el sistema de vigilancia del paciente trasplantado en el INNSZ permitió una selección cuidadosa de los casos respecto a una disfunción renal reciente (no más de 2 semanas), es imposible tener certeza del momento exacto en el cual se presentó la disfunción así como del tiempo que los pacientes tuvieron la LRA antes de que se realizara la medición del biomarcador. Sin embargo, esta situación no es exclusiva de este estudio, y es uno de los problemas frecuentemente encontrado en la literatura de pacientes con

LRA no hospitalizados. La medición de los biomarcadores se pone a prueba tal y como ocurriría en el contexto clínico real.

Otra de las limitaciones del estudio es el uso de la TFGe como variable desenlace, en vez de contar con un surrogado más útil como pudieran ser las biopsias de control después del episodio de LRA, sobre todo en la población que tenía una TFG mayor a $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ previo al evento y no regresaron a dicha cifra después del episodio.

También debemos aclarar que aunque la mayoría de los episodios de LRA fueron únicos, no conocemos el comportamiento del biomarcador durante los diversos periodos del seguimiento, lo cual hubiera sido muy útil para reconocer su comportamiento. Es reconocido que el uso de la creatinina para realizar el diagnóstico de LRA puede ser superado ampliamente por estos biomarcadores, clasificando a varios pacientes como pacientes con un deterioro agudo cuando en realidad se pudiera tratar más bien de una población con un daño tubular sostenido progresivo y no de un deterioro agudo de la función renal.

Si bien el resultado refuerza la idea de la existencia de un biomarcador (NGAL) con cierta utilidad en el contexto clínico real, la evidencia resalta que los nuevos biomarcadores muestran ventajas limítrofes con aquellos utilizados tradicionalmente, como es la creatinina. Al revisar las tablas del grado de disfunción, resulta evidente que el grupo que perdió el injerto tuvo una elevación más acentuada en la cifra de creatinina sérica estadísticamente significativa, y en

dicho contexto la medición de un biomarcador como NGAL agregaría pocas ventajas.

XI. CONCLUSIONES

El biomarcador urinario NGAL tiene el potencial de estratificar a los pacientes en el riesgo de un mayor daño renal al corto y mediano plazo, en términos del deterioro de la función renal estimada por tasa de filtrado glomerular así como en la pérdida del injerto. En este contexto, la medición de NGAL, también correlacionó de manera significativa y positiva con los días de estancia hospitalaria y su capacidad de predicción en un contexto clínico real es aparentemente buena.

En la cohorte estudiada, la medición única de los biomarcadores KIM-1, IL18 y Hsp-72 no mostraron diferencias entre los grupos con diferentes desenlaces en la función del injerto.

Consideramos que además de la medición de la creatinina sérica al momento de la disfunción, se debiera considerar en pruebas urinarias de rápida y fácil medición, la determinación de NGAL como otro marcador clínico de utilidad pronóstica. Consideramos también que se deben hacer mayores estudios de proteómica para determinar nuevos biomarcadores con un mejor rendimiento pronóstico.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
2. Marino-Vazquez LL, Sánchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro. Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México. *Rev. Inv. Clin.* 2011; 63 (Supl.1): 6-13.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2):112-133.
4. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM. Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int.* 2008; 73: 877-886.
5. Mehtotra A, Rose C, Pannu N. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59 (4):558-565.
6. Hsu C, McCulloch C, Fan D, Community-base incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007; 72:208-212.
7. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:2203-2209.

8. Parikh CR, Garg AX. Testing New Biomarkers for Acute Kidney Injury: Association, Prediction, and Intervention. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 987-996.
9. Herget-Rosenthal S. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephro*, 2000. 20:97–102.
10. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Med*, 2007; 33: 1866-1878.
11. Basile DP. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing to progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004; 1-7.
12. Basile DP, Donohoe D, Roethe K. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Renal Physiol*, 2001; 281:F887-F899.
13. Prunoto M, Formentini I. From acute injury to chronic disease: pathophysiological hypothesis of an epithelial/mesenchymal crosstalk alteration in CKD. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 4:283-283.
14. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008; 245: 182-193.
15. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*, 2004; 24: 307-315.

16. Wagener G, Jan M, Kim M. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491.
17. Singer E, Elger A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int*, 2011; 80: 405–414.
18. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant*, 2009; 23: 681-686.
19. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 189-197.
20. Han WK, Bailly V, Abichandani R. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*, 2002; 62:237–244.
21. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al: Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Renal Physiol* 2004; 286: 552–563.
22. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 21: 112-136.
23. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904–912.

24. 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
25. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, 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* 2005; 16:3046–3052.
26. 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.
27. Riordan M, Sreedharan R, Kashgarian M, Siegel N. Modulation of renal cell injury by heat shock proteins: lessons learned from the immature kidney. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006; 2:149-156.
28. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Cortés-González C, Ojeda-Cervantes M, Gamba G, Morales-Buenrostro LE, Bobadilla NA. Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury. *EMBO Mol Med*, 2011; (1):5-20.
29. Hall I, Coca S, Perazella M, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6:2740-2749)
30. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem*, 2010; 47: 301-312

XIII. ANEXO A. CLASIFICACIÓN ACTUALIZADA DE LA ERC PARA POBLACIÓN CON TRASPLANTE RENAL.

Estadio*	TFG (mL/min/ 1.73m ²)	Descripción
1T	≥90	TFG normal o aumentada, con evidencia de daño renal** presente por lo menos durante 3 meses.
2T	60-89	Leve disminución de la TFG, con otra evidencia de daño renal presente por lo menos durante 3 meses.
3At***	45-59	Moderada disminución de la TFG, con o sin evidencia de daño renal.
3bT	30-44	
4T	15-29	Severa disminución de la TFG, con o sin evidencia de daño renal.
5T	≤15	Enfermedad renal crónica establecida con requerimientos de terapia sustitutiva.

* Se usa el sufijo (p) para denotar la presencia de proteinuria significativa cuando se clasifica la ERC.** Daño renal se refiere a la presencia de anomalías estructurales y/o presencia de hematuria, proteinuria o microalbuminuria.***Para fines del estudio, únicamente se estudio el grupo de la clasificación como estadio 3, y no se dividió en grupos 3a y 3b.