



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD PEMEX**

**PRECISIÓN DIAGNOSTICA DE LA NUEVA DEFINICIÓN  
PROPUESTA DE LESIÓN RENAL AGUDA (KDIGO MÁS UNGAL)  
EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

TESIS QUE PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:  
DRA. SARAHI ANILÚ JACINTO FLORES

TUTOR DE TESIS  
DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

**Petróleos Mexicanos**  
**Dirección Corporativa de Administración y Servicios**  
**Subdirección de Servicios de Salud**

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Precisión Diagnóstica de la Nueva Definición Propuesta de  
Lesión Renal Aguda (KDIGO más uNGAL) en Pacientes Críticamente Enfermos**

Tesis de Posgrado

Que para obtener título de especialista en:

**Medicina Crítica**

Presenta:

**Dra. Sarahi Anilú Jacinto Flores**

Tutor de Tesis:

**Dr. Porfirio Visoso Palacios**

---

**Dr. Porfirio Visoso Palacios**  
**Director**

---

**Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz**  
**Subdirector Medica**

---

**Dr. Porfirio Visoso Palacios**  
**Tutor de Tesis**

---

**Dra. Sarahi Anilú Jacinto Flores**  
**Residente Medicina Crítica**

## **Agradecimientos y Dedicatorias.**

DOY GRACIAS...

A Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome, salud, paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

A mi familia y seres queridos por ser mi pilar fundamental por haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

A todos los doctores que con su experiencia, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional.

Al Hospital de Pemex, por permitirme aprender y seguir perfeccionando mis conocimientos en un área de interés, así como brindarme el espacio profesional para poderme desarrollar y crecer como especialista.

**Pensamiento:**

*“En la vida tienes que estar bien con Dios, con el Diablo y con el intermediario”.*  
Dr. Porfirio Visoso Palacios

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Resumen .....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>10</b>
<b>Introducción. ....</b>	<b>11</b>
<b>Planteamiento del Problema.....</b>	<b>12</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>13</b>
marco conceptual.....	13
Antecedentes investigativos.....	16
<b>Objetivos. ....</b>	<b>26</b>
Objetivo General.....	26
Objetivos específicos .....	26
<b>Hipótesis. ....</b>	<b>27</b>
Hipótesis Nula (H0).....	27
Hipótesis Alternativa (H1) .....	27
<b>Pregunta de Investigación. ....</b>	<b>27</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>27</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>27</b>
Escenario.....	27
Diseño .....	27
Tipo de Estudio:.....	28
Definición de la Población.....	28
Criterios de Elegibilidad. ....	28
Métodos de Selección. ....	29
Variables.....	29
Descripción del Procedimiento.....	32
Análisis Estadístico. ....	32
Recursos y logística. ....	32
Consideraciones éticas .....	32
<b>resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>Anexos. ....</b>	<b>35</b>

<i>Discusión</i> .....	<b>42</b>
<i>Conclusiones</i> .....	<b>43</b>
<i>Referencias</i> .....	<b>44</b>



**PRECISIÓN DIAGNOSTICA DE LA NUEVA DEFINICIÓN  
PROPUESTA DE LESIÓN RENAL AGUDA (KDIGO MÁS  
UNGAL) EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

## RESUMEN

**Introducción:** Lo que ahora conocemos como Lesión Renal Aguda (LRA) en el siglo pasado tuvo al menos 25 conceptos y 35 definiciones diferentes; en este siglo, se desarrollaron las definiciones y sistemas de clasificación por gravedad RIFLE, AKIN, KDIGO, basadas en creatinina, gasto urinario, y necesidad de terapia de reemplazo renal. En la última década, se han estudiado biomarcadores de LRA; Se sugiere que se realice investigación sobre si una combinación de biomarcadores de daño y funcionales junto con información clínica, en pacientes de alto riesgo, podría ayudar a mejorar la precisión diagnóstica de nueva definición propuesta de LRA.

**Objetivo:** Estimar la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de LRA en pacientes críticamente enfermos.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal en pacientes mayores de 18 años, ingresados a la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en el periodo comprendido del 1 de mayo de 2022 a julio 10 de 2022.

**Resultados:** En el grupo de estudio (41 pacientes), la media de la edad fue  $62.5 \pm 14.22$  años; y 33 (80.5%) fueron hombres. La media del peso, talla e índice de masa corporal (IMC) fue de  $78.5 \pm 18.61$ ,  $1.65 \pm 0.08$  y  $28.93 \pm 6.72$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente; 14 (34.1%) pacientes tuvieron sobrepeso y 16 (39%) pacientes tuvieron obesidad; 29 (70.7%) tuvieron sepsis. En 24 (58.5%) pacientes, el foco de infección fue pulmonar, 3 (7.3%) abdominal y 2 (4.9%) vías urinarias. De los pacientes 33 (80.5%) se clasificaron como 1S y 1B. El uNGAL al ingreso tuvo una media de  $451.36 \pm 688.11$ . La sensibilidad de KDIGO más uNGAL fue 67%, especificidad 16%. La sensibilidad de KDIGO más NGAL fue 75%, especificidad 19%. La sensibilidad de KDIGO más uNGAL fue 88%, especificidad 25%. El porcentaje de mortalidad predicha por la escala SAPS 3 fue  $56.26 \pm 23.7\%$  y de la escala MPM III  $43.94 \pm 23.59$ . la mortalidad observada fue de 24 (58.5%); y el índice estandarizado de mortalidad con SAPS 3 fue de 1.04, y con el MPM III 1.33.

**Conclusiones:** El rendimiento diagnóstico de la nueva definición de lesión renal aguda propuesta no fue buena debido a múltiples factores, dentro de los 2 más importantes, el manejo preventivo de la lesión renal aguda que actualmente se aporta a los pacientes y el tamaño de la muestra. Se requiere continuar el estudio para lograr la muestra representativa de la población y tener una conclusión certera sobre el rendimiento diagnóstico de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda.

**Palabras clave:** lesión renal aguda, uNGAL, KDIGO, RIFLE, AKIN, biomarcador.

## ABSTRACT

**Introduction:** What we now know as Acute Kidney Injury (AKI) in the last century had at least 25 concepts and 35 different definitions; In this century, the RIFLE, AKIN, and KDIGO definitions and classification systems for severity were developed, based on creatinine, urine output, and need for renal replacement therapy. In the last decade, biomarkers of AKI have been studied; It is suggested that research be carried out on whether a combination of damage and functional biomarkers together with clinical information, in high-risk patients, could help improve the diagnostic accuracy of the proposed new definition of AKI.

**Objective:** To estimate the diagnostic accuracy of the proposed new definition of AKI in critically ill patients.

**Material and Methods:** An observational, analytical, prospective and longitudinal study was carried out in patients older than 18 years, admitted to intensive care at the Hospital Central Sur de Alta Especialidad in the period from May 1, 2022 to May 10, 2022. July 2022.

**Results:** In the study group (41 patients), the mean age was  $62.5 \pm 14.22$  years; and 33 (80.5%) were men. The mean weight, height and body mass index (BMI) were  $78.5 \pm 18.61$ ,  $1.65 \pm 0.08$  and  $28.93 \pm 6.72$  kg/m<sup>2</sup>, respectively; 14 (34.1%) patients were overweight and 16 (39%) patients were obese; 29 (70.7%) had sepsis. In 24 (58.5%) patients, the source of infection was pulmonary, 3 (7.3%) abdominal, and 2 (4.9%) urinary tract. Of the patients, 33 (80.5%) are classified as 1S and 1B. The uNGAL at admission had a mean of  $451.36 \pm 688.11$ . The sensitivity of KDIGO plus uNGAL was 67%, specificity 16%. The sensitivity of KDIGO plus NGAL was 75%, specificity 19%. The sensitivity of KDIGO plus uNGAL was 88%, specificity 25%. The percentage of mortality predicted by the SAPS 3 scale was  $56.26 \pm 23.7\%$  and by the MPM III scale  $43.94 \pm 23.59$ . the observed mortality was 24 (58.5%); and the standardized mortality rate with SAPS 3 was 1.04, and with MPM III 1.33.

**Conclusions:** The diagnostic performance of the new definition of acute kidney injury proposed was not good due to multiple factors, among the 2 most important, the preventive management of acute kidney injury that is currently provided to patients and the size of the sample. It is necessary to continue the study to achieve a representative sample of the population and to have an accurate conclusion about the diagnostic performance of the new proposed definition of acute kidney injury.

**Keywords:** acute kidney injury, uNGAL, KDIGO, RIFLE, AKIN, biomarker.

## **INTRODUCCIÓN.**

La lesión renal aguda (LRA) es una de las complicaciones más grave y se asocia con eventos adversos a corto y largo plazo, con un aumento de los días de estancia hospitalaria y de mortalidad. Lo que ahora conocemos como LRA en el siglo pasado tuvo al menos 25 conceptos y 35 definiciones diferentes; en este siglo, se desarrollaron las definiciones y sistemas de clasificación por gravedad RIFLE, AKIN, KDIGO, basadas en creatinina, gasto urinario, y necesidad de terapia de reemplazo renal; todos estos, como marcadores funcionales tardíos; el diagnóstico tardío en LRA impacta en los desenlaces <sup>1-4</sup>.

En la última década, se han estudiado biomarcadores de LRA; se sugiere que se realice investigación sobre si una combinación de biomarcadores de daño y funcionales junto con información clínica, en pacientes de alto riesgo, podría ayudar a mejorar la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de LRA.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La falla renal es la tercera disfunción orgánica más frecuente observada en pacientes ingresados al hospital y en la unidad de cuidados intensivos (UCI) después de la falla hemodinámica y la falla respiratoria. La falla renal se presenta como lesión renal aguda (LRA) en alrededor del 50% de los casos.

Se han desarrollado definiciones y sistemas de clasificación de LRA de acuerdo a la gravedad (RIFLE, AKIN, KDIGO), basadas en creatinina, gasto urinario, y necesidad de terapia de reemplazo renal; todos estos, son marcadores funcionales tardíos; el diagnóstico tardío de LRA impacta en los desenlaces.

En la última década se han estudiado biomarcadores de daño y función, que junto con información clínica, en pacientes de alto riesgo para desarrollar LRA podría mejorar el diagnóstico.

El presente estudio pretende estimar la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de LRA en pacientes críticamente enfermos.

## MARCO TEÓRICO

### MARCO CONCEPTUAL

Lo que ahora conocemos como Lesión Renal Aguda (LRA) en el siglo pasado tuvo al menos 25 conceptos y 35 definiciones diferentes.<sup>1-4</sup> La primera referencia encontrada fue de Galeno (129-216 Después de Cristo [DC]), quien describió a un paciente oligúrico.<sup>5,6</sup> En el siglo XVIII (1796), Morgagni (y luego por Abercrombie) introdujo el concepto de ischuria (ischuria urethralis, ischuria vesicalis, ischuria ureterica, e ischuria renalis) para describir el cese o retención de orina.<sup>7,8</sup> A inicios del siglo XX, la enfermedad aguda de Bright (nefritis aguda) se convirtió en la terminología de para referirse a una enfermedad renal aguda.<sup>9</sup>

Durante este siglo, hubo una gran contribución de la medicina militar (trauma) en este campo; un documento histórico que centró la atención y detonó la sucesiva cascada de estudios fue un artículo publicado en 1941 por Bywaters y Beall durante la Segunda Guerra Mundial, aquí fue definida como “nefritis de guerra”.<sup>10</sup> El termino Insuficiencia Renal Aguda (IRA) fue introducido por Smith, en el capítulo Insuficiencia Renal Aguda Relacionada a Lesiones Traumáticas en su libro *El Riñón: Estructura y Función en la Salud y la Enfermedad*.<sup>11</sup>

En 2000 se creó la Acute Dialysis Quality Initiative (posteriormente Acute Disease Quality Initiative, ADQI), una organización sin fines de lucro cuya intención fue proporcionar una análisis objetivo y desapasionado de la literatura y una descripción del estado actual de práctica de diagnóstico y manejo de la LRA, así como otras condiciones en las que la diálisis y las terapias relacionadas se aplican a pacientes críticamente enfermos; mejorar la atención de pacientes con LRA y otros a través de la medicina basada en evidencia; y, establecer estándares para el diagnóstico y manejo de la LRA y trastornos relacionados.<sup>12</sup> En el 2000 se realizó la primera conferencia consenso tomando como antecedente que el manejo de la IRA en pacientes críticamente enfermos era extremadamente variable y no existían estándares para soporte con terapia de reemplazo renal; el objetivo fue revisar la evidencia disponible, hacer recomendaciones prácticas basadas en la evidencia, y delinear preguntas clave para estudios futuros. Concluyeron que después de casi un cuarto de siglo de uso y a pesar de la creciente aceptación, seguían existiendo deficiencias significativas en nuestro conocimiento sobre la terapia de reemplazo renal continuo y esto llevó a variaciones en la práctica; uno de

los puntos más importantes que dejó la conferencia consenso fue que se necesitaba con urgencia una definición/clasificación “funcional” uniforme de la IRA para estudios futuros.<sup>13</sup>

En 2002 se realizó la segunda conferencia consenso (Vicenza, Italia), el primer tema a resolver fue, definir IRA, a través de la pregunta, ¿Por qué definir insuficiencia renal aguda?, se realizó una discusión, con los antecedentes, sobre el incremento de la creatinina y disminución del gasto urinario.<sup>14</sup>

En el año 2004, se publicó la definición y sistema de clasificación por gravedad propuesto de IRA; la definición y sistema de clasificación incluyó criterios de creatinina sérica y gasto urinario; un paciente puede cumplir con criterio de creatinina, o de gasto urinario, o de ambos; se debe usar el criterio que señale la peor clasificación posible; se propuso el acrónimo RIFLE (**R**isk of renal dysfunction; **I**njury to the kidney; **F**ailure of kidney function, **L**oss of kidney function, and **E**nd-stage kidney disease), los primeros tres niveles se clasificaron como niveles de disfunción renal y los dos últimos niveles como niveles de desenlaces clínicos.<sup>15</sup>

La Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 2007 propuso modificar esta definición/estadificación, basado en el reconocimiento de que incluso pequeños cambios en la creatinina sérica se asociaban con incremento en la mortalidad. El diagnóstico de LRA se estableció como una disminución abrupta (menor a 48 horas) de la función renal definida como un aumento absoluto de la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dl ( $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ ), un aumento porcentual de la creatinina sérica mayor o igual a 50% (1.5 veces desde el valor inicial), o una reducción del gasto urinario (oliguria de menos de 0.5 ml/kg por hora durante más de seis horas).<sup>16</sup>

En 2012, las guías internacionales del grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) han conjuntado los sistemas de definición/clasificación previos propuestos por la ADQI y AKIN<sup>17</sup>. Se han realizado múltiples validaciones con las tres clasificaciones, todas han mostrado validez, confiabilidad, y utilidad. <sup>18-27</sup>

## **Biomarcadores en Lesión Renal Aguda.**

La *National Institutes Health* (NIH) definió biomarcador como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente medibles, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.<sup>28</sup> Desde el siglo pasado (1975) ya se hablaba de algunos biomarcadores de LRA, The lysosomal  $\alpha$ -glucosidase (GLU) enzyme,<sup>29</sup> Adenosine deaminase binding protein (AdAbp),<sup>30, 31</sup> urinary epidermal growth factor levels,<sup>32,33</sup> Endothelin-1,<sup>34</sup> Adhesion molecules,<sup>35</sup> 1,5-anhydroglucitol,<sup>36,37</sup> insulin-like growth factor-I axis,<sup>38</sup> Hemostasis activation markers,<sup>39</sup> hepatocyte growth factor,<sup>40</sup> neutrophil gelatinase-associated lipocalin,<sup>41</sup> En la última década, se han estudiado biomarcadores de LRA (figura 1)<sup>42, 43</sup>.

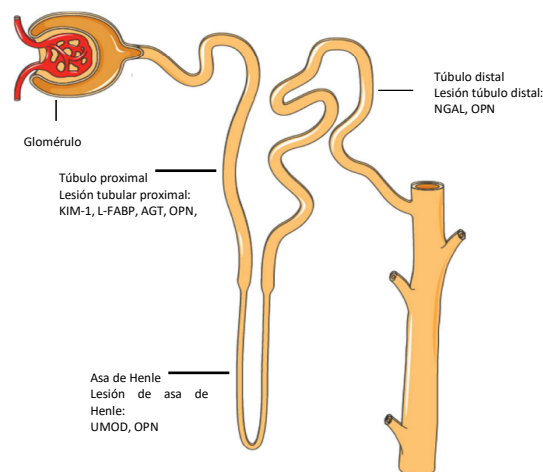
## **Nueva Definición Propuesta**

Se sugiere que se realice investigación sobre si una combinación de biomarcadores de daño y funcionales junto con información clínica, en pacientes de alto riesgo, podría ayudar a mejorar la precisión diagnóstica de nueva definición propuesta de LRA.<sup>44</sup>

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), también conocida como lipocalina-2, 24p3, siderocalina o uterocalina, es una pequeña glicoproteína secretada de 25 kDa, se identificó inicialmente en neutrófilos; se expresa en células renales, endoteliales, hepáticas y de músculo liso (CML), así como en cardiomiocitos, neuronas y células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas).<sup>45</sup>

Evidencia reciente demuestra que la NGAL está estrechamente asociada con la LRA, su expresión en orina y sangre aumenta significativamente y está asociado con la gravedad de la lesión renal y podría detectarse antes que otros marcadores de LRA. Por lo tanto, NGAL muestra potencial para ser un nuevo marcador bioquímico temprano efectivo de LRA (figura 1).<sup>46, 47</sup>





**Figura 1.** Biomarcadores de lesión tubular por localización anatómica. La expresión de NGAL aumenta principalmente en las células tubulares distales lesionadas. AGT: angiotensinógeno; KIM-1: molécula de daño renal-1; L-FABP: proteína de unión a ácidos grasos del hígado; OPN: osteopontina; NGAL: proteína asociada a gelatinasa de neutrófilos; UMOD: uromodulina. Tomado de: Yumeng Wen 1, Chirag R Parikh 1 Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. Crit Rev Clin Lab Sci. 2021 Feb 8;1-24.

## ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

### Evidencia científica de estudios con la clasificación RIFLE y AKIN.

#### Estudio descriptivo transversal.

En el estudio de Shoaib y colaboradores, con el antecedente de que la lesión renal aguda (LRA) es una complicación grave que afecta a los pacientes hospitalizados en todo el mundo y está asociada a mal pronóstico, aumento de la mortalidad y morbilidad; teorizan que el diagnóstico precoz de la LRA y la intervención temprana podrían dar como resultado una disminución de la mortalidad, la morbilidad y el alta hospitalaria precoz; el objetivo fue estimar la precisión NGAL en orina con los criterios de AKIN. El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos del Hospital Internacional Shifa, Islamabad, del 1 de febrero al 31 de julio de 2014; la muestra fue de 97 pacientes; utilizaron la técnica de muestreo consecutivo no probabilístico; incluyeron pacientes adultos >18 años y <75 años, ingresados en UCI y con diuresis inferior a 0,5 ml / kg / hora durante 3 horas; se excluyeron pacientes con LRA establecida, enfermedad renal crónica, pacientes en hemodiálisis y trasplante renal; las pruebas se realizaron utilizando el kit Kinetic Alkaline Picrate de Abbott;

los criterios AKIN se utilizaron para diagnosticar la LRA en pacientes críticos; se utilizó un formulario especialmente diseñado para registrar la edad del paciente, el sexo, los valores de NGAL en orina, los valores de creatinina a las 0 horas y a las 48 horas, casos verdaderos positivos y verdaderos negativos; se describieron la desviación estándar y media para variables continuas como edad, NGAL en orina y creatinina sérica. Se analizaron 97 pacientes; la edad media fue de 57,76 años con una desviación estándar de  $\pm 11,168$  y un rango de 26 a 74 años. 47 (48,5%) eran hombres y 50 (51,5%) eran mujeres; la media de NGAL fue de 735,57 ng/ml con una desviación estándar de  $\pm 1211,43$  y un rango de 10 ng / ml a 6000 ng / ml; la precisión de NGAL en este estudio fue del 90,7%; el valor medio de creatinina a las 0 horas fue de 1,02 mg/dl, mientras que a las 48 horas fue de 2,01 mg/dl; la prueba reveló un valor de chi cuadrado de 4.18 para los grupos de edad y precisión con un valor de p de 0.52, mientras que para el género un valor de chi cuadrado de 1.318 con un valor de p de 0.251, donde el valor de p de menos de 0.05 se consideró significativo. Se mostró que la precisión de la NGAL en orina fue del 90,7% en el diagnóstico de LRA en pacientes ingresados en UCI. Por lo tanto, la definición de LRA puede requerir una revisión con la inclusión de los nuevos biomarcadores en ella, y uno de estos biomarcadores es NGAL en orina con una alta precisión en comparación con la creatinina sérica.<sup>48</sup>

### **Estudio observacional prospectivo.**

En un estudio observacional prospectivo fue diseñado para examinar la capacidad predictiva de pNGAL(NGAL plasmático) y uNGAL (NGAL urinario) en una población de UCI adulta heterogénea sin enfermedad renal preexistente conocida antes de la admisión. Se realizó en una UCI mixta (médica y quirúrgica) en adultos desde mayo de 2011 hasta abril de 2012; Los pacientes se eligieron dentro de las primeras 24 horas después de la admisión; los criterios de exclusión fueron consentimiento denegado, enfermedad renal en etapa terminal, trasplante renal previo, en terapia de reemplazo renal; se utilizó el gasto urinario y la creatinina de los criterios RIFLE para definir la LRA; la creatinina basal fue el valor más bajo en los tres meses anteriores o, cuando se desconocía, se estimó la TFG a partir de la fórmula de (MDRD) y se calculó la creatinina; se tomaron muestras de orina y sangre para NGAL al ingreso, a las 24, 48 y 72 horas. Cincuenta y nueve pacientes (30,4%) desarrollaron AKI según los criterios RIFLE y 42 pacientes (71,2%) desarrollaron AKI dentro de las

primeras 24 horas de ingreso en la UCI. De estos pacientes, el 37% (n = 22) eran médicos y el 63% (n = 37) quirúrgicos; el grupo de edad promedio de los pacientes que desarrollaron LRA fue mayor que el del grupo sin LRA ( $62,2 \pm 15,71$  versus  $59,18 \pm 15,05$ ); no hubo diferencia significativa en el gasto urinario entre ambos grupos ( $p=0.098$ ); la puntuación APACHE II fue significativamente mayor entre los pacientes con LRA que en el grupo sin LRA ( $16,69 \pm 5,16$  frente a  $12,8 \pm 5,3$ ); las concentraciones de pNGAL y uNGAL al ingreso y durante la hospitalización fueron significativamente más altas en la LRA en comparación con las de los pacientes sin LRA; el pNGAL aumenta gradualmente con el tiempo, mientras que el uNGAL se estabiliza en pacientes con LRA; la tasa de mortalidad fue mayor entre los pacientes con LRA en comparación con el grupo de pacientes sin LRA (17% frente a 4%,  $p=0,001$ ); los niveles de pNGAL y uNGAL fueron más altos en los pacientes que fallecieron (pNGAL: 207 ng/mL (IQR 136 a 356) vs 538 ng/mL (IQR 165 a 735) y uNGAL: 52.5 ng/mL (IQR 16 a 248 ) frente a 190 (IQR 21 a 2144) respectivamente); el pNGAL medido a las 24 horas para predecir la aparición de LRA a las 48 y 72 horas de ingreso en la UCI para un umbral dado de 400 ng/ml tuvo una sensibilidad de 0,79 (IC del 95%: 0,54 a 0,94) y una especificidad de 0,75 (95% CI 0,64 a 0,85) y el rendimiento fue bueno (área bajo la curva característica del operador del receptor (AUROC 0,88)); de manera similar, el pNGAL medido a las 48 horas para predecir la aparición de LRA a las 72 horas (sensibilidad de 0,73 (IC del 95%: 0,39 a 0,94); especificidad de 0,83 (IC del 95%: 0,69 a 0,93); AUROC 0,87; el valor predictivo de uNGAL medidos al ingreso, a un umbral de 350 ng / ml para predecir la aparición de LRA dentro de las 72 horas posteriores al ingreso en la UCI según los valores de creatinina sérica y la diuresis medida a las 24, 48 o 72 horas, tuvo una sensibilidad de 0,58 (95% IC: 0,39 a 0,75) y especificidad de 0,84 (IC del 95%: 0,76 a 0,90) y el rendimiento fue regular (AUROC 0,7914); el uNGAL medido a las 24 horas para predecir la aparición de LRA a las 48 y 72 horas de ingreso a la UCI tuvo una sensibilidad y especificidad de 0,75 (IC del 95%: 0,48 a 0,93) y 0,82 (0,71 a 0,90) respectivamente y el rendimiento fue regular ( AUROC 0,776); el uNGAL medido a las 48 horas para predecir la aparición de LRA a las 72 horas tuvo una sensibilidad de 0,75 (IC del 95%: 0,35 a 0,97) y una especificidad de 0,85 (IC del 95%: 0,68 a 0,95) y el rendimiento fue bueno (AUROC 0,822). Se encontró que la incidencia de LRA fue del 30,4% (n = 59) y el 71% (n = 42) la desarrolló en las primeras 24 horas; se encontró que tanto el pNGAL de ingreso como el uNGAL predicen la aparición de

LRA a las 72 horas después del ingreso en la UCI (AUROC 0,766 y 0,791 respectivamente). El estudio mostró que tanto los niveles de pNGAL como de uNGAL medidos al ingreso a la UCI pueden predecir la aparición de LRA hasta por 72 horas de estancia en la UCI.<sup>49</sup>

### **Estudio de corte prospectivo.**

En 2013 se realizó un estudio de corte con los objetivos de evaluar y comparar la utilidad de las concentraciones plasmáticas y urinarias de NGAL y cistatina C para el diagnóstico temprano de LRA en pacientes adultos con sepsis en estado crítico. Se realizó en una UCI pulmonar con 7 camas de un hospital universitario de enero de 2008 a marzo de 2010; los pacientes fueron incluidos en el estudio y se hicieron tres grupos, 1. grupo de sepsis y no LRA, 2. grupo de sepsis y LRA 3. No sepsis y no LRA; la LRA, el riesgo y el fracaso se definieron de acuerdo con los criterios RIFLE; se registraron las características demográficas (edad, sexo y peso), diagnóstico de ingreso y comorbilidades; se anotaron los niveles iniciales de creatinina y BUN al ingreso, leucocitos, la velocidad de sedimentación globular, la PCR, los signos vitales (frecuencia cardíaca, temperatura, presión arterial media), APACHE II, la evaluación de la gravedad de la insuficiencia orgánica (SOFA), el índice de gravedad de la neumonía (PSI) y las puntuaciones de comorbilidad de Charlson; durante la estancia en UCI se registraron creatinina diaria, BUN, líquidos totales, gasto urinario, medicamentos (fármacos vasoactivos, antibióticos esteroides, agentes nefrotóxicos), días de ventilación mecánica, duración de estancia en la UCI, hospitalización y la mortalidad; las muestras de sangre se obtuvieron dentro de las primeras 24 horas de la admisión en la UCI y luego en días alternos de todos los pacientes y las muestras de orina se recolectaron diariamente; se estudiaron los niveles de NGAL y cistatina C en plasma y orina. En el periodo de estudio se evaluaron 384 pacientes de ellos 151 fueron incluidos; 66 (44%) pacientes incluidos en el grupo de "sepsis"; 63 (42%) pacientes incluidos en el grupo "sepsis y LRA" y 22 (15%) pacientes incluidos en el grupo "sin sepsis y LRA"; se utilizaron 978 muestras (326 de sangre y 652 de orina) para NGAL y 780 muestras (260 de sangre y 520 de orina) para cistatina C. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, se desarrolló un "riesgo" de LRA en 63 (42%) pacientes a los  $5 \pm 7$  días de su ingreso en la UCI; la "lesión" (AKI) se desarrolló en 54 (36%) pacientes a los  $9 \pm 8$  días de sus ingresos en la UCI y el "falla" se desarrolló en 15 (10%) pacientes a los  $12 \pm 11$  días de sus ingresos en la UCI; terapia de remplazo renal se

realizó en solo 4 (3%) pacientes; 63 (42%) pacientes desarrollaron "lesión" y "falla"; el área bajo la curva para el diagnóstico de LRA fue de 0,44 para NGAL en plasma, 0,80 para NGAL en orina, 0.82 para Cistatina C en plasma (umbral 1.5 mg/L) y 0.86 para Cistatina C en orina (0.106 mg/L); el NGAL urinario mostró una discriminación significativa para el diagnóstico de LRA con un valor umbral de 29,5 ng / ml (88% de sensibilidad, 73% de especificidad). Concluyeron que la cistatina C en plasma y orina y la NGAL en orina se pueden utilizar para el diagnóstico precoz de la LRA; la NGAL plasmática debe usarse con precaución ya que puede aumentar en pacientes sépticos en ausencia de LRA.<sup>50</sup>

Otro estudio, diseñado para probar la confiabilidad del uso de los valores de pNGAL y uNGAL de pacientes críticamente enfermos en las primeras 48 horas después de la admisión en la UCI para estimar el desarrollo de lesión renal aguda incluyó pacientes adultos en estado crítico sin insuficiencia renal previa; se midieron los niveles de pNGAL y uNGAL dentro de las 48 horas posteriores al ingreso y se siguieron durante 7 días; la LRA se diagnosticó en función de los criterios de RIFLE al ingreso y durante los siguientes 7 días en la UCI; si el valor de creatinina sérica basal no estaba disponible, se utilizó el valor de creatinina más bajo de los 3 meses anteriores. Durante el periodo de estudio (2 años, octubre de 2011 a octubre de 2013), se analizaron 107 de 1926 pacientes que ingresaron en la UCI; la mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (44-73); la incidencia de LRA fue del 35,5% (38) y los niveles de NGAL sérico (NGALs) y NGAL urinario (NGALu) fueron más altos en el grupo de LRA; se realizó un análisis ROC para probar la confiabilidad de los niveles de NGALs y NGALu para el diagnóstico de LRA; para todos los casos de LRA y no LRA, el valor de corte de NGALs fue de 93,69 ng / ml, la sensibilidad fue del 76,32%, la especificidad fue del 78,26% y el AUCROC fue de 0,76 ( $p < 0,001$ ), con valores de 41,78 ng / ml, 71,05%, 76,81% y 0,75, respectivamente, para NGALu ( $p < 0,005$ ); 11 (71%) pacientes que desarrollaron LRA durante el período de seguimiento de 7 días, el valor de corte para NGALs fue de 125,8 ng / ml, la sensibilidad fue del 100%, la especificidad fue del 100% y el AUC-ROC fue de 1,0, con valores de 52,9 ng / ml, 100%, 87,9% y 0,93, respectivamente, para NGALu; los niveles medios de creatinina sérica en los 11 pacientes no fueron diferentes de los niveles sin LRA; la mortalidad en UCI de los pacientes con LRA fue del 60,5%, mientras que la de los pacientes sin LRA fue del 24,6%; el valor de NGALs de los pacientes con LRA fue mayor

que el de los que sobrevivieron a la LRA (130,98 frente a 102,42 ng / ml,  $p= 0,026$ ); además, la regresión logística demostró que el incremento de 100 ng / dL en el valor de NGALs aumentó el riesgo de desarrollar LRA en 6,5 veces. Los autores concluyeron que la mayoría de los casos de LRA se diagnosticó dentro de las primeras 48 horas posteriores al ingreso, y la NGAL fue útil para predecir la LRA temprana.<sup>51</sup>

En el estudio de Mahadevaiah y colaboradores evaluaron la precisión predictiva y diagnóstica de NGAL y la predicción de TRR basada en los valores de NGAL en pacientes con LRA; Este estudio fue prospectivo, se realizó en el departamento de emergencias del Instituto de Ciencias Médicas y Centro de Investigación Vydehi; incluyó todas las admisiones durante un periodo de 18 meses; la LRA se definió con base en los criterios de creatinina y gasto urinario por RIFLE; se tomaron muestras de plasma a las 24 horas después del ingreso y se midió la NGAL. Se incluyeron 100 pacientes con una edad media de  $49,56 \pm 19,2$  años, las muestras de sangre se tomaron a las 24 y 44 horas del ingreso; el 55% de los pacientes de la UCI fueron diagnosticados de LRA; el nivel de NGALs aumentó significativamente en los pacientes con LRA en comparación con los pacientes sin LRA ( $742,65 \pm 734,72$  frente a  $255,62 \pm 440,09$   $\mu\text{g/L}$ ;  $p<0,01$ ); la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de NGAL para el diagnóstico de LRA fue del 83,6%, 88,9%, 90,2% y 81,6%, respectivamente; se encontró que la precisión diagnóstica general de NGAL para predecir la LRA es del 86%; la sensibilidad, especificidad, VPP y predictivo negativo de NGAL para el requerimiento de TRR en LRA fue del 62,5%, 50%, 9,2% y 93,9%, respectivamente, la precisión diagnóstica general de NGAL para predecir el requerimiento de TRR en pacientes con LRA fue del 51%. En este estudio se concluyó que el NGALs es un marcador muy eficaz en el diagnóstico temprano de LRA en pacientes ingresados en UCI, es eficaz para predecir la necesidad de TRR y se correlaciona con la gravedad de la LRA y con la enfermedad en general.<sup>52</sup>

### **Revisión sistemática.**

En el 2014 se realizó una revisión sistemática de la utilidad de las mediciones de NGAL sérico y orina para la predicción de LRA; de enero de 2005 a octubre de 2013; sobre el uso de NGAL para predicción y el pronóstico tempranos de la LRA en tres entornos clínicos (cirugía cardíaca, enfermedad crítica y trasplante renal). El valor de la NGAL en orina y

sangre fue investigado en más de 16.500 pacientes de cirugía cardíaca, trasplante de renal o enfermedad crítica. NGAL medido en más de 7000 pacientes después de la cirugía cardíaca pudo predecir el desarrollo de LRA (AUC 0.82-0.83); el NGAL fue medido en más de 8.500 pacientes críticos o en pacientes ingresados en el servicio de urgencias con un AUC 0,79-0,80. El NGAL medido 6-12 h después del trasplante de riñón mostró un AUC 0.87; sensibilidad 82% y especificidad 82% para la predicción de DGF. Independientemente del contexto clínico, la NGAL en orina y plasma fueron predictivas de la LRA y su gravedad con un AUC general de 0,79 a 0,87. Varios estudios apoyan fuertemente el uso de NGAL como un biomarcador para la predicción de LRA; notaron limitaciones, incluida la falta de estudios publicados que se adhieran a las pautas de estudios de diagnóstico, la heterogeneidad en la definición de LRA, la falta de valores de corte aplicables de manera uniforme y la variabilidad en el rendimiento de los ensayos de NGAL disponibles comercialmente.<sup>53</sup>

Como antecedente, la utilidad de los biomarcadores de LRA depende del momento de la muestra después del inicio de la lesión. El objetivo fue comparar el rendimiento de los biomarcadores a la llegada al servicio de urgencias con el rendimiento posterior en la unidad de cuidados intensivos. Se midieron en urgencias, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la cistatina C (CysC) urinaria y plasmática, la fosfatasa alcalina, la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT), la  $\alpha$  y la glutatión S-transferasa (GST) y la albúmina, a las 0, 4, 8 y 16 horas, y los días 2, 4 y 7 en la UCI en pacientes tras parada cardíaca, hipotensión sostenida o profunda o ruptura de aneurisma aórtico abdominal; la LRA se definió como un aumento de creatinina plasmática  $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$  en 48 horas o  $\geq 50\%$  en 7 días. En el periodo de estudio (24 de marzo de 2010 y el 29 de febrero de 2012) se incluyeron en el análisis 77 pacientes: 49 (64%) tras paro cardíaco, 22 (29%) tras hipotensión sostenida (14 secundario a choque séptico), 5 (7%) con ruptura de aneurisma aórtico abdominal y uno con hipotensión profunda; en total, 45 (48%) de 77 pacientes desarrollaron LRA; la mayoría de los pacientes con LRA presentaban niveles elevados de NGAL en orina, NGAL y CysC plasmáticos en el período de 6 a 24 horas posteriores a la presentación; el rendimiento de los biomarcadores en la UCI fue similar o mejor que cuando se midió en el servicio de urgencias; la NGAL plasmática diagnosticó LRA en todos los tiempos de muestreo, NGAL urinaria, CysC plasmática y urinaria hasta 48 horas, GGT 4 a 12 horas y  $\pi$ -GST 8 a 12 horas después de la

lesión; se comparó el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores en la presentación al servicio de urgencias con el del ingreso en la UCI; la CysC y NGAL plasmático tuvieron un rendimiento diagnóstico similar en los dos momentos de muestreo, mientras que NGAL, CysC y GGT urinarios se desempeñaron mejor en la UCI que en el servicio de urgencias ( $p < 0.05$ ); el rendimiento diagnóstico fue de pobre a regular ( $AUC < 0,7$ ) en todos los casos excepto NGAL plasmática, NGAL urinaria y CysC urinaria, para las cuales el AUC excedió 0,7; la medición temprana en el servicio de urgencias tiene utilidad, pero no mejor rendimiento diagnóstico de LRA que la medición posterior en UCI; el rendimiento diagnóstico de seis de los nueve biomarcadores de LRA (CysC y NGAL en plasma,  $\alpha$ -GST,  $\pi$ -GST, AP y albúmina en orina) fue equivalente cuando se midió en el servicio de urgencias o en la UCI; los biomarcadores restantes (NGAL, CysC y GGT urinarios) diagnosticaron mejor la LRA en el momento posterior al ingreso a la UCI; el pico de NGAL urinario dentro de las 24 h posteriores al ingreso predijo mejor el resultado combinado de mortalidad o requerimiento de diálisis.<sup>54</sup>

El objetivo fue definir un patrón de biomarcadores basado en polipéptidos naturales que permita la detección precoz y precisa de la LRA y evaluar su utilidad clínica en dos cohortes independientes de pacientes con diferentes etiologías de LRA. Mapear el proteoma urinario de bajo peso molecular de pacientes críticos no seleccionados que desarrollaron LRA o mantuvieron su función renal normal mediante electroforesis de espectrometría-capilar de masas (CE-SRA). Se analizaron 30 muestras de orina de pacientes de la unidad de cuidados intensivos, de los cuales 16 desarrollaron LRA mientras que 14 mantuvieron la función renal normal; se identificó la secuencia de veinte péptidos asociados significativamente con LRA; se descubrió que eran productos de degradación de seis proteínas, formando un patrón de diagnóstico; los péptidos de albúmina,  $\alpha$ -1-antitripsina y  $\beta$ -2-microglobulina fueron a la alza, pero los fragmentos de fibrinógeno  $\alpha$  y colágenos 1  $\alpha$  (I) y 1  $\alpha$  (III) disminuyeron en la LRA; se encontró un buen rendimiento diagnóstico del patrón de marcadores con un área bajo la curva ROC de 0,91; en comparación con marcadores más establecidos de LRA, como la cistatina C sérica y la molécula 1 de lesión renal urinaria, la interleucina 18 y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, se encontró que el patrón de marcador proteómico tiene un valor pronóstico superior, detectando LRA hasta 5 días antes del aumento de la creatinina



sérica. Los autores concluyen que los resultados presentados sugieren que el patrón de marcador de LRA identificado permite su detección 5 días antes del aumento de creatinina sérica, proporcionando un marco de tiempo importante para iniciar intervenciones terapéuticas para prevenir la LRA o su progresión; sin embargo la tecnología de (CE-SRA) actual es inadecuada para el uso rutinario de la UCI debido a los costos, requisitos de análisis y procesamiento de muestras.<sup>55</sup>

En un estudio se realizó una validación independiente y una comparación del rendimiento analítico de tres plataformas diferentes de NGAL (uNGAL) en orina disponibles comercialmente. Se obtuvieron muestras de orina (n=110) de varios grupos de pacientes con y sin LRA; todas las muestras de orina se procesaron utilizando el ensayo Architect NGAL, la prueba Siemens Advia® 2400 NGAL y la prueba Siemens Dimension Vista® NGAL™, basadas en tres plataformas diferentes. Hubo buena confiabilidad entre las tres pruebas; el coeficiente de correlación de rango de Spearman entre Architect y Vista fue 0,989 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,983-0,993), entre Architect y Advia, 0,962 (IC del 95%, 0,937-0,977), entre Vista y Advia 2400, 0,975 (IC del 95%, 0,961-0,984); observaron un sesgo negativo de Architect en comparación con las otras prueba, al comparar Architect con Vista, el sesgo medio fue -55,7 ng/mL (IC del 95%, -74,3 a -37,0 ng / mL), al comparar Architect con Advia 2400, el sesgo medio fue de -40,9 ng / ml (IC del 95%, -56,4 a -25,4 ng / nL); el sesgo es proporcional a la concentración de uNGAL y es más pronunciado en niveles más altos, mientras que es irrelevante cerca de los niveles de corte probados de 100 y 190 ng / mL; al comparar Vista y Advia 2400, el sesgo medio fue de 10,1 ng / ml (IC del 95%, 1,5-18,8 ng / ml); la variabilidad entre las plataformas fue generalmente aceptable en todos las pruebas; el coeficiente de variación osciló entre el 0,8% y el 5,3%. Los autores concluyen que las tres plataformas automatizadas para NGALu mostraron un rendimiento aceptable y se correlacionaron bien entre sí; Architect arroja resultados más bajos que Dimension Vista y Advia 2400; este sesgo fue más pronunciado en concentraciones de NGALu más altas. Hubo una buena concordancia analítica entre las tres pruebas en los dos puntos de corte probados de 100 y 190 ng / mL en la población de UCI estudiada; los autores mencionan que es importante validar estos hallazgos en una población más amplia de pacientes. Dado que las

concentraciones de NGALu se ven afectadas por la ERC subyacente y la sepsis, es probable que se necesiten esfuerzos de estandarización adicionales.<sup>56</sup>

### **Evidencia científica de estudios con la clasificación KDIGO más biomarcador.**

Este estudio investigó el valor de combinar un biomarcador de daño funcional (cistatina C plasmática con un biomarcador de daño tubular (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en orina (uNGAL), formando un biomarcador compuesto para la predicción de características discretas de AKI. Se analizaron los datos de 345 niños después de la circulación extracorpórea (CEC); la LRA grave se definió como las etapas 2 a 3 de la clasificación KDIGO dentro de los 7 días de la CEC; la LRA persistente duró >2 días; la Crs en la LRA reversible volvió al valor inicial  $\leq 48$  h después de la CEC; la combinación de uNGAL ( $>200$  ng/mg Cr en orina = positivo [+]) y pCysC ( $>0,8$  mg/l = positivo [+]), uNGAL + / pCysC +, medido 2 h después del inicio de la CEC, se comparó con los aumentos de  $\Delta$ Crs de  $\leq 50\%$  para la correlación con las características de LRA mediante el uso de probabilidades predictivas, razones de verosimilitud (OR) y valores de área bajo la curva de operación del receptor (AUC-ROC). La LRA grave se produjo en el 18% de los pacientes; el compuesto uNGAL + / pCysC + demostró una mayor probabilidad de cambio de  $\Delta$ SCr de LRA grave (+ OR: 34,2 [13,0: 94,0] frente a 3,8 [1,9: 7,2]) y LRA persistente (+ OR: 15,6 [8,8: 27,5] frente a 4,5 [2,3 : 8,8]), en pacientes con LRA, el compuesto uNGAL- / pCysC + fue superior al  $\Delta$ Crs para la predicción de LRA transitoria; los compuestos de biomarcadores tenían una mayor probabilidad de resultados específicos que los estadios de  $\Delta$ Crs. Los autores concluyeron que los biomarcadores de daño funcional y tubular son superiores a  $\Delta$ Crs para predecir características discretas de AKI.<sup>57</sup>

En otro estudio con la integración de biomarcadores de lesión con Crs podría mejorar la precisión del diagnóstico. Se realizó un análisis secundario de uNGAL y Crs en niños críticamente enfermos a su ingreso a la UCI, crearon cuatro grupos para la comparación, basados en la elevación de la Crs desde el valor inicial y el valor de corte de referencia de NGAL: uNGAL- / Crs-, uNGAL+ / Crs -, uNGAL-/ Crs+ y uNGAL + / Crs+; el resultado primario evaluado fue la gravedad de la LRA en el día 3. De un total de 178 niños, en comparación con uNGAL-/Crs-, los pacientes con uNGAL+/Crs- tenían un mayor riesgo de

LRA del día 3 en todas las etapas ( $\geq$ estadio 1 de KDIGO) (OR 3,83, [1,3-11,3],  $p= 0,025$ ); en comparación con uNGAL- / Crs+, los pacientes con uNGAL +/- Crs + tenían un mayor riesgo de LRA grave en el día 3 ( $\geq$  estadio 2 de KDIGO) (OR 12, [1,4-102],  $p= 0,018$ ); los únicos pacientes que sufrieron LRA del día 3 en todas las etapas y mortalidad fueron uNGAL + (3,2% uNGAL +/- Crs-; 6,5% uNGAL +/- Crs +). Los autores concluyen que las combinaciones únicas de biomarcadores en el momento de la admisión predicen distintos fenotipos de gravedad de la LRA del día 3, estas clasificaciones pueden permitir un enfoque más personalizado para el manejo temprano de la LRA; se justifica un estudio ampliado en poblaciones más grandes.<sup>58</sup>

## OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL.

- Estimar la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de la nueva definición propuesta de LRA y adicionalmente las variables demográficas, antropométricas, comorbilidades, escalas de gravedad y pronósticas, y desenlaces duros (mortalidad, morbilidad) de los pacientes críticamente enfermos.
- Comparar la nueva definición propuesta de LRA (KDIGO más Biomarcador) contra KDIGO; adicionalmente comparar las características demográficas, antropométricas, comorbilidades, diagnósticos, escalas de gravedad y pronósticas, y desenlaces duros [mortalidad, morbilidad,) de los pacientes críticamente enfermos con y sin lesión renal aguda de acuerdo con el sistema de clasificación KDIGO.

## HIPÓTESIS.

### HIPÓTESIS NULA (H0)

Precisión Diagnóstica de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda (KDIGO más uNGAL) en pacientes críticamente enfermos NO es mejor que KDIGO (sin uNGAL).

### HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1)

Precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda (KDIGO más uNGAL) en pacientes críticamente enfermos es mejor que KDIGO (sin uNGAL).

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda (KDIGO más uNGAL) en pacientes críticamente enfermos?

## JUSTIFICACIÓN.

La identificación de la lesión renal aguda de manera temprana es importante, puede influir y guiar las intervenciones terapéuticas teniendo un impacto en la evolución de los pacientes graves. Una combinación de biomarcadores de daño funcional junto con información clínica, en pacientes de alto riesgo, podría ayudar a mejorar el diagnóstico de LRA y sus desenlaces. El propósito de este estudio es estimar la precisión diagnóstica de la nueva definición propuesta de LRA en pacientes críticamente enfermos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### ESCENARIO

El estudio se realizó en la Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de 1 de mayo al 18 de julio del 2022.

### DISEÑO

Observacional. Analítico. Prospectivo. Longitudinal.

## TIPO DE ESTUDIO:

- Diseño de Estudio: Epidemiológico.
- Nivel Investigativo: Aplicativo
- Objetivo: Rendimiento

## DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Todos los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de mayo 1 a julio 18 de 2022 que cumplieron los Criterios de Elegibilidad.

## CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.

### **Inclusión**

- Mayores de 18 años de edad (sin límite superior de edad)
- Género (ambos)
- Pacientes que cuenten con determinación de uNGAL a su ingreso

### **Exclusión**

- Pacientes que tengan enfermedad renal crónica definida como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sin otros signos de enfermedad renal.
- Pacientes con desnutrición a su ingreso
- Pacientes con enfermedad hepática aguda o cirrosis

### **Eliminación:**

- Paciente que fallezca antes de 24 horas de haber ingresado a UTI
- Paciente que sea egresado por otra causa diferente a la defunción antes de 24 horas (mejoría, máximo beneficio, traslado, alta voluntaria).
- Que no tenga determinación de creatinina a las 0, 24, 48 y 72 horas
- Que no tengan determinación de gasto urinario a las 6, 12 y 24 horas

## MÉTODOS DE SELECCIÓN.

- **Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio.** Muestreo no probabilístico, es por conveniencia.
- **Tamaño de Muestra.** Todos los pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad durante el periodo de estudio.

## VARIABLES

Cuadro de operacionalización de variables.

Cuadro de Operacionalización de Variables.				
	Indicadores	Valores Finales	Tipo de Variable	Análisis Estadístico
<b>Estándar de oro (Gold-Standard)</b>				Sensibilidad Especificidad
KDIGO	Creatinina/Gasto urinario	1, 2, y 3	Categórica, ordinal	Valor Predictivo Positivo Valor predictivo negativo, Cociente de Probabilidad Positiva
<b>Prueba índice</b>				Cociente de Probabilidad Negativa Razón de Probabilidad Diagnóstica Número Necesario para Diagnosticar Reclasificación Área Bajo la Curva de la Característica Operativa del Receptor (todos los anteriores con su intervalo de confianza al 95%) (adicionalmente, se buscará
KDIGO + Biomarcador (UNGAL) (Nueva definición propuesta)	UNGAL/Creatinina sérica/Gasto urinario	1S, 1A, 1B, 2A 2B, 3A y 3B	Categórica, ordinal	

				el punto de corte optimo del biomarcador para maximizar la precisión diagnostica).  Numero Necesario para Diagnosticar.
<b>Demográficas</b>				
Edad	Edad	Años	Numérica, continua	
Genero	Mujer/hombre	Mujer/hombre	Categórica/nominal/dicotómica	
<b>Antropométricas</b>				
Peso	Peso	kg	Numérica, continua, razón	
Talla	Talla	m		
IMC	Peso, talla	Kg/m2		
Estado Nutricional	Clasificación de la OMS	Desnutrición, Normal, Sobrepeso, Obesidad	Categórica, nominal, politómica	
<b>Diagnóstico al Ingreso</b>				
Sepsis	Definiciones Sepsis 3	Presente / Ausente	Categórica, nominal, dicotómica	
<b>Sitio o Foco de Infección</b>				
Pulmonar	Criterio Clínico	Si / No	Categórica, nominal, dicotómica	

Abdominal	Criterio Clínico	Si / No		
Vías Urinarias	Criterio Clínico	Si / No		
<b>Escalas de Gravedad</b>				
SAPS 3	Escala SAPS 3	Porcentaje mortalidad		
MPM III	Escala MPM III 0	Porcentaje de mortalidad		
Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos Urinaria	Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos Urinaria	uNGAL ()	Numérica, continua, razón	
Hemodiálisis		Si / No		
<b>Mortalidad</b>				
Mortalidad Observada		Porcentaje		
Mortalidad Predicha		Porcentaje	Numérica, Continua, Razón	
Índice Estandarizado de Mortalidad	Mortalidad Predicha / Mortalidad Observada	Porcentaje		



## DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

- Paciente que ingresó a terapia intensiva
- Se llenó la hoja de recolección de datos (física) sin datos personales (nombre y ficha), se le asignó un número consecutivo con el cual se identificó y fue vaciada en una hoja de datos preliminar en Excel, con clave de acceso al archivo que solo la tuvo los investigadores principales (Alumno y Tutor).
- La base de datos preliminar fue pasada al paquete estadístico SPSS versión 25 para su análisis final, la cual continuó sin tener datos personales.
- Se realizó el análisis estadístico: Estadística Descriptiva y Estadística Inferencial.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- **Estadística No Inferencial (Descriptiva).** Variables continuas: media y desviación estándar. Variables categóricas: Porcentaje absoluto y relativo.
- **Estadística Inferencial. Pruebas de rendimiento diagnóstico:** Sensibilidad. Especificidad. Valor Predictivo Positivo. Valor predictivo negativo, Cociente de Probabilidad Positiva. Cociente de Probabilidad Negativa. Razón de Probabilidad Diagnóstica. Número Necesario para Diagnosticar. Reclasificación. Área Bajo la Curva de la Característica Operativa del Receptor (todos los anteriores con su intervalo de confianza al 95%). Numero Necesario para Diagnosticar.

## RECURSOS Y LOGÍSTICA.

- **Humanos:** Investigador: Sarahi Anilú Jacinto Flores. Actividad asignada: Redactó, Recolectó datos, Análisis Estadístico y Reporte Final.
- **Materiales:** Paquete de hojas blancas, pluma, computadora, software: Excel y SPSS.
- **Económicos.** Los recursos económicos que se requirieron para la realización del estudio fueron cubiertos en su totalidad por el investigador principal (alumno).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

### **Confidencialidad y protección de datos.**

- Antes: Se llenará hoja de recolección de datos (física) sin datos personales (nombre y ficha), se le asignó un número consecutivo con el cual se identificó.
- Durante: La hoja de recolección de datos fue vaciada en una hoja de datos preliminar en Excel, con clave de acceso al archivo que solo tuvo los investigadores principales (Alumno y Tutor).
- Después: la base de datos preliminar fue pasada al paquete estadístico SPSS versión 25 para su análisis final.

### **RESULTADOS.**

Durante el periodo de estudio, 52 pacientes fueron ingresados a la UTI; 11 pacientes fueron excluidos debido a que no se le hizo determinación de uNGAL a su ingreso. Para el análisis final contamos con 41 pacientes. El proceso de elegibilidad y seguimiento se muestra en la (Figura 2).

#### **Características antropométricas, demográficas y clínicas al ingreso a la UTI.**

En el grupo de estudio (41 pacientes), la media de la edad fue  $62.5 \pm 14.22$  años; y 33 (80.5%) fueron hombres. La media del peso, talla e índice de masa corporal (IMC) fue de  $78.5 \pm 18.61$ ,  $1.65 \pm 0.08$  y  $28.93 \pm 6.72$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente; 14 (34.1%) pacientes tuvieron sobrepeso y 16 (39%) pacientes tuvieron obesidad; 29 (70.7%) tuvieron sepsis. En 24 (58.5%) pacientes, el foco de infección fue pulmonar, 3 (7.3%) abdominal y 2 (4.9%) vías urinarias. (Tabla 1).

#### **Histograma de u-NGAL.**

En el total de pacientes (41 pacientes) se observó los siguientes niveles de u-NGAL a su ingreso.

#### **Nueva definición propuesta de lesión renal aguda (KDIGO más biomarcador)**

De los pacientes 33 (80.5%) se clasificaron como 1S y 1B el resto 8 (19.5%) fueron 1A, 2A, 2B, 3A y 3B de acuerdo a la nueva definición propuesta (figura 2); el uNGAL al ingreso tuvo una media de  $451.36 \pm 688.11$  (Tabla 2).

### **Estimación del rendimiento diagnóstico de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda.**

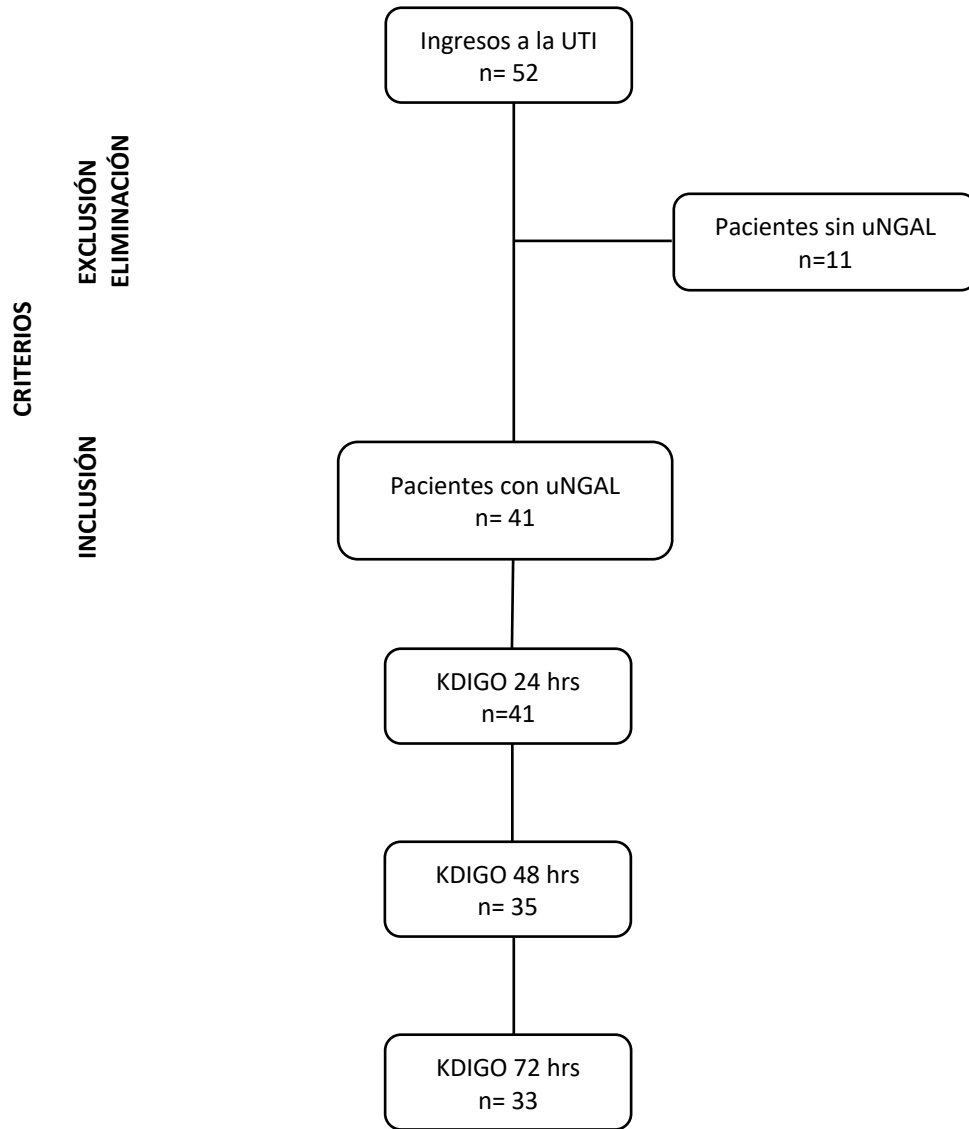
- **KDIGO más uNGAL y KDIGO.** La sensibilidad de KDIGO más NGAL fue 67%, especificidad 16%, valor predictivo positivo 18%, valor predictivo negativo 63%, cociente de probabilidad para un test positivo 0.8, cociente de probabilidad para un test negativo 2.06 (tabla 3).
- **KDIGO más uNGAL y terapia de remplazo renal.** La sensibilidad de KDIGO más NGAL fue 75%, especificidad 19%, valor predictivo positivo 9%, valor predictivo negativo 88%, cociente de probabilidad para un test positivo 0.93, cociente de probabilidad para un test negativo 1.32 (tabla 4).
- **KDIGO más uNGAL y mortalidad.** La sensibilidad de KDIGO más uNGAL fue 88%, especificidad 25%, valor predictivo positivo 45%, valor predictivo negativo 75%, cociente de probabilidad para un test positivo 1.17, cociente de probabilidad para un test negativo 0.48 (tabla 5).

**Área bajo la curva de la nueva definición.** Con estimación puntual 0.64 con intervalo de confianza de 95% e intervalo de 0.421-0.871 (figura 4).

### **Descenlaces**

El porcentaje de mortalidad predicha por la escala SAPS 3 fue  $56.26 \pm 23.7\%$  y de la escala MPM III  $43.94 \pm 23.59$ . la mortalidad observada fue de 24 (58.5%); y el índice estandarizado de mortalidad con SAPS 3 fue de 1.04, y el índice estandarizado de mortalidad con MPM III 1.33.

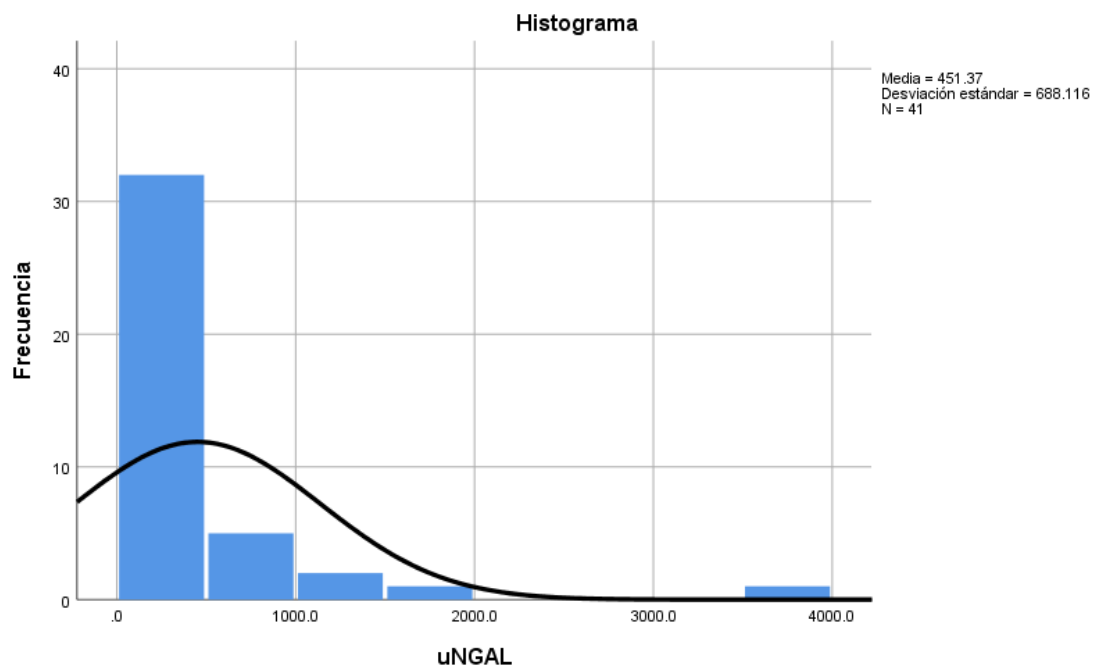
ANEXOS.



**Figura 2. Flujograma. Criterios de Elegibilidad (inclusión, exclusión y eliminación).**

**Tabla 1. Variables de estudio de todos los pacientes.**

<b>Variable</b>	<b>Todos n = 41</b>
Edad, años $\bar{x}\pm SD$	62.5 $\pm$ 14.22
Género:	
Mujeres, n (%)	8 (19.5)
Hombres, n (%)	33 (80.5)
Peso, kg $\bar{x}\pm SD$	78.5 $\pm$ 18.61
Talla, m $\bar{x}\pm SD$	1.65 $\pm$ 0.08
IMC, kg/m <sup>2</sup> $\bar{x}\pm SD$	28.93 $\pm$ 6.72
Estado Nutricional	
Desnutrición, n (%)	0
Normal, n (%)	11 (26.8)
Sobrepeso, n (%)	14 (14)
Obesidad, n (%)	16 (39)
Sepsis:	
Si, n (%)	29 (70.7)
No, n (%)	12 (29.3)
Terapia remplazo renal	
Si, n (%).	4 (9.8)
No, n (%)	37 (90.2)
Estado vital	
Vivo, n (%)	24 (58.5)
Muerto, (%)	17 (41.5)
KDIGO	
Positivo, n(%)	9 (22)
Negativo, n(%)	32 (78)
KDIGO + uNGAL	
Positivo, n(%)	33 (80.5)
Negativo, n(%)	8 (19.5)
Sitio de infeccion	
Pulmonar, n (%)	24 (58.5)
Abdominal, n (%)	3 (7.3)
Urinario, n(%)	2 (4.9)
SAPS 3, porcentaje $\bar{x}\pm SD$	56.26 $\pm$ 23.71
MPM III, porcentaje $\bar{x}\pm SD$	43.94 $\pm$ 23.59



**Figura 3. Histograma de u-NGAL de todos los pacientes evaluados**

<b>Criterio funcional</b>	<b>Estado</b>	<b>Criterio de daño</b>	<b>Frecuencia</b>
Sin cambio o aumento del nivel de sCr <0,3 mg/dL y sin criterios de gasto urinario	1S	Biomarcador positivo	n= 27
Aumento del nivel de sCr en $\geq 0,3$ mg/dl durante $\leq 48$ h o $\geq 150$ % durante $\leq 7$ días y/o UO <0,5 ml/kg/h durante >6 h	1A	Biomarcador negativo	n=8
	1B	Biomarcador positivo	n=6
Aumento del nivel de sCr en >200 % y/o UO <0,5 ml/kg/h durante >12 h	2A	Biomarcador negativo	n=0
	2B	Biomarcador positivo	n=0
Aumento del nivel de sCr en >300 % ( $\geq 4,0$ mg/dl con un aumento agudo de $\geq 0,5$ mg/dl) y/o UO <0,3 ml/kg/h durante >24 h o anuria durante >12 h y/o agudo TRR	3A	Biomarcador negativo	n=0
	3B	Biomarcador positivo	n=0

**Tabla 2. Clasificación de los pacientes de acuerdo a la nueva definición propuesta de lesión renal aguda (KDIGO más biomarcador).**

<b>Sensibilidad</b>	<b>0.67</b>
<b>Especificidad</b>	0.16
<b>Prevalencia</b>	0.22
<b>Valor predictivo positivo (VPP)</b>	0.18 / 18%
<b>Valor predictivo negativo (VPN)</b>	0.63 / 63%
<b>Cociente de probabilidad para un test positivo</b>	0.8
<b>Cociente de probabilidad para un test negativo</b>	2.06
<b>Prior odds</b>	0.28
<b>Post odds</b>	0.23
<b>Post odds</b>	1.61
<b>Probabilidad pre-test</b>	0.22 / 22%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.19 / 19%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.62 / 62%

**Tabla 3. KDIGO más uNGAL y KDIGO**

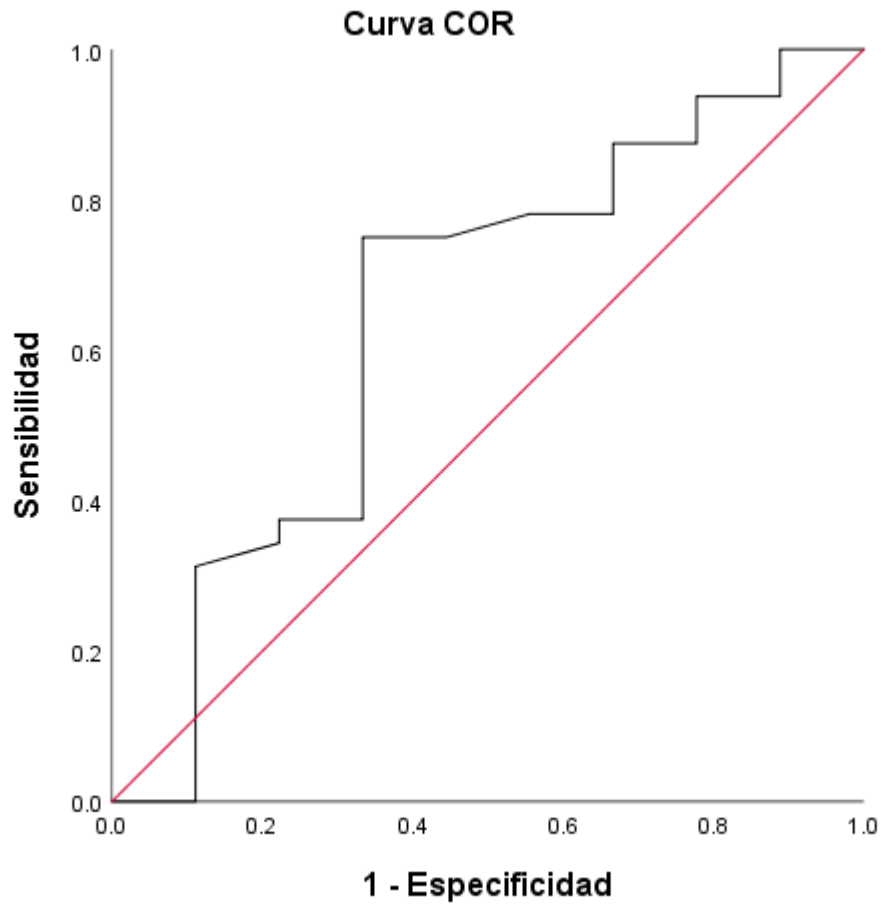
<b>Sensibilidad</b>	<b>0.75</b>
<b>Especificidad</b>	0.19
<b>Prevalencia</b>	0.1
<b>Valor predictivo positivo (VPP)</b>	0.09
<b>Valor predictivo negativo (VPN)</b>	0.88
<b>Cociente de probabilidad para un test positivo</b>	0.93
<b>Cociente de probabilidad para un test negativo</b>	1.32
<b>Prior odds</b>	0.11
<b>Post odds</b>	0.1
<b>Post odds</b>	1.19
<b>Probabilidad pre-test</b>	0.1 / 10%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.09 / 9%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.54 / 54%

**Tabla 4. KDIGO más uNGAL y terapia de remplazo renal**



<b>Sensibilidad</b>	<b>0.88</b>
<b>Especificidad</b>	0.25
<b>Prevalencia</b>	0.41
<b>Valor predictivo positivo (VPP)</b>	0.45 / 45%
<b>Valor predictivo negativo (VPN)</b>	0.75 / 75%
<b>Cociente de probabilidad para un test positivo</b>	1.17
<b>Cociente de probabilidad para un test negativo</b>	0.48
<b>Prior odds</b>	0.71
<b>Post odds</b>	0.83
<b>Post odds</b>	0.28
<b>Probabilidad pre-test</b>	0.42 /42%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.45/ 45%
<b>Probabilidad post-test</b>	0.22 /22%

**Tabla 5. KDIGO más uNGAL y mortalidad**



**Figura 4. Área bajo la curva de la nueva definición. Con estimación puntual 0.64 con intervalo de confianza de 95% e intervalo de 0.421-0.871.**

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el rendimiento diagnóstico de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda tuvo sensibilidades y especificidades similar a lo encontrado en la literatura, como se reporta en el estudio de Mahadevaiah et al. una sensibilidad y especificidad de uNGAL medido a las 24 horas de ingreso a la UCI, para predecir la aparición de LRA a las 48 y 72 horas de 0,75 (IC del 95%: 0,48 a 0,93) y 0,82 y un valor predictivo positivo y negativo de 90.2 y 81.6%<sup>52</sup>. El valor predictivo positivo fue bajo y el valor predictivo negativo fue elevado, lo que (como otros biomarcadores) significa que el tener un valor de uNGAL por debajo del punto de corte descarta el diagnóstico de lesión renal aguda.

Es de resaltar que la incidencia de progresión a estadios de mayor gravedad de lesión renal aguda y necesidad de terapia de remplazo renal fueron bajas (22 y 10%), esto debido al manejo preventivo de la lesión renal aguda que actualmente se aporta a los pacientes.

En nuestro estudio el área bajo la curva (AUC) mostró un rendimiento de prueba regular, se ha reportado NGAL urinario y plasmático predictivo de LRA y su gravedad con un AUC general de 0.79 a 0.87 como se reportó en el estudio de Haase-Fielitz A. et al<sup>53</sup>.

El rendimiento de la mayoría de los biomarcadores es variable y depende de la patología que afecta al paciente, la causa de LRA, el entorno clínico, las comorbilidades asociadas y el momento de las mediciones<sup>58</sup>.

## CONCLUSIONES

El rendimiento diagnóstico de la nueva definición de lesión renal aguda propuesta no fue buena debido a múltiples factores, dentro de los 2 más importantes, el manejo preventivo de la lesión renal aguda que actualmente se aporta a los pacientes y el tamaño de la muestra. Se requiere continuar el estudio para lograr la muestra representativa de la población y tener una conclusión certera sobre el rendimiento diagnóstico de la nueva definición propuesta de lesión renal aguda.

## REFERENCIAS

1. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg*. 1994 Jan;78(1):143-9. doi: 10.1213/00000539-199401000-00023
2. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med*. 2001 Nov;27(11):1685-8. doi: 10.1007/s00134-001-1120-6
3. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003 Aug;14(8):2178-87. doi: 10.1097/01.asn.0000079042.13465.1a
4. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29(3):300-7. doi: 10.1159/000280099
5. Prendergast JS. The Background of Galen's Life and Activities, and its Influence on his Achievements. *Proc R Soc Med*. 1930 Jun;23(8):1131-48.
6. Eknoyan G. The origins of nephrology--Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol* 1989;9(1):66-82. doi: 10.1159/000167939.
7. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002 Jul;22(2-3):225-30. doi: 10.1159/000063766.
8. Abercrombie J. Observations on Ischuria Renalis. *Edinb Med Surg J*. 1821 Apr 1;17(67):210-222.
9. Cameron JS. Bright's disease today: the pathogenesis and treatment of glomerulonephritis--I. *Br Med J*. 1972 Oct 14;4(5832):87-90 contd. doi: 10.1136/bmj.4.5832.87.
10. Dunn JS, McNee J. A contribution to the study of war nephritis. *Br Med J*. 1917 Dec 8;2(2971):745-51. doi: 10.1136/bmj.2.2971.745.
11. Franklin AW. Acute Renal Failure Related to Traumatic Injuries. En: Smith HW, Editor. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford Univ. Press, 1951; p. 752-813.
12. <https://www.adqi.org/About>
13. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C; ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1855-63. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00613.
14. Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):505-8. doi: 10.1097/00075198-200212000-00004
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713

17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138
18. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 May;9(5):848-54. doi: 10.2215/CJN.09530913
19. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X; Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014 Jul 8;18(4):R144. doi: 10.1186/cc13977.
20. Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY, Lee SY, Hsu HH, Fang JT, Yang CW, Chen YC. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc.* 2017 Nov;116(11):844-851. doi: 10.1016/j.jfma.2017.08.00
21. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 20;18(1):70. doi: 10.1186/s12882-017-0487-8.
22. Huber W, Schneider J, Lahmer T, Küchle C, Jungwirth B, Schmid RM, Schmid S. Validation of RIFLE, AKIN, and a modified AKIN definition ("backward classification") of acute kidney injury in a general ICU: Analysis of a 1-year period. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(38):e12465. doi: 10.1097/MD.00000000000012465.
23. Ratanarat R, Skulratanasak P, Tangkawattanakul N, Hantawee pant C. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for predicting hospital mortality in critically ill patients with multi-organ dysfunction syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2013 Feb;96 Suppl 2:S224-31.
24. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care.* 2008;12(4):R110. doi: 10.1186/cc6997.
25. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, Cruz MG, Guimarães YL, Cruz CM. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013 Oct-Dec;25(4):290-6. doi: 10.5935/0103-507X.20130050.
26. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007;156:32-8. doi: 10.1159/000102013.
27. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):538-46. doi: 10.1038/sj.ki.5002743.
28. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 463-466.
29. Vanderlinde RE. Urinary enzyme measurements in the diagnosis of renal disorders. *Ann Clin Lab Sci.* 1981 May-Jun;11(3):189-201.
30. Thompson RE, Piper DJ, Kidd KA. A new diagnostic immunoassay for proximal tubule injury. *Toxicol Pathol.* 1986;14(2):232-7. doi: 10.1177/019262338601400212.

31. Tolckoff-Rubin NE, Thompson RE, Piper DJ, Hansen WP, Bander NH, Cordon-Cardo C, Finstad CJ, Klotz LH, Old LJ, Rubin RH. Diagnosis of renal proximal tubular injury by urinary immunoassay for a proximal tubular antigen, the adenosine deaminase binding protein. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(3):143-8.
32. Taira T, Yoshimura A, Ideura T, Koshikawa S. Clinical significance of urinary epidermal growth factor levels in patients with acute renal failure. *Nephron*. 1992;60(3):375. doi: 10.1159/000186788.
33. Taira T, Yoshimura A, Iizuka K, Inui K, Oshiden K, Iwasaki S, Ideura T, Koshikawa S. Expression of epidermal growth factor and its receptor in rabbits with ischaemic acute renal failure. *Virchows Arch*. 1996 Mar;427(6):583-8. doi: 10.1007/BF00202889.
34. Peco-Antić A, Nastić-Mirić D, Popović-Rolović M, Adanja G, Kostić M, Paripović V. Endothelin-1 in acute renal failure. *Ren Fail*. 1996 Jul;18(4):553-6. doi: 10.3109/08860229609047677.
35. Bonventre JV, Kelly KJ. Adhesion molecules and acute renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1996;25:159-76.
36. Yamada H, Hishida A, Kato A, Yoneyama T. 1,5-anhydroglucitol as a marker for the differential diagnosis of acute and chronic renal failure. *Nephron*. 1996;73(4):707-9. doi: 10.1159/00018916.
37. Rabb H. Evaluation of urinary markers in acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Nov;7(6):681-5. doi: 10.1097/00041552-199811000-00010.
38. Friedlaender MM, Fervenza FC, Tsao T, Hsu F, Rabkin R. The insulin-like growth factor-I axis in acute renal failure. *Ren Fail*. 1998 Mar;20(2):343-8. doi: 10.3109/08860229809045120.
39. Stefanidis I, Frank D, Maurin N. Hemostasis activation markers in acute renal failure. *Ren Fail*. 1998 Jan;20(1):147-55. doi: 10.3109/08860229809045097.
40. Libetta C, Rampino T, Esposito C, Fornoni A, Semeraro L, Dal Canton A. Stimulation of hepatocyte growth factor in human acute renal failure. *Nephron*. 1998 Sep;80(1):41-5. doi: 10.1159/000045123.
41. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534-43. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6.
42. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug;58(5):354-368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33556265.
43. Xie Y, Huang P, Zhang J, Tian R, Jin W, Xie H, Du J, Zhou Z, Wang R. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Apr;10(4):4159-4173. doi: 10.21037/apm-20-1855. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33832292.
44. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, Bell M, Forni L, Guzzi L, Joannidis M, Kane-Gill SL, Legrand M, Mehta R, Murray PT, Pickkers P, Plebani M, Prowle J, Ricci Z, Rimmelé T, Rosner M, Shaw AD, Kellum JA, Ronco C. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2019209.

45. Mathieu Buonafine, Ernesto Martinez-Martinez, Frédéric Jaisser; More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)* 16 May 2018; 132 (9): 909–923.
46. Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(12):1211-1217
47. Yumeng Wen 1, Chirag R Parikh 1 Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021 Feb 8;1-24
48. Shoaib M, Mahmud SN, Safdar M. Early Diagnosis Of Acute Kidney Injury By Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin In Adult Critically Ill Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019 Jan-Mar;31(1):12-15.
49. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014 Jul 1;18(4):R137.
50. Aydoğdu M, Gürsel G, Sancak B, Yeni S, Sarı G, Taşyürek S, Türk M, Yüksel S, Senes M, Ozis TN. 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. *Dis Markers.* 2013;34(4):237-46.
51. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, Baykara N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *J Crit Care.* 2016 Aug; 34:89-94.
52. Mahadevaiah M, Nidasale Thimmaiah MM, Yerramsetty VS, Kumar J, Kumar R. *Journal of Emergency Practice and Trauma* 2020; x(x): x-x. doi: 10.34172/jept.2020.
53. 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(Pt 3):335- 51. doi: 10.1177/0004563214521795. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24518531; PMCID: PMC4104776.
54. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Care.* 2014 Nov 4;18(6):601.
55. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, Weissinger EM, Haubitz M, Mischak H, Herget-Rosenthal S. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010 Dec;78(12):1252-62.
56. Cruz DN, Virzi GM, Brocca A, Ronco C, Giavarina D. A comparison of three commercial platforms for urinary NGAL in critically ill adults. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Feb;54(2):353-62.
57. Ostermann M. Diagnosis of acute kidney injury: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria and beyond. *Curr Opin Crit Care,* 20 (2014), pp. 581-587.