



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**“ ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL TEST DE ESTRÉS CON
FUROSEMIDE Y LOS BIOMARCADORES DISPONIBLES EN EL
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO PARA LA PREDICCIÓN DE
PROGRESIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA”**

**TESIS PRESENTADA POR:
Dr. Alberto Monroy Chargoy**

**QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN :
Medicina Interna**

**ASESOR:
M en C Elizabeth Pérez Cruz**

**Número de registro de protocolo: HJM 0274/17-R
Ciudad de México Julio 2017**



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. José Manuel Conde Mercado
JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. José Manuel Conde Mercado
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

M en C Elizabeth Pérez Cruz
DIRECTOR DE TESIS

***“Si observamos bien a un hombre
acabaremos por saber mucho más que él mismo “***

Demian, Herman Hesse 1919

*A mi madre si estoy aquí es por tu apoyo, ¡te amo!
Javi recuerda: “ No soy un hombre que sabe,
he sido un hombre que busca y lo soy aún”, te amo .
A Eugenia, vaya que en este tiempo te has convertido
no solo en mi apoyo si no en un maestro, te amo.*

AGRADECIMIENTOS.

Gracias Juanita , Benjamin y Alfredo son y seran mi otra familia mi otra madre y mis hermanos, es infinito el agradecimiento y amor que les tengo, Susana, mientras pueda estare para ti, Rene ojala hubieras visto esto. Gordo, se que estarias mas emocionado que yo por ver esto, lo unico que me faltó decirte fue Gracias.

Dr Conde, hace 4 años confio en mi, espero no haberlo defraudado en este tiempo, es usted una persona admirable, muchas gracias maestro

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.	PAG 5.
1.1 MARCO TEÓRICO.	PAG 6-18
1.2 ANTECEDENTES.	PAG 19-24
1.3 JUSTIFICACIÓN.	PAG 25
1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	PAG 26
1.5 HIPÓTESIS.	PAG27
1.6 OBJETIVOS .	PAG 28
2. MATERIAL Y MÉTODOS.	PAG 29-32
TIPO DE ESTUDIO.	
UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.	
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA.	
VARIABLES.	
DIAGRAMA DE FLUJO.	
2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.	PAG 33
2.2 ASPÉCTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.	PAG 34
2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	PAG 35
3. RESULTADOS.	PAG 36-39
4. DISCUSIÓN.	PAG 40-42
5. CONCLUSIÓN.	PAG 43
6. BIBLIOGRAFÍA.	PAG 44-51
7. ANEXOS.	52

1. INTRODUCCIÓN.

La lesión renal aguda (LRA) es el término actualmente utilizado para la antiguamente denominada insuficiencia renal aguda y se define como: Un síndrome clínico caracterizado por una rápida (horas o días) disminución de la función excretora renal, con la acumulación de productos del metabolismo de nitrógeno, como la creatinina y la urea, y otros productos de desecho clínicamente no medidos. El término ha cambiado ya que es importante destacar que la lesión renal comienza mucho antes de la pérdida total de la función renal. (1)

A pesar de un aumento dramático en la incidencia de la LRA en la última década, los médicos todavía carecen de las herramientas clínicas para determinar la probabilidad de la progresión de ésta para aquellos que inician con dicha lesión. Los regímenes de tratamiento para la LRA no han tenido éxito en los últimos años debido a la comprensión incompleta de la patogénesis y los biomarcadores para la detección temprana, además de diseño de ensayos clínicos pobres, junto con el uso continuado de la creatinina sérica como marcador de la función renal. Mejorar la estratificación del paciente será crucial así como la realización de ensayos con pacientes con LRA temprana que están en riesgo de iniciar terapia sustitutiva de reemplazo renal o muerte. (2)(3)

1.1 MARCO TEÓRICO.

Generalidades.

El riñón tiene una de las poblaciones de células endoteliales más rica y diversificada que se encuentran dentro de cualquier órgano. En primer lugar, el endotelio renal contribuye a la diferencia de capacidades de transporte a través de los diversos segmentos de la nefrona. En segundo lugar, el endotelio debe soportar ambientes extremos sin precedentes en la oxigenación y la osmolaridad. (FIGURA 1)

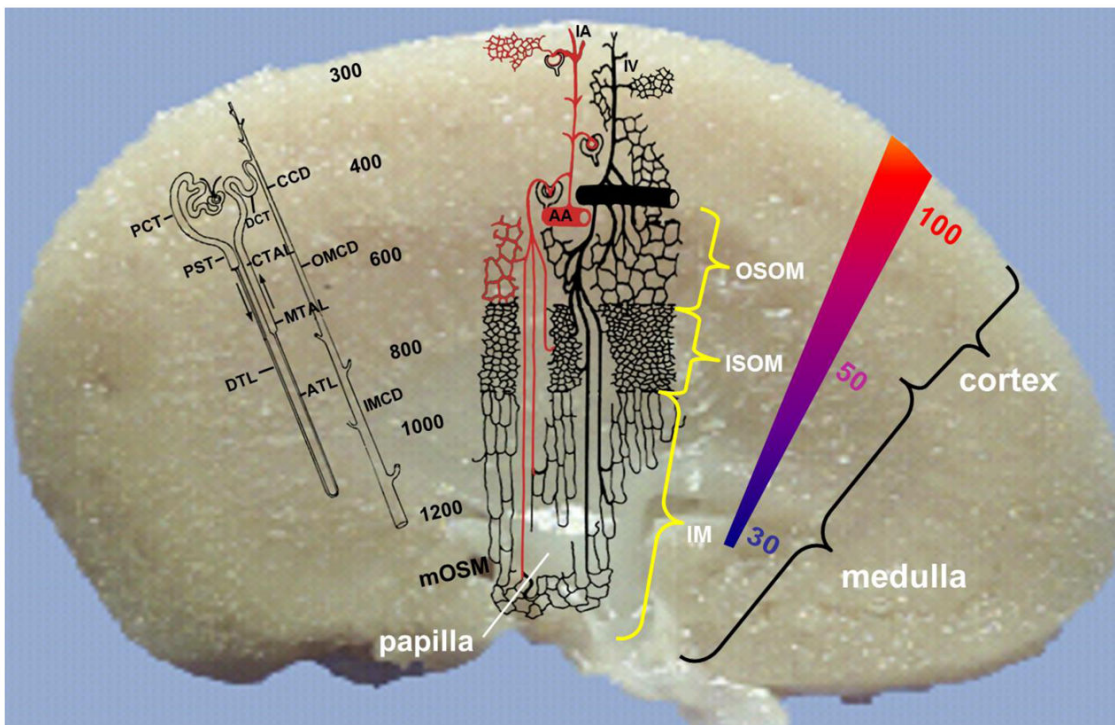
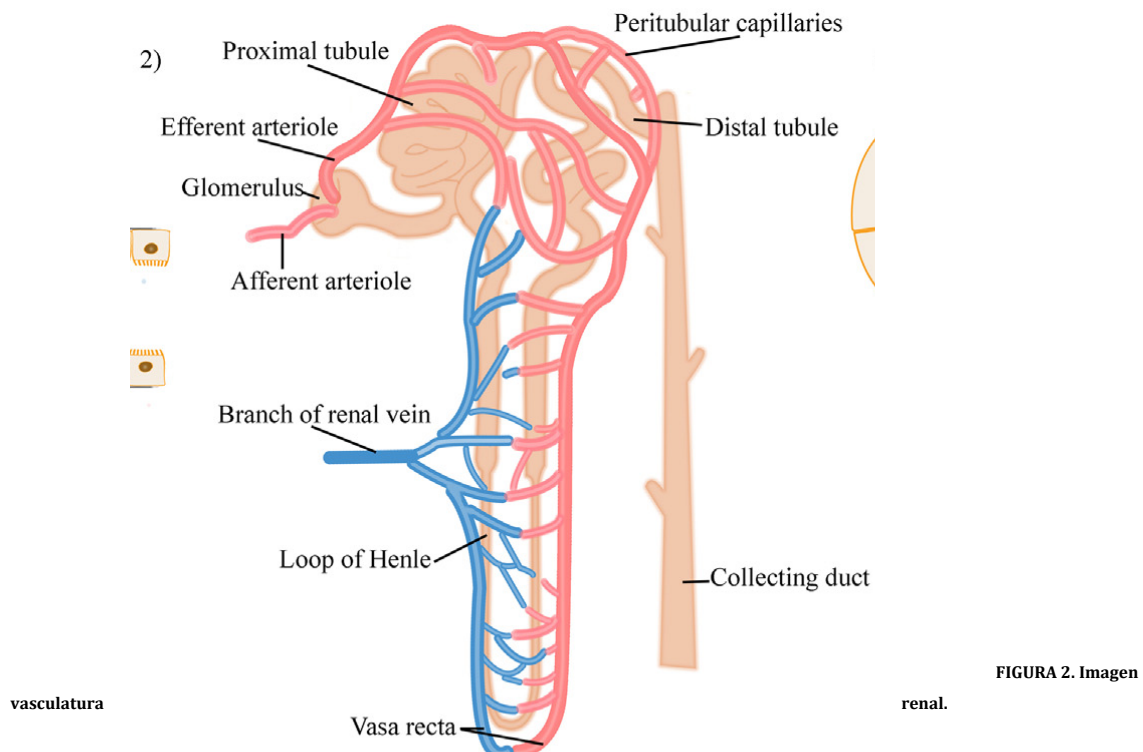


FIGURA 1. Imagen macroscópica del riñón y sus relaciones. 4

Anatómicamente el riñón se divide en cuatro zonas: La corteza que ocupa la zona más externa del riñón, recibiendo 5-6 ml/gr/min, y recibiendo el 90% de la sangre; adentrándose más a la pelvis renal se encuentra la región medular externa delimitado por una zona externa e interior y finalmente la región medular interior (4).

En el ámbito vascular, el 20% del gasto cardiaco es destinado al riñón; la sangre ingresa a las arterias a través de distintas ramas (interlobar, arqueada e intralobular) antes de llegar a las arteriolas eferentes, la porción del plasma no filtrado deja el glomérulo vía la arteriola eferente y entra a las arteriolas postglomerulares. (FIGURA 2)



Las arteriolas eferentes siguen dos caminos: uno, formando un plexo peritubular que corre a lado del túbulo contorneado proximal y distal, descendiendo a la rama arterial vasa recta en varios vasos que penetran en las profundidades interiores de la médula, dando lugar a una densa red de capilares dentro de la médula interna, y vuelven a la corteza a través de la vasa recta ascendente vasa. Éstos conforman exclusivamente la perfusión del sistema medular renal.

En los capilares peritubulares se encuentran los podocitos, que son un tipo de músculo liso, ubicado al lado contrario a la albúmina en la célula endotelial, que rodean de forma discontinua las células endoteliales y se insertan en la membrana basal de los capilares; existen muchas funciones de los podocitos, entre las más importantes incluyen la estabilización de los vasos, regulación de células endoteliales y angiogénesis, y como medio de señalización entre el endotelio y los capilares peritubulares. (4)(5).

EPIDEMIOLOGÍA

La LRA es un síndrome que afecta a una notable proporción de pacientes en estado crítico y se asocia con un alto consumo de recursos sanitarios, sobre todo cuando se administra la terapia de reemplazo renal (TSR). La LRA se asocia con una mortalidad a 90 días de hasta un 34% y un aumento de la mortalidad atribuible a ésta persiste hasta 10 años después del alta hospitalaria. (6) La LRA con frecuencia se

asocia con sepsis; su incidencia varía de 11% a 42%, y puede ser tan alta como 67% en una población quirúrgica séptica. Pacientes sépticos desarrollan LRA más grave que los pacientes no sépticos e incluso los pacientes con infecciones no severas (por ejemplo, neumonía) tienen una incidencia significativamente mayor de LRA.

FISIOPATOLOGÍA

Cambios hemodinámicos en la microcirculación sistémica (es decir, la vasodilatación y aumento del gasto cardiaco) y renal, contribuyen a hiperemia renal junto con la extracción de oxígeno celular ineficiente. La médula renal es particularmente sensible a estas perturbaciones hemodinámicas y a la hipoxemia resultante debido a que ya está funcionando a una presión parcial inferior del nivel de oxígeno arterial, especialmente en las nefronas de la unión cortico medular. La sepsis también se asocia con la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, que también se ha demostrado a contribuir a la lesión renal y aumentan las perturbaciones de la microcirculación; por lo general es bien aceptado que la sepsis aumenta en gran medida el riesgo de LRA. (7) (FIGURA 3)

Sin embargo, el factor de riesgo más importante para la LRA es la enfermedad renal crónica preexistente, lo que aumenta el riesgo en hasta 10 veces de presentarla, en comparación con la ausencia de la enfermedad renal crónica.

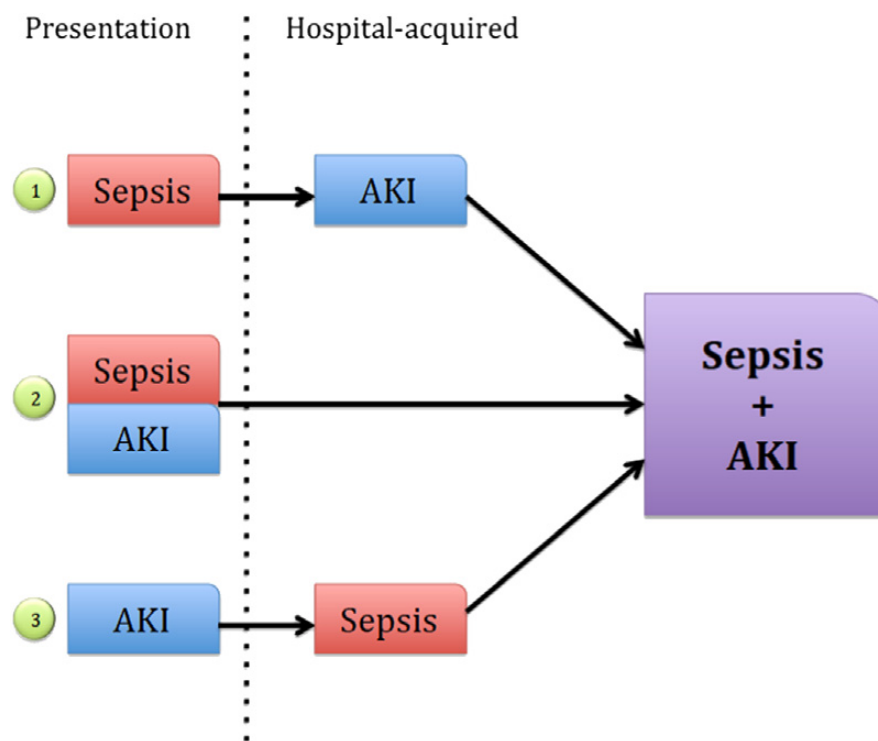


FIGURA 3 ESQUEMA LESIÓN RENAL AGUDA Y SEPSIS.

Desde el año 2008, varios estudios observacionales han mostrado una fuerte asociación reproducible entre la lesión renal aguda, incluyendo los casos leves, y el posterior desarrollo de la enfermedad renal crónica. Tales estudios observacionales han demostrado que una proporción sustancial de los pacientes con lesión renal aguda, incluso aquellos sin enfermedad renal previa, a menudo recuperan algún grado de función renal pero luego tienden a la progresión a etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica. Los estudios observacionales han demostrado que la lesión renal aguda conduce a enfermedad renal crónica y a la progresión de la enfermedad renal crónica existente así como un aumento del riesgo a largo plazo de la enfermedad

renal en etapa terminal (ESRD), y el exceso de mortalidad.

La patogénesis de las enfermedades inflamatorias del parénquima renal (por ejemplo, glomerulonefritis y vasculitis) es compleja e implica a casi todos los aspectos del sistema inflamatorio innato y adquirido.

Gran parte de nuestra comprensión de la fisiopatología de la LRA prerrenal se deriva del trabajo en los animales. Los estudios de modelos de isquemia aguda inducida por la oclusión aguda de la arteria renal muestran las muchas vías que probablemente están implicados y los mecanismos de la lesión de órganos. El sistema de coagulación se activa a nivel local, los leucocitos se infiltran en el riñón, el endotelio se lesiona y moléculas de adhesión se expresan, las citoquinas son liberados, los receptores tipo toll se inducen, vías vasoconstrictoras intrarrenales se activan, y se induce la apoptosis; cambios asociados también se producen en las células tubulares con pérdida o inversión de la polaridad y la pérdida de adhesión a la membrana basal. El daño renal parece ser capaz de desencadenar lesiones de órganos en otras partes a través de vías poco claras, haciendo hincapié aún más en la complejidad de la respuesta biológica a la LRA.

Por desgracia, este modelo isquémico tiene poca relevancia clínica en enfermedades como la sepsis, la cuál es la causa más común de LRA en el hospital (7,8).

Por lo tanto, muchos de los principios que los médicos utilizan para guiar su comprensión de la lesión renal aguda son de dudosa relevancia para los pacientes en los hospitales modernos o unidades de cuidados intensivos. En estos pacientes, la sepsis, cirugía mayor (especialmente la cirugía a corazón abierto), y la insuficiencia cardíaca aguda descompensada son los desencadenantes más comunes de la LRA. (La arteria renal no está ocluida en cualquiera de estas situaciones.)

La activación del sistema simpático y respuestas neurohormonales únicas para el riñón se activan en la LRA. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático renal y sistema de retroalimentación túbulo glomerular se activan; estos sistemas muestran que, en situaciones como la sepsis, la infección conduce a la inducción de la síntesis de óxido nítrico y la vasodilatación mediada por este, que a su vez hace el llenado insuficiente arterial y la activación de los barorreceptores. Estos cambios circulatorios desencadenan la activación del sistema simpático, que induce aumento de la actividad de la renina-angiotensina-aldosterona y la vasoconstricción renal. Al mismo tiempo, la arginina vasopresina se libera y contribuye a la retención de agua.

Estos sistemas no nos proporcionan información sobre qué vía en particular predomina o en qué tiempo se presentan y no nos guían en el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas. Si los cambios neurohormonales conducen a la derivación intrarrenal, o si tales maniobras no sólo contribuye a la disminución de las

tasas de filtración glomerular, sino también a la isquemia de la médula renal, es aún desconocido. La derivación se puede acoplar con los cambios en la microcirculación, por lo tanto, incluso si el flujo sanguíneo renal en general se pudiese medir con una precisión razonable, la comprensión de la lesión LRA seguiría siendo pobre a menos que también se evaluase la microcirculación (9-11).

La LRA se define por una disminución aguda de la tasa de filtración glomerular (TFG). La TFG depende del gradiente de presión a través de la pared capilar glomerular bajo la influencia de las fuerzas opuestas de los gradientes de presión hidráulicos y oncóticos entre los capilares glomerulares y el espacio de Bowman.

Una disminución de la presión hidráulica capilar, un aumento de la presión oncótica capilar, un aumento de la presión hidráulica espacial de Bowman y una disminución de la permeabilidad hidráulica de la pared capilar glomerular son factores que pueden conducir a una disminución de la TFG. Debido a que el volumen intravascular y la presión arterial media cambian durante horas como resultado de eventos fisiológicos o patológicos, la presión hidráulica glomerular intracapilar permanecerá estable para mantener un TFG estable a través de los cambios en la presión arterial media (PAM). Este fenómeno fisiológico se denomina autorregulación renal y su objetivo es mantener la TFG y el flujo sanguíneo renal como constantes a pesar de los cambios en la presión arterial sistémica. (16)

Mecanismos celulares y moleculares en la lesión renal aguda.

La membrana plasmática es un sitio primario de daño en la LRA. Además, existen cuatro mecanismos potenciales por los cuales la membrana plasmática pueden desempeñar un papel importante en la LRA. (12)

1. Composición de la membrana: La composición de los micro dominios ricos en colesterol se altera después de la LRA, y los micro dominios de los lípidos son importantes tanto para prevenir la lesión celular como para desarrollar la siguiente resistencia a otros insultos. (12,13)
2. Proteínas de la membrana: Existe una expresión aumentada de ligando de FAS, alteración de la expresión de la caveolina-1 y disminución de los transportadores de sodio después de la LRA. (11,14)
3. Actividad enzimática de la membrana: La disminución de la fosfatasa alcalina asociada a la membrana y la expresión alterada de la metaloproteinasa meppina A dependiente del zinc están asociadas con la LRA. (13)
4. Componentes de señalización de la membrana: Se ha sugerido un papel potencial para las micro vesículas y exosomas en la protección y recuperación de LRA. (14)

Sin embargo hay unas células que juegan un papel fundamental en el desarrollo de la lesión renal aguda a nivel celular: los pericitos.

Función de los pericitos.

Los pericitos se caracterizan molecularmente por la presencia de un proteoglicano extracelular de sulfato de condroitina llamado NG2. Se ha demostrado que los pericitos renales expresan α -actina del músculo liso (α -SMA) que es necesaria para la regulación del diámetro de los vasos y, por tanto, el flujo sanguíneo renal. (17) Se ha propuesto que los pericitos actúan como puente de señalización entre los capilares endoteliales y peritubulares. El papel del pericito en la regulación del flujo sanguíneo medular es mediante el control del diámetro capilar de vasa recta. (18,19)

Los pericitos detectan las señales vasoactivas de las células endoteliales y responden regulando el flujo sanguíneo medular a través de los vasa recta (20, 21). Se ha demostrado que diversos estímulos endógenos, la acetilcolina, la angiotensina-II, el trifosfato de adenosina (ATP), la endotelina-1, la noradrenalina, la UTP y la vasopresina evocan la vasoconstricción mediada por pericitos de vasa recta. (22)

Cuadro clínico y diagnóstico.

Debido a que la LRA es asintomática hasta que extremos de la pérdida de la función renal se alcanzan y no tiene hallazgos clínicos característicos, el diagnóstico se produce normalmente en el contexto de otra enfermedad aguda.

Aunque la oliguria es una señal útil de lesión renal, no es específica ni sensible. En circunstancias normales, la LRA se diagnostica en contextos de alto riesgo (por ejemplo; sepsis, cirugía mayor, sangrado, pérdida de volumen) mediante pruebas de

laboratorio. Las concentraciones de creatinina y urea son los análisis de diagnóstico estándar. (23) (FIGURA 4)

Cuando un paciente presenta concentraciones de creatinina sérica elevadas, es importante determinar si esta elevación corresponde a una lesión aguda del riñón, enfermedad renal crónica o una enfermedad renal crónica agudizada. Por lo general, el contexto clínico nos proporciona pistas: la creatinina sérica anormal antes de su presentación, factores de riesgo relevantes (por ejemplo, hipertensión o diabetes), un curso clínico lento para la enfermedad actual, altas concentraciones en suero de creatina, fosfato o ambos; y anemia normocítica; todos sugieren la presencia de enfermedad renal crónica. La ecografía renal puede mostrar riñones pequeños y proporcionar evidencia de enfermedad crónica. (24-26)

Los hallazgos de laboratorio en la LRA son el aumento de las concentraciones de creatinina sérica o concentraciones elevadas de urea plasmática, o ambas. **Desafortunadamente, estos productos de desecho son marcadores insensibles de la TFG y son modificados por nutrición, uso de esteroides, presencia de sangre gastrointestinal, masa muscular, edad, sexo, lesión muscular y resucitación agresiva de líquidos. Además, se vuelven anormales sólo cuando la TFG disminuye en más del 50% y no muestran cambios dinámicos en las tasas de filtración.**

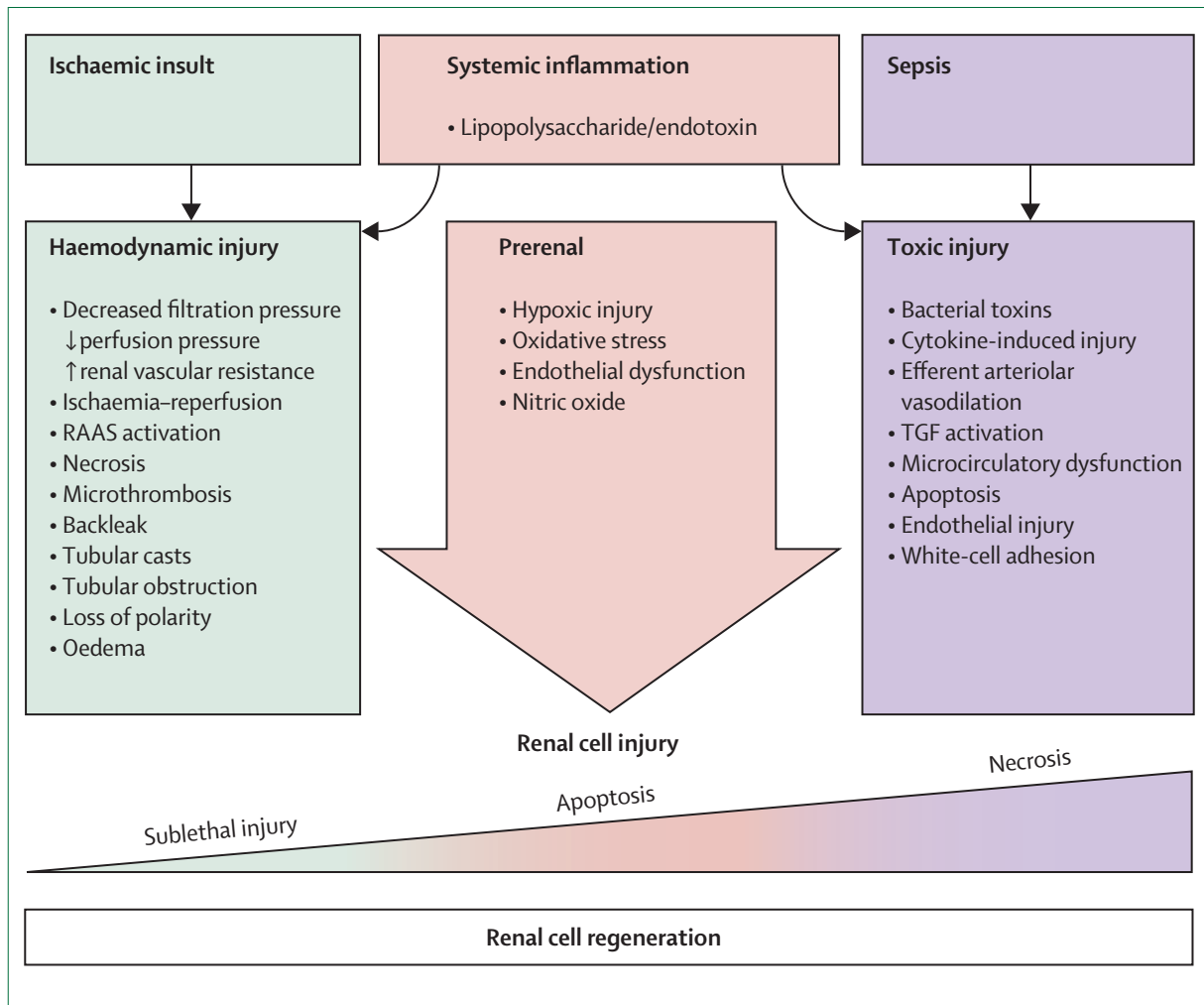


FIGURA 4 (Causas de lesión renal aguda)

Clasificación.

Se han propuesto diversos sistemas para clasificar y estatificar la LRA. La clasificación más reciente de la AKIN se ha adaptado a los criterios previos propuestos por la RIFLE. Si bien estos sistemas de clasificación son lo suficientemente sencillos como para identificar un mayor riesgo de mortalidad, no son lo suficientemente específicos como para guiar la práctica clínica. (28)

RIFLE Estadio	AKIN Estadio	Creatinina sérica	Volumen urinario
R Riesgo	1	Incremento en la creatinina sérica 1.5 a 2.0 veces del valor basal	< 0.5 mL/kg por hora x 6
I Lesión	2	Incremento en la creatinina sérica > 2.0 a 3.0 veces del valor basal	< 0.5 mL/kg por hora x 12 h
F Falla	3	Incremento en la creatinina sérica > 3.0 veces del valor basal, o creatinina sérica > 4 mg/dL con un incremento agudo > 0.5 mg/dL, o el inicio de terapia sustitutiva	< 0.3 mL/kg por hora x 24 h o anuria x 12 h
L Pérdida		Falla renal persistente > a 4 semanas	
E Insuficiencia renal terminal		Falla renal persistente > a 3 meses	

TABLA 1 (Clasificación lesión renal aguda RIFLE Y AKI)

Otra debilidad de estos dos sistemas de clasificación (RIFLE y AKIN) es que al utilizar parámetros funcionales como la creatinina sérica y el volumen urinario, el inicio del daño estructural puede preceder en horas a días a los cambios en estos parámetros funcionales. Además, estos parámetros tampoco nos permiten diferenciar entre cambios hemodinámicos en la función renal: lesión prerrenal, lesión obstructiva, lesión renal intrínseca. (29)

1.2 ANTECEDENTES

Durante la última década, se ha hecho un progreso significativo en la identificación y validación de nuevos biomarcadores, así como mejoras en el uso de la creatinina sérica como un marcador de la función renal. Estos avances se han aprovechado de las investigaciones de laboratorio, los cuales han identificado estas nuevas moléculas que cumplen funciones biológicas importantes en la patogénesis de la LRA. A medida que avanzamos y validamos estos marcadores para estudios clínicos en LRA, reconocemos que no sólo sirven para mejorar nuestra comprensión de la IRA, sino también podrían servir como dianas potenciales para el tratamiento de la IRA. (30) (FIGURA 5)

El biomarcador ideal es uno que pueda predecir y diagnosticar AKI, identificar la ubicación de la lesión, el tipo y la etiología de la lesión, predecir los resultados y permitir la iniciación y seguimiento de las intervenciones terapéuticas. (31)

Actualmente, no hay un marcador temprano que pueda predecir con exactitud qué pacientes desarrollarán una LRA y qué pacientes requerirán terapia de sustitución renal. Actualmente se cuenta con los siguientes disponibles:

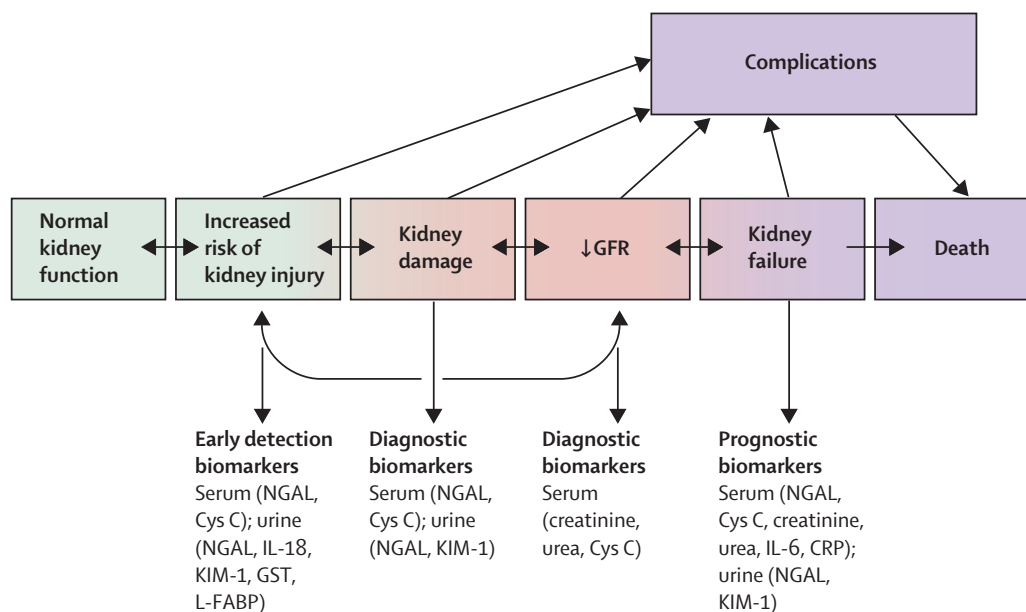


FIGURA 5. Principales marcadores y su elevación en la historia natural de la lesión renal aguda..

CISTATINA C

Inicialmente denominada 'traza γ ', las cistatinas son el inhibidor endógeno más importante de las proteinasas de cisteína, específicamente las catepsinas H, B, L y calpainas (32); la cistatina C, se filtra libremente por el glomérulo, y posteriormente se reabsorbe y se degrada en el túbulo proximal renal por el receptor endocítico, megalina (33). La presencia de albuminuria puede inhibir competitivamente la reabsorción y aumentar la excreción urinaria de cistatina C (34). El análisis de la cistatina C se ve afectado por la diabetes, grandes dosis de corticosteroides, hipertiroidismo, inflamación, hiperbilirrubinemia, factor reumatoide e hipertrigliceridemia (35,36).

KIM-1

La molécula de daño renal -1 (KIM-1), se expresa en las células del túbulo proximal y se piensa que promueve la apoptosis y la depuración celular necrótica. Tras la lesión, KIM-1 es regulada y vertida en la orina y el espacio extracelular. Se cree que activa las células inmunitarias en la respuesta inmune inducida por lesiones. (37)

La concentración de proteína de Kim 1 en la orina se incrementó significativamente en las 12 horas posteriores de un insulto renal isquémico inicial, cuando se comparó con muestras de orina de pacientes con otras formas de insuficiencia renal aguda y crónica. (38)

NGAL.

La Gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocaína, es producido por neutrófilos y se expresa en un grado limitado en el hígado, el bazo y el riñón. Se han descrito varias funciones que incluyen inhibir el crecimiento bacteriano, eliminar hierro e inducir el crecimiento de células epiteliales. Una pequeña cantidad de NGAL es filtrada y tomada por el túbulo proximal a través de megalina. Tras la lesión, NGAL (una proteína de respuesta al estrés) es regulado y liberado en la orina y el plasma. (39-41)

El NGAL ha sido uno de los biomarcadores más ampliamente estudiados en AKI. Se encontró que en un extenso meta análisis reciente de datos de 19 estudios, incluyendo > 2500 pacientes, los niveles de NGAL en suero y orina, no sólo fueron

diagnósticos de IRA, sino que también predijeron los resultados clínicos, como la necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal y la mortalidad. (42)

INTERLEUCINA 18.

La interleucina 18 (IL-18), un miembro de la súper familia de citoquinas IL-1 y conocida como factor inductor de interferón- γ (IFN- γ), regula la inmunidad innata y adaptativa. (43) Es producida por las células inmunes y por las células epiteliales activas.

Después de la activación del receptor Toll tipo 4 (TLR4), la activación de inflamosoma conduce a la escisión de procaspasa 1 a la caspasa-1, esto a su vez escinde pro-IL-18 en la molécula de IL-18 activa. La IL-18 tiene propiedades proinflamatorias o puede tener propiedades homeostáticas. (44,45) Los niveles de IL-18 en los riñones se duplican después de la LRA y la conversión del precursor de IL-18 en la forma madura requiere caspasa-1, ya que esta conversión no se observa en ratones deficientes en caspasa-1. (46)

En un metaanálisis reciente de 23 estudios y 4512 pacientes, se encontró que la IL-18 urinaria era un biomarcador predictivo de la LRA en diversos entornos, incluyendo pacientes de cirugía cardíaca, unidad de cuidados intensivos o unidades de cuidados coronarios, así como en niños, adolescentes y adultos. (47)

TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE.

El furosemide es un diurético de asa que tiene propiedades farmacocinéticas que lo hacen una atractiva herramienta funcional. En contraste con otros fármacos filtrados por el riñón, el furosemide no es adecuadamente filtrado por los glomérulos, ya que el furosemide es un ácido orgánico, débilmente unido a proteínas y gana acceso a la luz tubular por secreción activa por la vía del transportador de aniones, en el túbulo proximal. (48,49)

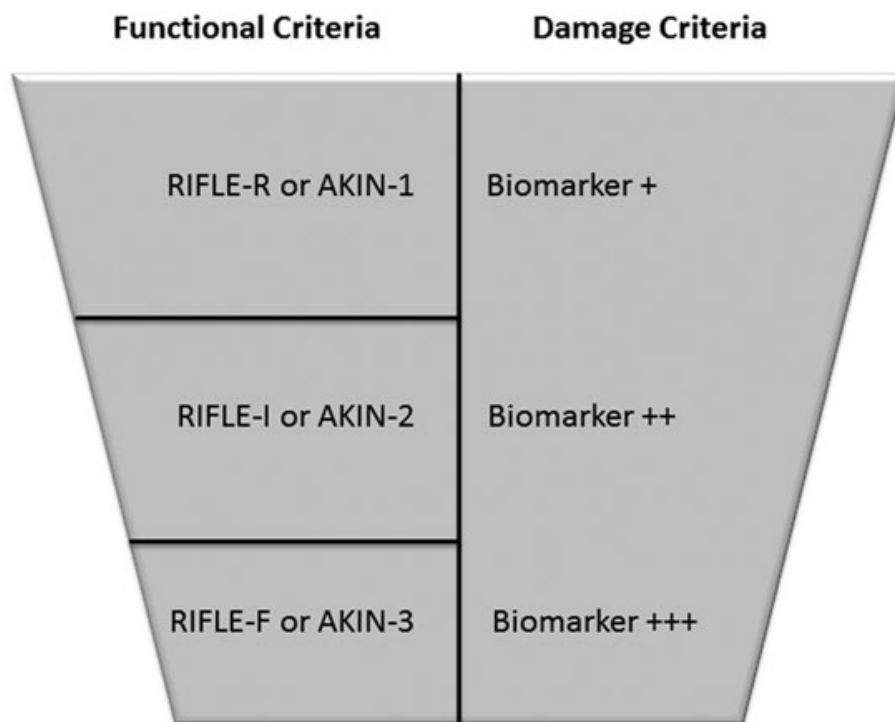


FIGURA 7. RELACIÓN RIFLE/AKI CON BIOMARCADORES.

En 2013 Chawla y colaboradores propuso a la falta de respuesta al reto con furosemide como una valoración clínica de la función tubular renal, pudiendo identificar a pacientes con una lesión severa antes de que fuera clínicamente aparente. Se realizó el estudio de validación en 77 pacientes, demostrando que el test de estrés con furosemide obtuvo una AUC de 0.82-0.87. Por lo cual, el test de estrés con furosemide es un nueva prueba diagnóstica para valoración de la función tubular renal, con adecuada capacidad para predecir la progresión de lesión renal AKI 1-2 en AKI 3.

Existe una relación entre la elevación de los marcadores con el estadio de la LRA, la elevación más temprana de estos biomarcadores podrá ayudarnos como prueba diagnóstica para establecer terapéuticas de manera más temprana. (FIGURA 7)

1.3 JUSTIFICACIÓN.

Los médicos todavía carecen de las herramientas clínicas para determinar la probabilidad de la progresión de la lesión renal aguda para aquellos que inician con la lesión, por lo que se necesitan estudios que evalúen la pruebas diagnósticas que se tienen disponibles en cada centro.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El test de estrés con furosemide es la prueba más efectiva para predecir la progresión de la lesión renal aguda?

1.5 HIPÓTESIS.

“El test de estrés con furosemide es la prueba más efectiva para predecir la progresión de la lesión renal AKIN 1 y AKIN 2 en AKIN 3”

1.6 OBJETIVO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Establecer la sensibilidad y especificidad así como el área bajo la curva de las pruebas diagnósticas disponibles en el HJM, en pacientes con LRA (AKIN 1, AKIN 2) en el servicio de Medicina interna.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Características epidemiológicas de los pacientes.
- Establecer la sensibilidad y especificidad así como el área bajo la curva de las pruebas diagnósticas disponibles en el HJM, y su relación con el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

2. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se capturaron a 30 pacientes, entre 18 y 65 años de edad que cumplieran criterios para lesión renal aguda AKIN 1 y AKIN 2, y se procedió a tomar al momento del ingreso niveles de creatinina y cistatina C, así como a la realización de test de estrés con furosemide (TEF); 72 horas posteriores a su ingreso se realizaron nuevos niveles de creatinina.

TIPO DE ESTUDIO .

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal .

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.

Pacientes internados en el servicio de medicina interna de Hospital Juárez de México con el diagnóstico de lesión renal aguda AKI 1 y AKI 2, de Noviembre del 2016 a Abril del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes entre 18 y 65 años internados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México
- b) Pacientes con LRA AKIN 1, AKIN 2.
- c) Portar sonda Foley.
- d) Adecuada reanimación Hídrica.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- a) Antecedente de trasplante renal.
- b) Uropatía obstructiva.
- c) Sangrado Activo.
- d) Alergia al Furosemide.
- e) Lesión renal aguda AKIN I o AKIN II previa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) Embarazo

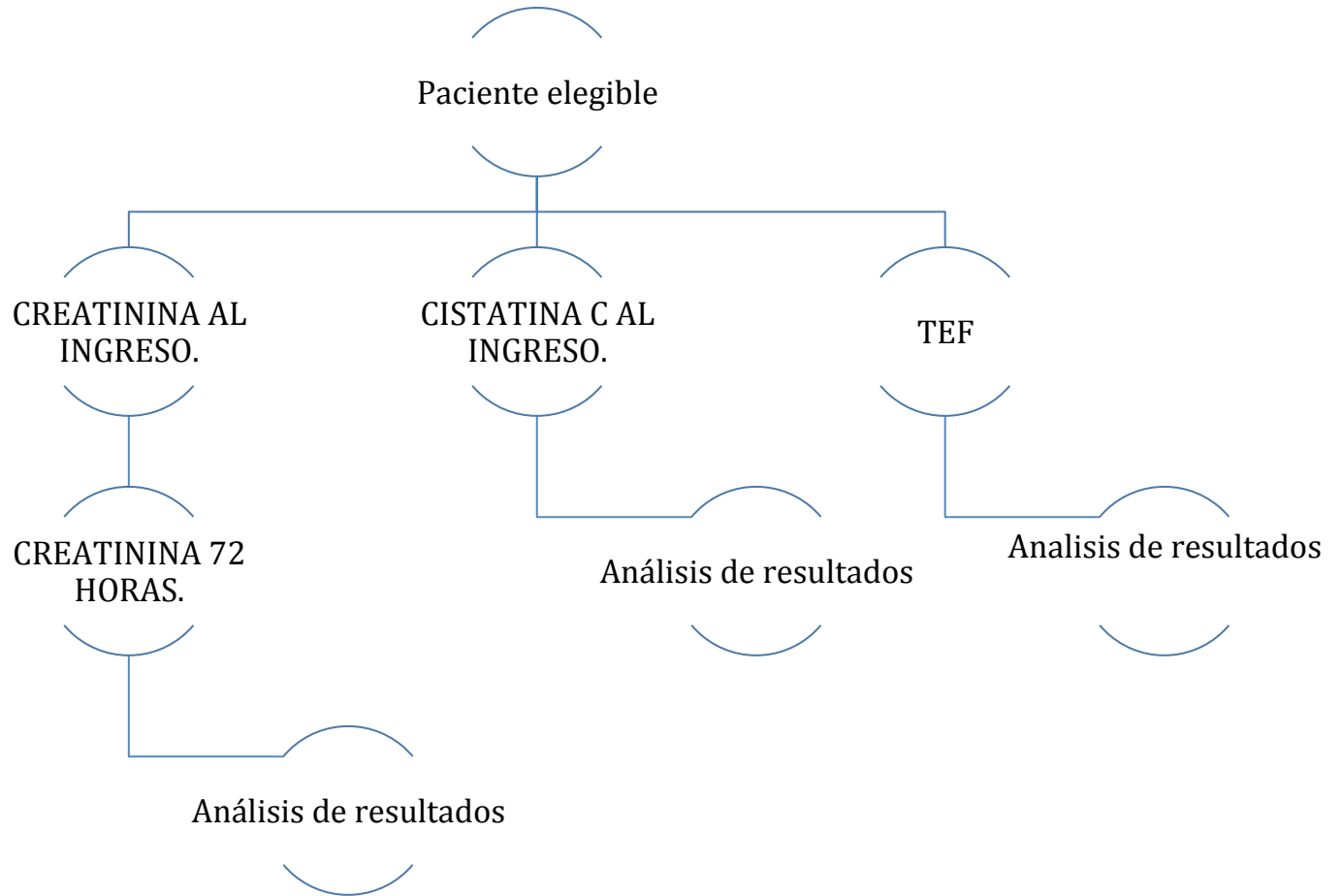
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a) Enfermedad renal crónica KDIGO 5
- b) Pacientes en terapia de reemplazo renal
- c) Pacientes Monorreno o nefrectomizado

VARIABLES

VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA	TIPO
DEPENDIENTES		
PROGRESIÓN	AUSENTE, DICOTOMICA (SI/NO)	CUALITATIVA, NOMINAL, DICOTÓMICA
HEMODIÁLISIS	AUSENTE, DICOTÓMICA (SI/NO)	CUALITATIVA, NOMINAL, DICOTÓMICA
INDEPENDIENTES		
NIVELES DE CREATININA AL INGRESO	MILIGRAMOS SOBRE DECILITRO	CUANTITATIVA, CONTINUA
NIVELES DE CREATININA 72 HORAS DEL INGRESO	MIIGRAMOS SOBRE DECILITRO	CUANTITATIVA, CONTINUA
POSITIVIDAD DE CISTATINA C	AUSENTE, DICOTOMICA (SI/NO)	CUALITATIVA, NOMINAL, DICOTÓMICA
TIPO DE LESIÓN RENAL	AUSENTE, DICOTOMICA (AKI 1/AKI 2)	CUALITATIVA, NOMINAL, DICOTÓMICA

DIAGRAMA DE FLUJO



2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

LESIÓN RENAL AGUDA AKI 1: Se define como un aumento de la creatinina sérica 1.5-1.9 veces respecto a la basal, la elevación mayor o igual a 0.3 mg/dl en la creatinina respecto a la basal ó un flujo urinario menor a 0.5 ml/kg/hr durante 6-12 horas.

LESIÓN RENAL AGUDA AKI 2: Se define como un aumento de la creatinina sérica 2-2.9 veces respecto a la basal ó una uresis menor a 0.5 ml/kg/hr durante 12-24 horas.

LESIÓN RENAL AGUDA AKI 3: Se define como un aumento de la creatinina sérica de 3 veces respecto a la basal ó el aumento de la creatinina a un valor mayor o igual a 4 mg/dl ó una uresis menor a 0.3 ml/kg/hr por 24 horas ó anuria por más de 12 horas.

TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE: Se realiza el test de estrés de furosemide como positivo al administrar: 1 miligramo por kilogramo de peso de furosemide en pacientes que nunca han recibido el fármaco y 1.5 miligramos por kilogramo de peso en pacientes con antecedentes de haberlo recibido. Como condición el paciente se debe de encontrar euvolémico.

TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE POSITIVO: Se define como uresis menor a 200 mililitros, 2 horas posteriores a la realización de test de estrés con furosemide.

TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE NEGATIVO: Se define como una uresis mayor a 200 mililitros, 2 horas posteriores a la realización del test de estrés con furosemide.

PROGRESIÓN: Se define como la evolución de lesión renal AKI 1 o AKI 2 en lesión AKI 3.

CISTATINA C POSITIVA: Se define como la elevación de los niveles de Cistatina C mayor o igual a 0.9.

2.2 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Consideraciones éticas.

El presente estudio se realizó de acuerdo a condiciones éticas, dispuesto a la ley general de salud, en materia de investigación y salud. El estudio se apegará a lo a los principios dispuestos en la declaración de Helsinki. Esta investigación se categorizará con un riesgo mínimo. Este estudio no requiere consentimiento informado ya que lo procedimientos realizados son manejos médicos establecidos y no son experimentales.

Todos los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y se manejaron de acuerdo a la norma vigente para el expediente clínico. NOM 004

Aspectos de Bioseguridad.

Las muestras sanguíneas fueron manejadas y desechadas por el personal de laboratorio del Hospital Juárez de México de acuerdo con la NOM 007. No se realizaron pruebas con animales o con material genético.

2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas así como la determinación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas además de la determinación de las correspondientes áreas bajo la curva de estas. Se realizaron pruebas no paramétricas como la de Chi cuadrada, con la cual se pretende observar la asociación de la diferentes variables, mediante el programa SPSS versión 25.

TAMAÑO DE MUESTRA

Al ser un estudio descriptivo y la variable principal es de tipo cualitativo se utilizó la siguiente fórmula, donde N procede del estudio de previo de Koyner y colaboradores siendo la n= 77.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	65
80%	53
90%	61
97%	67
99%	70
99.9%	72
99.99%	74

3. RESULTADOS.

Se capturaron a 35 pacientes, en los cuales se realizó la determinación de creatinina al ingreso, niveles de cistatina C y se realizó el test de estrés con furosemide y posteriormente se obtuvo la creatinina de los pacientes 72 horas después.

TABLA 2. Características de los pacientes.			
Sexo	Hombres	25	(71.4%)
	Mujeres	10	(28.6%)
Edad		45 +/-	12.1
Lesión renal aguda	AKI 1	13	(37.1%)
	AKI 2	22	(62.9%)
Niveles de Creatinina al ingreso		2 mg/dl +/-	0.85.
Diagnósticos	Sepsis urinaria.	12	(34.3%)
	Sepsis pulmonar.	5	(14.3%)
	Sepsis tejidos blandos.	2	(5.7%)
	Choque séptico.	10	(28.6%)
	Otras no infecciosas. ^a	6	(17.1)

^a 2 pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, un paciente con mieloma múltiple, un paciente con rabdomiolisis, 2 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

De los 35 pacientes 25 fueron hombres (71.4%) y 10 mujeres (28.6%), la edad media de los pacientes fue de 45 años con una desviación estandar de 12.1 años, la creatinina media al ingreso fue de 2 mg/dl con una desviación estandar de 0.81mg/dl. De los 35 pacientes, 13 cumplieron criterios para diagnóstico de LRA AKIN 1 (37.1) y 22 para LRA AKIN 2 (62.9). El diagnóstico más prevalente fue el de sepsis urinaria

con 34.3 %, le siguió choque séptico con 28.6%, sepsis pulmonar 14.3%, sepsis de tejidos blandos 5.7% y otras no infecciosas 17.1%, entre ellas 2 pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, un paciente con mieloma múltiple, un paciente con rabdomiólisis, 2 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. (TABLA 2)

De los 35 pacientes, 14 sí progresaron a lesión renal aguda AKI 3, 21 no progresaron. Se realizaron 35 test de estrés con furosemide, de los cuales 9 (25.7%) fueron positivos y 26 (74.3%) fueron negativos, de las pruebas realizadas de Cistatina C solo 3 (8.6%) fueron positivas y 32 (92.4%) fueron negativas. Se hemodializaron 8 pacientes (22.9%).

Con respecto al objetivo primario el test con mayor sensibilidad y especificidad fue la creatinina a las 72 horas con una sensibilidad de 64.3% y con una especificidad de 95.2 ($X^2 = 0.001$) con un VPP y VPN de 80% respectivamente y una AUC = 0.79 (IC 95% 0.63-0.96 $p=0.003$). Con respecto a la predicción de recibir terapia de reemplazo renal igualmente los niveles de creatinina a las 72 horas tuvieron la mayor sensibilidad y especificidad 75 y 85.2 ($X^2= 0.001$) respectivamente con una VPP y VPN de 60 y 92 y una AUC de 0.801 (IC 95% 0.60 -0.99 $p= 0.01$).

Sin embargo la prueba diagnóstica que de manera temprana tuvo mayor significancia con respecto a las demás para la predicción de la progresión así como de

los requerimiento de terapia de reemplazo renal fue el test de estrés con furosemide.

(TABLA 3 y 4)

PRUEBA	Sensibilidad	Especificidad	LR	VPP	VPN	AUC
TSF ^a	57.1	95.2	12	88.9%	76.9%	0.762 IC 95%(0.58-0.93)P=0.01
Cr Inicial ^b	21.4	52.4	0.45	23.1%	50%	0.369 IC 95%(0.18-0.55) P= 0.19
Cr 72 horas ^c	64.3	95.2	13.5	90%	80%	0.798 IC 95%(0.63-0.96) P=0.003
Cistatina C ^d	21.4	100	-----	100%	65.6 %	0.607 IC 95%(.40-0.80) P= 0.28

a= $\chi^2=0.001$
 b= $\chi^2=0.11$
 c= $\chi^2=0.001$
 d= $\chi^2=0.027$

TABLA 3. Predeción de LRA AKIN1/2 a AKIN 3

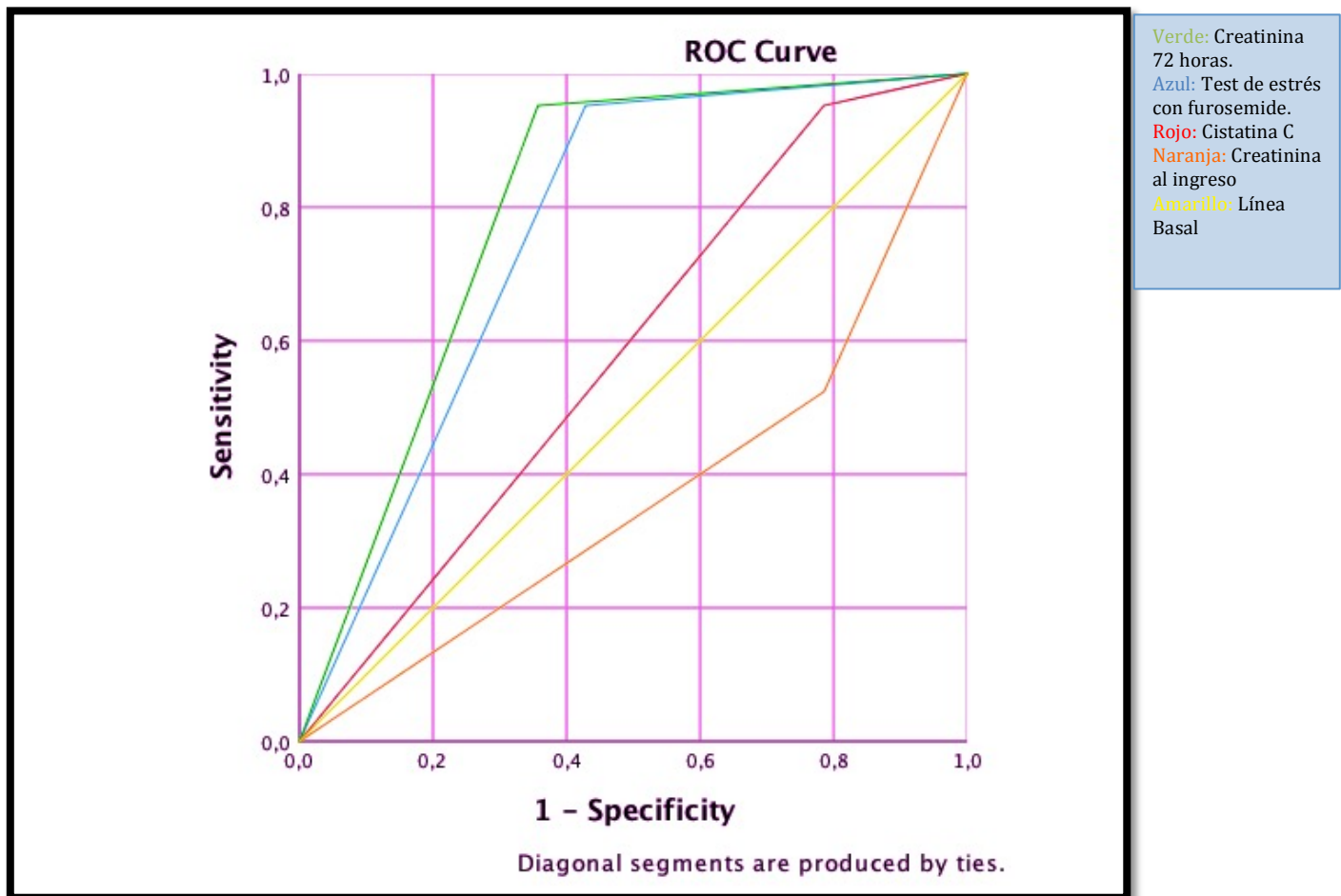


FIGURA 7. Curvas ROC comparativas. Correspondientes a progresión renal AKI

PRUEBA	Sensibilidad	Especificidad	LR	VPP	VPN	AUC
TSF ^a	62.5	85.2	4.22	55.6%	88.5%	0.738 IC 95%(0.52-0.95) P=0.04
Cr Inicial ^b	12.5	55.6	0.28	7.7 %	68.6	0.340 IC 95%(0.14-0.54) P= 0.17
Cr 72 horas ^c	75%	85.2	5.06	60 %	92 %	0.801 IC 95%(0.60 -0.99) P= 0.01
Cistatina C ^d	25%	96.3	6.75	66.7%	81.3%	0.588 IC 95%(0.34-0.83) P=0.45

a= $\chi^2 = 0.007$
 b= $\chi^2 = 0.10$
 c= $\chi^2 = 0.001$
 d= $\chi^2 = 0.17$

TABLA 3. Predeción de Terapia de reemplazo renal.

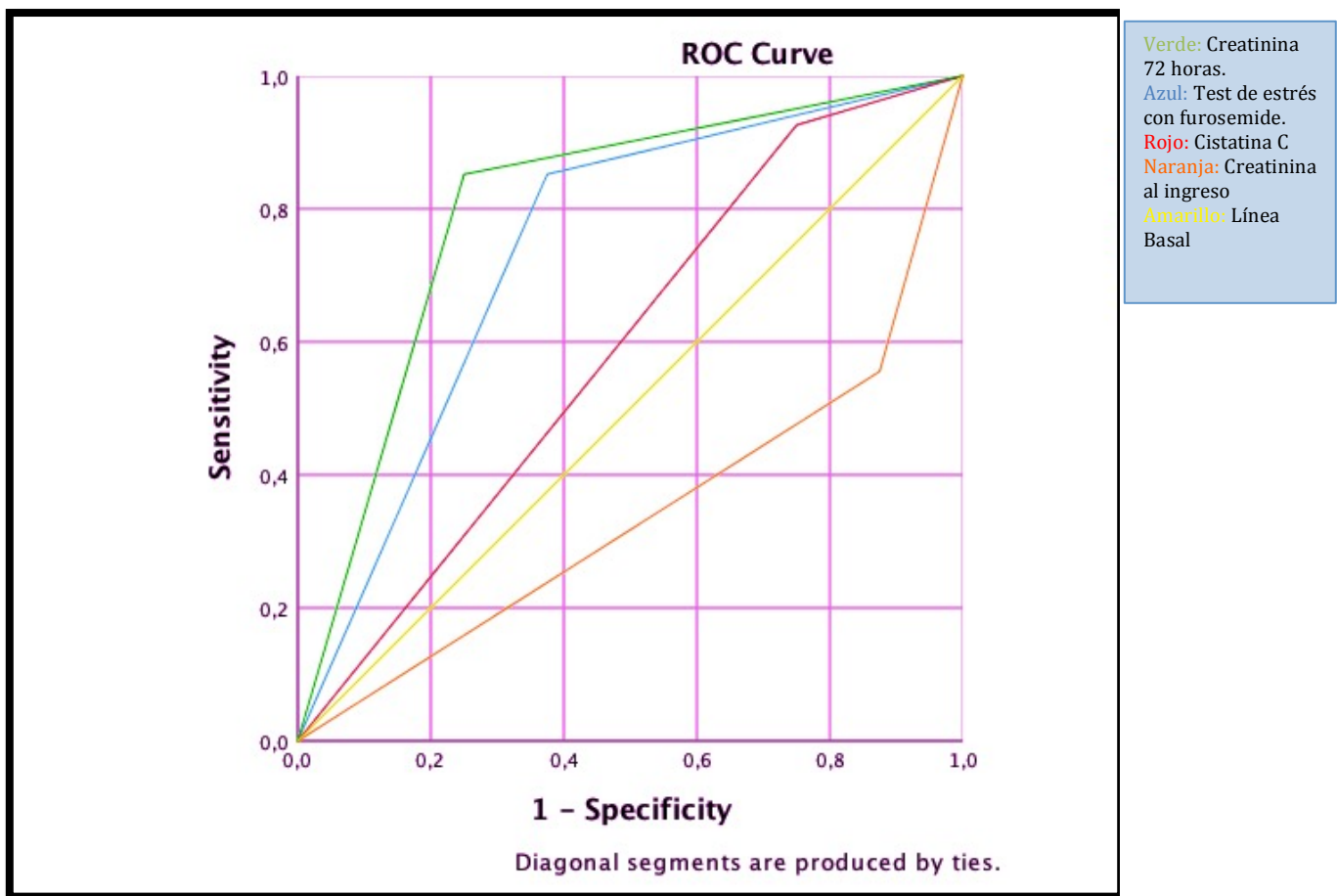


FIGURA 8. Curvas ROC comparativas. Correspondientes a terapia continua de reemplazo renal.

4. **DISCUSIÓN:**

En este estudio se compararon las pruebas disponibles para valorar la función renal en el Hospital Juárez de México. Aunque actualmente existen múltiples marcadores para valorar la lesión renal aguda de manera temprana, estos marcadores son caros y no están disponibles en nuestro medio. El marcador más estudiado y más utilizado ha sido la creatinina, cuya elevación no refleja el estatus del riñón ni la posibilidad de que su disminución o aumento de manera temprana nos indique la necesidad del inicio de una terapia dialítica (27). La mayoría de los estudios midieron la LRA con un nivel de creatinina sérica, que se sabe que es un estándar de oro defectuoso. La clasificación errónea del estado de LRA basada en este patrón de oro defectuoso podría haber disminuido la aparente discriminación de los biomarcadores estudiados.

En nuestro medio tenemos disponibles únicamente niveles de cistatina C y creatinina, sin embargo el uso de la cistatina C no es una práctica generalizada en nuestro hospital para valorar de manera temprana el daño renal agudo, actualmente seguimos valorando la función renal por los niveles de creatinina y sus variaciones durante el transcurso de la enfermedad.

La Lesión renal aumenta de manera independiente la mortalidad a 90 días hasta un 34 %, por lo que la identificación temprana es primordial para aplicar

terapias de manera oportuna; aproximadamente un tercio de pacientes que sufran lesión renal aguda serán hospitalizados nuevamente en menos de 12 meses por lesión renal recurrente (51).(FIGURA 9)

A pesar de que en nuestros resultados los niveles de creatinina a las 72 horas, tuvieron la mejor AUC, la especificidad del test de estrés con furosemide al inicio fue similar a los niveles de creatinina 72 horas después, tanto para la progresión como para el requerimiento de terapia de reemplazo renal; mientras que los niveles de creatinina al inicio así como los niveles de cistatina C no fueron significativos. Se realizaron determinaciones de la creatinina 72 horas después del diagnóstico ya que el riñón se mantuvo con mayor tiempo con daño o regresión por lo que decidimos comparar los niveles iniciales de los biomarcadores con el biomarcador más utilizado, por lo que inferimos que el test de estrés con furosemide es el marcador más temprano para predecir la progresión de la enfermedad así como el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

De encontrar más marcadores tempranos se podría ejercer un impacto en la morbimortalidad en los pacientes con lesión renal aguda. Nuestro estudio demostró que el test de estrés con furosemide, es el mejor predictor de manera temprana de la progresión de la lesión renal aguda, nuestro estudio encontró una AUC de 0.76 con

una $p=0.01$, que concuerda con el estudio de Koyner y colaboradores (3) donde encontraron una AUC de 0.81.

Koyner, comparó múltiples marcadores disponibles encontrando superioridad en el test de estrés con furosemide como predictor de progresión de la lesión renal aguda así como el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Nuestro estudio cuenta con limitaciones, entre ellas, no todas las muestras de cistatina c fueron tomadas al diagnóstico de la lesión renal aguda, la mayoría de los pacientes tenían como diagnóstico primordial sepsis, y la muestra no fue suficiente. Sin embargo, en nuestro país no encontramos otro estudio que evalúe los biomarcadores para la predicción de la lesión renal aguda; a pesar de las limitaciones nuestro estudio puede crear áreas de oportunidad para identificar de manera temprana la lesión renal aguda e implementar terapias agresivas y oportunas para mitigar esta, además de iniciar la terapia de reemplazo renal de manera temprana evitando que el daño renal sea irreversible.

A pesar de que nuestros resultados parecen prometedores y de la creciente disponibilidad de nuevos biomarcadores, la evidencia actual no apoya su uso clínico de rutina para la predicción temprana de LRA. Ningún biomarcador estudiado hasta la fecha parece tener niveles adecuados de discriminación para este propósito.

Desde una perspectiva de investigación, la variabilidad de los biomarcadores necesita ser abordado porque la lesión renal es más probable que sea reversible poco después de su diagnóstico. Se necesitan con urgencia esfuerzos para identificar nuevos biomarcadores o nuevas formas de utilizar biomarcadores conocidos. Además, se necesitan estudios grandes para examinar la capacidad de los biomarcadores para diagnosticar la LRA grave.

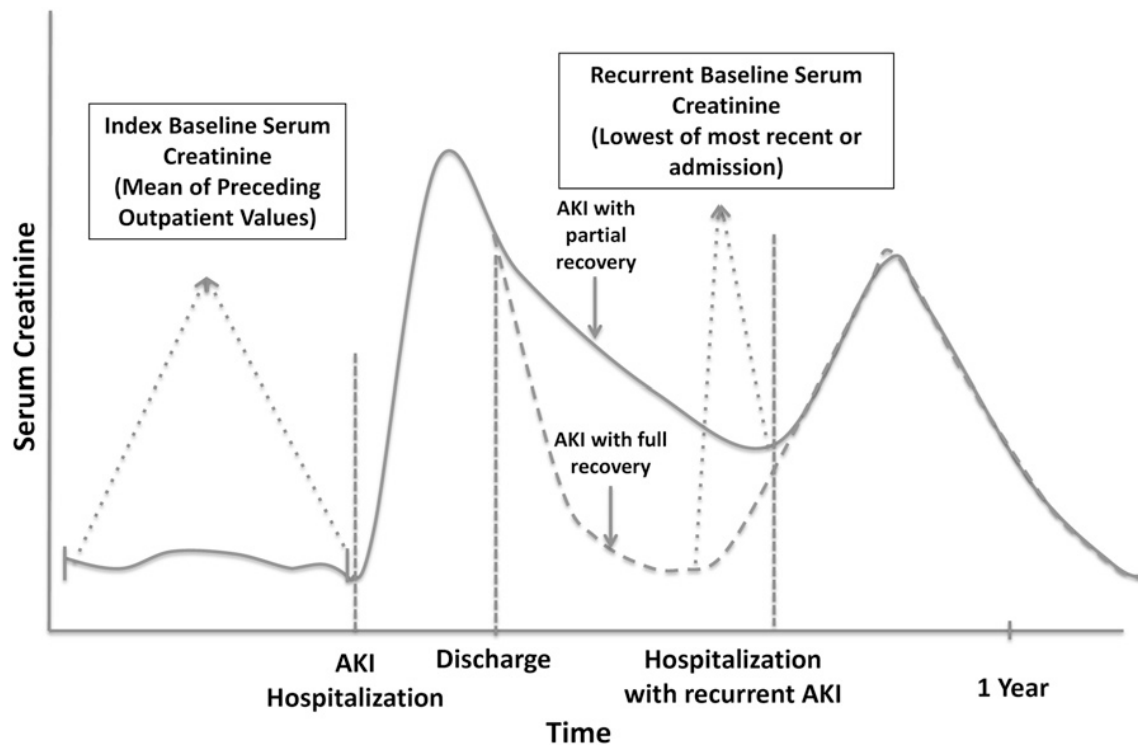


FIGURA 9 Evolución natural de LRA y LRA Recurrente.

4. CONCLUSIONES

El estudio que más predicción diagnóstica tuvo fue la creatinina a las 72 horas, ya que al estar instaurada la lesión renal aguda las alteraciones renales son más manifiestas por lo que en este momento se captan más pacientes, sin embargo no se puede instaurar tratamiento de manera temprana; y quizá las complicaciones a largo plazo sean mayores por lo que es necesario en nuestro medio determinar qué porcentaje de pacientes que desarrollan LRA desarrollaron enfermedad renal crónica. Con los biomarcadores disponibles comparados con el test de estrés con furosemide, este último tuvo la mayor AUC comparado con la creatinina al inicio y los niveles de cistatina C. El test de estrés con furosemide fue el mejor marcador para predecir de manera temprana la progresión de lesión renal aguda así como el requerimiento de terapia de reemplazo renal; sin embargo hasta este momento los estudios que comparen de manera prospectiva los biomarcadores son limitados, se necesitan más estudios prospectivos y multicéntricos en donde se valoren más biomarcadores, y se determine cuál es el mejor predictor temprano.

Debido a que la variación en la elección y la aplicación de los criterios de referencia de la LRA pueden conducir a diferencias en las estimaciones del rendimiento de las pruebas, es importante que los estudios futuros usen criterios de lesión renal aguda consistentes y cuidadosamente aplicados, centrándose preferentemente en las manifestaciones más severas y clínicamente significativas de LRA.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Rinaldo Bellomo, John A Kellum, Claudio Ronco, Acute kidney injury, *Lancet* 2012; 380: 756–66
2. Jennifer R. Charlton, Didier Portilla and Mark D. Okusa, A basic science view of acute kidney injury biomarkers, *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 1301–1311.
3. Jay L. Koyner, Danielle L. Davison, Ermira Brasha-Mitchell, Divya M. Chalikonda, John M. Arthur, Andrew D. Shaw, James A. Tumlin, Sharon A. Trevino, Michael R. Bennett, Paul L. Kimmel, Michael G. Seneff, and Lakhmir S. Chawla, Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity, *J Am Soc Nephrol* 26; 2015.
4. Sudhanshu Kumar, Bruce A. Molitoris, Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury, *Semin Nephrol.* 2015 January; 35(1): 96–107
5. Lara Zafrani, MD, Didier Payen, Elie Azoulay, Can Ince, The Microcirculation of the Septic Kidney *Semin Nephrol.* 2015 January; 35:75-84
6. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. FINNAKI Study Group. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013;39:420-8.
7. Mélanie Godin, Patrick Murray, Ravindra L. Mehta, Clinical Approach to the Patient With AKI and Sepsis, *Semin Nephrol* 2015 January 35:12-22
8. Julie R. Ingelfinger, Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes, *N Engl J Med* 2014;371:58-66.
9. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 467–73.

- 10 Feehally J, Floege J, Savill J, Turner AN. Glomerular injury and glomerular response. In: Davison AM, ed. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press, 2005: 363–87.
- 11 Stoegeman CA, Kallenberg CGM. Pathogenesis of angitis. In: Davison AM, ed. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press, 2005: 741–52.
- 11 Muirhead N. Update in nephrology. *Ann Intern Med* 2010; 152: 721–25.
- 12 Anupam Agarwal, Zheng Dong, Raymond Harris, Patrick Murray, Samir M. Parikh, Mitchell H. Rosner, John A. Kellum, and Claudio Ronco, Cellular and Molecular Mechanisms of AKI. *J Am Soc Nephrol* 27, 2016.
- 13 Mahmoudi M, Willgoss D, Cuttle L, Yang T, Pat B, Winterford C, Endre Z, Johnson DW, Gobé GC: In vivo and in vitro models demonstrate a role for caveolin-1 in the pathogenesis of ischaemic acute renal failure. *J Pathol* 200: 396–405, 2003 .
- 14 Kaushal GP, Haun RS, Herzog C, Shah SV: Meprin A metalloproteinase and its role in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F1150–F1158, 2013.
- 15 Bruno S, Grange C, Collino F, Deregibus MC, Cantaluppi V, Biancone L, Tetta C, Camussi G: Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One* 7: e33115, 2012.
16. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1:13.
17. Park F, et al. Evidence for the presence of smooth muscle alpha actin within pericytes of the renal medulla. *Am J Physiol*. 1997; 273(5 Pt 2):R1742–8.
- 18 Kennedy-Lydon TM, et al. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol*

(Oxf). 2013; 207(2):212–25.

19. Pallone TL, Silldorff EP. Pericyte regulation of renal medullary blood flow. *Exp Nephrol*. 2001; 9(3):165–70.

20. Crawford C, et al. Extracellular nucleotides affect pericyte-mediated regulation of rat in situ vasa recta diameter. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 202(3):241–51.

21. Crawford C, et al. An intact kidney slice model to investigate vasa recta properties and function in situ. *Nephron Physiol*. 2012; 120(3):p17–31.

22. Eglen RM, et al. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci*. 1994; 15(4):114–9.

23. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 509–15.

24. Bagshaw SM, Gibney RT. Acute kidney injury: clinical value of urine microscopy in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2009; **5**: 185–86.

25. Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol* 2010; **165**: 274–83.

26. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1592–98.

27. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care* 2010; **16**: 562–67.

28. Murray PT, Palevsky PM. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2007; 6: 286- 290.

29. Van Biesen W, Vanholder R, Lamiere N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1314-1319.
30. Bonventre JV, Basile D, Liu KD et al. AKI: a path forward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1606-1608.
31. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury. Why drugs haven't: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 256-365
32. Brzin J, Popovic T, Turk V et al. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 103-109 .
33. Kaseda R, Iino N, Hosojima M et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 1130-1134.
34. Nejat M, Hill JV, Pickering JW et al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(Suppl. 3): iii96-ii103 .
35. Togashi Y, Sakaguchi Y, Miyamoto M et al. Urinary cystatin C as a biomarker for acute kidney injury and its immunohistochemical localization in kidney in the CDDP-treated rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 797-805.
36. Sasaki D, Yamada A, Umeno H et al. Comparison of the course of bio- marker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16: 553-566.
37. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD et al. Kidney injury molecule- 1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657-1668 .

38. 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.
39. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307–315 .
40. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307–315.
41. Paragas N, Qiu A, Hollmen M et al. NGAL-siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1451–1458.
42. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012–1024.
43. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 213–224 .
44. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145–1152 .
45. Parnet P, Garka KE, Bonnert TP et al. IL-1Rrp is a novel receptor-like molecule similar to the type I interleukin-1 receptor and its homologues T1/ST2 and IL-1R AcP. *J Biol Chem* 1996; 271: 3967–3970 .
46. He Z, Dursun B, Oh DJ et al. Macrophages are not the source of injurious interleukin-18 in ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F535–F542.
47. Liu Y, Guo W, Zhang J et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013. pii: S0272-6386 (13)00909-8.

48. Hasannejad H, Takeda M, Taki K, Shin HJ, Babu E, Jutabha P, Khamdang S, Aleboyeh M, Onozato ML, Tojo A, Enomoto A, Anzai N, Narikawa S, Huang XL, Niwa T, Endou H: Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 308:1021-1029.
49. Bowman RH: Renal secretion of furosemide and depression by albumin binding. *Am J Physiol* 1975, 229:93-98.
50. Lakhmir S Chawla, Danielle L Davison, Ermira Brasha-Mitchell, Jay L Koyner, John M Arthur, Andrew D Shaw, James A Tumlin, Sharon A Trevino, Paul L Kimmel and Michael G Seneff. Development and Standardization of a Furosemide Stress Test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury. *Critical Care* 2013, 17:R207
51. (USRDS) USRDS: Annual Data Report 2013, Chapter 6, Acute Kidney Injury, 2013
52. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, Dwyer JP, Srichai M, Hung AM, Smith JP, Peterson JF: Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 712–719, 2012
53. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 13–29

7. ANEXOS.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPAS	M	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO					
	S	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
	D																						
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							

1. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.
2. LECTURA DE ARTÍCULOS.
3. EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y SISTEMA DE ESTUDIO.
4. REDACCIÓN DEL PROTOCOLO Y MARCO TEÓRICO.
5. SOLICITUD DE ASESORÍA.
6. RECOLECCIÓN DE PACIENTES.
7. DISEÑO DE BASE DE DATOS EN EXEL Y SPSS VERSIÓN 25.
8. ANÁLISIS DE DATOS.
9. REDACCIÓN FINAL Y PRESENTACIÓN DEL TRABAJO.

INDICE DE IMÁGENES Y TABLAS.

FIGURA 1: Imagen macroscópica del riñón y sus relaciones ⁴. Página 7

FIGURA 2: Imagen vasculatura renal ⁶. Página 8

FIGURA 3: Esquema lesión renal aguda y sepsis ⁴. Página 11

FIGURA 4: Causas de lesión renal aguda ¹. Página 18

FIGURA 5: Principales marcadores y su elevación en la historia natural de la lesión renal aguda ¹. Página 21

FIGURA 6: Relación RIFLE/AKI con elevación de biomarcadores ⁵³. Página 24

FIGURA 7: Curvas ROC comparativas. Correspondientes a progresión renal AKI. Página 39

FIGURA 8: Curvas ROC comparativas. Correspondientes a terapia continua de remplazo renal. Página 40

FIGURA 9: Evolución natural de LRA y LRA Recurrente ⁵². Página 43

TABLA 1: Clasificación RIFLE /AKI. Página 19

TABLA 2: Características de los pacientes. Página 37

TABLA 3: Predección de LRA AKIN1/2 a AKIN 3. Página 38

TABLA 4: Predección de Terapia de remplazo renal. Página 39