



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN
PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA:

Dr. Daniel Cristopher Paz Cordero

TUTORES PRINCIPALES

Dr. Armando Sánchez Calzada

Dr. Héctor Manuel Montiel Falcón

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE URGENCIAS**

Ciudad Universitaria, CD. MX.

Agosto 2018



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.

AUTORIZACIONES



DR. AQUILES AYALA RUIZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC,
División de Estudios de Postgrado

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



DR. HECTOR MANUEL MONTIEL FALCON

Jefe del departamento de Urgencias Centro Medico ABC,
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina de
Urgencias Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



DR. CELSO MONTOYA GONZÁLEZ

Subjefe del departamento de Urgencias Centro Medico ABC,
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina de
Urgencias Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



DR. ARMANDO SÁNCHEZ CALZADA

Médico adscrito del departamento de Urgencias Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

Asesor de Tesis



DR. DANIEL CRISTOPHER PAZ CORDERO

Médico Residente de Medicina de Urgencias de The American British
Cowdray Medical Center I.A.P.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Todo lo que tengo en la vida lo debo a dos seres que siempre me apoyaron y han apoyado. Siempre confiaron en mí y siguieron cada uno de mis pasos. Uno de ellos se encuentra en otro plano, no terrenal, mi Madre, la que siempre celebró mi vocación médica. Aunque ya no pudo presenciar mis logros, todos y cada uno de ellos serán para ella. El otro ser sigue conmigo, siempre pendiente, mi Padre. Posterior a un evento trágico, renació para seguirme guiando y enseñando más cosas aún. Doy gracias a dios por tenerlo conmigo y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi vida. Ahora en mi vida adulta dedico todos mis logros a mis dos hijos. Son mi motor, todo lo que hago es por ellos y para ellos, para brindarles todo lo que necesiten a lo largo de su vida.

Al resto de familia y amigos que han confiado en mí les agradezco infinitamente su apoyo, confianza, cariño y comprensión. Soy muy afortunado por tenerlos en mi vida, tanto en los momentos buenos y malos, ayudando a forjar mi carácter. Este logro también es para ustedes.

Agradezco a mis maestros; el Doctor Héctor Montiel por haberme brindado su confianza y apoyo a lo largo de estos. Mi logro también es de usted. Y a mi maestro y amigo el Doctor Armando Sánchez por su amistad, consejos y el haberme guiado durante toda esta empresa.

A todos y cada uno de ustedes les dedico mis triunfos y me encontrare infinitamente agradecido.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Contenido

TABLA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
Diseño del estudio	22
Aspectos Éticos	22
Población y Muestra	22
Estrategias de Recolección de la Información	23
Descripción de las Variables	23
Variable dependiente:.....	23
Variables independientes:.....	23
Análisis estadístico	24
Recursos humanos.....	24
Recursos físicos.....	24
Recursos Financieros	24
Conflicto de Intereses	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	27
TABLAS.....	28
Tabla 1: Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio.	28
Tabla 2. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL y cistatina C séricas y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* al ingreso.	29
Tabla 3. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL y cistatina C séricas y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA a las 24 horas.	29
FIGURAS.....	30

Figura 1. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérica en relación al diagnóstico basal de LRA.....	30
Figura 2. Área bajo la curva ROC para cistatina C sérica en relación al diagnóstico basal de LRA.....	31
Figura 3. Área bajo la curva ROC para cilindros en orina en relación al diagnóstico basal de LRA.	32
REFERENCIAS	33
ANEXOS.....	36

TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
AKIN	<i>The Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	Área bajo la curva
AUROC	Área bajo la curva ROC
CI	Intervalo de confianza
CysC	Cistatina C
DE	Desviación estándar
EGO	Examen general de orina
KIM-1	Molécula de lesión renal
LRA	Lesión renal aguda
N-GAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
OR	Razón de momios
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
Q-SOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RIC	Rango intercuartil
RIFLE	<i>Risk of injury, injury, failure, loss of function, and end-stage renal failure</i>
ROC	Característica Operativa del Receptor
sCr	Creatinina sérica
sCysC	Cistatina C sérica
sN-GAL	N-GAL sérico
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TFG	Tasa de filtración glomerular
uCysC	Cistatina C urinaria
uN-GAL	N-GAL urinario

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) se define como la disminución de la función renal en un periodo de horas a días. La incidencia de sepsis y LRA en pacientes críticos está en aumento gradualmente, y ambos indican un pronóstico pobre. LRA sumado con sepsis aumenta la mortalidad significativamente. Actualmente las herramientas estándares para la detección de LRA son el monitoreo de la concentración sérica de creatinina y la producción urinaria, ambos son marcadores de la función renal pero no de la lesión renal. El N-GAL es un biomarcador que puede ser fidedigno como diagnóstico y pronóstico de la LRA, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia. Se presenta un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual se analizaron datos obtenidos de pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias del American British Cowdray Medical Center (de ahora en adelante centro médico ABC) entre julio del 2017 y julio del 2018 con la finalidad de analizar cuál es el marcador más temprano para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis. Se estudiaron 23 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, 14 tuvieron diagnóstico de LRA; de ellos, un mayor porcentaje fueron hombres (64.3%) y predominó la ausencia de antecedentes de enfermedades crónicas. Se observó que la media de creatinina sérica fue significativamente mayor en aquellos con diagnóstico de LRA en comparación con los sujetos sin la enfermedad (3.2 vs 0.8, respectivamente). De la misma manera, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores séricos de N-GAL y en los cilindros en orina en los sujetos con LRA en comparación con aquellos sin el padecimiento. Los valores de cistatina C también fueron mayores, aunque marginalmente significativos. Con base en lo descrito, recomiendo que los pacientes con sepsis, que se encuentran en alto riesgo de padecer LRA sean evaluados con base a los niveles de N-GAL, siendo más efectivo al momento del diagnóstico, sin ser alterado por la condición previa del paciente.

MARCO TEÓRICO

DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

La sepsis es un trastorno sistémico que amenaza la vida que causada por una respuesta desregulada a la infección. Por otro lado, el choque séptico se define como un subconjunto de la sepsis, cuando se asocia disfunción circulatoria, celular o metabólica y con un mayor índice de mortalidad. Estos dos trastornos afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y, con una letalidad de 1 de cada 4, es un problema mayor de salud pública. Al igual que en el politrauma, el infarto agudo del miocardio y las embolias cerebrales, la identificación y manejo temprano de la sepsis mejora los desenlaces. ⁽¹⁾

Estas nuevas definiciones se centran en la primicia de una respuesta no homeostática por parte del paciente hacia la infección, la letalidad potencial que viene acompañada de una infección y la necesidad de un reconocimiento temprano. Los criterios para un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), tales como fiebre o neutrofilia, seguirán ayudando al diagnóstico de las infecciones; que encamina la atención hacia un foco anatómico de la enfermedad. Pero el SIRS puede representar una respuesta normal y apropiada por parte del paciente, frecuentemente adaptativa. La sepsis involucra una disfunción orgánica, indicando un problema fisiopatológico mucho más complejo. ⁽²⁾

Los criterios clínicos para sepsis incluyen: sospecha de infección o documentación de ésta y un incremento en agudo de dos o más puntos en los criterios de qSOFA (por sus siglas en inglés: *Sequential Organ Failure Assessment*) como una posibilidad de disfunción orgánica. La sepsis afecta a más de 19 millones de personas cada año, aunque la mortalidad hospitalaria ha disminuido, del 35% en el año 2000 al 18% en el año 2012, resultando en un gran número de sobrevivientes de sepsis. Nuevos datos sugieren que los pacientes que sobreviven a la sepsis frecuentemente experimentan nuevos síntomas, discapacidades a largo plazo y empeoramiento de condiciones crónicas por las que buscan atención médica con diversos tipos de médicos. ⁽³⁾

Existen varios marcadores para la determinación de sepsis, los dos más convencionales son la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), con la finalidad de un reconocimiento temprano de los síntomas. Los niveles de PCT aumentan a las 4-6 horas del inicio de la infección a nivel sistémico y su vida media es de un día. Las concentraciones de PCT indican una correlación con la severidad de la sepsis; además, niveles altos de PCT se correlacionan con un mayor riesgo de mortalidad. El daño celular masivo también puede provocar el aumento sérico de los valores de la PCT sin presencia de infección, pero las infecciones

fúngicas o víricas no elevan los valores de la PCT. El monitoreo de la PCT es recomendado ya que el delta PCT es un mejor marcador de infección que los valores absolutos y, además, la PCT temprana nos indican la eficiencia de la terapia antibiótica. La PCR es un marcador de inflamación no específico, por lo tanto, incrementa en muchas enfermedades crónicas y agudas (lesión a tejidos, enfermedades autoinmunes, malignidad). Después de infecciones, la PCR alcanza su nivel máximo a las 48-72 horas. Elevaciones de PCR se encontraron como valores predictivos en la severidad y mortalidad de la sepsis. Se recomienda la medición de la PCR altamente sensible (hsPCR). Ya que ambos marcadores tienen sus limitantes, se deben de seguir buscando nuevos marcadores. ⁽⁴⁾

La lesión renal aguda (LRA) se define como la disminución de la función renal en un periodo de horas a días, es una complicación muy común de los pacientes hospitalizados. Su incidencia en los recientes años está reportada como muy alta (11%) en el departamento de urgencias de los EE. UU. ⁽⁵⁾

Dos grupos de nefrólogos han definido las diferentes severidades de la LRA. De acuerdo a la clasificación de RIFLE (por sus siglas en inglés, *Risk of injury, Injury, Failure, Loss of function, and End stage renal failure*) el aumento de la creatinina sérica (sCr) a los 7 días se correlaciona con la severidad de la LRA. El grado más bajo de severidad de LRA se define como Riesgo (*Risk*): un aumento de la sCr de 1.5 veces el nivel normal con una producción urinaria de 0.5ml/kg por 6 horas; Lesión (*Injury*): un aumento de la sCr de 2 veces por encima del valor normal con una producción urinaria de 0.5 ml/kg por 12 horas; Falla renal (*Failure*): un aumento de 3 veces por encima del valor normal de sCr con una producción urinaria de 0.5ml/kg por 12 horas o anuria por 12 horas; Pérdida de la función renal (*Loss*): completa pérdida de la función renal por 4 semanas; Enfermedad terminal renal (*End Stage*): la necesidad de diálisis por 3 meses. ⁽⁶⁾ A su vez, la clasificación de AKIN, (por sus siglas en inglés *The Acute Kidney Injury Network*), solo utiliza cambios en la sCr mas no en la tasa de filtración glomerular (TFG); no se requiere una creatinina basal pero sí dos valores de sCr obtenidos en un periodo de 48 horas; la LRA se define como una disminución súbita (dentro de estas 48 horas) de la función renal, definido como un aumento en la sCr absoluta de al menos 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) o un aumento en la sCr $\geq 50\%$ (1.5 veces el valor basal), o una disminución del gasto urinario (oliguria < 0.5 mL/kg/h por más de 6 horas). ⁽⁷⁾ Se observa la clasificación en la siguiente tabla :

Clasificación de AKIN de la lesión renal aguda.

Etapa	Elevación de creatinina sérica*	Disminución del gasto urinario*
1 (Riesgo)	≥0.3 mg/dL (26.5 μmol/L) o ≥1.5 veces el valor basal	<0.5 ml/kg/h por ≤6 horas
2 (Lesión)	>2-3 veces el valor basal	<0.5 ml/kg/h por 6-12 horas
3 (Falla)	>3 veces el valor basal o ≥4 mg/dL y elevación aguda ≥0.5 mg/dL o terapia renal sustitutiva	<0.5 ml/kg/h por 12-24 horas o Anuria por 12 horas
*Basta con un criterio (sCr o gasto urinario) para calificar en un estadio.		

Elaborado a partir de: Lopes JA & Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*. 2013 Feb;6(1):8–14.

La incidencia de sepsis y LRA en pacientes críticos está en aumento gradualmente, y ambos indican un pronóstico pobre. LRA sumado con sepsis aumenta la mortalidad significativamente. Aunque es un síndrome multifactorial complejo, las causas más comunes de LRA son sepsis y choque séptico. En varios estudios epidemiológicos, la LRA ocurre en 11%-60% de los pacientes con sepsis, dependiendo de la población estudiada. La incidencia de LRA incrementa de acuerdo con la severidad del caso de sepsis, 19% de los pacientes con sepsis, 23% de los pacientes con sepsis severa y del 51%-64% de los pacientes con choque séptico.⁽⁸⁾

La epidemiología de LRA alrededor del mundo sigue sin ser definida por la cantidad de criterios diferentes y la cantidad de escenarios clínicos y geográficos en la que se puede presentar. En los países desarrollados en donde la población predominante es de edad avanzada la incidencia de LRA aumenta, y en países en vías de desarrollo es menor. Las comorbilidades y los factores de riesgo asociados a la edad pueden ser resumidos de la siguiente manera: cambios funcionales y estructurales en los riñones, comorbilidades múltiples como (Insuficiencia renal crónica, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, niveles de lípidos anormales, deficiencia de vitamina D, sepsis o malnutrición), toxicidad relacionada con medicamentos (AINEs, diuréticos, IECAs, bloqueadores de AT-2, agentes de radiocontraste, antibióticos nefrotóxicos), estrés oxidativo (aumento de radicales libres de oxígeno y productos de glicaciones avanzadas), hipovolemia e hipotensión arterial, cirugía (tipo de cirugía, duración, uso de bypass cardiaco o circulación

extracorpórea etc). Por otro lado, los factores de riesgo asociados a la función renal se pueden definir de la siguiente forma: pacientes que tengan IRC más allá del estadio 3 tienen mayor riesgo de sufrir de LRA en su hospitalización, y los pacientes que tienen proteinuria leve (+) tienen un riesgo de presentar LRA de 2.5 veces más que la población, aunque si la proteinuria es grave (++/+++) el riesgo de presentar LRA crece hasta un 4.4 veces que la población normal. ⁽⁹⁾

A pesar de la escasez de datos significativos en los países en vías de desarrollo, la prevalencia de la LRA en estos países se estima que es mayor que los países desarrollados. Se ha sugerido que la tasa mundial de LRA es de 13.3 millones de casos por año, 11.3 millones de estos se encuentran en países con ingreso bajo y medio-bajo, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, además de que son responsables de 1.4 millones de muertes por esta causa al año. Más aún, problemas asociados a LRA corresponden al 3% de las admisiones hospitalarias en pacientes con condiciones de bajos recursos. Los pacientes en países en vías de desarrollo que presentan LRA son más jóvenes que en los países desarrollados, esto resultado de infecciones, falta de volumen circulante secundario a diarreas severas, problemas relacionados con el embarazo o problemas relacionados con su alimentación. En estas regiones, en algunas series se cataloga hasta más del 15% de los pacientes con LRA como niños. ⁽¹⁰⁾

En un estudio reciente, Buttner et. al. para la identificación de los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA, se condujo una regresión logística binaria. En un análisis univariado, se encontró que la edad mayor a los 65 años, comorbilidades diversas como hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedades autoinmunes o insuficiencia renal crónica son factores de riesgo significativos. Acerca de la terapia de antibióticos, medicamentos nefrotóxicos y la presencia de infección fueron factores de riesgo. En un análisis multivariado, los factores de riesgo independientes fueron IRC (OR: 12.472 [CI95%]: 5.944-26.172; $p < 0.0001$) el uso de antibióticos (OR: 5.902 [CI95%]: 1.214-28.706; $p < 0.28$) y el uso de medicamentos nefrotóxicos (OR: 2.161 [CI95%]: 1.206-3.871; $p < 0.01$). La intervención quirúrgica o la administración de medios de contraste no se asoció a LRA. Es interesante que la Enfermedad Cerebrovascular se consideró como un factor de riesgo para el desarrollo de LRA (OR: 2.427 [CI95%]: 1.238-4.757; $p < 0.01$). ⁽¹¹⁾

Las guías internacionales recomiendan el evaluar los riesgos para la presentación de LRA con el propósito de dar manejo a los factores modificables y prevenir la lesión renal o su severidad y progresión. Actualmente, sólo existen terapias que limitan la LRA, así que el énfasis en la prevención y manejo de sus complicaciones de forma temprana es muy importante. Esto depende de la capacidad predictiva de qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar LRA para poder monitorearlos y prevenir la lesión renal. De acuerdo con la literatura, Kane-Gill et. al. identificaron que la mayor cantidad de las variables descritas

sirven como factores predictores de LRA, sin embargo, conforme avanza la edad de los pacientes disminuye el área bajo la curva, lo que significa que a mayor edad menor posibilidades tenemos de predecir el desarrollo de LRA de acuerdo con sus factores de riesgo. Existe un 20% más de probabilidades de presentar LRA en pacientes mayores de 75 años que en los más jóvenes, incluso este incremento se ve independientemente que las mediciones de sCr basal en ambos grupos de edad es similar. ⁽¹²⁾

En el estudio de Larsson et. al. en su discusión establece la diferencia de la perfusión renal en un estudio experimental en casos con sepsis y sin sepsis, y como afecta eso la distribución de volumen y por lo tanto el manejo. La redistribución del flujo de sangre en los pacientes con choque séptico disminuye el aporte/demanda de oxígeno por parte de los riñones, esto se comprueba con el aumento de la extracción renal de oxígeno. Así, estos resultados comprueban, a diferencia de los estudios experimentales antes conducidos en mamíferos de mayor tamaño que en estado séptico la vasodilatación renal y el incremento en la perfusión renal corresponden a LRA. ⁽¹³⁾

La fisiopatología de la LRA, relacionado a la sepsis y a la importancia del diagnóstico temprano de la LRA sigue siendo evaluada. De los artículos más prometedores proponen el uso de N-GAL (por sus siglas en inglés: *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) y la Cistatina C. ⁽⁸⁾

Actualmente las herramientas estándares para la detección de LRA son el monitoreo de la concentración sérica de creatinina y la producción urinaria, ambos son marcadores de la función renal pero no de la lesión renal. Además, los biomarcadores pueden asistir en la evaluación de la intensidad de la lesión renal, diagnóstico diferencial y el impacto en las intervenciones de la recuperación de una lesión renal. ⁽¹⁴⁾

Aunque es muy difícil que exista un marcador para LRA ideal, existen varias características a considerar en un biomarcador:

- Rápido, barato y no invasivo o mínimamente invasivo (sérico o en orina)
- Sensible a establecer un diagnóstico temprano y específico para dar la posibilidad de monitoreo del diagnóstico
- Específico a sus valores de corte, con un incremento proporcional de acuerdo con el grado del daño y con un gradiente suficiente para permitir estatificar a los pacientes
- Capacidad de predecir desenlace clínico (necesidad de terapia de sustitución renal o muerte) y la respuesta a la terapia

Existen muchos biomarcadores para la LRA, sin embargo, no hay un consenso acerca de cuándo deben de utilizarse, se pueden agrupar de acuerdo a varios criterios, entre ellos: los marcadores de la lesión tubular proximal que se da por el aumento de la excreción de proteínas específicas de este segmento (N-acetil- β -D-glucosaminidasa) disfunción tubular

proximal detectada por la disminución de la reabsorción de proteínas que deberían ser filtradas (Cistatina C), presencia de genes y proteínas en respuesta al daño celular (N-GAL) o la excreción urinaria de mRNA inducido por la lesión celular (MCP-1).⁽¹⁵⁾

Cuando se comparan LRA por un origen no séptico con LRA por sepsis, LRA se distingue por una patofisiología específica, por eso existen diferencias importantes en las características de los pacientes, respuesta las intervenciones y desenlaces clínicos. Esto también es válido para el patrón de excreción de ciertos marcadores como IL-18 que es mayor en LRA por sepsis que sin infección. Además, un aumento de IL-18 predice un deterioro de la función renal 24 a 48 horas antes que se presenten los síntomas clínicos de LRA.⁽¹⁶⁾

N-GAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

N-GAL, también conocida como siderocalina, lipocalina 2 o oncogén 24p, es una proteína de 25-kDaltons de la familia de las lipocalinas. El N-GAL humano existe en tres formas: como monómero de 25 kDa, homodímero de 45-kDa y como un heterodímero de 135 kDa. El N-GAL heterodimérico está conjugado como gelatinasa y es específico para los neutrófilos.⁽¹⁴⁾

El N-GAL es un biomarcador que puede ser fidedigno como diagnóstico y pronóstico de la LRA, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia.⁽⁶⁾

Estos datos sugieren que el diagnóstico de LRA basado en la sCr solamente es inadecuado y que se debe de fraccionar en diferentes categorías de pacientes usando N-GAL.⁽¹⁷⁾

Usando la plataforma ARCHITECT de Abbot, se puede correr esta prueba sin necesidad de preparación de la muestra, el resultado está listo en los primeros 35 minutos y solamente requiere 150 microlitros de orina.⁽¹⁸⁾

La concentración normal de N-GAL en un individuo sano es de aproximadamente 20ng/ml. Aparentemente, N-GAL sérico en la lesión renal aguda surgiría principalmente por la lesión de la porción ancha del Asa de Henle y de los túbulos colectores por contrafuga.⁽⁶⁾ N-GAL es un biomarcador diagnóstico y pronóstico efectivo, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión y presenta mejor sensibilidad que la sCr en pacientes con lesión isquémica).⁽⁶⁾

La elevación de N-GAL es detectable tan temprano como 3 horas de la lesión tubular y muestra su pico aproximadamente a las 6 a 12 horas posteriores a la lesión renal, dependiendo de la severidad de la lesión.⁽¹⁴⁾

Esta elevación persiste hasta por 5 días posterior a la lesión renal, particularmente si la lesión fue severa.⁽¹⁴⁾

Concentraciones séricas de N-GAL mayores de 150ng/dl tuvieron una sensibilidad del 96% y una especificidad de 51% para LRA. En un estudio multicéntrico reciente se investigaron 5 marcadores urinarios para LRA en 1635 pacientes de urgencias, a su llegada a admisión, N-GAL fue el biomarcador más útil (68% de sensibilidad y 81% de especificidad con un punto de corte de 104 ng/dl) además de ser predictor de la severidad y duración de la LRA. El N-GAL urinario puede llegar a aumentar cerca de 100 veces y el N-GAL sérico a 20 veces en las 48 horas que se detectó LRA por los aumentos de Creatinina sérica. ⁽¹⁹⁾

El aumento de N-GAL urinario parece ser más específico que su contraparte sérica para la detección de LRA. Se ha demostrado que el N-GAL urinario es útil en la predicción de LRA también en pacientes con choque séptico, ya que los niveles de este biomarcador no se elevan en pacientes sépticos sin LRA. N-GAL es un excelente biomarcador en orina y plasma para el pronóstico de LRA. De hecho, los valores urinarios de N-GAL, se ha demostrado que pueden ser un factor predictivo para el desenlace de la LRA, ya sea el inicio de terapia de sustitución renal o mortalidad, es decir, su desenlace clínico. ⁽⁶⁾

N-GAL es el biomarcador más estudiado para LRA. Se ha demostrado su uso en varios escenarios como factor predictivo en pacientes pediátricos y adultos que se someten a cirugía cardíaca, pacientes críticos, pacientes en urgencias al igual que para pacientes en protocolo de trasplante renal. ⁽¹⁷⁾

El impacto en la sepsis de los niveles de N-GAL en suero o en orina de los adultos en estado crítico es controversial. Se ha reportado que el área bajo la curva para LRA a las 12 horas post-admisión en pacientes sépticos es de 0.86 y de 0.67 para el pico de uN-GAL (N-GAL urinario) y sN-GAL (N-GAL sérico) respectivamente. También se encontró que el uN-GAL es mejor marcador para sepsis que el sérico ya que sus niveles permanecen normales en pacientes que no tienen LRA. El valor predictivo para LRA independiente de si la muestra fue urinaria o sérica (no especifica el autor) es mayor para lesiones renales por medios de contraste nefrotóxicos (AUROC = 0.89), mayor para niños que adultos (AUROC = 0.93 vs. 0.78 respectivamente), útil para pacientes post cirugía cardíaca (AUROC = 0.78) y modestamente predictivo para pacientes en estado crítico (AUROC = 0.73). ⁽¹⁵⁾

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca la concentración urinaria y plasmática de NGAL se relaciona íntimamente con el desarrollo de LRA. En 16 de 81 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron LRA, la concentración de NGAL urinario tras la intervención quirúrgica predijo el desarrollo de LRA con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 48% y una exactitud del 58%. ⁽²⁰⁾

En un estudio en 196 niños sometidos a cirugía cardíaca, 99 de los cuales desarrollaron LRA (definida como un aumento $\geq 50\%$ del valor basal de la concentración basal de creatinina), los niveles de NGAL urinario aumentaron 15 veces 2h tras la intervención (AUC 0.95,

sensibilidad del 82% y especificidad del 90%), mientras que el diagnóstico de acuerdo con el criterio de la concentración de creatinina se demoró 2-3 días. ⁽²¹⁾

La sepsis es la causa más prevalente de admisión en las salas de urgencias con LRA. ⁽¹⁷⁾

En enfermos adultos, se ha demostrado en un grupo heterogéneo de 451 pacientes críticos que la concentración urinaria de NGAL a las 24 y a las 48 horas se relacionaba de forma moderada con el diagnóstico de LRA: la mediana de la concentración urinaria de NGAL era mayor en los no supervivientes, y era mayor en pacientes que necesitaron tratamiento renal sustitutivo. ⁽²²⁾

En 307 pacientes adultos ingresados en una UCI quirúrgica la concentración plasmática de NGAL en el momento del ingreso en dicha unidad era un buen marcador de desarrollo de LRA en las siguientes 48h (AUC 0.78) y de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (AUC 0,82). ⁽²³⁾

En otro estudio en enfermos críticos, no se demostró que la concentración urinaria o plasmática de NGAL en el momento del ingreso en la UCI fuera superior al cálculo del filtrado glomerular basado en la concentración sérica de creatinina para predecir el desarrollo de LRA. Sin embargo, la NGAL mejoró las propiedades del modelo predictivo que incluía variables clínicas y el filtrado glomerular. ⁽²⁴⁾

En otro estudio, los niveles de N-GAL fueron útiles como predictor de mortalidad o diálisis al momento de admisión a la sala de urgencias. La asociación persiste después de la estatificación de acuerdo con los niveles de sCr. Se demostró que en pacientes con un N-GAL > 104ng/ml y sCr > 1.4mg/dl una mortalidad de 15% o diálisis durante su hospitalización. Además, valores elevados de N-GAL al momento del diagnóstico de LRA fueron predictores de resultados clínicos adversos a largo plazo como enfermedad renal terminal o muerte. ⁽¹⁷⁾

La relación de la NGAL con la respuesta inflamatoria y la sepsis puede empeorar sus características como biomarcador de LRA, cuyo principal factor de riesgo es la sepsis. Kashani et al. ⁽¹⁴⁾ encontraron que la concentración urinaria y plasmática de NGAL era mayor en casos de LRA de origen séptico que en casos de LRA de origen no séptico. Sin embargo, en otro estudio se demostró que la concentración plasmática de NGAL no discriminó los casos de LRA de los casos de shock séptico, mientras que la concentración urinaria precedía el desarrollo de LRA en las siguientes 12h en los casos de shock séptico. ⁽²⁴⁾

Kümpers et al. ⁽²⁶⁾ encontraron en pacientes críticos que la concentración sérica de NGAL era diferente en sujetos sanos, con SRIS, y con sepsis, y que existía una relación con la mortalidad y con la gravedad del LRA.

En un metaanálisis de 24 estudios y 2538 pacientes, Haase et al. analizaron las propiedades de la concentración urinaria, sérica o plasmática de NGAL, bien dentro de las primeras 6h tras el daño, bien en las 24-48h que preceden al diagnóstico convencional de LRA. La OR de NGAL para predecir el diagnóstico de LRA fue de 18,6 (área bajo la curva ROC 0.81, una sensibilidad del 76% y una especificidad del 85%). Los resultados eran ligeramente mejores para niños que para adultos. Las características de NGAL en casos de cirugía cardíaca era OR 13.1; área bajo la curva ROC 0.77; sensibilidad y especificidad del 75 y 75%, respectivamente. La concentración urinaria presentaba un valor predictivo ligeramente superior a la concentración plasmática (área bajo la curva ROC 0.84 versus 0.77, respectivamente). NGAL se correlacionó con la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (área bajo la curva ROC 0.78), pero no con la mortalidad hospitalaria. ⁽²⁷⁾

Se ha visto que el N-GAL urinario es un factor predictivo fidedigno en una gran variedad de condiciones clínicas. En un estudio multicéntrico de niños con síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea, se comprobó evidencia de que los niveles tempranos de N-GAL predijeron la severidad de la LRA y los requerimientos de diálisis con una sensibilidad alta. Estos hallazgos han supuesto que el N-GAL es un biomarcador diagnóstico y pronóstico para LRA lo que ha ayudado a confirmar muchos estudios preclínicos. Se han hecho muchos estudios en pacientes críticos tanto pediátricos y adultos que demuestran la superioridad de N-GAL, ya que ha expuesto la ocurrencia de complicaciones aproximadamente dos días previos al aumento en la creatinina sérica. Esto es razonable considerando que los valores urinarios y séricos de N-GAL se elevan en sepsis incluso cuando no hay daño renal. Una explicación de este fenómeno es el hecho de que, en la sepsis, N-GAL evoluciona no solo del daño renal sino también de los leucocitos y del hígado. Esto puede suponer una limitante diagnóstica en la utilidad de N-GAL en pacientes con sepsis. ⁽²⁸⁾

De acuerdo con lo anterior, N-GAL puede ser añadido a la lista de biomarcadores existentes, pero perder su valor diagnóstico en pacientes en unidades de cuidados intensivos, donde es muy probable que represente la expresión biológica de otra enfermedad o el daño de otro órgano. ⁽²⁹⁾

Las ventajas del N-GAL son: ⁽²⁸⁾

- En LRA los valores de N-GAL se elevan mucho más temprano que la creatinina sérica
- Se puede medir en plasma o en orina
- Puede sugerir el grado de LRA
- Es un marcador preciso para el pronóstico de las enfermedades renales

Las desventajas de N-GAL son: ⁽²⁸⁾

- Se debe de validar en diversos escenarios clínicos
- Su concentración se ve afectada por diversas variables

- No hay valores definidos específicos de corte
- Como biomarcador solo no es suficiente, pero debe de formar parte del panel inicial de biomarcadores por su valor pronóstico.

Cistatina C (CysC)

CysC es un inhibidor de la proteasa de cisteína no glicosilada, pesa 13.3kDa y es producida por todas las células nucleadas del cuerpo y se libera constantemente al espacio intravascular (niveles séricos normales: 0.8-2.04 mg/L). La cistatina C sérica (sCysC) es independiente del género, raza, masa muscular, y el estado de hidratación, pero se puede ver afectada por la disfunción tiroidea, tabaquismo, inflamación, algunos cánceres, y administración de glucocorticoides. La CysC se excreta a través de filtración glomerular a la orina, y es completamente reabsorbida por endocitosis por el receptor-facilitado de megalina y posteriormente es catabolizada en los túbulos renales proximales, por lo tanto, no es normal encontrar CysC en grandes cantidades en la orina. Su valor puede aumentar en la albuminuria. Debido a que la CysC tiene un tercio de la distribución del volumen en comparación con la Creatinina sus valores se verán reflejados mucho más rápido. Varios estudios han documentado el uso de sCysC puede aumentar hasta 1-2 días previos a los incrementos de sCr en la LRA. ⁽¹⁵⁾

La LRA fue detectada 1.5 días antes utilizando la Cistatina C sérica a comparación que con el uso de los niveles de Creatinina sérica. En un estudio que evalúa la tasa de filtración glomerular dependiente de la tasa de filtración de creatinina en 24 horas, se concluyó que los niveles de Cistatina C se correlacionaban con la depuración de creatinina. ⁽⁸⁾

La CysC se ha considerado como un predictor temprano de LRA, y un predictor independiente de mortalidad. En el estudio de Dai et. al. los resultados de la AUROC tanto para sCysC y uCysC indican que puede ser útil para discriminar a los pacientes sépticos con LRA de los que no tienen a la hora del diagnóstico y a las 24 horas previas al diagnóstico. Esto fue confirmado por Aydogdu et. al. que demostró que la concentración plasmática y urinaria de CysC eran buenos marcadores para el diagnóstico temprano de LRA asociada a sepsis, con un área bajo la curva de 0.82 y 0.80, respectivamente; sin embargo, este estudio incluyó pacientes que tenían cáncer al igual que tratamiento esteroideo y radioterapia. Aunque algunos estudios en adultos y neonatos muestran que la sepsis no tiene ningún impacto en los niveles séricos o urinarios de CysC. De esta forma. El valor diagnóstico de CysC para detectar LRA en pacientes con sepsis debe de ser confirmado por estudios con poblaciones más grandes. ⁽³⁰⁾

Molécula de lesión renal 1 (KIM-1)

Es una glicoproteína de membrana, su expresión aumenta en LRA por isquemia y nefrotoxicidad en las células tubulares proximales. El fragmento extracelular de KIM-1 se

puede desprender de las células tubulares proximales y ser detectado por métodos inmunológicos. Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos con un total de 2979 pacientes sugiere que la predicción de LRA usando KIM-1 urinario tiene una sensibilidad de 74% (95% CI 61-84%) y una especificidad del 86% (95% CI 0.83-0.89). Sin embargo, un análisis estratificado de los casos sépticos no se realizó en este estudio. Un estudio prospectivo de 150 pacientes con sepsis encontró que el diagnóstico de LRA inducida por sepsis usando los valores de KIM-1 urinarios a las 24 horas tiene una AUROC de 0.912. ⁽³¹⁾

Los estudios clínicos han demostrado que el KIM-1 urinario es mayor en pacientes con lesión renal isquémica comparados con los controles, y también es un factor predictor del riesgo de desarrollar LRA. Estudios adicionales han documentado que KIM-1 y su derivado urinario se regulan positivamente en enfermedades renales incluyendo nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IgA. KIM-1 urinario también predice pérdida del injerto en trasplantados renales siendo de esta forma una posibilidad de diagnóstico temprano y aumento de criterios para potenciales donantes. ⁽³²⁾

Sedimento Urinario

La microscopia del sedimento urinario es uno de los marcadores más utilizados en el diagnóstico de lesión renal aguda; sin embargo, no se ha validado en lesión renal aguda secundaria a sepsis. Carrillo-Esper, et al comunicó el caso de dos pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis en quienes se tomaron muestras de orina y se examinó el sedimento urinario. Se evaluó el puntaje de microscopia del sedimento urinario con base en la existencia de cilindros granulosos y de células epiteliales renales. Se realizaron determinaciones plasmáticas de nitrógeno ureico, creatinina y NGAL. El puntaje de microscopia del sedimento urinario alto tuvo buena correlación con otros marcadores de disfunción renal, por lo que recomendaron que los pacientes con sepsis que padecen lesión renal aguda sean evaluados con base en la microscopia del sedimento urinario, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio. Siendo la microscopia del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis una herramienta valiosa. Además, agregaron que se requieren más estudios con mayor número de enfermos para validar sus resultados y recomendaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad las clasificaciones de lesión renal aguda se basan en la estimación de la tasa de filtración glomerular, la elevación de la creatinina por arriba del basal, así como la presencia de anuria, se necesitan métodos que identifiquen la presencia de lesión renal aguda en sus fases tempranas, ya que, para observar una elevación de la creatinina, se necesita un periodo donde el riñón ya cursó con una fase de lesión. Existen estudios donde la determinación de N-GAL es predictor de lesión renal aguda. Necesitamos contar con estimadores de bajo costo y fácil acceso para predecir lesión renal aguda en este tipo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la propia sepsis conduce a daño endotelial, con alteraciones en múltiples sistemas, la reanimación excesiva con soluciones cristaloides ricas en cloro, incrementan el riesgo de desarrollar lesión renal aguda. La lesión renal aguda propiamente, es un marcador de incremento en la morbimortalidad de estos pacientes. El presentar lesión renal aguda en fases tempranas conlleva a inicio de terapias de remplazo renal, mismo que impacta en altos costos y días de estancia hospitalaria.

La escala AKIN ha servido definitivamente para orientar y estimar el riesgo y deterioro de la función renal, muchos de estos estudios se realizaron con estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. El N-GAL se ha determinado como marcador de lesión renal de manera temprana. Necesitamos determinar su utilidad en el paciente que ingresa al servicio de urgencias con diagnóstico de sepsis.

Existen nuevos y diferentes marcadores de lesión renal aguda, cada uno de utilidad, según el escenario clínico en el momento de ingreso a urgencias.

Necesitamos realizar una correlación de los marcadores de diagnóstico de lesión renal aguda para determinar cuál es el marcador de indicación temprana de lesión renal aguda, en el servicio de urgencias, esto con la finalidad de determinar que pacientes se encuentran en riesgo, e iniciar medidas preventivas pertinentes.

Ya que los signos clínicos y los síntomas de LRA no son específicos, es difícil distinguir la presencia de LRA en el departamento de urgencias. Actualmente el diagnóstico de LRA en sus etapas tempranas y leves requiere de exámenes de laboratorio y de periodos largos, a veces días, para su diagnóstico y requiere de la medición de Creatinina Sérica (sCR), tal como lo menciona la clasificación de RIFLE o AKIN. Esta necesidad de evaluaciones repetidas de sCr y el monitoreo de la cantidad de orina, hacen que los manejos se retrasen y aumente la

mortalidad. Además, que el Delta de cambio en la sCr no es en la mayor parte de las veces posible medirlo en el departamento de urgencias por falta de mediciones previas.

El N-GAL es un biomarcador que puede ser fidedigno como diagnóstico y pronóstico de la LRA, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia.

En los estudios de la literatura, sobre el N-GAL la mayoría de los pacientes tenían alguna patología cardíaca, queremos demostrar que el N-GAL también es sensible para LRA en otro tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el marcador más temprano para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis?

HIPÓTESIS

Nula

La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (N-GAL/Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), Cistatina C, sedimento urinario no son marcadores útiles en el diagnóstico temprano de lesión renal aguda en pacientes con sepsis.

Alternativa

El N-GAL, cistatina C, sedimento urinario son marcadores tempranos para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis.

N-GAL es el mejor predictor de Lesión Renal Aguda en comparación con Cistatina C, Cilindros en EGO y Creatinina.

OBJETIVOS

Primario

Analizar cuál es el marcador más temprano para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis.

Secundarios

- Cuantificar los niveles de N-GAL, Cistatina C, cilindros en EGO y creatinina
- Calcular la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de los marcadores
- Evaluar la correcta clasificación de LRA de acuerdo a los niveles de los marcadores

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente es un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual se analizó datos obtenidos de pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias del American British Cowdray Medical Center (de ahora en adelante centro médico ABC) entre julio del 2017 y julio del 2018.

Aspectos Éticos

El comité de ética del centro médico ABC autorizó la realización de este estudio. Dado que todos los pacientes que ingresan al servicio de urgencias cuentan con consentimiento informado que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante su estancia y que no se realizaron intervenciones que modificaran el manejo habitual y adecuado de los pacientes ni que le causaran ningún daño, no fue necesaria la aplicación de un consentimiento adicional. Sin embargo, se le cuestionó previamente al paciente acerca de la toma de muestras sanguíneas para la participación en este estudio y éstas solo fueron recabadas cuando el paciente aceptaba participar en él.

Población y Muestra

Pacientes que acuden al servicio de urgencias del centro médico ABC campus Santa Fe y Observatorio en el periodo comprendido entre julio del 2017 y julio del 2018.

El análisis se llevará a cabo sobre una muestra de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que sean hospitalizados en el servicio de urgencias por diagnóstico de sepsis, incluyendo choque séptico y que se solicitaron muestras séricas de creatinina, N-GAL y cistatina C y examen general de orina con sedimento.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Cumplan criterios de sepsis, incluido choque séptico.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio terminal.
- Hospitalización por sepsis en los últimos 30 días.
- Negación a realización del estudio.

Estrategias de Recolección de la Información

La información sobre características sociodemográficas, así como de antecedentes médicos de importancia y lista de medicamentos de los pacientes será obtenida a través la historia clínica completa que se realiza al ingresar servicio de urgencias.

Como parte de la rutina de laboratorio al ingreso hospitalario se recaban estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea incluyendo glucosa, creatinina, nitrógeno de urea en sangre (BUN), electrolitos (sodio, potasio, calcio), y pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa), así como troponina I; gasometría arterial y examen general de orina con sedimento urinario.

Adicionalmente, se solicitó la medición de los marcadores N-GAL y cistatina C.

Descripción de las Variables

Variable dependiente:

Lesión renal aguda: Se definió como la presencia de una clasificación etapa I o mayor en la clasificación AKIN, esto es, como una disminución súbita (en las primeras 48 horas) de la función renal, definido como un aumento en la creatinina sérica absoluta de al menos 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) o un aumento en la creatinina sérica $\geq 50\%$ (1.5 veces el valor basal).⁽⁷⁾

Variables independientes:

Niveles séricos de N-GAL: Se utilizó un punto de corte de 104 ng/dl para definir la presencia de niveles séricos elevados de N-GAL.⁽¹⁹⁾

Niveles séricos de cistatina C: Se consideró valores séricos anormales aquellos mayores a 2.04 mg/L.⁽¹⁵⁾

Cilindros en sedimento urinario: La presencia de cilindros en el sedimento urinario fue considerado como el valor anormal, mientras que la ausencia de estos fue considerada como normal.⁽³³⁾

Análisis estadístico

Se caracterizó la población de estudio mediante estadística descriptiva. Los datos continuos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartil (RIC). Las variables categóricas se presentan como la frecuencia y porcentaje.

Se comparó la distribución de las variables de acuerdo con el estatus de diagnóstico de LRA mediante una prueba *t* de Student para muestras independientes para las variables con distribución normal, con una prueba U de Mann-Whitney para las variables sin distribución normal, y con el estadístico chi cuadrada (χ^2) o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Posteriormente se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad, curvas ROC sobre los marcadores de interés, esto es, N-GAL, cistatina C y cilindros en sedimento urinario para explorar su capacidad diagnóstica de LRA, que utiliza cambios en los valores séricos de creatinina, en el momento basal y a las 24 horas.

Para todas las comparaciones estadísticas, se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Todos los análisis fueron realizados usando el paquete estadístico STATA SE versión 15 (StataCorp LLC; Texas, E.U.A.).

Recursos humanos

Médico residente, médico adscrito, enfermería, personal de laboratorio.

Recursos físicos

Papelería, plumas, equipo de laboratorio con método de realización de estudios.

Recursos Financieros

No aplica.

Conflicto de Intereses

Ninguno.

RESULTADOS

En el periodo del estudio se identificó a 23 pacientes con diagnóstico de sepsis y que cumplieron con los criterios de inclusión para la presente investigación. Las características completas de los sujetos se resumen en la Tabla 1. En total, hubo 12 hombres, el promedio de edad casi alcanzó los 66 años, y la presencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica fue del 52%, 30% y 13%, respectivamente. Solo se reportó una muerte durante el estudio, misma que ocurrió 14 horas posteriores a la hospitalización del paciente. Al ingreso, dicho individuo tuvo diagnóstico de LRA y presentó puntajes de SOFA 12, Q-SOFA 3, Apache 39; así como valores de troponina I de 334 µg/L, N-GAL 1600 ng/dl, cistatina C de 2.69 mg/L y ausencia de cilindros en orina.

Las variables sociodemográficas, así como aquellas correspondientes al uso de medicamentos, puntajes en escalas de evaluación de la sepsis (SOFA y Q-SOFA) y de severidad (APACHE), y los valores de lactato y troponina se distribuyeron de manera similar entre los sujetos con y sin diagnóstico de lesión renal aguda. De los 23 sujetos de estudio, 14 tuvieron diagnóstico de LRA de acuerdo a la clasificación de AKIN; de ellos, un mayor porcentaje fueron hombres (64.3%) y predominó la ausencia de antecedentes de enfermedades crónicas. En relación a los estudios de laboratorio de interés, se observó que la media de creatinina sérica fue significativamente mayor en aquellos con diagnóstico de LRA en comparación con los sujetos sin la enfermedad (3.2 vs 0.8, respectivamente). De la misma manera, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores séricos de N-GAL y en los cilindros en orina en los sujetos con LRA en comparación con aquellos sin el padecimiento. Los valores de cistatina C también fueron mayores, aunque marginalmente significativos.

En la Tabla 2 se muestran la sensibilidad y especificidad para los marcadores de N-GAL y cistatina C séricas y los cilindros en sedimento urinario para el diagnóstico al ingreso de lesión renal aguda. De manera interesante, se observó que la presencia de cilindros en orina y los valores alterados en la cistatina C basal tuvieron la misma capacidad para detectar los casos de LRA al ingreso (sensibilidad 71.4% y especificidad 77.8%), siendo que ambas logran clasificar correctamente al 73.9% de los pacientes usando sus respectivos puntos de corte. Por su parte, la N-GAL sérica mostró una sensibilidad elevada (mayor al 85%) y una especificidad del 100%, esto es que todos los pacientes con una prueba de N-GAL normal (<104 ng/dL) fueron clasificados correctamente como sanos al ingreso hospitalario. En las Figuras 1 a 3 se muestran las curvas ROC de los marcadores estudiados para el diagnóstico de LRA en el momento del ingreso.

Para el análisis a las 24 horas, hubo una muerte (mencionada anteriormente) y una pérdida en el seguimiento (esto es, no hubo valores de creatinina sérica para realizar el diagnóstico

de lesión renal aguda). Los 9 pacientes que no tuvieron diagnóstico de LRA al ingreso se mantuvieron con el mismo estado de la enfermedad a las 24 horas; por otro lado, 4 de los 14 pacientes con diagnóstico de LRA al ingreso mostraron una reducción en sus niveles séricos de creatinina que llevaron al cambio en su estatus de enfermo a sano. De la misma manera, en la Tabla 3 se muestra la capacidad diagnóstica de LRA de los marcadores a las 24 horas. Se observa que el N-GAL mantuvo una sensibilidad elevada del 87.5%, aunque su especificidad se redujo debido a las transiciones entre los pacientes de enfermos a sanos. Nuevamente, las pruebas diagnósticas para cistatina C sérica y los cilindros en orina fueron idénticas, aunque con una capacidad discriminatoria más baja (66.6%) y un área bajo la curva ROC moderadamente aceptable (0.683).

DISCUSIÓN

De los 32 artículos que revisamos, encontramos que en todos se considera a N-GAL como una prueba con mayor sensibilidad y especificidad, cuando se compara con la sCr. Además, se mantiene elevada por 24 horas, conservando su sensibilidad elevada. Haase et. al. 27 determina en diferentes estudios en su metaanálisis los diferentes escenarios clínicos en donde puede utilizarse el NGAL como un factor diagnóstico y como un factor predictivo. Se desearía que un marcador temprano tuviera mayor sensibilidad que especificidad para así tener pocos falsos negativos. De esta forma, debemos de entender que hacen falta estudios de validación en población mexicana que cumplan con las características necesarias para poder establecer a NGAL como un criterio diagnóstico de LRA.

En otro estudio, también por Haase et. al. 19 se propone como punto de corte para N-GAL >104 ng/dl, al utilizar este punto de corte en nuestra población obtuvimos resultados con significancia estadística, como se muestran en las figuras 1 a 3. Recomendamos que se continúe este estudio con el objetivo de hacer un análisis de sensibilidad donde se puedan analizar valores continuos de NGAL para evaluar si el valor de corte que utilizamos en el estudio se parece al que muestran nuestros datos. Es decir, ampliar nuestra muestra y determinar si el punto de corte >104ng/dl era adecuado para la población mexicana, se debe determinar con qué valores logramos una sensibilidad y especificidad combinadas adecuadas, además de qué punto de corte nos brindará la sensibilidad y especificidad mayor tolerable.

Nuestro estudio fue con N-GAL sérico siendo que en un estudio Beker ¹⁵ et. al. demostraron que el N-GAL urinario es mejor marcador para sepsis que el sérico ya que sus niveles permanecen normales en pacientes que no tienen LRA.

Por otro lado, Andreucci M et. al. 6 evaluó el tiempo de elevación de N-GAL, en comparación con nuestros resultados, podemos establecer que como marcador temprano N-GAL es un

buen marcador, ya que su aumento persiste por hasta 24 horas, y 48 horas según este estudio. Dando así el potencial a este marcador como un marcador diagnóstico y un marcador del seguimiento. Hacen falta investigaciones en nuestro tipo de población para poder establecer a N-GAL como un marcador pronóstico de LRA y de uso de terapia sustitutiva renal en nuestra población. Sin embargo, como sugiere H.R. De Geus 24 en su estudio en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos el N-GAL tiene un comportamiento distinto en pacientes que se tratan por Choque Séptico, es posible de acuerdo con nuestros resultados que en etapas del tratamiento de los pacientes si se pueda utilizar como factor pronóstico, aunque en etapas tempranas en el área de urgencias hacen falta más estudios.

La limitación principal de nuestro estudio fue nuestro tamaño de muestra pequeño, pero por la naturaleza de los tipos de pacientes que tratamos, hacer este tipo de estudios para después centrar las bases para estudios más grandes significa un gran avance y beneficio. Aunque el tipo de población que llega a nuestro Hospital puede no es representativa de la población nacional o de la Ciudad, se logró una distribución adecuada de los sujetos, comparando con los estudios de Haase et. al. 19 – 27 podemos afirmar que este es uno de los pocos estudios en México que intentan medir estos marcadores de forma temprana. Así nuestros resultados dan pauta a investigaciones sobre marcadores tempranos en mayor población, como se mencionó anteriormente, recomendamos explorar el punto de corte adecuado para N-GAL, pero de la misma forma ahora compararlo con Cistatina C y determinar cuál sería el más adecuado como marcador temprano para LRA en población mexicana.

CONCLUSIONES

Con base en lo descrito en el marco teórico y los hallazgos de esta tesis, recomiendo que los pacientes con sepsis, que se encuentran en alto riesgo de padecer lesión renal aguda sean evaluados con base a los niveles de NGAL, que es una prueba de laboratorio rápida y sencilla. Siendo más efectivo y más rápido al momento del diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con otros biomarcadores, sin ser alterado por la condición previa del paciente, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio.

TABLAS

Tabla 1: Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio.

Característica	Total (n=23)	LRA presente (n=14)	LRA ausente (n=9)	Valor p
Sexo				0.147
Hombres	12 (52.2)	9 (64.3)	3 (33.3)	
Mujeres	11 (47.8)	5 (35.7)	6 (66.7)	
Edad (años)	65.8±15.1	62.1±14.8	71.4±14.5	0.153
Hipertensión arterial				0.265
No	11 (47.8)	8 (57.1)	3(33.3)	
Sí	12 (52.2)	6 (42.9)	6 (66.7)	
Diabetes tipo 2				0.582
No	16 (69.6)	10 (71.4)	6 (66.7)	
Sí	7 (30.4)	4 (28.6)	3 (33.3)	
Insuficiencia renal crónica				0.206
No	20 (87.0)	11 (78.6)	9 (100.0)	
Sí	3 (13.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	
Número de medicamentos	3.3±1.3	3.2±0.3	3.6±0.5	0.562
SOFA (puntaje)	7.2±3.2	6.9±0.8	7.7±1.2	0.599
Q-SOFA (puntaje)	1.6±0.8	1.6±0.2	1.7±0.3	0.783
APACHE (puntaje)	15.6±7.5	15.1±8.6	16.3±5.7	0.216
Lactato (mg/dL)	2.7±1.5	2.9±1.5	2.4±1.4	0.186
Troponina I (µg/L)	91.8±204.8	118.9±251.8	45.4±75.2	0.933
Creatinina sérica (mg/dL)	2.3±3.4	3.2±4.1	0.8±0.2	<0.001
Mediana (RIC)	1.5 (0.8,2.1)	1.75 (1.6,2.4)	0.8 (0.6,0.9)	
N-GAL (ng/dL)	1003.9±1738.5	1629.3±2006.8	31.3±16.9	<0.01
Mediana (RIC)	125 (25,1485)	801.5 (159.3,3103.0)	25 (23,41)	
Cistatina C (mg/L)	2.4±1.5	2.7±1.5	1.9±1.6	0.051
Mediana (RIC)	2.1 (1.2,3.1)	2.5 (1.8,3.1)	1.2 (0.9,1.7)	

Cilindros en orina				0.029
Ausentes	11 (47.8)	4 (28.6)	7 (77.8)	
Presentes	12 (52.2)	10 (71.4)	2 (22.2)	

Notas: DE=desviación estándar; LRA=lesión renal aguda; RIC=rango intercuartil.
Variables categóricas se presentan en frecuencia y porcentajes; variables continuas se presentan como media±DE. Valor *p* para la comparación entre LRA presente vs ausente.

Tabla 2. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL y cistatina C séricas y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* al ingreso.

Marcador (punto de corte)	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	AUC ROC (95% CI)
N-GAL sérica >104 ng/dL	85.71%	100%	91.30%	0.929 (0.83-1.00)
Cistatina C sérica >2.04 mg/L	71.43%	77.78%	73.91%	0.746 (0.56-0.94)
Cilindros en orina Presentes	71.43%	77.78%	73.91%	0.746 (0.56-0.94)

*Nota: LRA diagnosticada como una clasificación AKIN ≥1 (aumento en creatinina sérica ≥50%). 95% CI = intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL y cistatina C séricas y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA a las 24 horas.

Marcador (punto de corte)	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	AUC ROC (95% CI)
N-GAL sérica >104 ng/dL	87.50%	76.92%	80.95%	0.822 (0.65-0.99)
Cistatina C sérica >2.04 mg/L	75.00%	61.54%	66.67%	0.683 (0.47-0.89)
Cilindros en orina Presentes	75.00%	61.54%	66.67%	0.683 (0.47-0.89)

*Nota: LRA diagnosticada como una clasificación AKIN ≥1 (aumento en creatinina sérica ≥50%). 95% CI = intervalo de confianza del 95%.

FIGURAS

Figura 1. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérica en relación al diagnóstico basal de LRA.

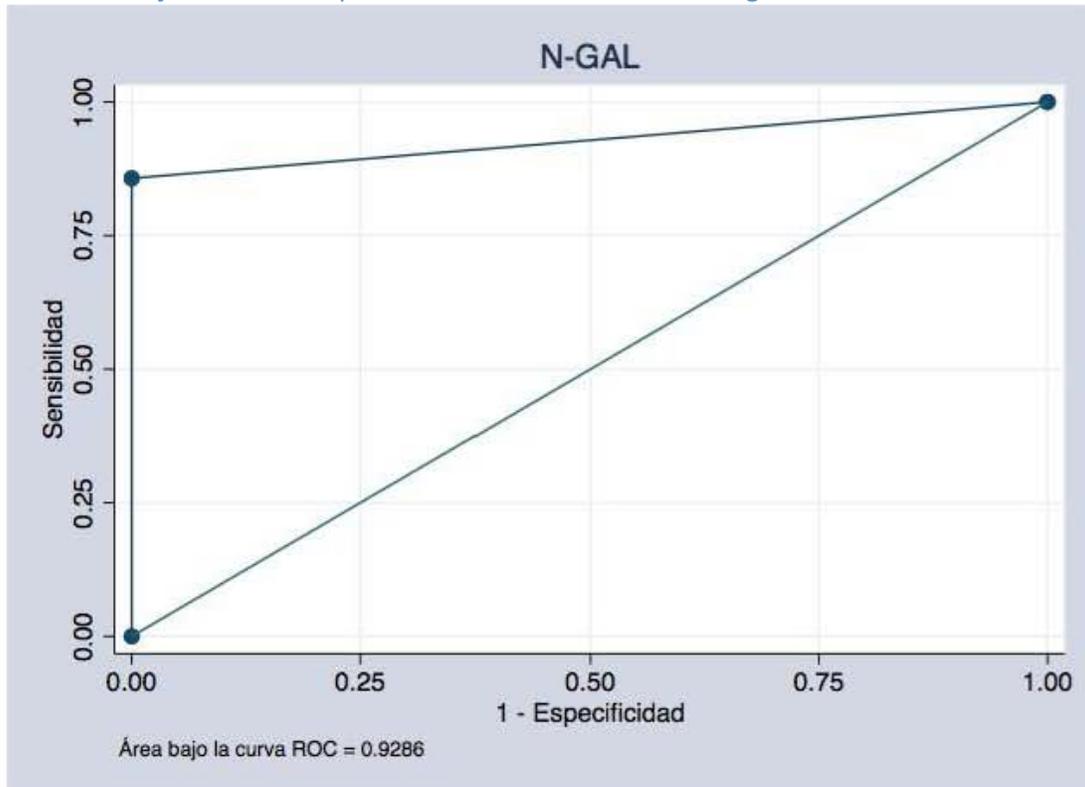


Figura 2. Área bajo la curva ROC para cistatina C sérica en relación al diagnóstico basal de LRA.

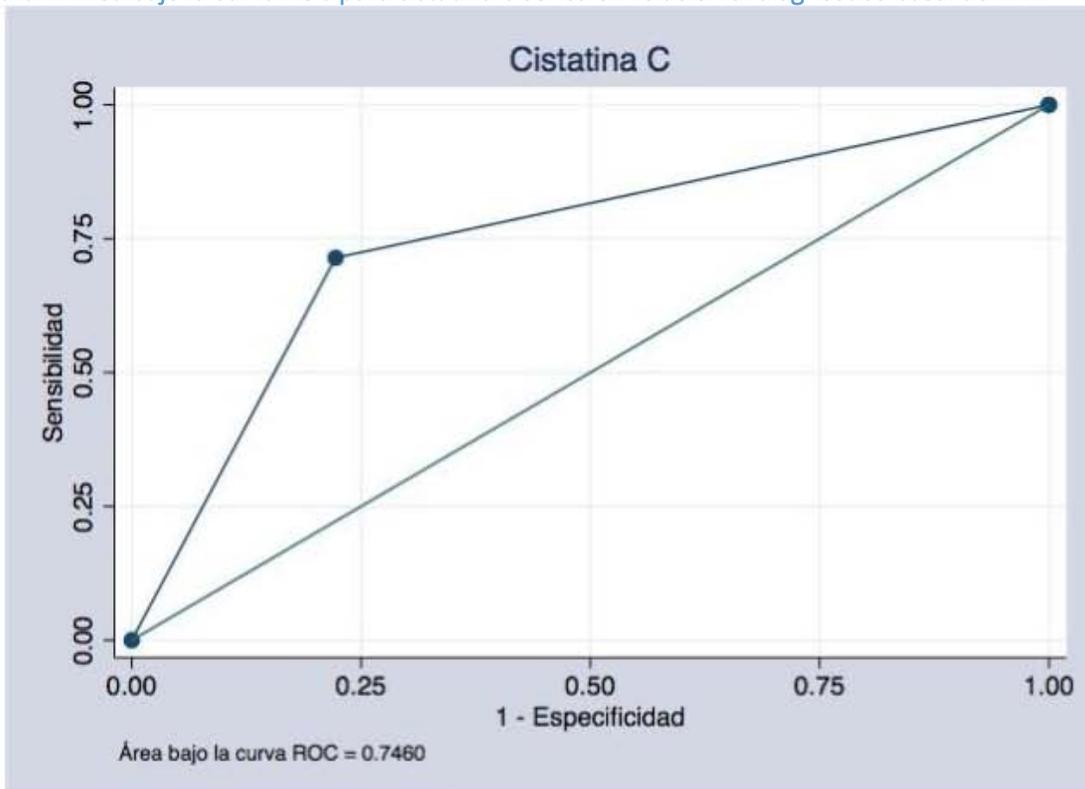
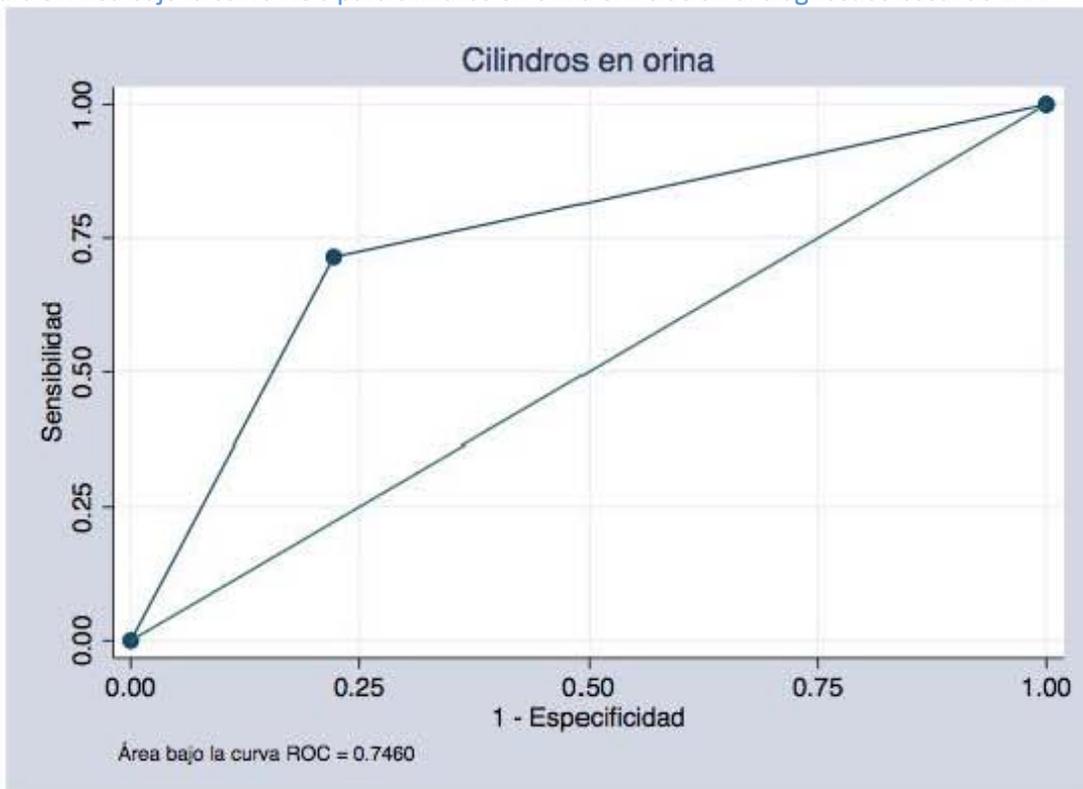


Figura 3. Área bajo la curva ROC para cilindros en orina en relación al diagnóstico basal de LRA.



REFERENCIAS

1. Rhodes A, Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* (2017) 43:304–377
2. Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
3. Prescott H., Angus D., Enhancing Recovery from Sepsis, *JAMA*. 2018;319(1):62-75.
4. Péter Kustán, Zoltán Horváth-Szalai, Diána Mühl. Nonconventional markers of sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1;28(2):122-133
5. Di Somma S, Magrini L et al. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Crit Care*. 2013; 17(1): R29. doi: 10.1186/cc12510
6. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Perticone M., The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice, *European Journal of Internal Medicine* 39 (2017) 1–8
7. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*. 2013 Feb;6(1):8–14.
8. Bilgili B, Haliloğlu M., Cinel I., Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesth Reanim* 2014; 42: 294-301
9. Del Giudice A, Piemontese M, Valente G, Prencipe M, Di Giorgio C, Aucella F. Acute Kidney Injury in the Elderly: Epidemiology, Risk Factors and Outcomes. *J Nephrol Therapeut* 2012, 2:6 DOI: 10.4172/2161-0959.1000129
10. Daniela Ponce, Andre Balbi. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2016;9 193–200.
11. Büttner S, Stadler A, Mayer C. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Acute Kidney Injury in Neurocritical Care. *Journal of Intensive Care Medicine* 1-9. DOI: 10.1177/0885066617748596
12. Kane-Gill S, Sileanu F, Murugan R. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Older Adults with Critical Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):860-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.018
13. Larsson JS, Krumbholz V. Renal Blood Flow, Glomerular Filtration Rate, and Renal Oxygenation in Early Clinical Septic Shock. (*Crit Care Med* 2018; XX:00–00)
14. Kashani K., Cheungpasitporn W., Ronco C., Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption, *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(8): 1074–1089

15. Beker M, Corleto M, et.al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International Urology and Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>
16. Abolfazl Zarjou, Anupam Agarwa. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 22: 999 – 1006, 2011. doi: 10.1681/ASN.2010050484
17. Schrezenmeier E., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Biomarkers in acute kidney injury, pathophysiological basis and clinical performance., *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 March; 219(3): 554–572
18. Devarajan P., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008; 241: 89–94
19. Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P., Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status, *Ann Clin Biochem*. 2014 May; 51(0 3): 335–351
20. G. Wagener, M. Jan, M. Kim, K. Mori, J.M. Barasch, R.N. Sladen, Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery, *Anesthesiology*, 105 (2006), pp. 485-491
21. M. Bennett, C.L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala, F. Grenier, R. Workman, Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 (2008), pp. 665-673
22. E.D. Siew, L.B. Ware, T. Gebretsadik, A. Shintani, K.G. Moons, N. Wickersham, Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults, *J Am Soc Nephrol*, 20 (2009), pp. 1823-1832
23. D.N. Cruz, M. de Cal, F. Garzotto, M.A. Perazella, P. Lentini, V. Corradi, Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population, *Intensive Care Med*, 36 (2010), pp. 444-451
24. H.R. De Geus, J. Bakker, E.M. Lesaffre, J.L. le Noble, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients, *Am J Respir Crit Care Med*, 183 (2011), pp. 907-914
25. J. Mårtensson, M. Bell, A. Oldner, S. Xu, P. Venge, C.R. Martling, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury, *Intensive Care Med*, 36 (2010), pp. 1333-1340
26. P. Kùmpers, C. Hafer, A. Lukasz, R. Lichtinghagen, K. Brand, D. Fliser, Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury, *Crit Care*, 14 (2010), pp. R9
27. M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan, P. Schlattmann, A. Haase-Fielitz, 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*, 54 (2009), pp. 1012-1024

28. Medić B., Rovčanin B., Vujović K., Obradović D., Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations Current, *Medicinal Chemistry*, 2016, 23, 1981-1997
29. Johan Mårtenssona, d Rinaldo Bellomo, The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury, *Blood Purif* 2014;37:304–310
30. Xingui Dai, Zhenhua Zeng, Chunlai Fu, Sheng'an Zhang, Yeping Cai. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19(1): 223. doi: 10.1186/s13054-015-0941-6
31. Wang K, Xie S, Xiao K, Yan P, He W, Xie L. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. (2018). doi: 10.1155/2018/6937947
32. Lucarelli G. Mancini V. Emerging Urinary Markers of Renal Injury in Obstructive Nephropathy. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 303298, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/303298>
33. Carrillo R, Pérez A, Peña C, Díaz M, Nava J, Espinoza de los Monteros I, Zepeda A, Puntaje microscópico del sedimento urinario como marcador diagnóstico de lesión renal aguda en sepsis. *Med Int Méx* 2014; 30:602-606.

ANEXOS

Anexo 1: Formato de recolección de datos

NOMBRE:			Diagnostico/Origen		Fecha Ingreso	Fecha Egreso
Mortalidad						
Troponina I	GVC	DB	QSOFA	SOFA	APACHE	
Lactato			N-GAL			
Ingreso	24 horas	48 horas	Ingreso	24 horas	48 horas	
Creatinina			BUN			
Ingreso	24 horas	48 horas	Ingreso	24 horas	48 horas	
Cistatina C			TFG calculada			
Ingreso	24 horas	48 horas	Ingreso	24 horas	48 horas	
Cilindros en EGO						
Ingreso	24 horas	48 horas				

