



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTROFILOS URINARIA
(UNGAL) COMO BIOMARCADOR TEMPRANO DE LESIÓN RENAL AGUDA
SEVERA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ MARTÍN MEZA MÁRQUEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. RAÚL CARRILLO ESPER

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JORGE ARTURO NAVA LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

JULIO 2015



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.

TÍTULO.

**“Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (uNGAL)
como biomarcador temprano de lesión renal aguda
severa en la unidad de cuidados intensivos.”**

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR.

Vo Bo

Dr. Raúl Carrillo Esper
Profesor titular, tutor de tesis.

Dr. Jorge Arturo Nava López
Asesor metodológico.

AGRADECIMIENTOS.

Hoy se cumple un sueño más en mi vida, tan anhelado, ahora es realidad, todo esto fue posible gracias a Jehová Dios quien me ha permitido salud y vida para alcanzar todas mis metas.

A mis Padres por su apoyo incondicional a pesar de las adversidades, en especial a mi Madre que hizo hasta lo imposible para ser lo que soy ahora, yo sé que estarías muy feliz y orgullosa.

A mi esposa Isabel por su amor, su comprensión, su paciencia, su ayuda, y por hacerme muy feliz.

A mis hermanas Martha y Rosario que a pesar de las carencias que vivieron durante mi carrera me apoyaron en muchos aspectos, y me cubrieron de su amor fraternal.

A mis compañeros de residencia, ahora mis hermanos, por las tantas cosas que vivimos juntos.

A mi maestro el Dr. Raúl Carrillo Esper por su enseñanza, su paciencia, su amistad y por ser responsable de los cambios positivos que he tenido como persona y como profesional, además de permitirme ser parte de esta gran familia de Medicina Crítica.

Al Dr. Jorge Arturo Nava López por sus enseñanzas, su amistad, y su valiosa ayuda para desarrollarme como un exitoso profesional.

ÍNDICE.

Título.	I
VoBo.	II
Agradecimientos.	III
Índice.	IV
Glosario.	V
Relación de cuadros y gráficas.	VII
Abreviaturas.	VIII
Resumen.	IX
Summary.	X
Introducción.	1
Antecedentes.	10
Justificación.	11
Objetivo general.	12
Objetivos específicos.	12
Material y métodos.	13
Resultados.	15
Discusión.	22
Conclusiones.	25
Recomendaciones.	26
Bibliografía.	27

GLOSARIO.

Lesión renal aguda: síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución de la función renal (horas a días), con acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno y otras sustancias de desecho.

Enfermedad renal crónica: se define como la disminución de la función renal expresada en por una TFG <60 ml/min/1.73 m² independientemente de la presencia de marcadores de daño renal, o bien, la presencia de daño renal independientemente de la TFG; en cualquier caso, estas alteraciones deben persistir por $>$ de 3 meses.

Síndrome: conjunto de signos y síntomas que se presentan juntos y son característicos de una enfermedad o de un cuadro patológico determinado provocado, en ocasiones, por la concurrencia de más de una enfermedad.

Tasa de filtración glomerular: es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).

Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos: proteína sintetizada por las células tubulares renales que tiene la propiedad de transportar moléculas lipofílicas como vitaminas, hormonas, ácidos grasos y biliares y agentes antigénicos lipófilos, la cual se utiliza como biomarcador de lesión renal aguda.

Creatinina: Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos (Creatina) que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.

Biomarcador: sustancia utilizada como indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

Sepsis grave: respuesta inflamatoria sistémica, más un foco infeccioso documentado o sospechado, más hipoperfusión tisular o disfunción orgánica.

Choque séptico: hipotensión inducida por sepsis que persista a pesar de la reanimación adecuada con fluidos.

Uresis: volumen de orina en ml/hr o ml/kg/hr. Lo normal en un adulto es de 0.5 a 1 ml/kg/hr.

Oliguria: uresis menor de 0.5 ml/kg/hr, o un volumen urinario menor de 500 ml/24 hrs.

Isquemia: detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que ocasiona un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno.

Apoptosis: es la muerte celular genéticamente programada, pero que también puede desencadenarse por liberación intracelular de enzimas lisosómicas, de radicales libres y/o fallas en la detoxificación celular (oxidación).

RELACIÓN DE CUADROS Y GRÁFICOS.

Figura 1. Escala RIFLE	3
Tabla 1. Clasificación AKIN.	4
Gráfica 1. Distribución por género.	15
Tabla 2. Distribución de edad en años.	15
Gráfica 2. Principales causas de ingreso a la UCI entre los pacientes incluidos en el estudio.	16
Tabla 3. Características basales de la población en estudio de acuerdo a los casos con lesión renal aguda al ingreso a la UCI.	17
Gráfica 3. Curva COR de los niveles de lipocalina urinaria al ingreso a la UCI para predecir renal aguda al ingreso.	19
Gráfica 4. Curva COR con lo niveles de lipocalina urinaria al ingreso a la UCI para predecir lesión renal aguda severa.	20

ABREVIATURAS.

NGAL. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (por sus siglas en ingles).

uNGAL. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria.

AKIN. Acute Kidney Injury Network.

RIFLE. Acrónimo: R= Risk, I= injury, F=failure, L=loss, E=end stage kidney disease

Cr. Creatinina.

TFG. Tasa de filtrado glomerular.

UCI. Unidad de cuidados intensivos.

LRA. Lesión renal aguda.

ERC. Enfermedad renal crónica.

TRR. Terapia de reemplazo renal.

NF-kB. Factor nuclear kappa-beta.

SOFA. Sequential Organ Failure Assessment.

APACHE. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

COR. Característica operativa del receptor.

RESUMEN.

OBJETIVO.

Establecer categorías de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda severa basados en la combinación de niveles de NGAL urinaria con diversas variables clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio clínico, retrospectivo, observacional, descriptivo, y analítico. Se revisaron expedientes capturando edad, género, diagnóstico de ingreso a la UCI, y comorbilidades. Se registraron los reportes de uNGAL, balances hídricos, uresis, creatinina, y SOFA al ingreso, 24 horas, y 48 horas de estancia, así como al egreso de la UCI. Para los datos demográficos se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión. Se realizaron pruebas de Kolmogórov-Smirnov, y Kruskal-Wallis buscar. Se utilizaron curvas COR con el objetivo de determinar el punto de corte de lipocalina urinaria para predecir el desarrollo de lesión renal aguda severa.

RESULTADOS.

De los 82 pacientes incluidos en el estudio 37 (45.1%) fueron del género masculino y 45 del femenino (54.9%), con una edad media de 57 ± 20 años. La principal causa de ingreso fue el choque séptico en un 57.3%. La creatinina, los niveles de lipocalina urinaria y la uresis horaria presentaron diferencias significativas con una probabilidad menor a 0.05. El punto de corte para el diagnóstico de lesión renal aguda al ingreso fue de 166.8 ng/ml, y para el desenlace de lesión renal aguda severa, el punto de corte al ingreso fue de 306.35 ng/ml.

CONCLUSIONES.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre variables a excepción de la creatinina, los niveles de lipocalina urinaria y la uresis horaria. El corte de uNGAL al ingreso para el desenlace de LRA severa fue de 306.35 ng/ml.

SUMMARY

OBJETIVE.

Establishing categories of risk for development of severe acute kidney injury based on a combination of urinary NGAL levels with various clinical variables.

MATERIAL AND METHODS.

A clinical, retrospective, observational, descriptive and analytical study. Records capturing age, gender, diagnosis on admission to the ICU, and comorbidities were reviewed. UNGAL reports, water balances, uresis, creatinine, and SOFA at admission, 24 hours and 48 hours of stay, and at discharge from the ICU were recorded. For demographic data descriptive statistics were used as measures of central tendency and dispersion. Kolmogorov-Smirnov and Kruskal-Wallis tests were conducted. ROC curves were used in order to determine the cutoff of urinary lipocalin to predict the development of severe acute kidney injury.

RESULTS.

Of the 82 patients included in the study 37 (45.1%) were male and 45 female (54.9%) with a mean age of 57 ± 20 years. The main cause of admission was septic shock in 57.3%. Creatinine levels and urinary lipocalin uresis times significant differences with a probability less than 0.05. The best cutoff point for the diagnosis of acute kidney injury admission was 166.8 ng / ml, and the outcome of severe acute kidney injury, the best cutoff at admission was 306.35 ng / ml.

CONCLUSIONS.

There was no statistically significant difference between variables except creatinine levels and urinary lipocalin, uresis time. UNGAL cutting income for the outcome of severe AKI was 306.35 ng / ml.

INTRODUCCION.

Lesión Renal Aguda.

El termino lesión renal aguda (LRA) se refiere al síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución de la función renal (horas a días), con acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno y otras sustancias de desecho.¹

Se estima que al año se presentan más de 5000 casos de LRA y tiene una frecuencia del 1% al 9% de los ingresos hospitalarios, afectando a más del 40% de los pacientes con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos.² La prevalencia de LRA supera el 60% durante la admisión a la unidad de cuidados intensivos.³

Dentro de los mecanismos que recientemente se han estudiado en la fisiopatología de la lesión renal aguda se encuentran: El modelo de isquemia reperusión en el cual se utiliza la oclusión aguda de la arteria renal, para mostrar las diversas vías de señalización implicadas en la lesión renal aguda. Existe activación local del sistema de coagulación, infiltración de los riñones por neutrófilos, daño endotelial, expresión de moléculas de adhesión, liberación de citocinas, así como la inducción de apoptosis. Se pueden observar cambios asociados como inversión o pérdida de la polaridad de las células tubulares renales, así como pérdida de adhesión a la membrana basal. La lesión renal aguda parece disparar otras disfunciones orgánicas (órgano cross-talk) por vías de señalización desconocidas, lo que denota la complejidad de la respuesta biológica observada en la lesión renal aguda. Este modelo de isquemia, sin embargo, no se puede aplicar en los casos de sepsis.¹

En la lesión renal aguda existe activación simpática, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la retroalimentación túbulo-glomerular. La sepsis induce la producción de óxido nítrico sintetasa y condiciona la aparición de vasodilatación mediada por óxido nítrico, disminución del llenado arterial y la

activación de barorreceptores. Al mismo tiempo existe liberación de arginina vasopresina lo que incrementa la retención de agua. Estos cambios afectan necesariamente la integridad del endotelio vascular renal, condicionando diversas alteraciones como disminución de la presión de filtración y perfusión, aumento de la resistencia vascular, activación del sistema RAAS, necrosis, microtrombosis, obstrucción tubular, pérdida de la polaridad.¹

El síndrome hepatorenal es la forma más estudiada de lesión renal aguda en términos de cambios neurohumorales, del cual han surgido diversos mecanismos. En este síndrome, al igual que en los modelos experimentales de sepsis, existe lesión renal aguda sin existir cambios histopatológicos renales. La intensa vasoconstricción asociada a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, es característica del paciente con síndrome hepatorenal. Aunque el mecanismo exacto aún se encuentra en discusión, la disminución de la presión sanguínea sistémica secundario a la vasodilatación esplácnica es el evento patológico principal. La respuesta neurohumoral a dicha vasodilatación afecta profundamente el funcionamiento renal.

Debido a que la lesión renal aguda es asintomática hasta que aparece pérdida de la función, es difícil realizar el diagnóstico clínico. La oliguria es un signo de ayuda, sin embargo, no es específico y cuenta con un tiempo de retraso variable entre 24 y 72 horas a partir de que se establece la lesión. En la actualidad, el estándar de oro para el diagnóstico de lesión renal aguda son los niveles de creatinina y el volumen urinario, los cuales se utilizan para realizar la clasificación de la enfermedad de acuerdo a los criterios de RIFLE y de AKIN.

Clasificación.

Antes del siglo XVIII solo existían un par de referencias en la literatura sobre LRA. Galeno identifica por primera vez la ausencia de orina en presencia de una vejiga vacía y le da el nombre de "iscuria" (del griego *ischein*, detener, y *ouron*, orina). Morgagni en 1796 asocia la iscuria a una patología orgánica (iscuria vesical, ureteral, uretral y renal). A principios del siglo XX se le conoce a la lesión renal

aguda como la enfermedad de Bright. En 1941 Bywaters y Bell durante la segunda guerra mundial publicaron 4 casos de fracaso renal posterior a lesiones por aplastamiento, encontrando daño tubular difuso y cilindros pigmentados en el interior del lumen tubular. Diez años después Homer W. Smith introduce el termino de “falla renal aguda” en un capítulo de su libro “*Acute renal failure related to traumatic injuries*”. En 1950 William J. Kolff inventa el riñón artificial, John P. Merrill ilustra la evolución clínica y el manejo de la falla renal aguda y George E. Schreiner describe y estimula el tratamiento de la lesión renal aguda.⁴

Es hasta el año 2004 que el Dr. Bellomo⁵ y su grupo de colaboradores realizan una revisión sistemática de la literatura médica sobre la insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tiene como resultado reemplazo del termino “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se propone la clasificación de RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss y End-stage kidney disease. Fig. 1), la cual se realiza tomando como base los niveles de creatinina sérica y/o el ritmo de producción horaria de orina. Esta clasificación unificó el criterio diagnóstico para establecer la presencia o ausencia de lesión renal aguda y permitió describir la severidad del síndrome.⁶

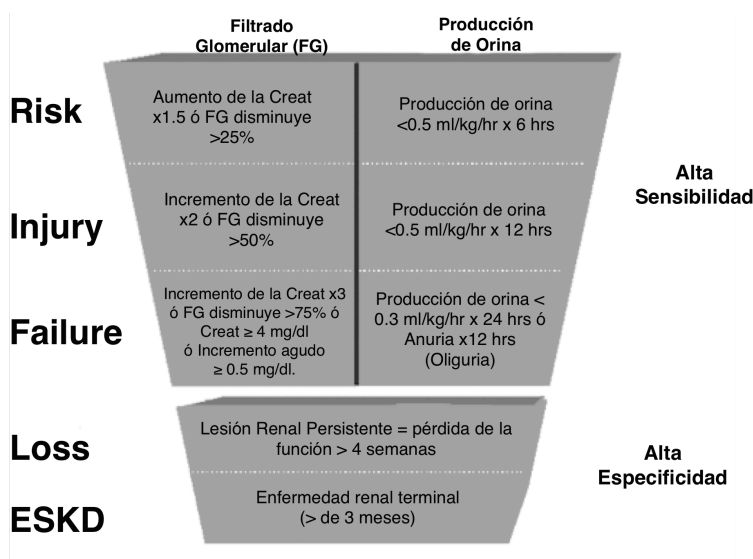


Figura 1. Escala RIFLE. El paciente puede cumplir criterios tomando en cuenta la filtración glomerular, el nivel de creatinina sérica o la producción de orina.

En el 2007 el grupo AKI Network (AKIN) publicó una modificación de la clasificación de RIFLE conocida como los criterios AKIN (Tabla 1). En esta clasificación las categorías de Risk, Injury y Failure fueron reemplazados por estadio 1, 2 y 3, eliminando además las categorías Loss y ESKD. Se demostró que un cambio mínimo de 0.3 mg/dl en la creatinina basal es suficiente para presentar lesión renal aguda, por lo que se agregó este parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1. Los pacientes que iniciaron con terapia de reemplazo renal, automáticamente se clasifican dentro del estadio 3.

Tabla 1. Clasificación AKIN.

Estadio	Creatinina sérica.	Producción de orina.
1	Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o un incremento 1.5-1.9 del valor basal o ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) de incremento	Producción de orina < 0.5 m/kg/min en 6-12 hrs
2	Incremento de la creatinina sérica > 2.0 -2.9 del valor basal	Producción de orina < 0.5 m/kg/min por más de 12 hrs
3	Incremento de la creatinina sérica 3 veces más del basal ó creatinina sérica ≥ 4 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) con un incremento agudo de al menos 0.5 mg/dl o la necesidad de terapia de sustitución renal.	< 0.3 ml/kg/hr por 24 hrs ó anuria por 12 hrs ó la necesidad de terapia de restitución renal.

Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos.

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL por sus siglas en inglés) o también conocida como lipocalina-2, siderocalina, 24p3 o LCN2 es una pequeña molécula de 178 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de lipocalinas, proteínas especializadas en unirse y transportar pequeñas moléculas hidrofóbicas. Las lipocalinas comparten una organización molecular de 8 cadenas b con un arreglo en forma de barril que imita la silueta de un cáliz y que representa su sitio de acción. La lipocalina al igual que otras lipocalinas es capaz de asociarse a algunos ligando como los sideroforos, lo que le da su característica coloración rojiza.⁸

La lipocalina se une a su receptor 24p3R (transportador de cationes orgánicos) y al complejo de receptores limpiadores de megalina, que se encuentran fundamentalmente en los bordes en cepillo de las células tubulares renales. Cuando interactúa con su receptor NGAL ingresa al interior de la célula en forma proteica (Apo-NGAL) o formando un complejo con los sideroforos (Holo-NGAL), para ser capturada por vesículas endosómicas y ser transportada al citoplasma, donde se libera el hierro contenido en los sideroforos y activando vías de señalización dependientes de este elemento.⁹ Esta capacidad de transportar hierro, hace que la NGAL bajo condiciones particulares disminuya los depósitos intracelulares de hierro y favorezca la aparición de apoptosis. Por otro lado, NGAL se une también a receptores sideroforos bacterianos, funcionando como bacteriostático y como componente de la inmunidad innata contra infecciones bacterianas.¹⁰

La NGAL ha sido identificada en los gránulos de los neutrófilos de humanos, sin embargo, se ha encontrado ARNm en células de medula ósea, útero, próstata, glándulas salivales, estomago, colon, tráquea, pulmones, hígado y riñones. En los neutrófilos y en la orina se encuentra a la NGAL como monómero, en un pequeño porcentaje como dímero y trímero, y en algunas ocasiones como complejo unida a la colagenasa humana de neutrófilos tipo IV. La expresión de NGAL puede ser inducida en diversos tejidos no hematopoyéticos por otros factores de transcripción como el factor nuclear kappa-beta (NF-kB), además de algunos agentes promotores de tumores incluyendo el SV40, el virus polio y el factor de crecimiento del hepatocito. Esto explica porque la NGAL puede estar elevada en una gran cantidad de tumores y representar un marcador de mal pronóstico.^{8,9}

Métodos de laboratorio para la determinación de NGAL.

El primer método analítico implementado para realizar mediciones de NGAL en sangre u orina se realizó de acuerdo a la metodología de ELISA o sistemas de inmunotransferencia. En general son métodos manuales, no estandarizados, los cuales se encuentran recomendados para estudios de investigación y no para la rutina clínica. Las mediciones de NGAL en suero, plasma y orina pueden

realizarse a través de un kit ELISA comercializado por BioPorto Diagnostics conocido como NGAL Rapid ELISA KIT 037.

Otro método de análisis recientemente comercializado es el CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) el cual se basa en la plataforma ARCHITECT de Abbott Diagnostics para la medición de NGAL en orina. Este método utiliza un reactivo de micropartículas conformado por la unión covalente de un anticuerpo anti-NGAL con partículas paramagnéticas y un reactante marcado con acridinium. Grenier¹² evaluó recientemente este método en donde se encontró una regresión lineal estrecha con el kit ELISA para los diversos niveles plasmáticos ensayados de NGAL.

Desde un punto de vista clínico, es importante mencionar que las variaciones biológicas en la medición de NGAL en muestras de orina, aún es muy alto, aun después de la corrección con respecto a los niveles de creatinina. Esta variabilidad interindividual de la NGAL urinaria puede afectar su precisión diagnóstica como biomarcador de lesión renal aguda.

Sobre los puntos de corte para determinar los valores de NGAL normales y anormales, hasta el momento no existe un consenso y depende de la metodología para realizar la determinación de los niveles de NGAL y de donde proviene la muestra (plasma, suero u orina). Marik realizó mediciones de NGAL urinaria en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con traumatismo craneoencefálico y encontró que niveles de NGAL por arriba de 25 ng/ml se correlacionan con incremento de la creatinina en más del 50% o una disminución del filtrado glomerular del 25% con una sensibilidad del 91% y especificidad del 95% con un área bajo la curva de 0.98 (0.82-0.98).¹³

NGAL en la unidad de Cuidados Intensivos.

El tema del diagnóstico temprano de la lesión renal aguda ha sido debatido por años y en gran parte se debió a la falta de una definición precisa. Otra limitante era que la mayoría de los modelos experimentales disponibles de lesión renal

aguda, no permiten seleccionar moléculas adecuadas que funcionaran como biomarcadores de la disfunción renal en tiempo real. Zappitelli¹⁴ y su escrito sobre la lipocalina como biomarcador temprano de la lesión renal aguda, cambio este paradigma.

La prevención y el tratamiento de la lesión renal aguda aun es poco exitosa y satisfactoria, ya que el problema radica en la adecuación de las terapias de sustitución renal y en el tiempo que deben ser aplicadas. Por años, se ha relegado el uso de la terapia de sustitución renal a estadios avanzados de la disfunción renal, sin embargo, estos conceptos han comenzado a cuestionarse. En la actualidad es conocido que un número importante de casos con lesión renal aguda no complicada, puede disminuir dramáticamente su mortalidad si se someten a terapia de sustitución renal.

Por otro lado, la parte del diagnóstico es diferente. En años recientes se ha observado que la mayoría de las medidas de prevención de lesión renal aguda que son eficaces en el entorno experimental, no lo son en el área clínica. Esto se explica porque no existía un método que permitiera identificar el inicio de la lesión en la práctica clínica, es decir, en el laboratorio se reproduce el mecanismo de lesión y se sabe el momento a partir del cual comienza el proceso patológico, lo que permite implementar medidas de control del daño. En la práctica cotidiana esto es difícil a excepción de algunos casos específicos como la cirugía cardíaca electiva. Un avance al respecto fue la implementación de las escalas RIFLE y AKIN, las cuales permitieron estadiar la lesión renal aguda con base en los niveles de creatinina y el gasto urinario. Sin embargo, se sabe que la lesión puede aparecer mucho antes de que exista elevación del nivel de creatinina o disminución de la producción de orina. La aparición de NGAL revolucionó este concepto, ya que se ha observado en diversos estudios que su concentración en plasma y en orina se eleva 24 o 48 horas antes de aparecer cambios en los niveles de creatinina. NGAL urinaria y plasmática, son excelentes marcadores tempranos de lesión renal aguda con una área bajo la curva operador-receptor en el rango de 0.90.¹⁵

En la actualidad se realizan diversos estudios para elucidar la naturaleza de la asociación entre NGAL y lesión renal aguda en el contexto del paciente críticamente enfermo. El doctor Claudio Ronco y su grupo de trabajo han comenzado a realizar diversos trabajos sobre NGAL y su comportamiento en el paciente críticamente enfermo. En un estudio en el que se incluyó a 301 pacientes adultos admitidos a la unidad de cuidados intensivos, se realizó medición de niveles de NGAL en plasma con el objetivo principal de establecer la presencia de lesión renal aguda durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. De los 301 pacientes, 133 (44%) presentó lesión renal aguda durante su internamiento en la unidad de terapia intensiva; 90 de ellos la presentaron a las 24 horas de estancia y 43 en un promedio de 3 días. De estos, 15 pacientes (5%) requirieron terapia de sustitución renal. Este estudio permitió establecer que la medición de NGAL es un buen marcador de disfunción renal aguda en la unidad de cuidados intensivos y que es además un predictor independiente para el desarrollo de lesión renal aguda 48 horas antes de la estadificación con los criterios actuales de RIFLE /AKIN.¹⁶

Haase¹¹ realizó un metanálisis de la utilidad de NGAL en el diagnóstico y pronóstico de la lesión renal aguda. Se revisaron 19 estudios de 8 países diferentes con un total de 2538 pacientes, de los cuales 487 (19.2%) desarrollaron lesión renal aguda.

Aun es necesario entender el comportamiento de NGAL en la lesión renal aguda asociada a diversos escenarios clínicos dentro de la unidad de cuidados intensivos. Es importante realizar estudios para establecer la capacidad de predicción de NGAL asociada a otros marcadores clínicos y bioquímicos, e identificar grupos de riesgo que permitan la implementación de medidas terapéuticas preventivas con el objetivo de disminuir la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y los costos en la atención.

Finalmente, la pregunta a responder es: ¿por qué la identificación temprana de la lesión renal aguda es importante en los pacientes en terapia intensiva? La

respuesta es un tanto compleja, sin embargo, en términos de mortalidad, se sabe que el 50% de los pacientes con lesión renal aguda fallece de forma intrahospitalaria y de los sobrevivientes 11.3% fallecerán dentro del primer año posterior al egreso y el 3.7% a los dos años. En términos generales, solo 1/3 de la población que desarrolla lesión renal aguda durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos sobrevivirá más de dos años posterior a su egreso. Es decir, la lesión renal aguda tiene un involucro múltisistémico importante cuyo impacto directo se vera reflejado en la sobrevida de los pacientes que la desarrollan, elevando de forma independiente la mortalidad muy por arriba de la estimada por diversas escalas de predicción como APACHE, SAPS o SOFA.¹⁷

El desarrollo de nuevos marcadores bioquímicos implicados en el diagnóstico de la lesión renal aguda permite entablar nuevas descripciones respecto a su utilidad clínica.¹⁸ Recientemente se ha propuesto la agrupación de la enfermedad en dos diferentes subgrupos: la lesión renal aguda subclínica (o sin aumento de la creatinina) y lesión renal aguda con aumento de la creatinina o con cambios en el gasto urinario. Su analogía respectiva con el ataque cardíaco se realizó con la terminología y el contexto de la descripción utilizada para los síndromes coronarios agudos; en este caso, síndrome coronario agudo sin y con elevación del segmento ST, respectivamente.¹⁹

En este contexto, se optó por incluir el término “angina renal” que permite proporcionar una plataforma que incluye cambios sutiles en la función renal en pacientes considerados previamente en riesgo alto e implementar acciones terapéuticas que permitan obtener mejores resultados clínicos en los pacientes con lesión renal aguda.²⁰

ANTECEDENTES.

La lesión renal aguda (LRA) es una de las principales causas del incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

La instauración de terapia de reemplazo renal (TRR) en forma temprana parece reducir complicaciones intrahospitalarias incluyendo muerte. Los niveles de creatinina sérica son reconocidos como un marcador tardío de disfunción. La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (uNGAL) es un marcador de elevación en las primeras 2-6 horas, demostrándose en estudios internacionales su capacidad de discriminación para LRA, terapia de reemplazo renal (TRR) y muerte; no obstante, los puntos de corte han variado considerablemente en distintas poblaciones, y no se ha logrado establecer un consenso sobre la toma de decisiones basado en sus niveles, ya que otros factores como riesgo pre-existente por comorbilidades, severidad de la enfermedad actual y estado hídrico podrían jugar un papel de igual importancia.

JUSTIFICACION.

En la actualidad, los algoritmos de decisión para terapia de reemplazo renal (TRR) en pacientes críticos dictan sugerencias de variables de importancia, no obstante no se han establecido categorías de riesgo en conjunto que integren cada una de ellas para uso en la práctica diaria. La combinación de NGAL urinaria con otras variables clínicas, permitiría incrementar la precisión para identificar en forma temprana casos de alto riesgo de progresión a lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, lo que a su vez podría contribuir en reducción de tiempos de ventilación mecánica, estancia en la UCI, morbilidad y mortalidad.

OBJETIVO GENERAL.

Establecer categorías de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda severa basados en la combinación de niveles de NGAL urinaria con diversas variables clínicas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Identificar variables clínicas al ingreso, 24 hrs, 48 hrs de estancia, y al egreso de la unidad de cuidados intensivos que contribuyan a incrementar el riesgo de LRA severa.

Establecer el papel independiente de los valores de NGAL urinaria para la predicción de lesión renal aguda severa en pacientes en de la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Clínica Médica Sur.

Identificar a los pacientes que requirieron de terapia de reemplazo renal.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio clínico, retrospectivo, observacional, descriptivo, y analítico en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Clínica Medica Sur en un periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el periodo ya mencionado, con edad mayor de 18 años, y se que se les realizó determinación de NGAL urinaria.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica conocida, trasplante renal o terapia de sustitución renal previo a su ingreso a la UCI. Pacientes con IFG calculado menor de 30 ml/min, pacientes con muerte cerebral o que fallecieron en las primeras 24 horas de su ingreso. Tampoco se incluyeron los pacientes que tuvieron una estancia menor a 24 horas en la UCI, y aquellos que no se les determinó NGAL urinaria.

Se realizó revisión de expedientes de pacientes ingresados en la UCI de la Fundación en las fechas ya señaladas. En este periodo de tiempo ingresaron 562 pacientes de los cuales solo 82 cumplieron los criterios de inclusión y el resto fueron excluidos: 240 pacientes no se les solicitó determinación urinaria de NGAL, 193 enfermos tuvieron una estancia menor a 24 horas, 34 ya tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica, y 13 pacientes fallecieron en las primeras 24 horas de su ingreso.

De los expedientes de los pacientes incluidos se capturó en una hoja de recolección de datos la edad, genero, diagnóstico de ingreso a la UCI, comorbilidades y variables de estado clínico, incluyendo aspectos como disfunción cardiovascular, respiratoria, hematológica, y hepática. Se registraron los reportes de NGAL urinaria al ingreso, 24 horas, y 48 horas de estancia, así como al egreso de la UCI. También se capturaron los balances hídricos, uresis, valores de creatinina, y SOFA.

Se estratificó a los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda utilizando los criterios establecidos de AKIN, y se formaron 3 grupos de pacientes: sin LRA, LRA leve y LRA severa, definiendo lesión renal aguda severa como AKIN 2-3, y leve como AKIN 1. Se anotó también si los pacientes requirieron o no de terapia de reemplazo renal. Se tomó como valores normales de Cr 0.6 mg/dl a 1.3 mg/dl, y de NGAL urinaria valores menores de 50 ng/ml.

En cuanto a los diagnósticos de ingreso se categorizaron en: grupo 1, choque séptico/sepsis grave; grupo 2, trauma; grupo 3, neurocrítico; y grupo 4, otros diagnósticos.

Los datos obtenidos fueron seleccionados de acuerdo a las variables establecidas e ingresados a una base de datos en paquetería de SPSS 21 para Mac. Para los datos demográficos se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Para las diferentes variables se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov, además, se efectuó la prueba de Kruskal-Wallis para buscar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de lesión renal aguda. Se realizaron curvas COR con el objetivo de determinar el mejor punto de corte de lipocalina urinaria para predecir el desarrollo de lesión renal aguda severa.

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación se trata de un estudio sin riesgo, por lo tanto, no se requirió del uso de consentimiento informado en el estudio por tratarse de un estudio, retrospectivo, sin intervención, donde únicamente se revisaron expedientes clínicos.

RESULTADOS.

De los 82 pacientes incluidos en el estudio 37 (45.1%) fueron del género masculino y 45 del femenino (54.9%), con una edad media de 57 ± 20 años.

Gráfica 1. Distribución por género.

□

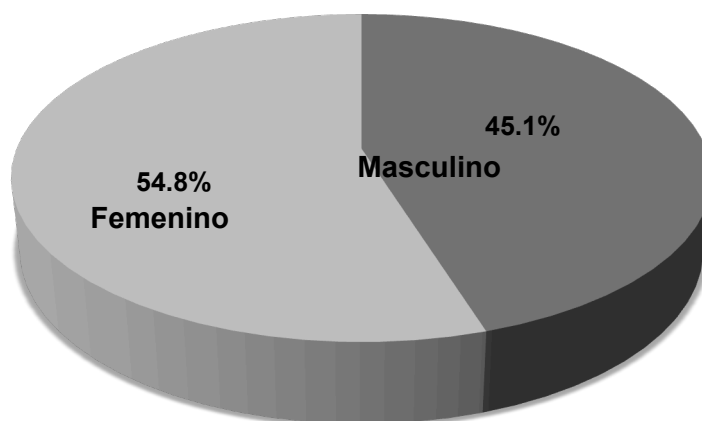
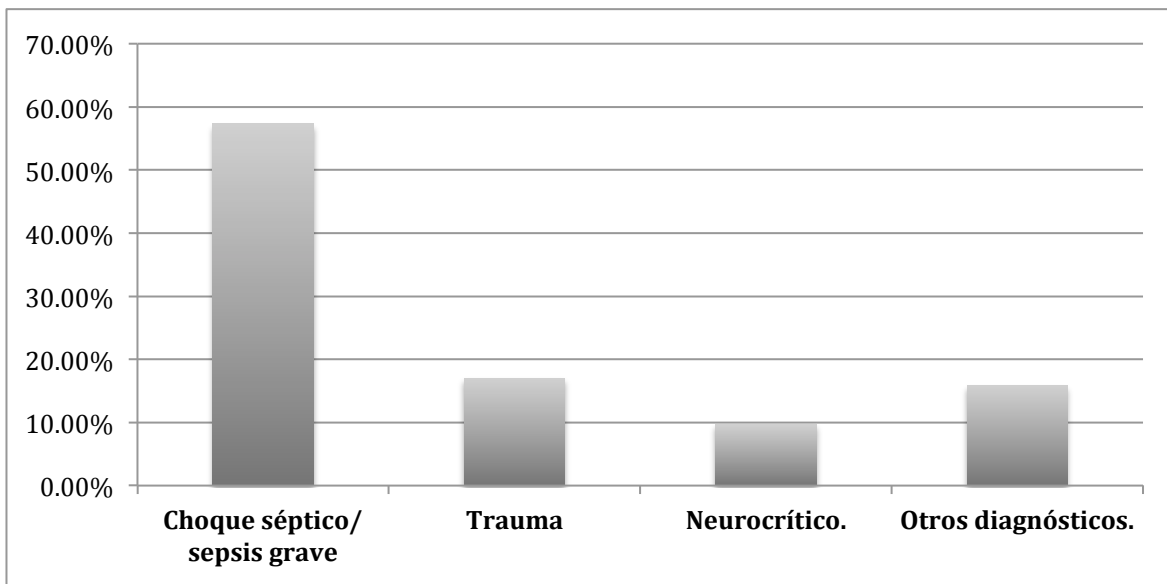


Tabla 2 . Distribución de edad en años.

Pacientes	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
82	57	60	58	21	94	20

Dentro de las causas de ingreso las dos principales fueron choque séptico y/o sepsis grave con un 57.3% y trauma con un 17.1%.

Gráfica 2. Principales causas de ingreso a la UCI entre los pacientes incluidos en el estudio.



Para las diferentes variables se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov no encontrándose distribución normal en ninguna de ellas, por lo que los resultados se presentan con base a su mediana y los valores del percentil 25 y 75 (Tabla 3). Se realizó un contraste con la prueba de Kruskal-Wallis para buscar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de lesión renal aguda sin encontrarla. La creatinina, los niveles de lipocalina urinaria y la uresis horaria presentaron diferencias significativas con una probabilidad menor a 0.05. La lesión renal aguda al ingreso fue del 28% y de lesión renal aguda severa del 12.1%. Solo a 2 pacientes se les realizó terapia de reemplazo renal desde las primeras 24 horas de ingreso.

Tabla 3. Características basales de la población en estudio de acuerdo a los casos con lesión renal aguda al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Característica	Todos los pacientes n=82	NO LRA n=59	LRA 1 n=13	LRA 2 n=7	LRA 3 n=3	Valor de p
Edad media (DE)	57 (20)	57 (20)	51 (21)	65 (14)	69 (18)	0.479 ^a
Masculino (%)	37 (45.1)	31 (52.5%)	2 (15.4%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	
Femenino (%)	45 (54.9)	28 (47.5%)	11 (84.6%)	5 (71.4%)	1 (33.3%)	
Diagnóstico						
Choque séptico/sepsis grave	47 (57.3%)	31 (52.5%)	9 (69.2%)	4 (57.1%)	3 (100%)	
Trauma	14 (17.1%)	12 (20.3%)	1 (7.7%)	1 (14.3%)	0	
Neurocrítico	8 (9.8%)	8 (13.6%)	0	0	0	
Otros.	13 (15.9%)	8 (13.6%)	3 (23.1%)	2 (28.6%)	0	
Creatinina (mg/dL)						
Mediana (p 25-75)						
Ingreso	1.03 (0.71-1.53)	0.90 (0.65-1.09)	1.8 (1.5-2.1)	1.03 (0.71-1.53)	2.6 (0.51-3.14)	<0.001 ^a
24 hrs	0.93 (0.73-1.34)	0.80 (0.67-1.07)	1.08 (0.93-1.9)	0.93 (0.73-1.34)	2.43 (0.28-2.71)	<0.001 ^a
48 hrs	0.84 (0.63-1.25)	0.72 (0.6-1.07)	0.93 (0.71-1.59)	0.84 (0.63-1.25)	1.8 (2.23-4.04)	<0.001 ^a
Egreso	0.7 (0.53-0.95)	0.63 (0.52-0.83)	0.7 (0.6-1.16)	0.70 (0.53-0.95)	1.11 (1.61-2.72)	0.001 ^a
uNGAL (ng/ml)						
I						
Ingreso	93.8 (17.75-316.30)	39 (14.20-249)	214.6 (116-383.5)	93.8 (17.75-316.30)	6000	<0.001 ^a
24 hrs	34 (11.82-219.9)	21.7 (8-114.3)	117.1 (95-248.75)	34 (11.82-219.9)	5631	<0.001 ^a
48 hrs	56.20 (17.4-294.10)	27.9 (15-224.90)	86.6 (44.05-189.5)	56.20 (17.40-294.10)	5407	0.016 ^a
Egreso	32.90 (12.80-100-50)	26.40 (10-51.98)	71 (45.15-100.35)	33.90 (12.80-100.50)	1242.10	0.001 ^a
Uresis ml/kg/min						
Mediana (p 25-75)						
Ingreso	0.9 (0.5-1.2)	1 (0.8-1.2)	0.8 (0.4-1.5)	0.9 (0.5-1.2)	0	<0.001 ^a
24 hrs	1.5 (0.9-2.0)	1.5 (0.96-2.0)	1.8 (1.2-2.5)	1.5 (0.9-2.0)	0.1	0.021 ^a
48 hrs	1.7 (1-2.4)	2 (1-2)	1.4 (1.4-2.4)	1.7 (1.0-2.4)	0.2	0.064 ^a
Egreso	1.6 (1.2-2)	1.5 (1.2-2.0)	2 (1.5-2.1)	1.6 (1.2-2.0)	0.3	0.016 ^a
Balance hídrico (mL)						
24 hrs	955 (-62 a 1755)	900 (110 a 1862)	1200 (-770 a 1660)	955 (-62 a 1755)	2815	0.240 ^a
48 hrs	-212 (-939 a 960)	-200 (-759 a 725)	-223 (-1461 a 3340)	-212 (-939 a 960)	-4318	0.387 ^a
Egreso	-938 (-2304 a -444)	-856 (-2100 a -400)	-890 (-1309 a 201)	-938 (-2103 a -444)	-7000	0.179 ^a
SOFA	8 (4-12)	8 (4-11)	9 (4-12)	8 (4-12)	13	

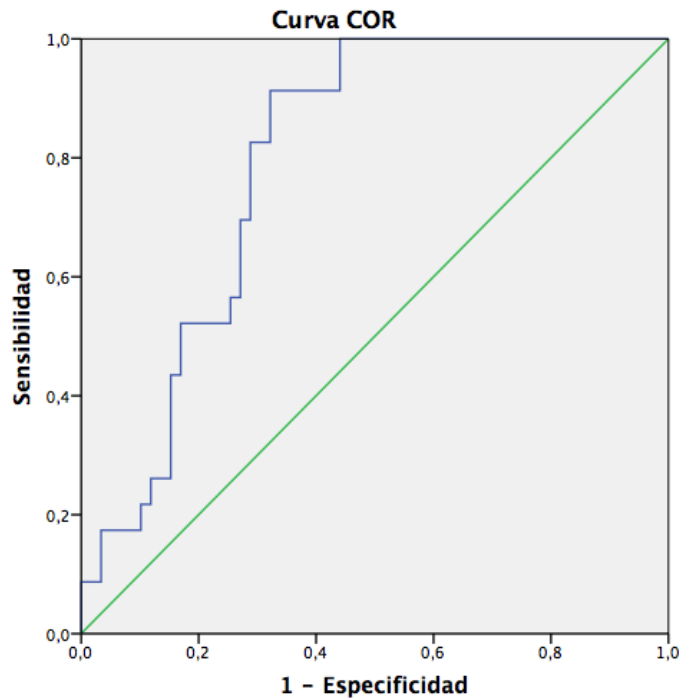
^a Probabilidad obtenida con la prueba de Kruskal-Wallis.

Se realizaron curvas COR con el objetivo de determinar el mejor punto de corte de lipocalina urinaria para predecir el desarrollo de lesión renal aguda severa, definidos como aquellos pacientes con lesión renal AKIN 2 o 3. En la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Médica Sur se utiliza un punto de corte de lipocalina urinaria de 50 ng/ml como punto de corte para lesión renal aguda, sin embargo, de acuerdo a los resultados de los datos recabados el mejor punto de corte para el diagnóstico de lesión renal aguda al ingreso es de 166.8 ng/ml con un área bajo la curva (ABC) de 0.796 (IC 95% 0.702-0.889) para una sensibilidad del 82% y una especificidad del 71% con un valor predictivo negativo del 91%.

(Gráfica 3)

Para el desenlace lesión renal aguda severa, el mejor punto de corte al ingreso fue de 306.35 ng/ml con un área bajo la curva (ABC) de 0.85 (IC 95% 0.77-0.95) con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 80% con un valor predictivo negativo del 96%. (Gráfica 4)

Gráfica 3. Curva COR de los niveles de lipocalina urinaria al ingreso a la unidad de cuidados intensivos para predecir lesión renal aguda al ingreso.

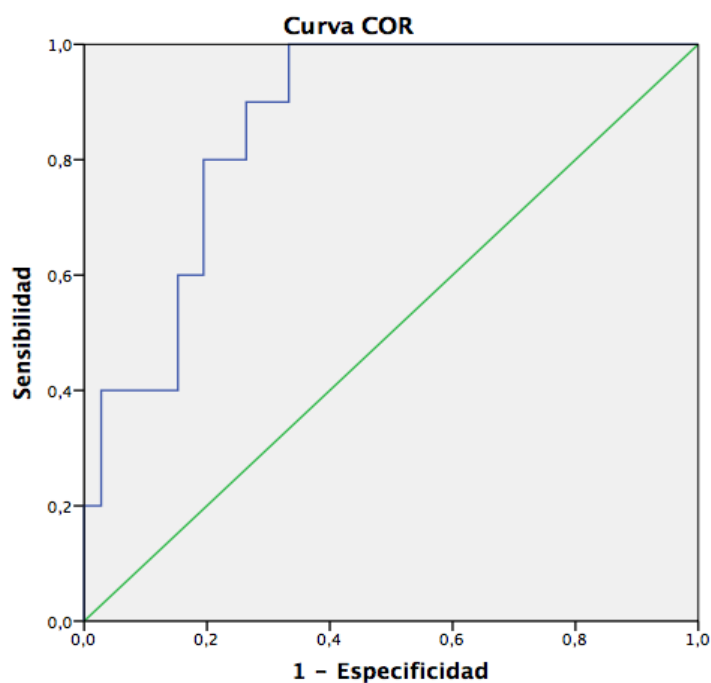


Área Bajo la Curva	Intervalo de Confianza al 95%		Punto de Corte NGAL (ng/ml)	Sensibilidad	1-Especificidad
	Inferior	Superior			
0.796			142.6	.826	.305
	0.702	0.889	166.8	.826	.288
			214.3	.696	.271

Punto de Corte NGAL (ng/ml)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
142.6	82%	69%	51%	91%
166.8	82%	71%	52%	91%
214.3	69%	72%	50%	86%

VPP=Valor predictivo positivo, VPN=Valor predictivo negativo

Gráfica 4. Curva COR de los niveles de lipocalina urinaria al ingreso a la unidad de cuidados intensivos para predecir lesión renal aguda severa.



Área Bajo la Curva	Intervalo de Confianza al 95%		Punto de Corte NGAL (ng/ml)	Sensibilidad	1-Especificidad
	Inferior	Superior			
			284.35	0.800	0.222
0.85	0.77	0.95	306.35	0.800	0.194
			315.20	0.700	0.194

Punto de Corte NGAL (ng/ml)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
284.35	80%	77%	33%	96%
306.35	80%	80%	36%	96%
315.20	70%	80%	93%	95%

VPP=Valor predictivo positivo, VPN=Valor predictivo negativo

En la actualidad se continua con el análisis de los datos para el desarrollo de modelos de regresión logística para el desenlace “lesión renal aguda severa”, que permitan identificar otros predictores clínicos que en conjunto con los niveles de lipocalina, permitan detectar de forma oportuna a los pacientes con riesgo y establecer las medidas profilácticas que eviten el desarrollo de lesión renal aguda en la unida de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN.

Se estima que al año se presentan más de 5000 casos de LRA y tiene una frecuencia del 1% al 9% de los ingresos hospitalarios, afectando a más del 40% de los pacientes con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos.^{1,2,3} La prevalencia de LRA supera el 60% durante la admisión a la unidad de cuidados intensivos.^{1,3} En este estudio la incidencia de lesión renal aguda al ingreso fue del 28% y de lesión renal aguda severa del 12.1%, lo cual es aun alto. Así también coincidimos que la presencia de LRA es mayor en los pacientes con choque séptico/ sepsis grave. No hubo una relación con la edad y otras comorbilidades.

El tema del diagnóstico temprano de la lesión renal aguda fue un gran problema durante varios años debido principalmente a la falta de una definición precisa y a que la mayoría de los modelos experimentales disponibles de lesión renal aguda, no permitían seleccionar moléculas adecuadas que funcionaran como biomarcadores de la disfunción renal en tiempo real. Zappitelli¹⁴ y su escrito sobre la lipocalina como biomarcador temprano de la lesión renal aguda, cambio este paradigma.

La prevención y el tratamiento de la lesión renal aguda aun es poco exitosa y satisfactoria, ya que el problema radica en la adecuación de las terapias de sustitución renal y en el “tiempo o timing” que deben ser aplicadas. Por años, se ha relegado el uso de la terapia de sustitución renal a estadios avanzados de la disfunción renal, sin embargo, estos conceptos han comenzado a cuestionarse. En la actualidad es conocido que un número importante de casos con lesión renal aguda no complicada, puede disminuir dramáticamente su mortalidad si se someten a terapia de sustitución renal.^{7,15,19,20.} En nuestro estudio observamos que la terapia de reemplazo renal solo se utilizó en el 2.40% de los casos iniciándose en las primeras 24 horas posteriores a su ingreso y que los criterios diagnósticos utilizados en estos fueron la uresis, y el balance hídrico, es decir,

aquellos pacientes que presentaban volúmenes urinarios adecuados, y balances aceptables no fueron sometidos a TRR a pesar de incrementos en la Cr y NGAL.

Por otro lado, la parte del diagnóstico es diferente. En años recientes se ha observado que la mayoría de las medidas de prevención de lesión renal aguda que son eficaces en el entorno experimental, no lo son en el área clínica. Esto se explica porque no existía un método que permitiera identificar el inicio de la lesión en la práctica clínica, es decir, en el laboratorio se reproduce el mecanismo de lesión y se sabe el momento a partir del cual comienza el proceso patológico, lo que permite implementar medidas de control del daño. En la práctica cotidiana esto es difícil a excepción de algunos casos específicos como la cirugía cardíaca electiva. Un avance al respecto fue la implementación de las escalas RIFLE y AKIN, las cuales permitieron estadificar la lesión renal aguda con base en los niveles de creatinina y el gasto urinario. Sin embargo, se sabe que la lesión puede aparecer mucho antes de que exista elevación del nivel de creatinina o disminución de la producción de orina. La aparición de NGAL revolucionó este concepto, ya que se ha observado en diversos estudios que su concentración en plasma y en orina se eleva 24 o 48 horas antes de aparecer cambios en los niveles de creatinina. NGAL urinaria y plasmática, son excelentes marcadores tempranos de lesión renal aguda con una área bajo la curva operador-receptor en el rango de 0.90.^{8,14,9,10,11,12,13.}

En la actualidad se realizan diversos estudios para elucidar la naturaleza de la asociación entre NGAL y lesión renal aguda en el contexto del paciente críticamente enfermo. El Doctor Claudio Ronco y su grupo de trabajo han comenzado a realizar diversos trabajos sobre NGAL y su comportamiento en el paciente críticamente enfermo.^{8,15,18,19,20} En un estudio en el que se incluyó a 301 pacientes adultos admitidos a la unidad de cuidados intensivos, se realizó medición de niveles de NGAL en plasma con el objetivo principal de establecer la presencia de lesión renal aguda durante la estancia en la unidad de cuidados

intensivos.¹⁶ De los 301 pacientes, 133 (44%) presentó lesión renal aguda durante su internamiento en la unidad de terapia intensiva; 90 de ellos la presentaron a las 24 horas de estancia y 43 en un promedio de 3 días. De estos, 15 pacientes (5%) requirieron terapia de sustitución renal. Este estudio permitió establecer que la medición de NGAL es un buen marcador de disfunción renal aguda en la unidad de cuidados intensivos y que es además un predictor independiente para el desarrollo de lesión renal aguda 48 horas antes de la estadificación con los criterios actuales de RIFLE /AKIN.

Haase¹¹ realizó un metanálisis de la utilidad de NGAL en el diagnóstico y pronóstico de la lesión renal aguda. Se revisaron 19 estudios de 8 países diferentes con un total de 2538 pacientes, de los cuales 487 (19.2%) desarrollaron lesión renal aguda. El punto de corte aceptado para lipocalina en este estudio fue de >150 ng/ml con una sensibilidad del 78.3% y una especificidad del 77.9%. En nuestro estudio se encontró que el mejor punto de corte para lipocalina urinaria al ingreso como predictor de lesión renal aguda fue de 166.8 ng/ml con un área bajo la curva de 0.796 (IC 95% 0.702-0.889), con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 71% con un valor predictivo negativo del 91%. Para la predicción de lesión renal aguda severa el mejor punto de corte fue de 306.35 ng/ml con un área bajo la curva de 0.85 (IC 95% 0.77-0.95), con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 80% con un valor predictivo negativo del 96%.

CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se observó una incidencia importante de lesión renal aguda al ingreso, y de lesión renal aguda grave. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el género, edad, y los grupos de lesión renal aguda. La creatinina, los niveles de lipocalina urinaria y la uresis horario presentaron diferencias significativas con una probabilidad menor a 0.05. El choque séptico/sepsis grave fue el principal diagnóstico en los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda en sus diferentes grados.

De acuerdo a los resultados de los datos recabados el mejor punto de corte para el diagnóstico de lesión renal aguda al ingreso fue de 166.8 ng/ml, y para el desenlace de lesión renal aguda severa, el mejor punto de corte al ingreso fue de 306.35 ng/ml.

RECOMENDACIONES.

Para futuros estudios será conveniente la realización de un estudio prospectivo, multicéntrico, con un número de muestra mayor, considerando también si el paciente fue sometido a ventilación mecánica o no, y por cuantos días. Así también, si requirió de terapia de reemplazo renal documentar que tipo y por cuanto tiempo.

Dar seguimiento para valorar desenlaces y mortalidad en los pacientes que se incluyan.

Realizar estudios para establecer la capacidad de predicción de NGAL asociada a otros marcadores clínicos y bioquímicos, e identificar grupos de riesgo que permitan la implementación de medidas terapéuticas preventivas con el objetivo de disminuir la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y los costos en la atención.

BIBLIOGRAFÍA.

1. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.** Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-766.
2. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R.** Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
3. **Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al.** RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
4. **Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA.** Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-307.
5. **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* 2004;8:R204-212.
6. **Ricci Z, Cruz DN, Ronco C.** Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature reviews. Nephrology* 2011;7:201-208.
7. **Cruz DN, Ricci Z, Ronco C.** Clinical review: RIFLE and AKIN time for reappraisal. *Critical Care* 2009; 13:2011.

8. **Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clinical chemistry and laboratory medicine* : CCLM / FESCC 2012;50:1505-1517.
9. **Devarajan P.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomarkers in medicine* 2010;4:265-280.
10. **Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al.** Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917-921.
11. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A.** Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-1024.
12. **Grenier FC, Ali S, Syed H, Workman R, Martens F, Liao M, et al.** Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clinical biochemistry* 2010;43:615-620.
13. **Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine* : CCLM / FESCC 2009;47:79-82.

14. **Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R84.
15. **Ronco C.** N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care* 2007;11:173.
16. **Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444-451.
17. **Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.** Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818.
18. **Ronco C, Ricci Z.** The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17:117.
19. **Ronco C, Kellum JA, Haase M.** Subclinical AKI is still AKI. *Critical Care* 2012;16:313.
20. **Ronco C, McCullough PA, Chawla LS.** Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet* 2013;382:939-940.