



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN DE
BIOMARCADORES PARA PREDECIR TERAPIA DE
SOPORTE RENAL EN LESIÓN RENAL AGUDA
SÉPTICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICINA CRÍTICA

P R E S E N T A :

DR. VICTOR GOLD ROMO

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ DE JESÚS ZARAGOZA GALVÁN**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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.

Dedicatoria

Quiero agradecer a mis papás Gerardo y Esther, a mi hermano Rodolfo por siempre estar conmigo aún en la distancia. Ustedes son mi ejemplo a seguir y espero poder hacerlos sentir tan orgullosos como yo estoy de ustedes.

A mis abuelas Olga y Esther por todo el cariño que siempre me mostraron y por el gran ejemplo que me dieron, que siempre hay que luchar para conseguir lo que uno quiere.

A toda mi familia por el gran cariño y apoyo que siempre me han dado, a pesar de que no los veo tan seguido como a mí me gustaría; mejor familia no pude haber conseguido.

A mi novia y próximamente esposa Laura por la paciencia y aguantarme y hacerme sentir siempre que estaba a mi lado aún en la distancia, durante las largas horas de trabajo que tuve y por que a pesar de todo siempre recibo su apoyo para seguir adelante y poder lograr mis metas.

A mis amigos por acompañarme en todo momento de mi vida, demostrándome siempre su amistad, por animarme y regañarme, celebrar mis triunfos y ayudarme a levantarme en mis derrotas

ÍNDICE

Resumen	3
Marco Teórico	5
Planteamiento del Problema y Justificación	10
Pregunta de Investigación e Hipótesis	11
Objetivos	12
Materiales y Métodos	13
Procedimientos	15
Variables	16
Manejo Estadístico de la Información y Tamaño de la Muestra	17
Aspectos Éticos y Recursos Financieros y Factibilidad	18
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexo1. Hoja de Captura	27
Anexo 2. Tabla de Variables	30
Anexo 3. Tablas y Figuras	33

Resumen

Antecedentes: La lesión renal aguda (LRA) es un problema común en los pacientes críticamente enfermos con una prevalencia que varía entre el 30% y el 50% y se asocia a una mortalidad elevada. En el 15% a 20% de todos los pacientes que presentan LRA está asociada a sepsis, y estos pacientes presentan un peor pronóstico que sus contrapartes. El diagnóstico de esta entidad aún tiene definiciones imperfectas. Recientemente, el uso de biomarcadores ha renovado nuestro entendimiento y podría mejorar el diagnóstico, discernir quienes requerirán terapia de soporte renal (TSR) y el pronóstico.

Objetivo: Evaluar si la diferencia entre la concentración de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo (NGAL) urinario al ingreso y a las 3 horas de oliguria puede predecir la necesidad de TSR en pacientes con sepsis.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, piloto para prueba diagnóstica. Se incluyeron a todos los pacientes sépticos que hayan ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del 1 de febrero al 01 de junio del 2019 y que se midió la concentración de NGAL en muestra de orina al ingreso. Después se valoró quienes presentaron oliguria por tres horas consecutivas y se tomó una muestra nueva de NGAL urinario en ese momento. Para el análisis del desenlace primario se dividió a los pacientes que presentaron oliguria por 3 horas entre los que requirieron TSR y los que no. Para el análisis de los objetivos secundarios se dividió a los pacientes en dos grupos, los que presentaron LRA o no.

Resultados: No se pudo valorar el desenlace primario ya que ningún paciente del estudio requirió de TSR. Los niveles de la NGAL urinaria presenta un área bajo la curva característica de funcionamiento del receptor (AUC-ROC) de 0.80 (IC 95% 0.50-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 83.33% y una especificidad del 80.0% para predecir LRA y un AUC-ROC de 0.54 (IC 95% 0.016-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad 50.0% para predecir LRA Grado 2. Los diferencia de los niveles de la NGAL urinaria presentó un AUC-ROC de 0.78 (IC 95% 0.45-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 100% para predecir LRA y un AUC-ROC de 0.77 (IC 95% 0.46-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 75% para LRA Grado 2.

Conclusión: La diferencia de las concentraciones de NGAL urinario podría ser utilizado como un método para valorar el riesgo de LRA y formas más graves como presentar lesión renal aguda grado 2 cuando esta es mayor a 109.7 ng/mL.

Marco Teórico

La LRA es un problema común en los pacientes críticamente enfermos con una prevalencia que varía del 30% al 50% y con una mortalidad que oscila entre el 28% al 90%. De todos los pacientes que presentan LRA, en el 50% se considera que está asociada a sepsis y de todos los pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos el 15% al 20% presentan LRA séptica o relacionada a sepsis. Estos pacientes presentan un peor pronóstico al compararlos con los que no presentaron LRA.^{1,2}

La LRA séptica o relacionada a sepsis es un síndrome caracterizado por una alteración en la función o daño estructural agudo el cual se relaciona con un pronóstico adverso a largo plazo que dependerá de la extensión del daño agudo superimpuesto a la reserva renal. Este daño se considera que debe de ser reversible y rescatable, aunque esto se verá relacionado a la severidad del daño agudo y la reserva orgánica de cada paciente.³

El diagnóstico de esta entidad es dependiente del contexto de cada paciente con definiciones aun imperfectas. La clave para el diagnóstico de LRA son aún los niveles séricos de creatinina y la uresis, siendo como mínimo el incremento de la creatinina sérica en 0.3 mg/dl en 48 horas o un incremento mayor a igual a 1.5 veces la creatinina basal que haya ocurrido en los últimos 7 días o una uresis de 0.5 ml/kg/hr en al menos 6 horas y esta se clasifica en base a los criterios sugeridos por las guías clínicas de LRA del grupo *Kidney Disease Improving Outcomes* (KDIGO) (Tabla 1). Pero para poder definir este síndrome se requieren de igual manera se cumplan los criterios diagnósticos de sepsis.^{3,4}

Para poder diagnosticar sepsis se utilizan actualmente los criterios del consenso del SEPSIS-3 en el cual se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta disregulada del huésped a una infección que pone en peligro la vida del paciente, tomándose específicamente como un paciente con sospecha o confirmación de una infección y datos de disfunción orgánica la cual se objetiva con un puntaje del *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA) de 2 o más puntos. Si en un paciente que cuenta con el diagnóstico de sepsis y que a pesar de una reanimación con líquidos parenterales adecuada requiere del uso de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg o cuenta con un lactato mayor a 2 mmol/L se da el diagnóstico de choque séptico.^{3,5,6}

El diagnóstico de LRA puede retrasarse hasta dos días con los criterios antes mencionados, por lo que en intentos de hacer un diagnóstico más temprano se han utilizado biomarcadores

novedosos, que tienen diferentes momentos en los que pueden ser utilizados. Al inicio del cuadro de sepsis el riñón va a presentar estrés en el cual se presenta eliminación de hierro y falla en el ciclo celular, cuando esto sucede podemos encontrar una elevación del NGAL, inhibidor tisular de la metaloproteinasa (TIMP) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina (ILGFBP). Después se presenta una lesión en el riñón, en este momento se puede observar liberación de enzimas y exfoliación celular liberándose marcadores de esta etapa como células tubulares y la transferasa de glutatión en orina, elevación de la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) y albuminuria. Después se presentará una caída de la filtración glomerular con una caída del gasto urinario y con consiguiente elevación de la creatinina y de la cistatina C. Si el paciente presenta una recuperación del gasto urinario se presentará una disminución de los marcadores antes mencionados.³

El NGAL es el biomarcador mas investigado en la actualidad para el diagnóstico temprano de LRA. Se pueden encontrar tres formas diferentes en los humanos, un monómero de 25 kDa, un dímero de 45 kDa y un heterodímero de 135 kDa que se encuentran conjugados covalentemente a la gelatinasa. El monómero es secretado a nivel renal y el dímero por neutrófilos. El NGAL es una proteína endógena bacteriostática la cual es secretada por neutrófilos, macrófagos, hepatocitos y células tubulares renales en diferentes eventos patológicos. Hay dos teorías de la elevación del NGAL a nivel urinario; la primera es que la producción de este se incrementa cuando hay inflamación, incrementando los niveles séricos del mismo y esto ocasiona que la liberación supere el nivel de reabsorción en el túbulo proximal produciendo la elevación de este en orina. La segunda toma la disminución de la reabsorción a nivel tubular como predictor de daño renal. Aun no hay un kit comercial que pueda diferenciar el NGAL “renal” del de “neutrófilos”.^{1,3,7}

Se han buscado diferentes formas de intentar hacer un diagnóstico más temprano de la LRA. En el año 2014 Leedahl et al realizaron un estudio retrospectivo para identificar el riesgo de LRA grado 2 o 3 en pacientes con choque séptico basándose al tiempo de oliguria por debajo de los niveles diagnósticos de KDIGO. Se incluyeron 390 pacientes y se mantuvo en vigilancia el gasto urinario desde su ingreso hasta 96 horas, su defunción o alta de la UCI. Se reporta en los resultados que una oliguria persistente por 3 horas presenta una sensibilidad del 70%, especificidad del 75%, certeza del 74% y un AUC-ROC de 0.73.⁸

De igual manera se ha investigado la eficacia de predecir LRA de los biomarcadores, principalmente el NGAL. Había la duda de que tan eficaz sería el NGAL para predecir LRA en el contexto de sepsis y la inflamación generalizada que se observa en este síndrome, por esto en el

año 2010 Martensson et al realizaron un estudio para valorar el impacto de la inflamación y sepsis en las concentraciones séricas y urinarias de NGAL y su valor para predecir LRA; para esto incluyeron 27 pacientes que contaron con el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa o choque séptico sin LRA y 18 pacientes con diagnóstico de choque séptico y LRA concomitante. De los 45 pacientes que se incluyeron en total, 40 pacientes presentaron picos elevados de NGAL plasmático y al analizarse los datos se encontró que la diferencia de las concentraciones en los pacientes sépticos con y sin LRA no fue significativa. Los niveles pico del NGAL urinario se encontraron por debajo del valor máximo normal en todos los pacientes excepto en 4 sin LRA y se reporta que fue un buen predictor para LRA con un AUC-ROC de 0.86 con una sensibilidad del 71% y especificidad del 100%.⁹

En el mismo año Bagshaw et al hicieron un estudio prospectivo y observacional en dos UCI de Australia. Reclutaron pacientes con LRA, definida por los criterios de RIFLE. Se incluyeron 83 pacientes con LRA y se dividieron en dos grupos, pacientes con sepsis y sin sepsis. Se tomaron muestras de NGAL sérico y urinario a las 12, 24 y 48 horas. Se reporta en este estudio que los niveles NGAL tanto plasmático como urinario fueron mas elevados en los pacientes con sepsis que en los que no, y al evaluar el valor predictivo para diagnosticar LRA séptica contra la no séptica se encontró un AUC-ROC de 0.70 con una sensibilidad del 69.1% y especificidad del 60.0% con un punto de corte mayor o igual a 150 ng/mL utilizando la concentración pico de este biomarcador. De igual manera se valoró en este estudio si el NGAL pudiera predecir de manera adecuada la progresión de la LRA o la necesidad de TSR y se encontró que el NGAL pico urinario en un punto de corte ≥ 230 ng/mL muestra un AUC-ROC de 0.82 con una sensibilidad 77.8% y especificidad del 80.7% para progresión de la LRA en pacientes no sépticos. Para la necesidad de TSR se reporta un AUC-ROC de 0.78 para el NGAL plasmático y 0.70 para el urinario.¹⁰

En el año 2013 Aydogdu et al realizaron una investigación para estudiar los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL y Cistatina C para valorar el diagnóstico temprano de LRA séptica en pacientes en estado crítico. Dividieron a los pacientes en tres grupos, pacientes no sépticos sin LRA y sépticos con y sin LRA. Al realizar el análisis de los resultados encontraron que el NGAL urinario cuenta con una discriminación significativa para el diagnóstico de LRA con un AUC-ROC de 0.80 con un valor de corte de 29.5 ng/mL con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 73%.²

De igual manera se han realizado investigaciones en otros departamentos del hospital como la sala de urgencias, en el año 2013 Nga et al realizaron una en este departamento para valorar la eficacia del NGAL urinario para predecir LRA y mortalidad en pacientes con sepsis. Incluyeron a 168

pacientes sépticos admitidos al servicio de urgencias, 72% presentaron LRA, dentro de los resultados mencionan que el NGAL urinario tomado en las primeras 24 horas y en el segundo día de estancia fueron buenos predictores de lesión renal aguda con un AUC-ROC 0.73 y 0.70, respectivamente.¹¹

Posteriormente en el año 2016 Patel et al realizaron un estudio en el que el objetivo era valorar los niveles de NGAL urinario en pacientes sépticos con y sin LRA y estudiar su valor predictivo para LRA séptica. Para lograr esto estudiaron prospectivamente a 155 pacientes en un periodo de un año, los resultados que ellos reportan es que los niveles a las 12 horas de aleatorización con un valor de corte de 34.32 ng/mL contó con una sensibilidad del 86.36%, una especificidad del 80.6% con un AUC-ROC 0.81 (IC 95% 0.73-0.89) y con un valor de corte de 199.99 ng/mL cuenta con una sensibilidad del 90.0%, una especificidad 64.66% y un AUC-ROC de 0.82 (IC95% 0.75-0.88) tomándose como un predictor altamente sensible pero con baja especificidad. En el mismo año Huang et al valoraron a 30 paciente sanos y 76 pacientes con sepsis severa hospitalizados en una UCI, de estos últimos, 30 (39.5%) pacientes tuvieron falla renal catalogada por la escala de RIFLE. Al valorar los niveles de NGAL plasmático se valoró el AUC-ROC para predecir falla en base a la escala de RIFLE y mortalidad, al realizar el análisis encontraron que el poder discriminatorio para predecir estos desenlaces no fue bueno, sin ser superior a la creatinina sérica.^{1,12}

Zhang et al en el año 2016 realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para analizar el valor predictivo del NGAL para diagnosticar LRA séptica. Se analizaron 15 estudios y 1478 pacientes. Dentro de los valores que reportan se encontró que el NGAL plasmático presenta una sensibilidad de 0.83 (IC95%: 0.77– 0.88) y una especificidad de 0.57 (IC95%: 0.54–0.61). La razón de verosimilitud positiva fue de 3.10 (IC95%: 1.57–6.11) y la razón de verosimilitud negativa de 0.24 (IC95%: 0.13–0.43), la razón de momios diagnóstica de 14.72 (IC95%:6.55–33.10) utilizando un modelo de efectos aleatorios y el AUC-ROC de 0.86. Para el NGAL urinario sensibilidad de 0.80 (IC95%: 0.77–0.83) y una especificidad de 0.80 (IC95%: 0.77–0.83). La razón de verosimilitud positiva fue de 4.42 (IC95%: 2.84–6.89) y la razón de verosimilitud negativa de 0.21 (IC95%: 0.13–0.35). La razón de momios diagnóstica de 24.20 (95 % CI: 9.92–59.05) y el AUC-ROC de 0.90.

13

Igualmente, en el 2016 Kim et al realizaron un estudio para valorar el poder diagnóstico y pronóstico de la Proencefalina y compararlo con el NGAL urinario junto con la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes sépticos. Se incluyeron 167 pacientes de los cuales 99 fueron con sepsis y 37 con choque séptico y 31 con sospecha de sepsis. Se reporta un AUC-ROC de

0.675 para predecir LRA séptica con una sensibilidad del 73.2% y especificidad del 60.3% y de igual manera se reporta que las concentraciones de NGAL urinario en los pacientes que requirieron TSR fue en promedio de 1270 ng/mL contra 375 ng/mL de los que no requirieron con un AUC-ROC de 0.74.¹⁴

Más recientemente en el 2018 se publicó un estudio de Pires da Rocha et al en el que evaluaron el valor predictivo del NGAL urinario para diagnosticar LRA relacionada a sepsis en pacientes mayores de 60 años. Valoraron 75 pacientes y reportan en sus resultados que el NGAL urinario es un excelente predictor de LRA en sepsis con un AUC-ROC mayor a 0.95 con una sensibilidad y especificidad mayores al 89%.¹⁵

En los pacientes con alto riesgo de LRA, como los pacientes con sepsis y choque séptico, los cambios en la tendencia de las variables vitales, hemodinámicas y bioquímicas define, en parte, las acciones diagnósticas y terapéuticas en cada paciente y ha demostrado predecir el resultado final. Las evaluaciones seriadas de biomarcadores podrían mejorar el rendimiento de predicción de evolución. En este sentido, Leedahl et al⁸. encontraron a las 3 horas de oliguria como el mejor punto de corte para identificar pacientes de muy alto riesgo renal en choque séptico, en quienes el uso de los biomarcadores podría ser más útil.

Planteamiento del Problema

Las estrategias terapéuticas para los pacientes con LRA son escasas, y están basadas principalmente en la prevención. La predicción de la LRA grave no es viable con las herramientas clínicas o bioquímicas disponibles actualmente. El poder discernir cuales pacientes presentarán LRA grave y requerirán de TSR es una de las prioridades de investigación en los pacientes críticos.

Justificación

La posibilidad de determinar de manera anticipada cuales pacientes sufrirán de LRA grave permitiría efectuar intervenciones tempranas de prevención y tratamiento, que podrían mejorar la evolución del padecimiento crítico. El NGAL tiene un perfil diagnóstico útil para la LRA en pacientes sépticos, en especial cuando se utilizan en pacientes de alto o muy alto riesgo definidos clínicamente (oliguria).

Pregunta de Investigación

¿Podrá el cambio en la concentración de NGAL urinario al ingreso y las 3 horas de oliguria predecir la necesidad de iniciar TSR en pacientes con sepsis?

Hipótesis

Hipótesis Alterna

La diferencia en la concentración de NGAL urinario entre el ingreso y las 3 horas de oliguria es diferente entre los pacientes que recibieron TSR y los que no.

Hipótesis Nula

La diferencia en la concentración de NGAL urinario entre el ingreso y las 3 horas de oliguria no es diferente entre los pacientes que recibieron TSR y los que no.

Objetivos

Objetivo Primario

Evaluar si la diferencia entre la concentración de NGAL urinario al ingreso y a las 3 horas de oliguria puede predecir la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal en pacientes con sepsis.

Objetivos Secundarios

1. Evaluar si la diferencia entre la concentración de NGAL urinario al ingreso y a las 3 horas de oliguria puede predecir LRA séptica.
2. Evaluar si la diferencia entre la concentración de NGAL urinario al ingreso y a las 3 horas de oliguria puede predecir LRA séptica grave.
3. Evaluar si la concentración de NGAL urinario al ingreso puede predecir LRA séptica.
4. Evaluar si la concentración de NGAL urinario al ingreso puede predecir LRA séptica grave.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Retrospectivo, observacional, longitudinal, piloto para prueba diagnóstica

Ubicación temporal

Del 1 de febrero al 01 de junio del 2019

Universo de estudio y muestreo

Todos los pacientes ingresados a la UCI. Muestreo no probabilístico, por disponibilidad de casos.

Pacientes

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados a la UCI con el diagnóstico de sepsis (sospecha o confirmación de una infección y datos de disfunción orgánica con un puntaje del SOFA de 2 o más) o choque séptico (en sepsis, uso de vasopresores para mantener cifras de presión arterial mayor o igual a 65 mmHg o lactato mayor a 2 mmol/L).
- Edad igual o mayor 18 años
- Se haya medido la concentración de NGAL urinario al ingreso

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica grado 4 o 5
- Terapia de Reemplazo Renal Crónica
- Pacientes portadores de trasplante de órgano sólido o hematopoyético
- LRA previo a su ingreso a UCI

Criterios de eliminación

- Estancia menor a 24 horas en el servicio
- No se tomó la muestra para niveles de NGAL urinario después de las 3 horas de oliguria continuas

- Inadecuado seguimiento durante su estancia de la UCI

Procedimientos

1. Se realizó la revisión de la base de datos de la UCI y todos los pacientes que ingresaron en el periodo de tiempo, del 01 de febrero al 01 de junio del 2019, que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los de exclusión se incluyeron en el estudio.
2. Se generó un expediente a los pacientes que se incluyeron y se les asignó un número consecutivo e irreplicable. Se tomaron los datos demográficos y antecedentes y se anotaron en la hoja de captura (Anexo 1) junto con los niveles de NGAL tomados al ingreso de los pacientes. Se registró el gasto urinario de los pacientes, que se registró de las hojas diarias de enfermería, para saber quiénes presentaron oliguria por 3 horas de manera consecutiva junto con los niveles de NGAL urinario que presentaron en ese momento.
3. La muestra de orina se centrifugó de 1600 a 1800 revoluciones por minuto durante 4 minutos y se procesó inmediatamente. Esta medición se realizó en el laboratorio hospitalario por técnicos certificados las 24 horas los 7 días de la semana sin necesidad de congelar la muestra. El resultado de la prueba se obtuvo en un máximo de 4 horas.
4. Se recabaron los niveles diarios de creatinina, BUN, pH, bicarbonato, potasio, balance de ingresos y egresos y del débito urinario; se asignó como severidad de la LRA a la peor categoría en la que se encontró durante toda su estancia en la UCI y se tomó como creatinina basal la más baja que presentó el paciente en los 6 meses previos o durante su internamiento en la UCI. Si los pacientes requirieron de TSR se capturaron los datos en la hoja de vaciamiento de datos.
5. Se recabaron los datos de los pacientes hasta los primeros 3 días o a su alta de la UCI en los que presentaron oliguria y 5 días o al alta de la UCI en los que no presentaron oliguria o al momento de la defunción si fue durante su estancia en UCI.
6. Se tomaron los datos correspondientes al alta hospitalaria.

Variables

Variable Dependiente

Proporción de pacientes con inicio de TSR

Variables Independientes

La lista completa de variables a recolectar está descrita en el Anexo 2. Se subdividen en variables de características basales y antropométricas, variables de monitoreo diario y variables de desenlace.

Manejo Estadístico de la Información y Tamaño de la Muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia incluyéndose a todos los pacientes que se ingresaron a la UCI entre el 01 de febrero a el 01 de junio del 2019.

Los resultados fueron analizados con STATA 15.1 para Windows. Las variables cuantitativas son presentadas em medianas y rangos intercuartílicos y las variables cualitativas son presentadas em totales y porcentajes. Para el análisis del desenlace primario se dividió a los pacientes que presentaron oliguria por 3 horas entre los que requirieron TSR y los que no. Para el análisis de los objetivos secundarios se dividió a los pacientes en dos grupos, los que presentaron LRA o no. La diferencia entre los grupos de las variables cualitativas se analizó mediante una χ^2 (ji cuadrada) o prueba exacta de Fischer según su distribución. Las variables cuantitativas se analizaron mediante prueba "t" de Student para grupos independientes o prueba de "U" de Mann-Whitney dependiendo de la distribución que presentaron.

Se obtuvo la sensibilidad y especificidad de la diferencia de NGAL y de la concentración al ingreso y se calculó el AUC-ROC para predecirla Lesión Renal Aguda y Lesión Renal Aguda Grado 2.

Se consideró estadísticamente significativa una prueba si el valor de "P" fue menor de 0.05.

Aspectos Éticos

Se realizó la investigación en las instalaciones óptimas y con personas calificadas para desarrollarla. Con base al artículo 17 fracción I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud, este estudio se catalogó de Investigación sin riesgo: aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio. Ante esto y que el estudio fue retrospectivo no se requirió de la firma de un formato de consentimiento informado para participar en el estudio.

La información recabada de cada paciente sirvió para uso exclusivo de la investigación, protegiendo la confidencialidad de cada uno mediante un código en la base de datos.

Recursos Financieros y Factibilidad

Al ser un estudio retrospectivo, la información que se obtuvo para este estudio es de pacientes que ya fueron atendidos en la UCI, por lo que las pruebas necesarias para valorar los objetivos de este estudio fueron costeados por cada paciente como parte de la atención hospitalaria.

Resultados

De los 11 pacientes incluidos en el estudio 9 fueron hombres (81.82%) y 2 fueron mujeres (18.2%), la mediana de la edad de todos los pacientes es de 68 años, la mediana del peso fue de 70kg, de la talla de 1.67m y del IMC de 25 kg/m². El factor de riesgo para LRA más frecuente fue la hipertensión arterial y cáncer en 4 pacientes (36.36%), diabetes mellitus tipo 2 en 3 pacientes (27.27%) y cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica en 1 paciente cada una (9.09%). De los pacientes incluidos en el estudio ocho presentaron choque séptico (72.72%), de estos siete pertenecen al grupo de oliguria (87.5%) y uno al que no (33.3%). Todos los pacientes que requirieron vasopresores, se les indicó norepinefrina y se utilizó una dosis mediana de 0.06 mcg/kg/min con un rango intercuartil de 0 a 0.18 mcg/kg/min. El principal foco infeccioso encontrado fue el abdominal en 4 casos (36%) y hematológico en 2 ocasiones (18%), en un caso no se supo el foco infeccioso.

Los pacientes presentaron una mediana de la creatinina basal de 0.62 mg/dL y al ingreso de 0.67 mg/dL. De todos los pacientes incluidos en el estudio, 8 presentaron oliguria y se presentó en una mediana de 16.5 horas del ingreso con un rango intercuartil de 6.5 a 24.5 horas, de los pacientes que presentaron oliguria en 6 se diagnosticó LRA (75%); de estos pacientes en el 100% se realizó el diagnóstico por el método de oliguria y solo en 3 (33.3%) se presentó elevación de la creatinina. Del total de diagnosticados, el 50% fue una LRA grado 1 y el otro 50% grado 2 y ningún paciente presentó LRA grado 3 o requirió de TSR. En tres pacientes se utilizaron nefrotóxicos de los cuales dos si presentaron oliguria y uno no, en los tres casos fueron antibióticos, en dos ocasiones se utilizó Piperacilina/Tazobactam y en el otro Anfotericina B. El resto de las características de los pacientes se reportan en la (Tabla 2).

Al realizar un análisis entre los grupos de pacientes sin oliguria y con oliguria, se encontraron puntajes de SAPS 3 y SOFA, días de estancia en UCI y estancia hospitalaria mayores en los pacientes que presentaron oliguria que en los que no. Las 4 defunciones se presentaron en el grupo que presentaron LRA grado 2, una fue durante su estancia en UCI y los demás posterior al alta.

Al comparar los niveles de NGAL urinario en los pacientes que presentaron oliguria durante su estancia en la UCI se puede observar que los niveles al ingreso y al presentar las 3 horas de oliguria fueron mayores en los que presentaron LRA que en los que no y fueron mayores en los que tuvieron LRA grado 1 que los que tuvieron LRA grado 2. Al evaluar la diferencia de concentraciones

de NGAL urinario, en los pacientes que no presentaron LRA es negativa lo que significa que en su mayoría estos pacientes presentaron una disminución de la concentración a las 3 horas de oliguria respecto a su ingreso, en cambio en los pacientes que si presentaron LRA fue positiva lo que significa que en estos pacientes si hubo un incremento y siendo mayor en los pacientes que presentaron LRA grado 2 (Tabla 3).

Al valorar los niveles de NGAL urinario en los pacientes que presentaron oliguria, se puede observar que los niveles tanto al ingreso como al presentar las 3 horas de oliguria fueron mayores en los pacientes que presentaron LRA a los que no y al evaluar la diferencia entre las dos muestras, de igual manera fue mayor en los pacientes que presentaron LRA que en los que no pero también fue mayor si la severidad de la LRA incrementaba (Tabla 3).

Al realizar un análisis como prueba diagnóstica de los niveles de NGAL en los diferentes puntos realizados en el estudio, se encontró que los niveles de NGAL al ingreso para la detección de LRA tuvo un AUC-ROC de 0.80 (IC 95% 0.50-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 83.33% y una especificidad del 80.0% (Tabla 4 y Figura 1) y para la diferencia de niveles de NGAL entre los niveles del ingreso menos los presentados a las 3 horas de oliguria tuvo un AUC-ROC de 0.78 (IC 95% 0.45-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 100% (Tabla 5 y Figura 2).

Al valorar los niveles de NGAL al ingreso para el diagnóstico de LRA grave, o grado 2 que fue el grado más severo observado, presentó un AUC-ROC de 0.54 (IC 95% 0.016-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad 50.0% (Tabla 6 y Figura 3) y para la diferencia de niveles de NGAL entre los niveles del ingreso menos los presentados a las 3 horas de oliguria tuvo un AUC-ROC de 0.77 (IC 95% 0.46-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 75% (Tabla 7 y Figura 4).

No se pudo valorar la sensibilidad, especificidad y el AUC-ROC para el NGAL al ingreso y la diferencia de concentraciones para predecir la necesidad de TSR ya que ningún paciente incluido requirió de TSR.

Discusión

Se ha valorado en estudios previos la capacidad del NGAL para diagnosticar LRA y también ha sido investigado en pacientes sépticos. De igual manera se ha investigado de forma separada los pacientes en alto riesgo de LRA como son los que presentan oliguria por 3 horas, por lo que se decidió valorar sí la diferencia de las concentraciones entre el ingreso y cuando se detecta un paciente de alto riesgo puede predecir que pacientes con sepsis o choque séptico requerirán de TSR.

De los pacientes que se obtuvieron de la base de datos en el periodo establecido y que se incluyeron en el estudio, ninguno requirió de TSR por lo que no pudimos valorar este punto ni con la concentración del NGAL urinaria al ingreso o con la diferencia de las concentraciones.

En nuestro estudio, como un desenlace secundario, se analizó la capacidad predictiva de la concentración de NGAL urinario al ingreso de los pacientes a la UCI para la predicción de LRA en la que se reporta un AUC-ROC de 0.80 (IC 95% 0.50-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 83.33% y una especificidad del 80.0%. Al ser comparados nuestros resultados con los de los demás estudios mencionados se puede observar que hay resultados que pueden variar desde un adecuado perfil predictivo, como se observa en nuestro estudio, a uno regular o malo para predecir este desenlace y esto puede ser explicado ya que se encuentran diferencias entre las diferentes poblaciones en los estudios y el momento en la toma de las muestras.

En el estudio realizado por Martensson et al⁹ reportan un punto de corte de 68 ng/mL para obtener un AUC-ROC de 0.86 para una sensibilidad del 71% y una especificidad del 100% para predecir LRA y se mantuvo al realizar el análisis en pacientes con choque séptico y LRA, pero para este análisis se tomaron los niveles de las primeras 12 horas a comparación de nuestro estudio en el que se tomó en la primera hora. En el estudio de Bagshaw et al¹⁰ reportan una AUC-ROC de 0.70 con una sensibilidad del 69.1% y especificidad del 60.0% con un punto de corte mayor o igual a 150 ng/mL, en este caso fue la concentración pico del biomarcador la utilizada y no la concentración al ingreso y en el estudio realizado por Aydogdu et al² se reporta un AUC-ROC de 0.80 con un valor de corte de 29.5 ng/mL con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 73%, en este caso muy similar los valores a los reportados por nosotros, pero con pequeñas diferencias en la toma de las muestras refiriéndose en este estudio que fue en las primeras 24 horas y cada día hasta el diagnóstico de LRA. Nga et al¹¹ encontraron que la concentración del NGAL en las primeras 24 horas presenta un AUC-ROC de 0.73 con un punto de corte 3.36 ng/mL con una sensibilidad del 63% y una especificidad 46% encontrándose un punto de corte, área

sobre la curva y sensibilidad y especificidad más bajos posiblemente por la variabilidad que se pudo presentar del tiempo de la toma de la primer muestra ya que se tomó en las primeras 24 horas del ingreso y no en la primer hora como en nuestro estudio.

En otro estudio realizado en el 2016 por Patel et al¹ se reportó un AUC-ROC de 0.81 la cual es más similar a la reportada en nuestro estudio, pero con un punto de corte más bajo el cual reportan en 34.32 ng/mL y con esto se obtuvo una sensibilidad y especificidad 86.36% y 80.6% respectivamente pudiéndose observar esta diferencia en que la toma fue hasta las 12 horas después del ingreso y no en la primera hora. Posteriormente Huang et al¹² reportan un AUC-ROC de 0.73 con un punto de corte de 150 ng/mL y un sensibilidad del 90% y una especificidad del 34.8%, se menciona que el poder discriminatorio es pobre para este biomarcador pero con la diferencia de que en este caso se utilizó plasma como muestra y no orina como en nuestro estudio y de igual manera solo se menciona que las muestras fueron obtenidas en las primeras 24 horas del ingreso. Zhang et al¹³ se reportan una sensibilidad y especificidad del 80% con un AUC-ROC de 0.90, en este caso la sensibilidad y la especificidad reportadas son similares a la de nuestro estudio, pero con un área bajo la curva que predice mejor LRA, los resultados en este estudio fueron analizados por medio de una revisión sistemática y metaanálisis. En el estudio realizado por Kim et al¹⁴ se encontró un punto de corte mucho más elevado que en nuestro estudio siendo de 493 ng/mL y con AUC-ROC, sensibilidad y especificidad más bajas la cuales se reportan de 0.675, 73.2% y 60.3% respectivamente, en este estudio se tomaron las muestras de plasma del día en que se diagnosticó la sepsis a diferencia de nuestro estudio que fue al ingreso a la UCI pudiendo ser posterior al diagnóstico, de igual manera se menciona que al iniciarse el estudio previo a las nuevas definiciones de sepsis se tuvieron que reclasificar y 31 pacientes no cumplieron los criterios para sepsis o choque séptico y por último la muestra que se analizó fue sérica y no urinaria, todo esto pudiendo explicar por que el poder de predicción se reporta menor a nuestro estudio. Por último Pires et al¹⁵ reporta en su investigación dos momentos para la toma del NGAL urinario, en las primeras 48 horas y de 48 a 96 horas, las dos presentando una excelente discriminación para LRA con AUC-ROC de 0.97 con una sensibilidad del 91.5% y especificidad del 92.9% para las primeras 48 horas y un AU-ROC de 0.96 con una sensibilidad del 91.5% y especificidad del 89.7% siendo discretamente mejor en las primeras 48 horas. Los tiempos de la toma de las muestras fue muy diferente respecto a nuestro estudio y solo adultos mayores de 60 años lo cual difiere con el nuestro al haber menores de esa edad.

Otro objetivo secundario fue valorar si la concentración al ingreso del NGAL urinaria podría predecir LRA grave, en nuestro estudio solo presentaron Grado 2 por lo que tomamos esta como grave, para esto nosotros reportamos AUC-ROC de 0.54 (IC 95% 0.016-1.0) con un punto de corte de 91.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad 50.0%, en un estudio publicado en el 2010 por Bagshaw et al¹⁰ reportan un AUC-ROC de NGAL urinario pico de 0.82 para empeoramiento de la lesión renal aguda, en este caso la diferencia es ocasionada ya que la valorada en este estudio es plasmática y en el nuestro es urinaria y aquí fue para valorar empeoramiento de la lesión renal o incremento de la severidad de la misma y utilizando el puntaje de RIFLE y en nuestro estudio fue para LRA AKI 2 y utilizamos un diferente método de diagnóstico y puntaje que el utilizado por Bagshaw et al.

En varios estudios como los realizados por Bagshaw et al¹⁰, Kim et al¹⁴ y Petel et al¹ se tomaron muestras de orina para medir la concentración del NGAL en diferentes momentos durante la estancia de los pacientes en la UCI y se valora el momento en el que se da la concentración pico pero en ninguno de estos estudios se analiza si la diferencia entre los diferentes momentos en los que se tomaron las muestras nos podrían otorgar información extra y al valorar que Leedahl et al⁸ en su estudio toman como punto de corte para alto riesgo el presentar 3 horas continuas de oliguria. Con esta información se decidió en nuestro estudio valorar el poder predictivo de la diferencia entre estas dos concentraciones de NGAL urinario y encontramos que presenta un AUC-ROC de 0.78 (IC 95% 0.45-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 100% para predecir LRA y un AUC-ROC de 0.77 (IC 95% 0.46-1.0) con un punto de corte 109.7 ng/mL con una sensibilidad del 66.67% y una especificidad del 75% para predecir LRA grado 2.

Con este estudio se encontraron resultados algo diferentes respecto a los previos respecto a la predicción de LRA y su severidad por diferencias con estos en la metodología. Presentamos una nueva posible forma de poder evaluar a este biomarcador urinario como predictor de LRA y de su severidad al valorar la diferencia de sus concentraciones al ingreso menos la presentada a las 3 horas de oliguria.

Nuestro estudio presenta una gran limitante la cual es la pequeña población incluida lo que les da un sesgo a los resultados y que posiblemente sea mejor una valoración de tipo prospectiva de los pacientes en la metodología del estudio.

Conclusiones

- No se pudo valorar si la diferencia de NGAL urinario puede predecir la necesidad de TSR.
- La diferencia de las concentraciones de NGAL urinario podría ser utilizado como un método para valorar el riesgo de LRA y formas más graves como presentar LRA grado 2 cuando esta es mayor a 109.7 ng/mL.
- El estudio presenta como limitante el no contar con la población suficiente para tener un poder de muestra adecuado, por lo que se requerirá de realizar un estudio con mayor población.
- Se requiere realizar más estudios para poder valorar si la diferencia de concentración del NGAL urinario puede utilizarse como herramienta para predecir LRA y la severidad de esta en pacientes con LRA séptica.

Bibliografía

1. Patel ML, Sachan R, Shyam R, Kumar S, Kamal R, et al. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2016;9 161–169.
2. Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, Yeni S, Sari G, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *DiseaseMarkers* 34 (2013) 237–246.
3. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, et al. Acute Kidney Injury in Sepsis. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):816-828.
4. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *NephronClinPract.* 2012;120(4):c179-84.
5. Arsanios DM, Barragan AF, Garzón DA, Millán FC, Pinzón J et al. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. *Acta ClombCuid Intensivo.* 2017; 17(3):158-183.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
7. Vanmassenhove J, Glorieux G, Lameire N, Hoste E, Dhondt A et al. Influence of severity of illness on neutrophil gelatinase-associated lipocalin performance as a marker of acute kidney injury: a prospective cohort study of patients with sepsis. *BMC Nephrol.* 2015 Feb 13;16:18.
8. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ et al. Derivation of Urine Thresholds That Identify a Very High Risk of AKI in Patients with Septic Shock. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9:1168-1174.
9. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* (2010) 36:1333–1340.
10. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010;36:452–61.

11. Nga HS, Medeiros P, Menezes P, Bridi R, Balbi A et al. Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room Patients: The Role of Urinary NGAL. *Biomed Research International*. 2015;2015:413751.
12. Huang CY, Shih CC, Chung K, Kao KC, Wu HP. Predictive value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute renal failure in patients with severe sepsis. *J Chinese Med Assoc [Internet]*. 2016;79(8):428–34.
13. Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (2016)* 20:41.
14. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, Magrini L, Cardelli P, et al. Proenkephalin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and estimated glomerular filtration rates in patients with sepsis. *Ann Lab Med*. 2017;37:388–97.
15. Pires da Rocha E, Yokota LG, Motta Sampaio B, Zanchetta Cardoso K, BitencourtDias D et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Excellent Predictor of Acute Kidney Injury in Septic Elderly Patients. *Aging and Disease* 2018; 9(2):182-191.

Anexo 1. Hoja de Captura

“Cambio en la Concentración de Biomarcadores para Predecir TSR en LRA Séptica” Hoja de captura de datos

Folio: _____

Nombre: _____

No de Expediente: _____

No de Paciente: _____

Género: _____

Edad: _____

Peso: _____

Talla: _____

IMC: _____

Antecedentes Personales Patológicos

Diabetes Mellitus		Enfermedad Reumatológica	
Hipertensión Arterial Sistémica		Cáncer	
Insuficiencia Cardíaca		Obesidad	
Cardiopatía Isquémica		Enfermedad Renal Crónica Grado 1-3	
Cirrosis		Patología Pulmonar	

Observaciones: _____

Ingreso

Fecha: _____

Diagnóstico: _____

Sepsis: Si___/No___

Choque Séptico: Si___/No___

Sitio de Infección

Pulmonar		Desconocido	
Abdominal		Hematológico	
Tejidos Blandos		Múltiple	
Urinario		Otro	

SAPS3:

Creatinina de Ingreso: _____

Uso de Nefrotóxicos: Si___/No___

Uso de Aminas: Si___/No___

Cuales (dosis): _____

Creatinina Basal: _____

Ventilación mecánica: Si___/No___

Duración total de la ventilación mecánica(días): _____

Falla Orgánica:

Respiratoria		Hepática	
Cardiovascular		Hematológica	
Sistema Nervioso Central		Renal	

Oliguria

Oliguria: Si___/No___

Momento de Oliguria (horas desde el ingreso): _____

Variable	3hrs Oliguria
Creatinina	
BUN	
Ingreso	
Egresos	
FU	
TFG	
pH	
HCO ₃	
K	

Biomarcador

Biomarcador	Ingreso	3hrs de Oliguria	Diferencia
NGAL			

Vigilancia Diaria desde Ingreso

Variable	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Creatinina							
BUN							
Ingresos							
Egresos							
FU							
TFG							
pH							
HCO ₃							
K							

Desenlace

Diagnóstico de Lesión Renal Aguda: Si ___/No ___ (Oliguria ___/ Creatinina ___)

Severidad de la Lesión Renal:

Grado 1		Grado 2		Grado 3	
---------	--	---------	--	---------	--

Diagnóstico de Lesión Renal Aguda Persistente: Si ___/No ___

Terapia de Reemplazo Renal: Si ___/No ___

Tipo de Terapia de Reemplazo Renal

CCRT		SLED		Convencional	
------	--	------	--	--------------	--

Indicación de inicio de TSR:

Tiempo del ingreso al inicio de la TSR:

Tiempo de la oliguria al inicio de la TSR:

Duración total de la TSR:

Egreso de UCI. Fecha: _____

Vivo		Muerto	
Traslado		Otro	

Días de estancia en la UCI:

Egreso de Hospital. Fecha: _____

Vivo		Muerto	
Traslado		Otro	

Días de estancia en el Hospital:

Anexo 2. Tabla de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Edad	Años cumplidos por el paciente al momento del estudio	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento al momento del estudio	Años	Discreta
Sexo	Condición de divide a los hombres de las mujeres	Determinado de las características orgánicas que se registran en el ingreso del paciente	Hombre Mujer	Dicotómica
Peso	Fuerza que genera la gravedad sobre le cuerpo humano	Medición del peso al ingreso del paciente registrado en la nota de ingreso	Kg	Continua
Talla	Medida de la estatura de los pacientes	El tamaño en metros que el paciente mida de altura	m	Continua
IMC	Índice en el que se relaciona el peso y la talla del paciente	El cálculo del IMC registrado en el ingreso del paciente a la UCI	kg/m ²	Continua
Comorbilidades	Que le paciente cuente con el diagnóstico de enfermedades cronicodegenerativas	La presencia de enfermedades cronicodegenerativas registradas en los antecedentes personales patológicos	Si No	Dicotómica
SOFA	Puntaje para valorar la falla orgánica en los pacientes en la UCI	El mayor puntaje registrado durante su estancia en la UCI	Puntaje	Ordinal
SAPS 3	Puntaje para valorar la gravedad y supervivencia de los pacientes en la UCI	Calculado al momento del ingreso del paciente y registrado en su expediente	Puntaje	Ordinal
Creatinina Basal	Niveles de creatinina sérica que normalmente presenta el paciente	Menor creatinina registrada en el expediente del paciente en los últimos 6 meses o la menor registrada en su estancia sin el uso de TSR	mg/dL	Continua
Balance Hídrico	Diferencia entre los líquidos ingresados y egresados en un paciente	Calculo del balance hídrico registrado en la hoja de enfermería del paciente	mL	Discreta
Nefrotóxicos	Uso de medicamentos o soluciones conocidos por ocasionar daño renal	Registro del uso en la hoja de enfermería del paciente de medicamentos nefrotóxicos o no ajustados a función renal	Si No	Dicotómica

Uresis	Cantidad de uresis miccionada por el paciente	Calculada por mL/kg/hr en base al registro de la uresis en la hoja de enfermería	mL/kg/hr	Continua
Tiempo de oliguria/anuria	Cantidad de horas en las que el paciente presenta uresis menor a 0.5 mL/kg/hr	Cantidad de horas en las que el paciente tiene una uresis menor a 0.5 mL/kg/hr en base al registro en la hoja de enfermería	Horas	Discreta
Oliguria	Disminución de la diuresis del paciente	Diuresis menor a 0.5 ml/kg/hr por tres horas o más	Sí No	Dicotómica
Lesión Renal Aguda	Daño renal secundario a la sepsis	Uresis menor a 0.5 ml/kg/hr por 6 horas, elevación de la creatinina sérica de 0.3 mg/dl en 48hrs o elevación de la creatinina sérica 1.5 veces de la basal en 7 días	Si No	Dicotómica
Severidad de la Lesión Renal Aguda	Gravedad del daño renal ocasionado por la sepsis	Grado 1: Elevación de la creatinina sérica de 1.5 a 1.9 veces de la basal o un gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/hr de 6 a 12 horas Grado 2: Elevación de la creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces de la basal o un gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/hr por más de 12 horas Grado 3: Elevación de la creatinina sérica de 3.0 o más veces de la basal o un gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/hr de 24 horas o anuria por más de 12 hrs	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Ordinal
NGAL Urinario al Ingreso	La concentración de NGAL urinario al ingreso a la UCI	La concentración reportada por el laboratorio de NGAL urinario al ingreso del paciente a la UCI	ng/mL	Continua
Diferencia de NGAL Urinario	La resta entre la concentración al ingreso menos a las 3 horas de oliguria	Diferencia de la concentración de NGAL en orina entre el ingreso y la oliguria de 3 horas	ng/mL	Continua
Sitio de Infección	Lugar de origen del foco infeccioso que ocasionó el cuadro	Sitio anatómico de origen del cuadro de sepsis confirmado durante su estancia en la UCI	Pulmonar Abdominal Tejidos Blandos Urinario Desconocido Hematológico Múltiples Otro	

Tratamiento de Reemplazo Renal	Requerir el uso de TSR en el paciente	Inicio de Terapia de Reemplazo Renal Continua, SLED o Hemodiálisis Convencional	Si No	Dicotómica
--------------------------------	---------------------------------------	---	----------	------------

Anexo 3. Tablas y Figuras

Tabla 1

Criterios Diagnósticos de Lesión Renal Aguda		
Etapa	Creatinina Sérica	Gasto Urinario
1	1.5 a 1.9 veces la basal ó Elevación mayor o igual a 0.3 mg/dl	Menor a 0.5 ml/kg/hr por 6 a 12 horas
2	2.0 a 2.9 veces la basal	Menor a 0.5 ml/kg/hr por 12 o mas horas
3	3 veces la basal ó Incremento en la creatinine sérica mayor o igual a 4.0 mg/dl ó Inicio de terapia de reemplazo renal	Menor a 0.3 ml/kg/hr por más de 24 horas ó Anuria por 12 horas o mas

(3)

Tabla 2

Características Generales de los Pacientes Divididos por Grupo de Estudio			
	Sin Oliguria	Con Oliguria	Total
Total	3	8	11
Hombres	2 (66.67%)	7 (87.5%)	9 (81.82%)
Edad	57 (37-79)	69 (60.5-73)	68 (58-74)
Peso (kg)	68 (61-80)	71 (62.5-96)	70 (61-95)
Talla (m)	1.65 (1.65-1.8)	1.685 (1.6-1.845)	1.67 (1.62-1.8)
IMC (kg/m ²)	24.69 (22.6-25)	26.63 (22.9-28.4)	25 (22.6-27.48)
Diabetes	1 (33.3%)	2 (25%)	3 (27.27%)
Hipertensión Arterial	0	4 (50%)	4 (36.36%)
Insuficiencia Cardíaca	0	1 (12.5)	1 (9.09%)
Cardiopatía Isquémica	0	1 (12.5)	1 (9.09%)
Cáncer	0	4 (50%)	4 (36.36%)
Enfermedad Renal Crónica	1 (33.3%)	0	1 (9.09%)
Choque Séptico	1 (33.3%)	7 (87.5%)	8 (72.73%)
Uso de Norepinefrina	1 (33.3%)	7 (87.5%)	8 (72.73%)
Dosis de Norepinefrina (mcg/kg/min)	0 (0-0.18)	0.075 (0.05-0.21)	0.06 (0-0.18)
Uso de Nefrotóxicos	1 (33.3%)	2 (25%)	3 (27.27%)
SAPS 3	51 (35-72)	80 (55.5-91)	72 (51-90)
SOFA	4 (4-8)	7.5 (5.5-11)	6 (4-10)
Creatinina Basal (mg/dL)	0.55 (0.44-0.68)	0.63 (0.45-0.745)	0.62 (0.45-0.68)
Creatinina al Ingreso (mg/dL)	0.7 (0.67-0.97)	0.655 (0.505-0.87)	0.67 (0.56-0.89)
Ventilación Mecánica	2 (66.6%)	7 (87.5%)	9 (81.82%)
Horas de VM	21 (0-26)	69.5 (15-293)	26 (10-216)
Días de UCI	2 (1-6)	5.5 (2.5-14.5)	5 (2-14)
Días Hospital	16 (14-28)	22 (8.5-72)	16 (14-57)

Defunción en la UCI	0	1 (12.5%)	1 (9.09%)
Defunción en el Hospital	0	4 (50%)	4 (36.36%)
Pulmonar	0	2 (25%)	2 (18.18%)
Abdominal	2 (66.6%)	2 (25%)	4 (36.36%)
Tejidos Blandos	0	1 (12.5%)	1 (9.09%)
Hematológico	0	2 (25%)	2 (18.18%)
Mediastino	1 (33.3%)	0	1 (9.09%)
Desconocido	0	1 (12.5%)	1 (9.09%)

Las medidas de tendencia se expresan en medianas y entre parentesis los rangos intercuartiles de las variables cualitativas y de las cuantitativas en totales y porcentaje entre parentesis.

Tabla3

Niveles de NGAL en Pacientes que Presentaron Oliguria			
	Sin LRA	LRA Grado 1	LRA Grado 2
Ingreso	245.5	660.8	536.5
3 horas de Oliguria	196.6	759.36	733
Diferencia	-48.85	98.56	294.75

Tabla 4

Puntos de Corte para Valorar Sensibilidad y Especificidad de los Niveles Urinarios de NGAL al Ingreso para el Diagnóstico de Lesión Renal Aguda					
Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	LR+	LR-
>= 0	100.00%	0.00%	54.55%	1.0000	----
>= 17.8	100.00%	20.00%	63.64%	1.2500	0.0000
>= 22.9	83.33%	20.00%	54.55%	1.0417	0.8333
>= 69.1	83.33%	40.00%	63.64%	1.3889	0.4167
>= 91.2	83.33%	60.00%	72.73%	2.0833	0.2778
>= 91.7	83.33%	80.00%	81.82%	4.1667	0.2083
>= 234	66.67%	80.00%	72.73%	3.3333	0.4167
>= 421.9	50.00%	80.00%	63.64%	2.5000	0.6250
>= 503.9	50.00%	100.00%	72.73%	----	0.5000
>= 1244.5	33.33%	100.00%	63.64%	----	0.6667
>= 1500	16.67%	100.00%	54.55%	----	0.8333
> 1500	0.00%	100.00%	45.45%	----	1.0000

Figura 1

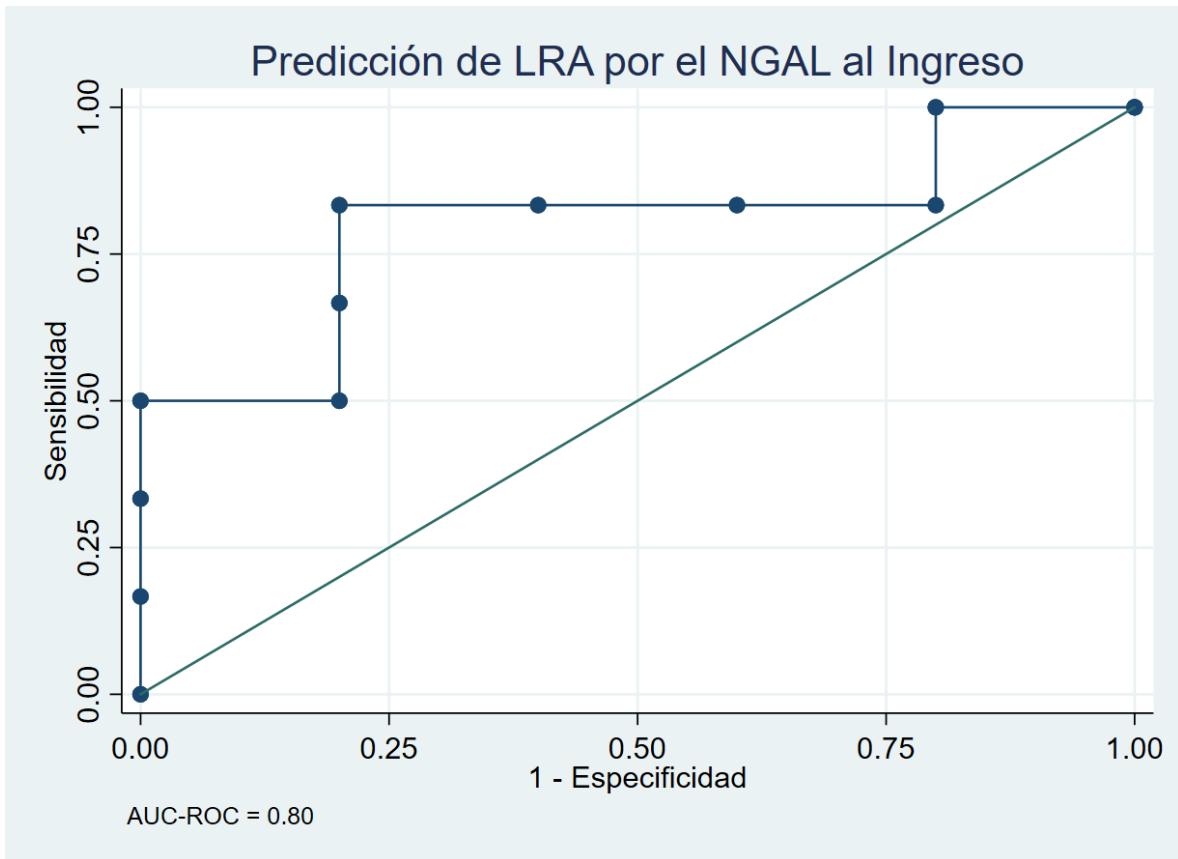


Tabla 5

Puntos de Corte para Valorar Sensibilidad y Especificidad de la Diferencia de los Niveles Urinarios de NGAL para el Diagnóstico de Lesión Renal Aguda					
Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	LR+	LR-
>= -217	100.00%	0.00%	54.55%	1.0000	----
>= -93.8	83.33%	0.00%	45.45%	0.8333	----
>= -3.9	83.33%	20.00%	54.55%	1.0417	0.8333
>= 0	83.33%	40.00%	63.64%	1.3889	0.4167
>= 109.7	66.67%	100.00%	81.82%	----	0.3333
>= 204.6	50.00%	100.00%	72.73%	----	0.5000
>= 384.9	33.33%	100.00%	63.64%	----	0.6667
>= 403	16.67%	100.00%	54.55%	----	0.8333
>403	0.00%	100.00%	45.45%	----	1.0000

Figura 2

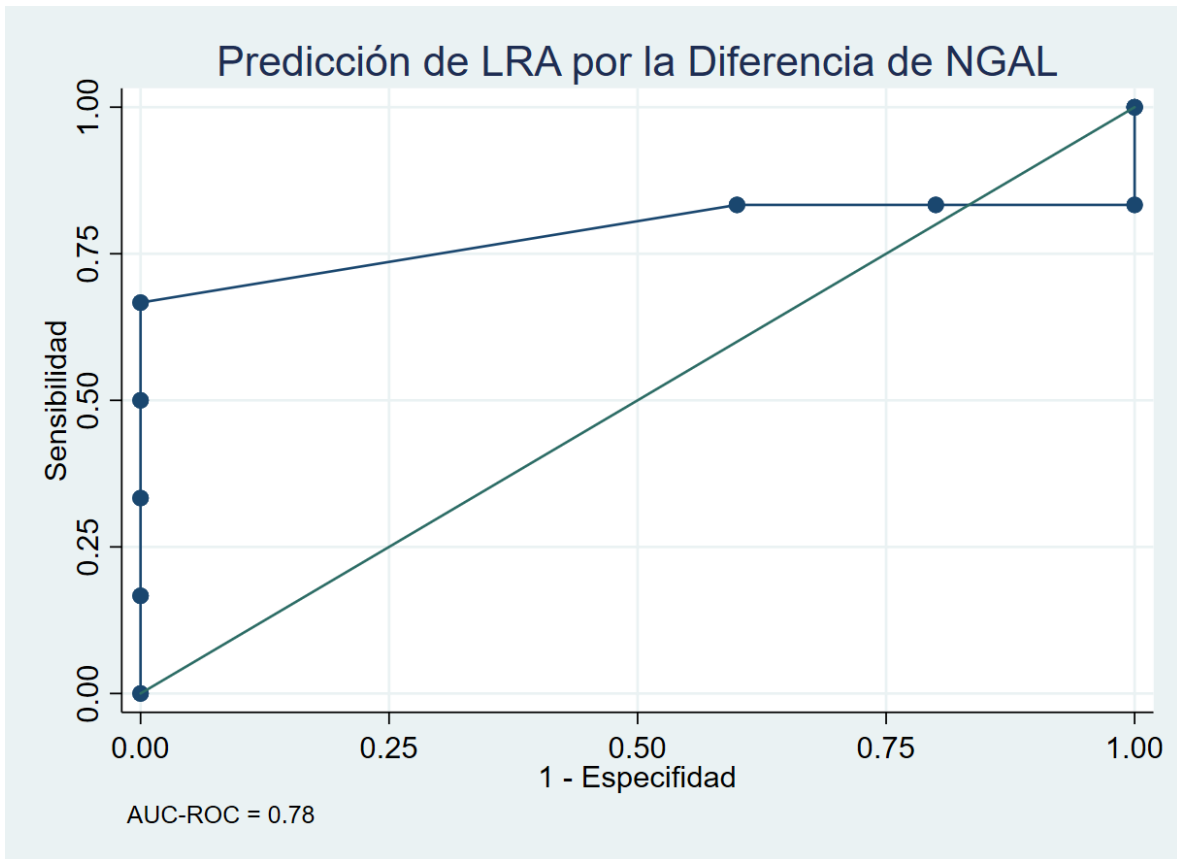


Tabla 6

Puntos de Corte para Valorar Sensibilidad y Especificidad de los Niveles Urinarios de NGAL al Ingreso para el Diagnóstico de Lesión Renal Aguda Grave					
Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	LR+	LR-
>= 0	100.00%	0.00%	27.27%	1.0000	----
>= 17.8	100.00%	12.50%	36.36%	1.1429	0.0000
>= 22.9	66.67%	12.50%	27.27%	0.7619	2.6667
>= 69.1	66.67%	25.00%	36.36%	0.8889	1.3333
>= 91.2	66.67%	37.50%	45.45%	1.0667	0.8889
>= 91.7	66.67%	50.00%	54.55%	1.3333	0.6667
>= 234	33.33%	50.00%	45.45%	0.6667	1.3333
>= 421.9	33.33%	62.500%	54.55%	0.8889	1.0667
>= 503.9	33.33%	75.00%	63.64%	1.3333	0.8889
>= 1244.5	33.33%	87.500%	72.73%	2.6667	0.7619
>= 1500	33.33%	100.00%	81.82%	----	0.6667
> 1500	0.00%	100.00%	72.73%	----	1.0000

Figura 3

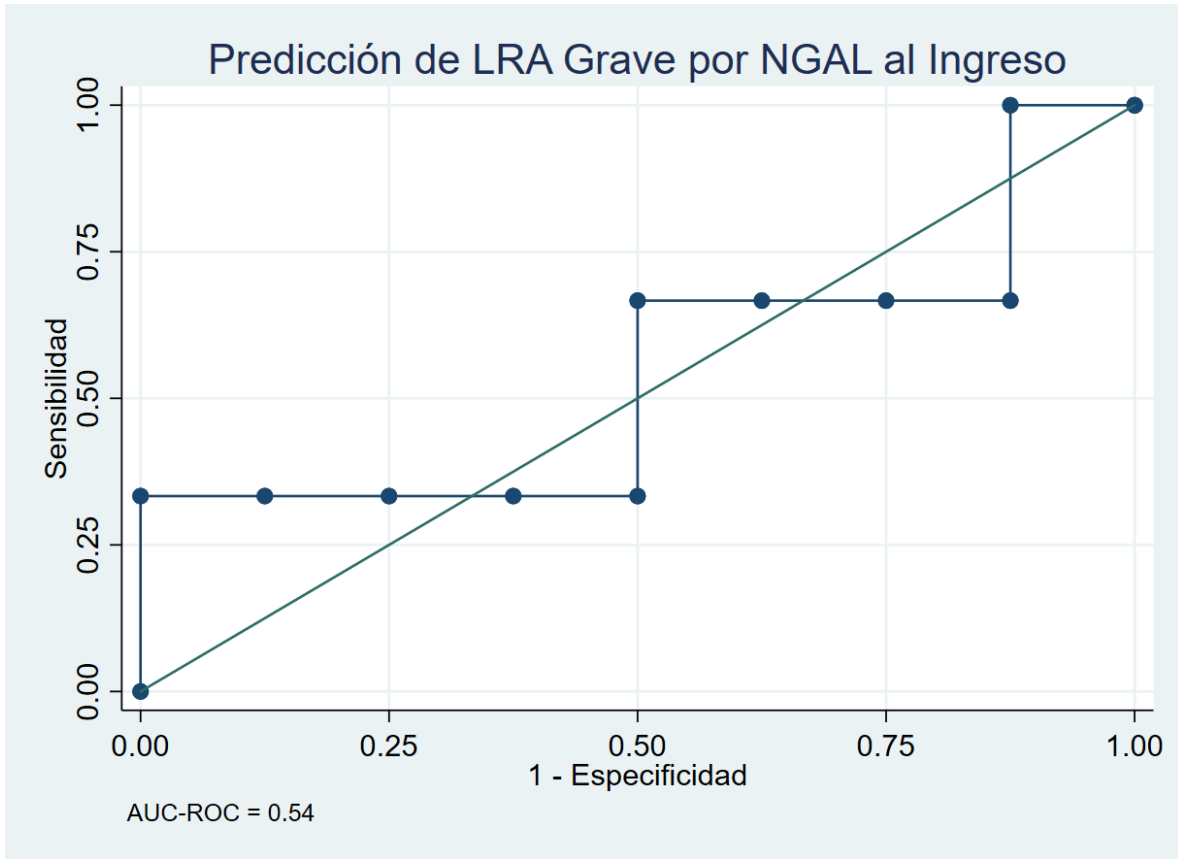


Tabla 7

Puntos de Corte para Valorar Sensibilidad y Especificidad de la Diferencia de los Niveles Urinarios de NGAL para el Diagnóstico de Lesión Renal Aguda Grave					
Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados Correctamente	LR+	LR-
>= -217	100.00%	0.00%	27.27%	1.0000	----
>= -93.8	100.00%	12.50%	36.36%	1.1429	0.0000
>= -3.9	100.00%	25.00%	45.45%	1.3333	0.0000
>= 0	100.00%	37.50%	54.55%	1.6000	0.0000
>= 109.7	66.67%	75.00%	72.73%	2.6667	0.4444
>= 204.6	66.67%	87.50%	81.82%	5.3333	0.3810
>= 384.9	33.33%	87.50%	72.73%	2.6667	0.7619
>= 403	0.00%	87.50%	63.64%	0.0000	1.1429
> 403	0.00%	100.00%	72.73%	----	1.0000

Figura 4

