



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y
BIOMARCADORES (IL-18, NGAL, CISTATINA C) COMO
PREDICTORES DEL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA
RENAL AGUDA POSQUIRÚRGICA.”

R-2010-3601-67

T E S I S

QUE PRESENTA

DRA. RAQUEL CARINA CALDERÓN CASTELLANOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

DR. HAIKO NELLEN HUMEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR. GUILLERMO FLORES PADILLA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR. JOSÉ RAMÓN PANIAGUA SIERRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

GULLERMO FLORES PADILLA

MEDICO INTERNISTA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

INDICE

Resumen	1
Introducción y Antecedentes	5
Justificación	23
Hipótesis	23
Objetivos	23
Material y métodos	24
Consideraciones éticas	31
Recursos humanos, físicos y financieros	32
Análisis de resultados	33
Discusión	39
Conclusiones	40
Anexos	41
Bibliografía	48

RESUMEN

ANTECEDENTES: Se estima que en EUA, se registran 17 millones de admisiones por año debidas a insuficiencia renal aguda, con un costo aproximado de 10 billones de dólares. La insuficiencia renal aguda (IRA) tiene una incidencia aproximada de 1 a 5% en pacientes postquirúrgicos, y la mortalidad se estima de 50 a 80% en estos episodios.

Existen 2 puntos principales para enfrentar este problema; el primero es la falta de una definición homogénea de la insuficiencia renal aguda y el segundo es la falta de un marcador reproducible, confiable y precoz para la detección del desarrollo de insuficiencia renal aguda.

En este trabajo se utilizó la definición que se desarrolló por el grupo de estudio ADQI; la escala de RIFLE, la cual estadifica la insuficiencia renal aguda en 5 etapas que van desde el riesgo (R) hasta la enfermedad en etapa terminal (E), de acuerdo a la uresis o al porcentaje de disminución de la tasa de filtrado glomerular. Actualmente se utiliza la creatinina como indicador de la función renal, ya que es barato y confiable. Sin embargo, depende de múltiples factores tanto extra como intrarrenales y durante un cambio agudo en la tasa de filtrado glomerular, el cambio en la creatinina se verá reflejado de manera tardía. Es por esto que se inició la búsqueda del marcador ideal en etapa aguda; un equivalente a las troponinas cardíacas. Se han propuesto la IL18, el NGAL urinario y la cistatina C, los cuales son detectables a partir de las dos primeras horas postquirúrgicas.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de IRA postquirúrgica fueron; presencia de una cirugía intraperitoneal, ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva,

cirugía de emergencia, edad mayor a 56 años, tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales, hipertensión arterial sistémica, sexo masculino, ASA, índice de masa corporal y uso de anestesia general, por lo que se verá si existe una asociación entre los factores de riesgo y los biomarcadores.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, prospectivo, en pacientes del servicio de gastrocirugía de la UMAE HE Centro Médico Nacional Siglo XXI. Durante marzo- junio 2010. Se incluyeron pacientes entre 18 y 90 años, ambos géneros, programados de manera electiva para cirugía. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad renal subyacente diagnosticada, hombres en quienes se registró una creatinina inicial mayor a 1.3 mg/dL, mujeres con creatinina basal mayor a 1mg/dL, pacientes en terapia intensiva, con enfermedad tiroidea descontrolada o bajo terapia corticoesteroides, pacientes con uso de contraste en las 72 horas previas al evento quirúrgico. Cumplieron criterios de no inclusión aquellos que no otorgaron su consentimiento.

Se seleccionaron los pacientes candidatos, se llenó la hoja de recolección de datos con la historia clínica relevante y se tomó como creatinina basal; ya sea la creatinina registrada en los 3 meses previos o la creatinina más baja registrada durante el internamiento, previo a la cirugía. Se consignaron los datos de la cirugía así como signos vitales y soluciones durante el postquirúrgico. Se realizó la toma de muestras basales séricas y urinarias, así como de seguimiento a las 6, 24, y 48 hrs postquirúrgicas consignándolas en la misma hoja de recolección de datos. Las muestras se centrifugaron a 5000 revoluciones por 5 minutos, y se guardó el sobrenadante a menos 60C hasta su procesamiento.

RESULTADOS: Se admitieron un total de 10 pacientes al servicio de gastrocirugía de la UMAE CMNSXXI, se excluyeron en total 5 pacientes; 2 por no aceptar participar en el protocolo, 1 por ser caso médico-legal, 1 por enfermedad renal subyacente y 1 por uso de material de contraste al momento de la admisión. Se les dio seguimiento a los 5 pacientes restantes. Ninguno desarrolló insuficiencia renal aguda. Las cirugías realizadas fueron diversas. 50% fueron colecistectomías laparoscópicas, 17% fueron remodelación de hepaticoyeyuno anastomosis, 17% colorrectoanastomosis, 16% coledocoduodenoanastomosis. Los factores de riesgo presentes cirugía intraperitoneal, edad mayor a 56 años, hipertensión arterial sistémica, índice de masa corporal mayor a 30 y el uso de anestesia general

CONCLUSIONES: Está demostrado que un episodio de insuficiencia renal aguda aumenta costos e incidencia de mortalidad. Las principales limitantes para enfrentar este problema fueron la falta de una definición estandarizada y de marcadores tempranos. Ya se ha establecido la clasificación de RIFLE y se han identificado factores de riesgo para desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes postquirúrgicos. Sin embargo, aún se necesita validar biomarcadores en el contexto de IRA postquirúrgico que ayuden a identificar los episodios de manera precoz y oportuna para disminuir la morbimortalidad así como los costos derivados de la atención.

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Apellido paterno Apellido Materno Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta	Calderón Castellanos Raquel Carina 5554152503 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano Especialista en Medicina Interna 4 0000 9256
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
Apellido paterno Apellido Materno Nombres	Flores Padilla Guillermo
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título No. de páginas Año	“Asociación de factores de riesgo y biomarcadores (IL-18, NGAL, cistatina C) como predictores del desarrollo de insuficiencia renal aguda posquirúrgica” 53 2010

INTRODUCCION

Incidencia e impacto a corto y largo plazo de la Insuficiencia Renal Aguda

Se estima que en EUA, se registran 17 millones de admisiones por año debidas a insuficiencia renal aguda, con un costo aproximado de 10 billones de dólares¹. La insuficiencia renal aguda (IRA) tiene una incidencia aproximada menor al 1% cuando es adquirida en la comunidad, del 2 al 7% cuando es adquirida en el hospital y del 4 al 25% cuando se asocia a estancia en una unidad de cuidados intensivos o durante el periodo postoperatorio². Lo cual se refleja en el aumento de los costos de hospitalización y se asocia a estancias intrahospitalarias prolongadas, principalmente las postoperatorias con un promedio de 23 días³.

En el contexto de una Unidad de Cuidados Intensivos se sabe que la mortalidad puede exceder el 50%⁴. En población mayor a 60 años, con insuficiencia renal adquirida en la comunidad, puede alcanzar una mortalidad de 54% y cuando es intrahospitalaria hasta un 59%⁵. Aunque no se ha determinado con certeza el impacto a largo plazo de un episodio de IRA, se ha demostrado que es un predictor independiente de mortalidad⁴, así como de morbilidad cardíaca⁶.

Se presume que debido a la falta de seguimiento a largo plazo, no se ha dado la importancia necesaria a las consecuencias de un episodio de insuficiencia renal aguda. En experimentos con animales se ha detectado daño permanente a la microvasculatura, la cual lleva a un daño estructural progresivo y predispone a factores agravantes que disminuyen de manera rápida la función renal¹.

Definiciones de Insuficiencia Renal Aguda

Uno de los grandes temas en la actualidad, es el debate que supone la estandarización de la definición de la insuficiencia renal aguda. Por el momento, se propone el concepto de IRA debe abordarse como un espectro con diferentes entidades. Entre las definiciones más aceptadas se encuentran:

1. Tabla 1. Clasificación RIFLE de la iniciativa para la calidad de diálisis aguda (The Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI group)^{7,8}

Acrónimo	Criterio por TFG	Uresis	
Risk; Riesgo de falla renal	Aumento en la creatinina sérica 1.5n o disminución en la TFG >25%	<0.5mL/Kg/hr por 6 hr	Alta Sensibilidad
Injury: Lesión renal	Aumento en la creatinina sérica 2n o disminución en la TFG >50%	<0.5mL/Kg/hr por 12 hr	
Failure: Falla en la función renal	Aumento en la creatinina sérica 3n o disminución en la TFG >75% o Cr sérica > 4mg/dL o aumento agudo >0.5mg/dL	<0.3mL/Kg/hr por 24hr o anuria por 12 hrs	
Loss: Pérdida de la función renal	IRA persistente con pérdida completa de la función renal por >4 semanas		Alta especificidad
ESKD: Etapa terminal de la enfermedad renal	Etapa terminal de enfermedad renal por >3 meses		

Cr. Basal: Aquella tomada al ingreso o asumiendo un basal teórico de 75mL/min/1.73m² cuando no se cuenta con la información

2. Definición de la AKIN. (Acute Kidney Injury Network).^{9,10}

Según esta asociación, los criterios diagnósticos para IRA son “una reducción abrupta de la función renal (en 48 hrs) definido como un aumento absoluto de la Creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dL}$, un aumento porcentual de la

Creatinina Sérica \geq al 50%, o la reducción en la uresis. (Oliguria documentada menor a 0.5 ml/kg/hr por más de seis horas)”. Clasificándola en 3 etapas.

Tabla 2. Etapas de IRA según la AKIN

		Criterios	
		Diagnósticos	
Etapas de IRA	de	Incremento en la Creatinina sérica	Cambio en uresis
1		≥ 0.3 mg/dL o incremento Cr Sérica ≥ 150 a 200% del basal	< 0.5 mL/Kg/hr por más de 6 hr
2		Cr sérica > 200 a 300% del basal	< 0.5 mL/Kg/hr por más de 12 hr
3		Incremento $> 300\%$ del basal o Cr ≥ 4.0 mg/dL con un incremento agudo mínimo de 0.5mg/dL	< 0.3 mL/Kg/hr por más de 24 hr o anuria por ≥ 12 hr

Cr. Basal: no se menciona como consideran la Cr. Basal

En un metaanálisis realizado por Coca¹¹ en 2007, se demostró que incluso cambios de 0.3 mg/dL en la creatinina estaban asociados con un mayor riesgo relativo de muerte. (Tabla 3.)

Tabla 3. Mortalidad de acuerdo a pequeñas variaciones en la creatinina.

Cambio en Cr	Porcentaje sobre basal o absoluto en Cr	Riesgo Relativo de muerte
Leve	Aumento del 10 al 24% de Cr ó aumento de 0.3 a 0.4mg/dL	2.3% IC 95%
Moderado	Aumento del 25 al 49% de Cr ó aumento de 0.5 a 0.9 mg/dL	6.2% IC 95%
Severo	Aumento $> 50\%$ de Cr ó > 1.0 mg/dL	12.4% IC 95%

El fracaso en la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda, se debe a la falta de una definición con alta sensibilidad⁷, así como de un indicador temprano y reproducible en la práctica clínica diaria. En esto radica la importancia del estudio de biomarcadores precoces y de una definición homogénea de insuficiencia renal aguda. En todas las definiciones, se toma en cuenta un aumento en la creatinina o una disminución en la uresis; sin embargo, ninguno de los dos son absolutamente confiables.

La oliguria, considerada como un marcador de IRA, puede estar ausente, ya que también existe la IRA no oligúrica. La creatinina sérica en el contexto de IRA, es un marcador débil, porque depende de múltiples factores¹².

- El concepto “reserva renal”, implica una gran pérdida de masa renal antes de que se registren cambios perceptibles en la creatinina.
- La cinética de la creatinina sérica en los pacientes con IRA es variable debido a que hay una conversión no enzimática de creatina y fosfocreatina en músculo esquelético hacia creatinina de manera relativamente constante.
- La creatinina sérica está influenciada por factores extrarrenales como peso, raza, género, interacción con fármacos, metabolismo muscular e ingesta protéica¹³.

Factores de riesgo para IRA

La IRA es multifactorial, los factores de riesgo varían de acuerdo a la etiología¹⁴. Se han determinado factores inherentes al paciente, modificables y no modificables, relacionados a la cirugía. Los principales grupos son:

Nefropatía inducida por contraste: Pacientes sometidos a estudios contrastados; el nivel de creatinina, monorrenos, con descontrol agudo de la DM2, anémicos, desnutridos, con uso concomitante de nefrotóxicos (AINES, ciclosporina, aminoglucosidos), o que se encuentren hemodinámicamente inestables; son factores a considerar para otorgar riesgo de IRA por nefropatía inducida por contraste¹⁵.

Nefropatía nosocomial: El riesgo para desarrollar IRA durante la estancia hospitalaria se relaciona con la edad, la estabilidad hemodinámica, el estado nutricional, niveles de bicarbonato y BUN; así como la ingesta de nefrotóxicos (AINES, IECAS y diuréticos)¹⁶.

Nefropatía por AINES: La comorbilidad asociada (HAS y DM2), así como la ingesta concomitante de diuréticos y calcioantagonistas, potencializan el daño por ingesta de AINES¹⁷.

IRA en pacientes postquirúrgicos: Se identificaron 11 indicadores independientes como predictores de IRA, entre ellos: edad, género, riesgo por ASA, cirugía de urgencia, cirugía intraperitoneal, DM2 con tratamiento farmacológico, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, ascitis, HAS y enfermedad renal subyacente leve a moderada^{18,19}.

IRA en pacientes con cirugía cardiopulmonar: El más estudiado, por ser la cirugía con mayor incidencia de IRA.

Los factores de riesgo identificados fueron: Género, edad, leucocitosis, presencia de comorbilidades como ICC, EPOC, enfermedad vascular periférica, DM2, HAS, o necesidad de balón aórtico de contrapulsación y algún grado de enfermedad renal subyacente previo a cirugía^{20,21}.

Nuevos biomarcadores de la función renal

Se están estudiando otros biomarcadores más específicos para la medición de la función renal durante la etapa aguda; la cistatina C, NGAL urinario, IL18, la molécula tipo 1 de lesión renal y la hepcidina 25.

Cistatina C (Ver anexo 1)

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular, no glucosilada de 120 aminoácidos, sintetizada en todas las células nucleadas. Sus funciones son el controlar la proteólisis extracelular, inhibir las catepsinas B, H, L y S, así como a las peptidasas de cisteína endógenas o exógenas, modular el sistema inmune, propiedades antibacterianas y antivirales y está involucrada en la respuesta a lesiones cerebrales. Al no estar influenciada por factores extrarrenales, la concentración de la cistatina se mantiene estable ya que tiene una tasa de secreción constante, no tiene catabolismo extrarrenal y no está influido por la dieta, la masa muscular o la ingesta de alcohol o tabaquismo. La cistatina C tiene un mecanismo de reabsorción tubular; es capturada en el borde en cepillo de los túbulos proximales y los endosomas transportan la proteína hacia los lisosomas donde se rompe en aminoácidos, llevándolos hacia el plasma peritubular²².

Cuando la secreción tubular y la reabsorción de la cistatina C son nulos y la concentración plasmática es constante, entonces, la TFG es igual a la razón de la eliminación renal/concentración plasmática. Si el resultado de la producción endógena más la adición exógena menos la eliminación extrarrenal es constante, entonces la eliminación renal es constante y la tasa de filtración glomerular es inversamente proporcional a la concentración en plasma por lo tanto la TFG se puede calcular con el producto de la concentración urinaria de un biomarcador por el volumen urinario entre el producto de la concentración promedio en plasma por el tiempo de recolección de la orina. En condiciones estables, la cantidad de un biomarcador excretado por filtración glomerular debe ser igual a la cantidad agregada al plasma. En conclusión la TFG equivale de manera inversa a la concentración en plasma de un marcador bioquímico exógeno o endógeno²².

La mayoría de los estudios apoyan a la cistatina C en cuanto a mayor sensibilidad y especificidad contra la creatinina y la TFG, sin embargo, los niveles séricos aún no están bien establecidos. La concentración en plasma reportada en individuos sanos va de 0.8 a 1.2 mg/L, se mantiene estable de los 19 a los 50 años, pero posterior a esta edad se sugiere ajuste de acuerdo a edad y sexo^{23,24} y algunos estudios sugieren además diferencias inter-raza. Los niveles pueden afectarse en presencia de alteraciones tiroideas, tratamiento inmunosupresor, actividad física y estado metabólico^{22,25}. Se ha investigado la utilidad de Cistatina C como marcador de IRA postquirúrgica cardíaca obteniendo resultados superiores en comparación con biomarcadores tradicionales al ser tomada en el postquirúrgico inmediato y a las 24 hrs postquirúrgicas²⁶.

Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos. (NGAL Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline)

La molécula NGAL, por su acrónimo en inglés *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline*, es una proteína pequeña de 25 kd, en forma de cáliz, aislada del sobrenadante de neutrófilos activados. Forma parte de una familia de lipocalinas que comparten la función de transporte. La función principal es ligar sideroforos, que son pequeñas partículas no peptídicas que contienen hierro. Tras la interacción con estas moléculas, la NGAL puede adoptar varias formas; ApoNGAL cuando únicamente se internaliza la proteína dentro de la célula y HoloNGAL cuando por endocitosis se internaliza el complejo con los sideroforos ligadores de hierro hacia el citoplasma. Ya dentro de la célula, la ApoNGAL captura el hierro exportándolo al espacio extracelular y la HoloNGAL al liberar el complejo de hierro-siderofofo inicia vías dependientes de hierro. Inicialmente se pensó que la función antibacteriana de la NGAL durante infecciones, principalmente hacia gram negativos era exclusiva, sin embargo, se ha visto que es un señalizador de lesión en fase aguda, ya que también se eleva durante lesiones dérmicas, de vías respiratorias, intestinales e incluso en procesos neoplásicos²⁷.

Ahora bien, el que esta molécula esté en boga, es porque también está postulada como un biomarcador prometedor para predecir la IRA, ya que el RNAm de NGAL se eleva a las pocas horas de un estímulo dañino, elevando tanto la NGAL sérica como urinaria. En el estudio realizado por Wagener²⁷ en 2008 observó que había aumento urinario de NGAL inmediatamente posterior a la cirugía. Registró los valores como predictor de IRA a las 3, 18, y 24 postquirúrgicas con los siguientes

valores: 0.573 (95% IC 0.506 a 0.640) a las 3 hr, 0.603 (95% CI, 0.533 a 0.674) a las 18 hrs, 0.611 (95% CI, 0.544 a 0.679) a las 24 hr, and 0.584 (95% CI, 0.510 to 0.657), siendo el primero el valor más significativo²⁷. Sin embargo, se han establecido niveles de NGAL urinaria desde las 2 horas postquirúrgicas con un punto de corte de 250 mcg/L²⁸ y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor, se estableció el punto de corte de la NGAL urinaria en 213ng/mL a las 18 horas con una AUC 0.80, Sensibilidad 73% y especificidad 78% para predicción de IRA.²⁹

Interleucina 18. (IL-18)

Es una citocina proinflamatoria liberada en respuesta a la lesión de células en el epitelio renal tubular. Está funcional y estructuralmente relacionada a la familia de la IL-1. Se sintetiza como un precursor inactivo pro-IL-18, que al interactuar con una proteasa de cisteína intracelular llamada ICE o caspasa 1, se convierte a su forma activa³⁰.

Previamente llamada factor de inducción IFN γ , por su capacidad para inducir la producción de IFN γ en células T y NK, recientemente se ha demostrado que tiene un rol activo en varias enfermedades renales como lesión por isquemia/reperfusión, rechazo de aloinjerto, infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias. Se expresa constitutivamente en hígado y bazo, y junto con la IL-12, son los principales inductores de IFN γ . Se ha visto que la expresión del gen de IL-18 es diferente al de la mayoría de las citocinas, ya que la regulación

transcripcional está controlada por dos promotores sin TATA distintos. La mayor cantidad de RNAm de IL-18 se puede deber a que necesita ser procesado para que se convierta en su forma activa y a que se libere IL-18 en circunstancias donde se activen las vías de señalización proapoptóticas, por lo que la liberación temprana podría funcionar como alerta al sistema inmune para la presencia de enfermedad o de patógenos³⁰.

En humanos, se ha observado la elevación masiva de IL-18 urinaria en pacientes con necrosis tubular aguda isquémica y postransplante, en cambio no se ha observado elevación en IRA prerrenal ni en otras glomerulopatías o tubulopatías agudas o crónicas. Además, se ha encontrado que los pacientes con LES tienen niveles mayores de IL-18 que los controles sanos, así como pacientes con algunas leucemias y con sepsis postquirúrgica. Se dice que se puede neutralizar con anticuerpos anti IL-18, proteína ligadora de IL-18 así como con inhibidores de la caspasa 1, pero este hallazgo todavía tiene valor experimental³⁰.

Actualmente la viabilidad de la IL-18 como biomarcador es controversial. El estudio inicial para IL-18 como predictor de IRA fue de Parikh³¹ en un grupo de SIRA (ARDS network trial). Aquí se encontró que los niveles urinarios de IL-18 se elevaron en promedio 24 a 48 hrs antes de que la IRA fuera clínicamente evidente. Después de un análisis multivariado, valores > 100 pg/ml, se asociaron a un aumento de 6.5 en la probabilidad de desarrollar IRA en 24 hrs (IC de 95% 2.1 a 20.4), e incluso referían que el nivel de IL-18 en el día 0, era un predictor independiente de mortalidad³¹.

Posteriormente Haase³² et al realizaron un estudio con IL18 urinaria como predictor de IRA en cirugía cardiaca en población adulta, donde no demostró ser un predictor de IRA, incluso cuando se ajustó con la concentración urinaria de creatinina, sin embargo, demostró ser un marcador de inflamación que correlacionaba con la duración del bypass cardiopulmonar.

Aún cuando los resultados parecen contradictorios, es prematuro descartar este marcador, ya que se necesitan más estudios.

Molécula tipo 1 de lesión renal KIM 1 (Kidney injury molecule -1)

También conocida como TIM 1 (*T cell immunoglobulin mucin domains-1*) es una superfamilia de inmunoglobulinas de proteínas de superficie celular que no se expresa en células de la línea mieloide, pero está ampliamente presente en la superficie de las células epiteliales renales dañadas, transformándolas en fagocitos semiprofesionales. Esta molécula es indetectable en un riñón sano, se expresa más que ninguna otra proteína en un riñón dañado y se localiza predominantemente en la zona apical de las células apicales epiteliales sobrevivientes³³.

Junto con los macrófagos, las células epiteliales adyacentes a la zona dañada, contribuyen a la reparación tisular. La importancia de la remoción rápida de las células apoptóticas radica en que es un factor esencial para la remodelación y la respuesta inmune adecuada así como para la homeostasis tisular, para evitar la necrosis postapoptótica que se traduce en la disrupción de la membrana y fuga subsecuente de citocinas inflamatorias³³.

Actualmente la KIM1 ha sido calificada por la FDA y la EMEA como un marcador altamente sensible y específico para monitoreo por lesión renal inducida por fármacos en estudios preclínicos. Se solía realizar un ELISA que tardaba de 3-4 horas para la medición de KIM1 urinaria, actualmente, se ha desarrollado un inmunoensayo de 15 minutos por inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de KIM1 urinaria que correlaciona con el daño histopatológico e inmunohistoquímico renal causado por cadmio, gentamicina y por lesión de isquemia/reperfusión. La ventaja es la rapidez y sencillez para la lectura, la desventaja es que no cuantifica valores absolutos³⁴.

Hepcidina 25

Recientemente, Ho²⁸ et al, observaron en el análisis proteómico urinario de pacientes postquirúrgicos que no desarrollaron IRA, la aparición de dos picos de alta intensidad, de los cuales, uno correspondía a la hepcidina 25. Es una hormona peptídica de 25 aa. Se sintetiza en el hígado y es un regulador clave de la homeostasis del hierro mediante la contrarregulación de ferroportino, exportador de hierro. La hepcidina 25 se suprime por anemia, hipoxia, inflamación e infección.

En el riñón, se sintetiza principalmente en la rama gruesa ascendente de la corteza y en los túbulos conectores y en menor grado en la rama gruesa ascendente de la médula y en los ductos colectores.

El aumento de la hepcidina en esta sección disminuye la expresión de ferroportinos, teóricamente disminuyendo la cantidad de hierro libre involucrada en

la perpetuación del daño isquémico. Esto podría sugerir la importancia del hierro libre en la patogénesis de la IRA y ya que la NGAL también está involucrada en la homeostasis del hierro, ya sea ambos marcadores, o el cociente de estos podría considerarse como otro predictor³⁵.

Tabla 4. Utilidad de biomarcadores

Variable	Marcador	Valor estadístico
Severidad IRA	APACHE III (SOFA) score	(AUC 0.66 y 0.70 (AUC 0.64 y 0.70
Necesidad de diálisis subsecuente	NGAL (>200 ng/ml) dentro de los primeros 5 días de hospitalización.	Sensibilidad 0.90, especificidad 0.54, VPP of 0.45, VPN 0.93
Diagnóstico de IRA persistente (>48 hrs)	uNGAL e IL-18 tuvieron un desempeño moderado en la predicción de IRA persistente	NGAL sensibilidad de 0.67 a 0.78 especificidad de 0.67 a 0.69, IL-18 sensibilidad de 0.21 a 0.47 y especificidad de 0.71 a 0.93 (55)
Predicción en el desenlace	Proteínas tubulares KIM-1	AUC de 0.61
Marcadores surrogados de lesión tubular para TRR	cistatina C 1 microglobulina Proteína ligadora de retinol NAG (Enzima).	El AUC fue 0.92, 0.86, 0.80, 0.81.
Predictor de mortalidad	IL18	Valores de IL-18 >200 pg/ml en el día 0, se asociaron a mayor mortalidad (hazard ratio 2.32; IC 95% 1.2 a 4.4)

Otros biomarcadores

Prealbúmina (Transtirretina): Es una proteína utilizada para evaluar el estado nutricional reciente. Tiene una vida media corta, una reserva pequeña, síntesis hepática rápida y una respuesta catabólica predecible. Además es un marcador asociado a mortalidad en IRA. Un nivel de albúmina <11 mg/dL se asoció a 45% de mortalidad comparado contra 19.8% en pacientes con prealbúmina >11 mg/dL (HR, 2.10; 95% IC, 1.08 a 4.08). En cambio, un aumento de 5 mg/dL en la prealbumina sérica se asoció a una disminución del 29% en la mortalidad intrahospitalaria (HR, 0.71; 95% IC, 0.52 a 0.96)^{36,37}.

Proteína C Reactiva (PCR): Es una proteína positiva de los reactantes de fase aguda, está producida en los hepatocitos en respuesta a IL6. Alcanza su pico entre las 24 y 48 hrs y puede ser utilizado como marcador de una diálisis adecuada³⁸ así como un predictor de mortalidad intrahospitalaria con un corte PCR > 8 mg/ dL (HR 2.10; 95% IC: 1.17e3.78). El aumento de 1 mg/dL de la PCR, se asoció con un aumento de 4% en la mortalidad intrahospitalaria. (HR 1.04, 95% IC: 1.01e1.06)³⁹. También ha sido utilizada para identificar pacientes con insuficiencia cardíaca con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, con niveles de corte PCR > 5 mg/dl, OR 2.51, $p= 0.008$ por análisis univariable⁴⁰. Se propuso también como un índice para detectar infección en pacientes con IRA⁴¹.

P selectina: Es una molécula de adhesión, localizada en la plaqueta, actúa como mediador en el rodamiento de las células rojas en la superficie del endotelio e inicia la agregación de los leucocitos circulantes a las plaquetas, células endoteliales y otros leucocitos en los sitios de tejido celular e inflamación. Probable marcador para cáncer renal⁴².

Trombomodulina: La trombomodulina es un factor necesario en la vía de anticoagulación de la proteína C y tiene propiedades antiinflamatorias inherentes. Se ha utilizado de manera experimental en modelos de lesión isquémica como factor protector y pronóstico de supervivencia⁴³.

Células endoteliales: La vasculatura renal después de la isquemia está influenciada por factores que provienen de la circulación y/o del parénquima renal dañado. Se han realizado diversos estudios acerca de la activación de vías vasoactivas como consecuencia de una lesión y ha aumentado el interés en la lesión directa sobre la vasculatura renal y su rol potencial en la patogénesis de la IRA⁴⁴.

Daño vascular como mediador de IRA aguda o sostenida: La lesión a la vasculatura puede comprometer la función renal al influenciar la reactividad vascular, alterar la función de la barrera capilar y modular las vías de inflamación y coagulación: cualquiera o todas estas pueden prolongar el estado de hipoperfusión y exacerbación de la lesión renal.

Disfunción y lesión endotelial en la fase extensión de la IRA: Involucra la reducción continua de perfusión renal, hipoxia y procesos inflamatorios que ocurren durante la reperfusión y contribuyen a la lesión tubular. La célula endotelial pierde la habilidad de regular el tono vascular, perfusión, permeabilidad, inflamación y adhesión, con congestión vascular, formación de edema, disminución del flujo sanguíneo e infiltración de células inflamatorias. Se ha demostrado la secreción de selectina E, selectina P, ICAM 1 (Intercellular adhesion molecule 1) en respuesta a lesión oxidativa⁴⁵.

Células endoteliales progenitoras (CEP): Pueden mejorar la regeneración vascular en órganos isquémicos. Se sugiere que las CEP se movilizan después de una isquemia renal aguda y son reclutadas en las zonas de isquemia renales disminuyendo la IRA a través de efectos parácrinos y reparación de la microvasculatura lesionada⁴⁶.

Citocinas plasmáticas: Se ha observado el incremento de diversas IL en IRA, entre ellas IL1b, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), PCR, así como la citocina antiinflamatoria IL-10. El incremento de IL-6 e IL-8 fue mayor entre los no sobrevivientes vs los sobrevivientes [media 234.7 (interdecile range 64.8 a 1775.9) pg/mL vs. 113.5 (46.1 to 419.3) pg/mL, $P = 0.02$ para la IL-6; 35.5 (14.1 to 237.9) pg/mL vs. 21.2 (8.5 to 87.1) pg/mL, $P=0.03$ para IL-8]. La citocina antiinflamatoria IL-10 también fue significativamente mayor entre los no sobrevivientes [3.1 (0.5 a 41.9) pg/mL vs. 2.4 (0.5 to 16.9) pg/mL, $P= 0.04$]. Por cada unidad de logaritmo natural que aumentan los niveles de IL-6, IL-8, and IL-

10, la probabilidad de muerte aumento en 65%, 54%, y 34%, respectivamente, correspondiendo al aumento en el riesgo relativo de aproximadamente 30%, 25% y 15%⁴⁷.

Factores inducibles por hipoxia (HIF): La característica de la IRA isquémica es un cambio en el balance de las sustancias vasoactivas hacia las vasoconstrictoras como la endotelina, resultando en vasoconstricción, congestión y mayor hipoperfusión. La perpetuación del ambiente inflamatorio dada por un aumento de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas generadas por células tubulares isquémicas, incitando la regulación a la alta de moléculas de adhesión en células endoteliales, que a su vez, inician la infiltración y adhesión leucocitaria. Además el infiltrado leucocitario obstruye la microcirculación y liberan citocinas citotóxicas y enzimas proteolíticas que dañan aún más las células tubulares. EL HIF 1 se observó en algunos glomérulos tubulares (túbulos colectores, túbulos conectores y segmentos proximales) así como en células intersticiales. El HIF 2 se observó en el glomérulo y en las células endoteliales peritubulares (vasa recta de las arteriolas periglomerulares) y fibroblastos. Sin embargo el rol de estos factores está por definirse⁴⁸.

Escalas para predicción de riesgo

Se han elaborado diversas escalas de predicción de riesgo para nefropatía inducida por contraste así como para predecir IRA adquirida en el hospital, para pacientes críticos y para pacientes renales con agudización de la función renal.

En cuanto a riesgo postquirúrgico, se ha dado preferencia a pacientes con cirugía cardiaca y hay poca información acerca de pacientes con cirugías generales.

Como se ha expuesto previamente, el impacto de un episodio de IRA tanto para la calidad de vida del paciente como para la carga económica que implica a la sociedad en términos de estancia hospitalaria y en algunos casos del uso de terapia renal sustitutiva, justifica la necesidad de ahondar en este último grupo de pacientes¹⁵.

El propósito de un modelo de predicción, es reflejar los patrones de riesgo de una manera precisa, incluso en diferentes poblaciones bajo las mismas circunstancias¹⁵.

Un modelo de predicción puede ser evaluado con base en 3 características: Fácilmente usable por el clínico, habilidad para agregar nueva información a la evaluación del riesgo y la influencia potencial en el manejo clínico⁴⁹.

Métodos para la medición de la tasa de filtrado glomerular

El estándar de oro para la medición de la tasa de filtrado glomerular es la inulina. Otras sustancias exógenas usadas de manera exitosa son el iothalamato, Cr-EDTA y el iohexol, los cuales pueden utilizarse para validar diversas fórmulas basadas en creatinina o cistatina C, sin embargo no son útiles en la práctica clínica diaria, por el costo que implican así como la dificultad en la técnica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La asociación de los factores de riesgo y biomarcadores (IL 18, NGAL, cistatina C) podría predecir el desarrollo de insuficiencia renal aguda posquirúrgica?

JUSTIFICACION

En México en el año 2002, se reportó a la insuficiencia renal como una de las principales causas de admisión hospitalaria ocupando el 4º lugar en hombres con 55033 casos y el 10º lugar en mujeres. Mientras que en otras entidades se han logrado avances importantes en la prevención y tratamiento, ahora la atención mundial se está concentrando en la insuficiencia renal aguda, ya que los costos de morbimortalidad son alarmantes.

HIPÓTESIS

La asociación de los factores de riesgo y biomarcadores (IL 18, NGAL, cistatina C) puede predecir el desarrollo de insuficiencia renal aguda posquirúrgica.

OBJETIVOS

Evaluar si la existencia de los factores de riesgo y biomarcadores (IL 18, NGAL, cistatina C) pueden predecir el desarrollo de insuficiencia renal aguda posquirúrgica.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Cohorte, prospectivo.

Universo de trabajo: Pacientes del servicio de gastrocirugía de la UMAE HE
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Durante marzo- junio 2010

Criterios de selección:

I. Criterios de inclusión:

Pacientes entre 18 y 90 años,

Ambos géneros

Programados de manera electiva para cirugía.

II. Criterios de no inclusión:

No hayan otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio.

III. Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedad renal subyacente diagnosticada

Hombres en quienes se registre una creatinina inicial mayor a 1.3 mg/dL

Mujeres con creatinina basal mayor a 1mg/dL,

Pacientes en terapia intensiva, con enfermedad tiroidea descontrolada o bajo terapia corticoesteroidea,

Pacientes con uso de contraste en las 72 horas previas al evento quirúrgico.

Descripción de las variables

Variable independiente

Niveles séricos de cistatina C

Definición conceptual: Es una proteína sintetizada en todas las células nucleadas, con una tasa de producción relativamente constante y no se modifica por cambios en la dieta, género, edad o masa muscular.

Definición operativa: Niveles de cistatina C obtenidos por inmonoensayo.

Tipo de variable: Escalar

Indetectable: 0.22mg/ml

Detectable: 0.22-0.99mg/ml

Elevado: >1mg/ml

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en mg/ml

Niveles urinarios de NGAL

Definición conceptual: Es una proteína pequeña de 25 kd, en forma de cáliz, originalmente aislada del sobrenadante de neutrófilos activados, actualmente utilizada como biomarcador para insuficiencia renal aguda.

Definición operativa: Niveles de NGAL en orina medidos de manera basal (previo a cirugía), a las 2, 6, 24,48 hrs postquirúrgicas.

Tipo de variable: Escalar

Insuficiencia renal aguda: Niveles de NGAL >150ng/ml

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en ng/ml

IL-18

Definición conceptual: Es una citocina proinflamatoria liberada en respuesta a la lesión de células en el epitelio renal tubular.

Definición operativa: Niveles de IL18 en orina medidos de manera basal (previo a cirugía), a las 2, 6, 24, 48 hrs postquirúrgicas.

Tipo de variable: Escalar

Riesgo de Insuficiencia renal aguda: Niveles IL 18 con valores > 100 pg/ml

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en pg/ml

Creatinina prequirúrgica

Definición conceptual: Es una molécula de 113 daltons, producida de manera endógena por el músculo y excretada por el riñón. Al disminuir la TFG, aumenta la creatinina sérica. Valores normales 0.7 a 1.4 mg/dl.

Definición operativa: Se consideró como creatinina prequirúrgica normal: Hombres con creatinina basal menor a 1.3 mg/dL

Mujeres con creatinina basal menor a 1mg/dL

Tipo de variable: Escalar

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en mg/dL

Depuración de creatinina en orina de 24 hrs prequirurgica

Definición conceptual: Se calcula a partir de la concentración de creatinina recolectada en un plazo de 24 hrs, la tasa de flujo urinario y la concentración de plasma.

Definición operativa: Se recolectó la orina de 24 hrs y se determinó la depuración calculada en el laboratorio.

Tipo de variable: Escalar

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en ml/min

Depuración de creatinina calculada por MDRD. Prequirúrgica

Definición conceptual: Es una estimación de la tasa de filtrado glomerular, a partir del valor de la creatinina, edad, género, albumina y una constante.

Definición operativa: Se calculó la depuración de creatinina a partir de la fórmula. (Anexo 6)

Tipo de variable: Escalar

Unidad de la variable: Valor expresado en números arábigos y en ml/min/1.73m²

Variable dependiente:

Insuficiencia renal aguda posquirúrgica

Definición conceptual: Aumento de la creatinina sérica 2 veces a la basal, o disminución en la TFG >50% o una uresis <0.5ml/kg/hr por 12 hrs.

Definición operativa: Aumento de la creatinina sérica 2 veces a la basal, o disminución en la TFG >50% o una uresis <0.5ml/kg/hr por 12 hrs.

Tipo de variable Nominal dicotomica

Unidad

1. IRA postquirúrgica
2. Sin IRA posquirúrgica

Selección de la muestra

Se seleccionaron pacientes del servicio de gastrocirugía según la programación diaria de de quirófanos. Se revisaron los expedientes y se seleccionó a aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. El seguimiento se realizó durante el tiempo de hospitalización de dichos pacientes.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a la incidencia reportada en la literatura internacional, entre 4 a 20%.

Ya que la variable es dicotómica, y se está evaluando la precisión diagnóstica, se decidió utilizar una curva de análisis de características operacionales del receptor

(ROC). Se estimó una población aproximada de 100 pacientes requiriendo al menos 10 pacientes positivos para obtener mediante una ROC un poder discriminativo de 0.9046.

Procedimiento

Se seleccionaron pacientes del servicio de gastrocirugía del CMNSXXI, se les invitó a participar en el estudio, al aceptar la invitación y previo consentimiento informado (Anexo 3), se llenó la hoja de recolección de datos (anexo 4) y se realizó la toma de muestras de evaluación prequirúrgica (anexo 4), así como las mediciones de seguimiento a las 6, 24 y 48 hrs consignándolas en la misma hoja de recolección de datos.

Se tomó como creatinina basal ya sea la creatinina registrada en los 3 meses previos o la creatinina más baja registrada durante el internamiento, previo a la cirugía.

La medición de creatinina sérica se realizó la técnica de Jaffé cinético con compensación de blanco con el modular P1 de Roche.

Se estimó la tasa de filtrado glomerular por diversos métodos:

1. La fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{eTFG para hombres: } \frac{1.23 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso(Kg)}}{\text{Cr s}}$$

$$\text{eTFG para mujeres: } \frac{1.04 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso(Kg)}}{\text{Cr s}}$$

2. MDRD abreviado (Modification of diet in renal disease).

$$\text{MDRD Hombres: } 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$$

$$\text{MDRDMujeres: } 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742)$$

3. Depuración de creatinina en orina de 24 hrs.

4. Depuración de cistatina

Dependiendo del inmunoensayo, la TFG se calculó:

$$\text{Orebro-cyst (DAKO)} \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1.73\text{m}^2}$$

$$\text{Orebro-cyst (Gentian)} \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1.73\text{m}^2}$$

Se analizó además el porcentaje en el cambio en la tasa de filtrado glomerular

$$\frac{eTFG \text{ máxima} - eTFG \text{ basal}}{eTFG \text{ basal}} \times 100$$

Para la medición de biomarcadores (NGAL, IL18):

Se utilizó el biomarcador NGAL (plataforma ARCHITECT, [Abbot diagnostics, Abbot Park, IL]) con un punto de corte de >150ng/ml para IRA.

Para la cistatina C se utilizó el ensayo turbidimétrico con partículas reforzadas en el analizador AEROSSET de ABBOTT. (particle-enhanced turbidimetric cystatin C assay on the Abbott Aeroset analyser)

Se centrifugaron las muestras séricas a 2000g por 5 minutos y se almacenó el sobrenadante en volúmenes iguales a -60°C hasta el procesamiento de la muestra. Para la medición de biomarcadores urinarios, las muestras recolectadas se centrifugaron a 1000g por 5 minutos, se observó el sedimento, y se guardó el sobrenadante a -60°C hasta el procesamiento de la muestra.

Al detectarse un caso de IRA, se clasificaron a los pacientes de acuerdo al RIFLE ya sea por TFG o por gasto urinario utilizando el parámetro más grave, y se notificó inmediatamente al médico tratante para que se tomaran las medidas pertinentes, y en ese momento terminó la participación del paciente en el estudio. Una vez completado el seguimiento se vaciaron los resultados en la base de datos para su análisis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Estudiaremos y daremos seguimiento a pacientes que ingresen al servicio de gastrocirugía, para cirugía electiva durante el periodo de estudio en la UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI. Se recabarán datos personales del paciente y tomaran las muestras basales y postquirúrgicas previo consentimiento informado (ANEXO 3), de realizarse el diagnóstico de insuficiencia renal u otro diagnóstico no descrito previamente se informará al médico encargado del paciente para el manejo del problema a su consideración.

El protocolo se someterá al comité de investigación de la UMAE HECMNSXXI para su aprobación.

La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos

Residente de 4^o año de medicina interna

Asesores

Técnico laboratorista para procesar los biomarcadores

Recursos materiales

Papelería proporcionada por el investigador.

Equipo de cómputo

Programa de estadística SPSS

El material utilizado para la toma de muestras (jeringas, agujas, mariposas, torundas, tubos de muestras, ligadura), es el mismo usado para las tomas habituales en los pacientes posquirúrgicos.

Kits para medición de biomarcadores disponibles en laboratorio.

Centrífuga

Tubos secos

Congelador para almacén de muestras.

Recursos Financieros

Se utilizarán inmunoensayos para la medición sérica de creatinina, cistatina C, urinaria de NGAL, IL18 en el departamento de investigación a cargo del asesor asociado

RESULTADOS

Se admitieron un total de 10 pacientes al servicio de gastrocirugía de la UMAE CMNSXXI, se excluyeron en total 5 pacientes; 2 por no aceptar participar en el protocolo, 1 por ser caso médico-legal, 1 por enfermedad renal subyacente y 1 por uso de material de contraste al momento de la admisión. Se les dio seguimiento a los 5 pacientes restantes. Ninguno desarrolló insuficiencia renal aguda. Como se puede observar en la figura 1.



Figura 1. Características de la población

Paciente 1

Femenino 64 años, sedentaria, obesidad G II con antecedente de Hipertensión arterial sistémica de 15 años de evolución, tratado con captopril 25 mg cada 24 hrs, Neurofibromatosis tipo I y depresión mayor tratamiento con imipramina 25 mg vo cada 24 hrs y clonazepam 1 mg vo cada 24 hrs, hipotiroidismo controlada de 1 año de evolución tratado con levotiroxina 100 mg vo cada 24 hrs. Estuvo hospitalizada dentro del año previo por una colecistectomía con lesión a vía biliar. Se observó hipercolesterolemia en los laboratorios de ingreso.

Riesgo Quirúrgico ASA II Goldman I Detsky I

Cirugía programada: Derivación biliodigestiva.

Cirugía realizada: Colédocoduodenoanastomosis, con un tiempo quirúrgico de 160 min, sangrado de 400cc sin complicaciones

Durante el postoperatorio, se mantuvo con signos vitales estables, aporte hídrico de 3000cc por día, uresis 0.5cc/kg/hr se manejo con IECA, cefalosporina y AINES. La creatinina basal fue de 0.74, la creatinina máxima se registro a las 24 hrs postquirúrgicas y a las 48 hrs postquirúrgicas regresó a la creatinina basal, la depuración de creatinina por MDRD inicial fue de 84 y la máxima fue de 70.

Paciente 2

Femenino 64 años, sedentaria, sobrepeso, con antecedente de Dislipidemia sin tratamiento de 1 año de evolución, con cirugía durante el año previo al estudio por adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto, estadio IIB, se realizó una resección anterior baja y recibió 6 sesiones de quimioterapia. Último ACE 2.22.

Riesgo Quirúrgico ASA II Goldman I Detsky I

Cirugía programada: Colectomía laparoscópica

Cirugía realizada: Colectomía laparoscópica, con un tiempo quirúrgico de 60 min, sangrado mínimo sin complicaciones

Durante el postoperatorio, se mantuvo con signos vitales estables, aporte hídrico de 2000cc por día, uresis 0.5cc/kg/hr se maneja con cefalosporina y AINES. La creatinina basal fue de 0.69, la creatinina máxima se registró al ingreso con 0.78 y a las 24 hrs postquirúrgicas fue de 0.63.

Paciente 3

Femenino 52 años, sedentaria, obesidad G I con antecedente de hernia hiatal tratada con ranitidina 150 mg vo cada 24 hs y depresión mayor tratada con imipramina 25 mg vo cada 24 hrs.

Previo a la cirugía se registraron cifras tensionales altas iniciándose captopril 25 mg vo cada 8 hrs.

Riesgo Quirúrgico ASA II Goldman I Detsky I

Cirugía programada: Colectomía laparoscópica

Cirugía realizada: Colectomía laparoscópica, con un tiempo quirúrgico de 60 min, sangrado mínimo sin complicaciones

Durante el postoperatorio, se mantuvo con signos vitales estables, aporte hídrico de 2000cc por día, uresis 0.4cc/kg/hr se maneja con IECA, cefalosporina y AINES. La creatinina basal fue de 0.84, la creatinina máxima se registró a las 24 hrs postquirúrgicas 0.87.

Paciente 4

Femenino 81 años, sedentaria, con antecedente de Hipertensión arterial sistémica de 35 años de evolución, tratado con telmisartán 80 mg e hidroclorotiazida 12.5mg cada 24 hrs. Tuvo una hospitalización en el año previo por colostomía.

Riesgo Quirúrgico ASA II Goldman II Detsky I

Cirugía programada: Reconexión intestinal

Cirugía realizada: Colorrectoanastomosis, con un tiempo quirúrgico de 30 min, sangrado 150cc sin complicaciones

Durante el postoperatorio, se mantuvo con signos vitales estables, aporte hídrico de 2000cc por día, uresis 0.6cc/kg/hr se manejo con ARA, cefalosporina y AINES.

La creatinina basal fue de 1, la creatinina máxima se registró a las 24 hrs postquirúrgicas 1.14 y a las 48 hrs fue de 0.83. MDRD basa fue de 57, a las 24 hrs fue de 49 hrs, y a las 48 hrs fue de 0.83

Paciente 5

Femenino 54 años, sedentaria, sobrepeso, con dislipidemia de 1 año de evolución sin tratamiento, antecedente tumoración benigna en vía biliar, manejada con hepato-yeyuno anastomosis. En los laboratorios de ingreso con transaminasemia e hiperbilirrubinemia directa.

Previo a la cirugía cursó con infección de vías urinarias, fue manejada con quinolona.

Riesgo Quirúrgico ASA II Goldman I Detsky I

Cirugía programada: Remodelación de hepaticoyeyunoanastomosis

Cirugía realizada: Remodelación de hepaticoyeyunoanastomosis más colocación de sonda transhepática, con un tiempo quirúrgico de 140 min, sangrado 200cc sin complicaciones

Durante el postoperatorio, se mantuvo con signos vitales estables, aporte hídrico de 3000cc por día, uresis 01.2cc/kg/hr se manejo con cefalosporina, opioides y AINES. La creatinina basal fue de 0.58, la creatinina a las 24 hrs postquirúrgicas 0.51 y presentó además transaminasemia 10 veces arriba del basal.

En la siguiente tabla se presentan las características de la población y su evolución.

Tabla 5. Características de los pacientes y desenlace.

Variable	Total pacientes n=5	IRA n=0	No IRA n=5	P
Edad promedio	53 (52-81)	0	5	
Género, (n%)				
Masculino	0	0	0	
Femenino	5	0	5 (100%)	
Edad, (n%)				
Menor 64	2	0	2 (40%)	
Mayor 64	3	0	3 (60%)	
ASA				
I/II	5	0	5 (100%)	
III/IV	0	0	0	
IMC				
Menor a 30	3	0	3 (60%)	
Mayor a 30	2	0	2 (40%)	
Anestesia general	5	0	5 (100%)	
HAS	3	0	3 (60%)	
DM2	0	0	0	
Dislipidemia	3	0	3 (60%)	
AINES postqx	5	0	5 (100%)	
IECAS postqx	3	0	3 (60%)	

Las cirugías realizadas fueron diversas. 50% fueron colecistectomías laparoscópicas, 17% fueron remodelación de hepaticoyeyunoanastomosis, 17% colorrectoanastomosis, 16% coledocoduodenoanastomosis.

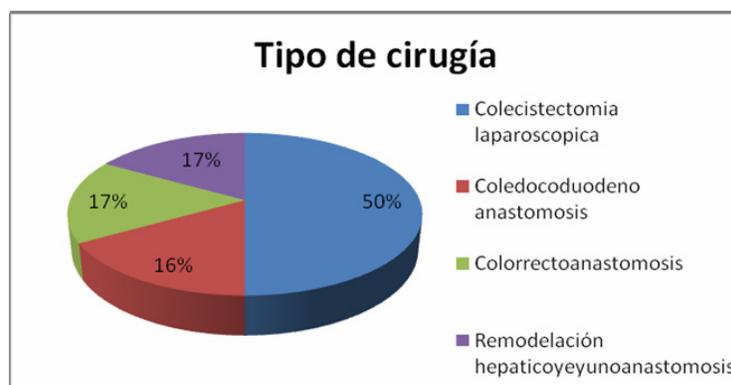


Figura 2. Tipo de cirugía

Los factores de riesgo seleccionados fueron presencia de una cirugía intraperitoneal, ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva, cirugía de emergencia, edad mayor a 56 años, tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales, hipertensión arterial sistémica, sexo masculino, ASA, índice de masa corporal y uso de anestesia general. En la población estudiada se registraron solamente algunos y son los que se muestran en la siguiente figura.

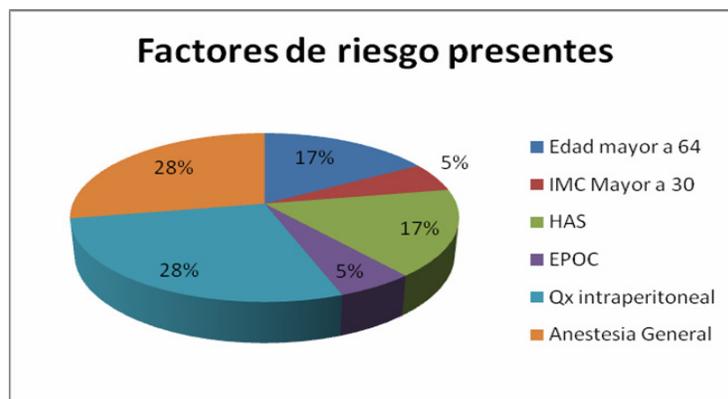


Figura 3. Factores de riesgo presentes

DISCUSION

La incidencia de insuficiencia renal aguda postquirúrgica en pacientes con función renal normal se han reportado entre 1 al 5%, pero dependiendo de la fuente va del 1 a 17%⁵⁰.

Aún en centros especializados, el desarrollo de un episodio de insuficiencia renal aguda en pacientes quirúrgicos implica aumento en el tiempo de hospitalización así como en la mortalidad^{3,4}.

Recientemente se publicaron los criterios del RIFLE para clasificar el deterioro de la función renal^{7,8}, lo que permitirá homogeneizar el concepto de insuficiencia renal aguda y su incidencia.

Se han propuesto también algunas escalas¹⁸ para identificar el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda postquirúrgica. Entre los factores de riesgo propuestos¹⁹ se encuentran el que sea una cirugía intraperitoneal, presencia de ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de emergencia, edad mayor a 56 años, tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales, hipertensión arterial sistémica, sexo masculino, ASA, índice de masa corporal y uso de anestesia general.

La mayoría han sido estudios retrospectivos en donde la información acerca de medicamentos concomitantes como aines o aminoglicosidos, uresis y fluidoterapia no ha sido documentada. Al ser prospectivo, este estudio permitió

mayor control sobre las variables antes mencionadas. La población estudiada fue heterogénea, ya que aunque todas las cirugías fueron electivas, algunas fueron de mayor riesgo que otras. Aunque no se desarrolló ningún episodio de insuficiencia renal aguda, por los métodos convencionales, estos resultados aún son preliminares y se les deberá dar seguimiento ya con el resultado de los nuevos biomarcadores.

En este estudio, se constató la elevación de creatinina basal a postquirúrgica máxima de 0.3mg/dl, sin aparente repercusión en la morbilidad a corto plazo, sin embargo, como establece Coca¹⁷ en el metaanálisis, sería conveniente dar seguimiento a largo plazo, aunque esto no era el objetivo del estudio.

CONCLUSIONES

Está demostrado que un episodio de insuficiencia renal aguda aumenta costos e incidencia de mortalidad. Las principales limitantes para enfrentar este problema fueron la falta de una definición estandarizada y de marcadores tempranos.

Se ha establecido la clasificación de RIFLE y se han identificado factores de riesgo para desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes postquirúrgicos. En este estudio, se corroboró la utilidad de dicha clasificación. Sin embargo, aún se necesita validar biomarcadores en el caso de IRA postquirúrgico que ayuden a identificar los episodios de manera precoz y oportuna para disminuir la morbimortalidad así como los costos derivados de la atención.

ANEXOS

Anexo 1. Cistatina C

Su historia inicia en 1961 al ser descrita por Jorgen Clausen en el líquido cefalorraquídeo, pero fue hasta 1981 cuando Grubb y Löfberg lograron la secuencia completa de aminoácidos y fue Alan J. Barret quien denominó a esta proteína como cistatina C al describir su habilidad para inhibir las proteinasas de la cisteína lisosomal en la clara de huevo, habilidad que comparten todos los tipos de cistatinas.

La familia de las cistatinas se ha definido como un grupo de proteínas conservadas a través de la evolución, no covalentes, que forman enlaces reversibles con las peptidasas de la cisteína, formando un complejo enzimático inactivo. (Fig. 1). Se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, siendo los principales tipos de cistatinas las tipo 1, 2, 3, 4 y atípicas.

Las cistatinas tipo 1, también llamadas *estefinas*, se localizan intracelularmente, se consideran proteínas citoplasmáticas, se cree que solamente codifican bajo ciertas circunstancias, aquí se encuentra la cistatina humana tipo A y tipo B.

Las cistatinas tipo 2 incluyen al tipo C, S, SN, SA, D, E/M, y F, siendo la cistatina tipo C el prototipo. Se consideran proteínas extracelulares, generalmente son cadenas que contienen 120 a 125 residuos siendo 4 de cisteína.

Las cistatinas tipo 3 son cininógenos, generalmente son proteínas intravasculares y están presentes en diversas secreciones. Se clasifican en aquellas de bajo peso molecular, alto peso molecular y cininógeno T.

Las cistatinas tipo 4 también llamadas *fetoínas*, se sintetizan principalmente en el hígado, tienen un papel clave en la vida fetal así como en varios ciclos metabólicos.

Las cistatinas atípicas tienen una estructura similar a las tipo 2, incluyen al péptido relacionado a cistatina, proteína espermatogénica epididimal relacionada a cistatina y a la cistatina T.

El gen de la cistatina C se codifica en el gen CST3, se han identificado 3 polimorfismos que dan como resultado 2 haplotipos CST3A y el CST3B. La forma humana activa de la cistatina C es un polipéptido no glucosilado de 120

aminoácidos, inicialmente se pensaba que se sintetizaba en la adenohipófisis, en la medula adrenal, en los islotes pancreáticos, en las células C de la tiroides y en las neuronas corticales, sin embargo se demostró que todas las células nucleadas la sintetizan.

Se cataboliza principalmente en el riñón, donde se depura casi completamente de manera libre, donde ya no puede regresar a la circulación de manera intacta y en condiciones fisiológicas, su concentración urinaria es despreciable.

Entre las funciones de la cistatina C, está el controlar la proteólisis extracelular, inhibir las catepsinas B, H, L y S, así como las peptidasas de cisteína endógenas o exógenas, modular el sistema inmune, propiedades antibacteriales y antivirales así como respuesta a lesiones en el cerebro. Se encuentra especialmente en el líquido cefalorraquídeo, semen, calostro, líquido sinovial, saliva, lágrimas, orina y plasma. La concentración en plasma en individuos sanos va de 0.8 a 1.2 mg/L, dependiendo del método. En cuanto al procesamiento, la proteína se mantiene estable estando congelada a -80°C y la sangre puede permanecer hasta 24 hrs antes de procesarse sin afectar la medición. En el riñón, las células tubulares proximales tienen la habilidad para reabsorber y catabolizar la cistatina C filtrada de manera libre, por lo que los niveles urinarios de cistatina C son aproximadamente de 0.03 a 0.30 mg/l, su aumento puede indicar aumento en el nivel sérico o alteraciones a nivel de la reabsorción tubular. Aunque sus concentraciones no varían por factores como la edad o la masa muscular, la determinación se dificulta debido a la inestabilidad de la proteína en la orina.

Los métodos para la determinación de cistatina C han avanzado desde su invención en 1979 donde se realizaba mediante por inmunodifusión radial sencilla amplificada por enzimas, duraba aproximadamente dos días y tenía una baja sensibilidad. Actualmente, se realiza por un inmunoensayo totalmente automatizado llamado PETIA (Particle-enhanced turbidimetric immunoassay), el cual se basa en la reacción de la cistatina C sérica y anticuerpos de conejo contra la cistatina C humana cubierta con partículas de látex modificadas por carboxilación. Este método ha demostrado su confiabilidad analítica, se procesa en poco tiempo y permitió su introducción al laboratorio clínico en 1994.

Posteriormente surgió un método modificado llamado PENIA (Particle-enhanced nephelometric immunoassay). Estos métodos pueden tener interacción principalmente con sueros con Factor Reumatoide alto, y en menor grado con suero lipémico, con bilirrubinas altas o hemoglobina.

El nivel sérico de Cistatina C tampoco está claramente definido, se ha demostrado que tiene una concentración estable entre los 18 y 50 años, pero después de los 50 años, los niveles varían entre los diferentes reportes por lo que se sugiere después de esta edad tablas de referencia de acuerdo a edad y sexo (Tabla 1). Además se ha visto que los niveles de cistatina C se alteran de manera significativa con alteraciones tiroideas, hepáticas, tratamiento inmunosupresor, actividad física y estado metabólico.

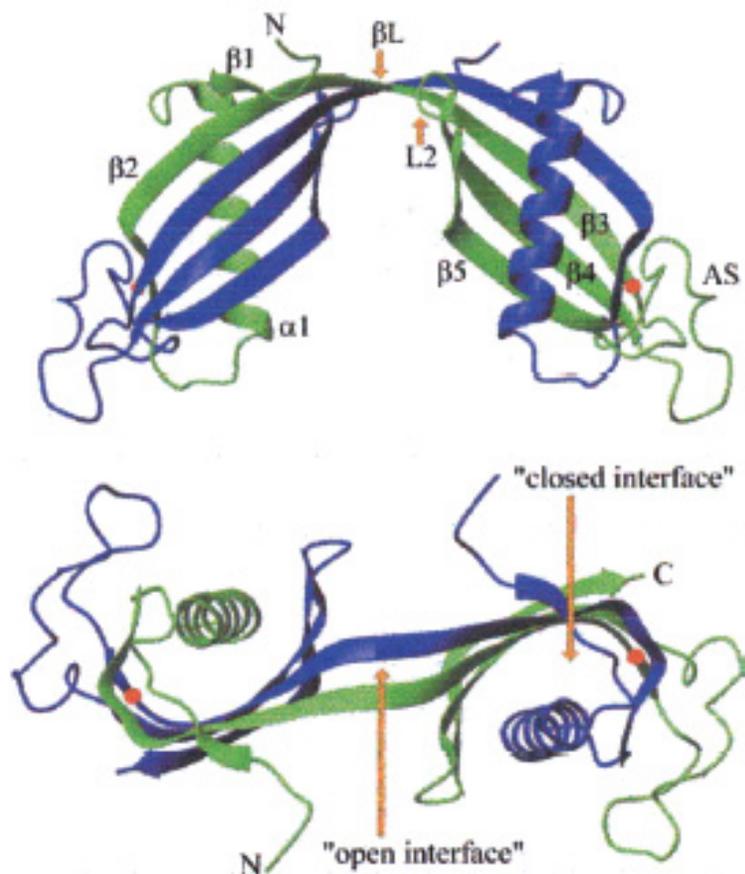
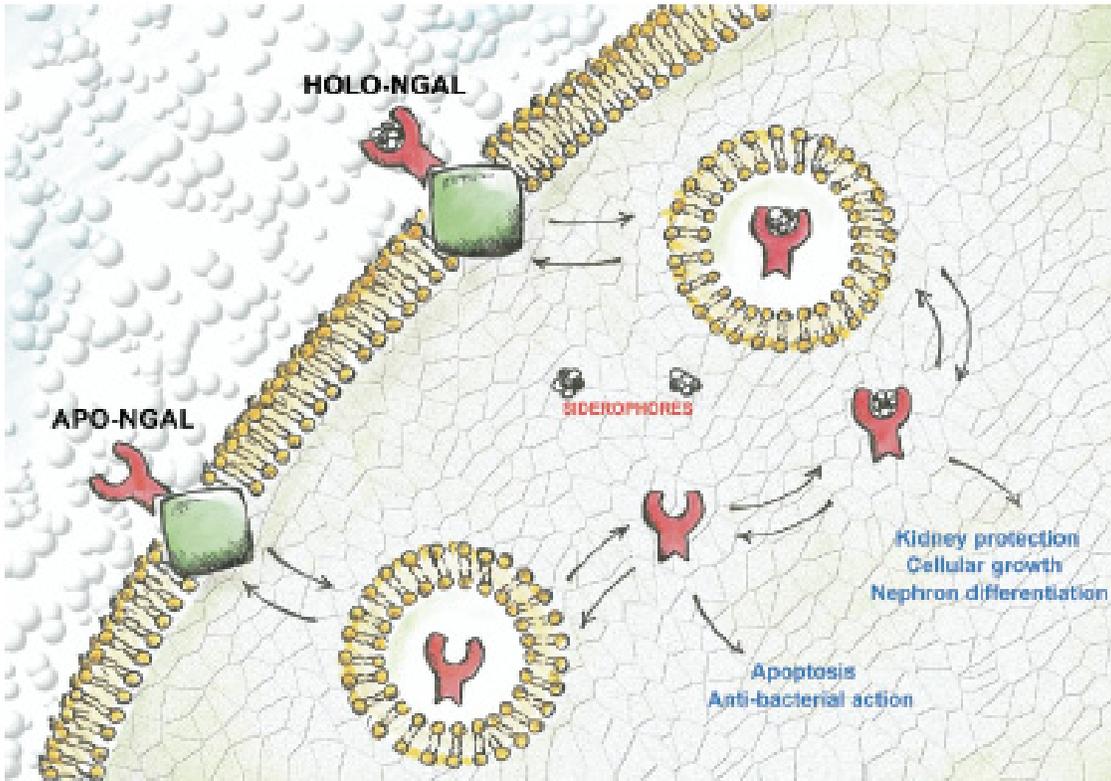


Fig 4. Dímero de la Cistatina C humana activada en posición horizontal y perpendicular.

Anexo 2. Interacción de NGAL



Anexo 3. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ “
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

México D.F., a ____ de _____ del 2010.

Por medio de la presente, yo _____

Con número de afiliación _____

Acepto de manera voluntaria participar como paciente en el protocolo de investigación titulado **“Asociación de factores de riesgo y biomarcadores (IL-18, NGAL, cistatina C) como predictores del desarrollo de insuficiencia renal aguda posquirúrgica”**. Registrado y aprobado ante el Comité local de investigación con el número:

El objetivo del estudio es la medición de niveles marcadores en sangre y orina de pacientes postquirúrgicos para detectar pacientes con riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda en el periodo postquirúrgico de manera temprana.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Otorgar información para la historia clínica, aceptar la medición de signos vitales así como la toma de muestras durante el seguimiento postquirúrgico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos inherentes a la punción de toma de muestras venosas como flebitis, hematomas, celulitis.

Inconvenientes: Dolor producido por la punción venosa, y algunas ocasiones se puede llegar a requerir varias punciones para la toma de muestra.

Beneficios: Monitoreo estrecho de la función renal en el periodo postquirúrgico.

Además se me ha informado que la inclusión al estudio no implica costos adicionales y que no recibiremos remuneración alguna por la colaboración en el estudio.

El investigador responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente
investigador responsable

Nombre matrícula y firma del

Testigo.

Testigo.

Anexo 4. Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ **Fecha** _____ **Cama** _____
NSS: _____ **ASA** _____ **GOLDMAN** _____ **DETSKY** _____ **FechaQx:** _____
Sexo: M _____ Fem _____ **Edad** _____ **Peso** _____ **Estatura** _____ **IMC** _____ **Cirugía Programada** _____
tQx _____ **Sangrado** _____ **Qx Realizada** _____ **Complicaciones** _____
 DM2 si () no ()
 HAS si () no ()
 AR/LES si () no ()
 ICC si () no ()
 IAM si () no ()
 Dislipidemia si () no ()
 Hiperuricemia si () no ()
 Enfermedad tiroidea si () no ()
 SIDA si () no () Hospitalizaciones en el año previo si () no () Sedentarismo si () no ()
 AINES _____ DIURETICOS _____ IECAS _____ DIGOXINA _____
 ESTEROIDE _____ INMUNOSUPRESORES _____ AMINOGLUCOSIDOS _____

5. Laboratorio

	Basal	Admon	2 hrs PostQx	6 hrs postQx	24 hrs postQx	48 hrs PostQx
Glucosa						
Urea						
Cr						
Acido urico						
Col/TGC						
PT/ Albumina						
Glob / Rel AG						
BT						
BD/ BI						
ALT/AST						
GGT/DHL						
FA						
Na / K						
Cl/ Ca						
PO4/ Mg						
Leucos						
Hb						
Hto						
Plaq						
EGO						
MDRD						
FeNA						
Osmolaridad						
IL18						
UNGAL						
Cistatina C						

6. Signos vitales

	Basales	2 hrs postQx	6 hrs postQx	24 hrs postQx	48 hrs postQx
TAS/TAD					
FC					
Saturación					
Uresis ml/Kg/hr					
PVC					
ECG					
AINES+CaA					
AINES+Diuretico					
Soluciones					

Anexo 5. Formulario

Se estimó la tasa de filtrado glomerular por diversos métodos:

1. La fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{eTFG para hombres: } \frac{1.23 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Cr s}}$$

$$\text{eTFG para mujeres: } \frac{1.04 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Cr s}}$$

2 MDRD abreviado (Modification of diet in renal disease).

$$\text{MDRD Hombres: } 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.208}$$

$$\text{MDRD Mujeres: } 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.208} \times (0.742)$$

3. Depuración de cistatina

Dependiendo del inmunoensayo, la TFG se calculó:

$$\text{Orebro-cyst (DAKO)} \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1.73 \text{m}^2}$$

$$\text{Orebro-cyst (Gentian)} \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1.73 \text{m}^2}$$

4. Se analizó además el porcentaje en el cambio en la tasa de filtrado glomerular

$$\frac{\text{eTFG máxima} - \text{eTFG basal}}{\text{eTFG basal}} \times 100$$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Gang AX, Parikh CR: Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J of Kidney Dis*, 53(6): 961-973, 2009
2. Dursun B, Edelstein C: Acute Renal Failure. *Am J of Kidney Dis*, 45(3): 614-618, 2005
3. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ: Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans. *Arch Intern Med* 160:1309-1313, 2000
4. Fisher MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR: Uncomplicated Acute Renal Failure and Hospital Resource Utilization: A Retrospective Multicenter Analysis. *Am J of Kidney Dis*, 46(6): 1049-1057, 2005
5. Sesso R, Roque A, Vicioso B, Stella S: Prognosis of ARF in Hospitalized Elderly Patients. *Am J Kidney Dis* 44:410-419. 2004
6. Hsu C, Liu KD, Lo L: Long-Term Outcomes After Acute Kidney Injury: Where We Stand and How We Can Move Forward. *Am J of Kidney Dis*, 53(6): 928-931, 2009
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: 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* 8:R204-R212, 2004
8. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 34(7): 1913-1917, 2006

9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*:11:R3, 2007
10. Ronco C, Kellum JA, Mehta R: Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555–1558
11. Coca SG, Peixoto AJ, Amit Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR: The Prognostic Importance of a Small Acute Decrement in Kidney Function in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis* 50:712-720, 2007
12. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, MScStat JR, El Nahas AM: The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *Am J Kidney Dis* 46(6):1038-1048, 2005
13. Coca, S, Parikh, Chirag. Urinary Biomarkers for acute Kidney injury: Perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 481-490, 2008
14. Killerman PS Risks for dialysis patients by type of surgery. *Arch Intern Med.* 8;154(15):1674-88. 1994
15. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J, CIN Consensus Working Panel: Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol*;98: 27K–36K, 2006
16. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR: Predicting Hospital-Acquired Acute Kidney Injury—A Case-Controlled Study *Renal Failure* 30:848–855, 2008
17. Huerta, C., Castellsague, J., Varas-Lorenzo, C., García, L: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of ARF in the General Population. *Am J Kidney Dis* 45:531-539, 2005.

18. Kheterpal, S., Tremper, KK., Heung, M., Rosenberg, AL., Englesbe, M., Shanks, A M., Campbell, DA.: Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery. *Anesthesiology*; 110:505–15, 2009
19. Abelha FJ., Botelho, M., Fernandes, V. and Barros, H.: Determinants of postoperative acute kidney injury *Crit Care*, 13:R79. 2009
20. Brown, JR., Cochran, RP., Leavitt, BJ., Dacey, LJ., Ross, CS., MacKenzie, TA., Kunzelman, KS., Kramer, RS., Hernandez, F., Helm, RD., Westbrook, BM., Dunton, RF., Malenka, DJ., O'Connor, GT.: Multivariable Prediction of Renal Insufficiency Developing After Cardiac Surgery; *Circulation*; 116:I-139–I-143, 2007
21. Thakar, CV., Arrigain, S., Worley, S., Yared, JP., and Paganini, EP.: A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 16: 162–168, 2005.
22. Mussap M, Plebani M : Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41(5–6):467–550, 2004
23. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Serum cystatin C in the aged: Relationships with health status. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 36–43.
24. Heikkinen E, Waters WE, Brzezinski ZJ, eds. The elderly in eleven countries. A sociomedical survey, in *Public Health in Europe* 21. Copenhagen, Denmark, World Health Organization, 1983: 161–231.
25. Finney H, Newman DJ, Christopher Price C: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance *Ann Clin Biochem* 37: 49-59, 2000
26. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study. *Crit Care Med*; 37:553–560, 2009

27. Wagener G.G., Gubitosa G., Wang S., Borregaard, N., Kim, M., Lee, H.: Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery *Am J Kidney Dis* 52:425-433, 2008
28. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M: Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Interleukin-18 Predict Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery
Renal Failure, 30:904–913, 2008
29. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *Am J Kidney Dis* 52:595-605, 2008
30. Leslie, J.A, and Meldrum, KK: The Role of Interleukin-18 in Renal Injury. *J Surg Res* 145: 170–175. 2008.
31. Parikh, C.R., Abraham, E., Ancukiewicz, M., Edelstein, CL.: Urine IL-18 Is an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in the Intensive Care Unit *J Am Soc Nephrol* 16: 3046–3052, 2005.
32. Haase, M., Bellomo, R., Story, D., Davenport, P., and Haase-Fielitz, A.: Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Critical Care* 2008, 12:R96
33. Ichimura, T., Asseldonk, EJP, Humphreys, BD., Gunaratnam, L., Duffield, J.S. and Bonventre, JV.: Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells *J. Clin. Invest.* 118:1657-1668, 2008
34. Vaidya, VS., Ford, GM., Waikar, SS., Wang, Y., Clement, MB., Ramirez, V., Glaab WE, Troth, SP., Sistare, FD., Prozialeck, WC, Edwards, JR, Bobadilla, NR., Mefferd, SC., and Bonventre JV: A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 76:108–114, 2009.

35. Ho J, Lucy M, Krokhin O: Mass spectrometry based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: A nested case-control study. *Am J Kidney Dis* 53:584-595, 2009
36. Perez JR, Rastrollo, M., PharmD, Monedero, P., Irala, J MD, MPH, Lavilla, J., Impact of Prealbumin Levels on Mortality in Patients With Acute Kidney Injury: An Observational Cohort Study. *Journal of Renal Nutrition*. 18(3):262–268, 2008
37. Perez JR, Rastrollo, M., PharmD, Monedero, P., Irala, J MD, MPH, Lavilla, J.: Serum C-Reactive Protein on the Prognosis of Oncology Patients with Acute Renal Failure: An Observational Cohort Study. *Archives of Medical Research*. 139: 326e33, 2008
38. Erben J, Panáček V, Procházka J, Stambergová H. C-reactive protein in diagnosis of complications in renal insufficiency and failure. *Vnitr Lek*. 50(7):497-502, 2004
39. Valdivieso, J.R., Rastrollo, M., Monedero, P. Lopez, L., Irala, J., Lavilla, F.: Serum C-Reactive Protein on the Prognosis of Oncology Patients with Acute Renal Failure: An Observational Cohort Study. *Archives of Medical Research*. 39:326e331, 2008
40. Fukumoto, Y., Kishi, T., Tsutsui, H., Yamada, A., Okamoto, S., and Takeshita, A., Elevated serum C reactive protein levels as a predictive indicator for subsequent renal impairment in patients with acute heart failure. *Tohoku J. exp. Med*. 213 (4) 31-368, 2007.
41. Harrison NA, Masterton RG, Bateman JM, Rainford DJ.: C-reactive protein in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 4(10):864-9, 1989.
42. Polek A, Sobiczewski W, Matowicka-Karna J. P-selectin and its role in some diseases *Postepy Hig Med Dosw* . 63:465-70. 2009

43. Sharfuddin, A., Sandoval, R., Berg, D., McDougal, G., Campos, G., Phillips, G., Jones, B., Grinnell, B., Molitoris, B.: Soluble Thrombomodulin Protects Ischemic Kidneys. *J Am Soc Nephrol* 20: 524–534, 2009
44. Basile, D.P. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function *Kidney International* 72, 151–156; 2007
45. Molitoris B., Sutton, T.: Endothelial injury and dysfunction: Role in the extension phase of acute renal failure *Forefronts in Nephrology* 496-499
46. Becherucci, F., Mazzinghi, B., Ronconi, E., Peired, A., Lazzeri, E., Sagrinati, C., Romagnani, P., The Role of Endothelial Progenitor Cells in Acute Kidney Injury *Blood Purif*;27:261-270, 2009
47. Simmons, E., Himmelfarb, M., Seker, T., Cherow, G., Mehta, R., Paganini, E., Soroko, S., Freedman, S., Becker, K., Spratt, D., Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure *Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 1357–1365*
48. Gunaratnam, L., Bonventre, J. HIF in Kidney Disease and Development *J Am Soc Nephrol* 20: 1877–1887, 2009.
49. Wang TJ: Predicting Incident CKD. *Am J Kidney Dis*, 53(6):936-939, 2009
50. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD: Predictors of postoperative renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007,107:892-902.