



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LOS NIVELES
URINARIOS DE LIPOCALINA ASOCIADA CON LA GELATINASA
DE LOS NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES
CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. RICARDO BAUTISTA JARAMILLO

TUTOR:

DRA. OLYNKA VEGA VEGA

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LOS NIVELES URINARIOS
DE LIPOCALINA ASOCIADA CON LA GELATINASA DE LOS
NEUTRÓFILOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICAMENTE
ENFERMOS**

DRA. CARMEN ZAVALA GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA Y SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. PELAYO VILAR PUIG

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

TUTOR DE TESIS:

DRA. VEGA VEGA OLYNKA

DEDICATORIA

A Yolanda:

Mi mayor ejemplo en la vida;

Gracias por demostrarme que con esfuerzo,
paciencia y creatividad se puede lograr lo imposible.

ÍNDICE

Sección	Página
I. INTRODUCCIÓN	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III. JUSTIFICACION	9
IV. OBJETIVOS	10
A) OBJETIVOS GENERALES	10
B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
V. HIPÓTESIS	11
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	11
A) DISEÑO DEL ESTUDIO	11
B) CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
D) RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	12
E) MUESTRAS Y MEDICIONES	12
F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
VII. MARCO TEÓRICO	14
A) ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS DEL NGAL	14
B) BIOMARCADORES EN EVALUACIÓN DE DAÑO RENAL	18
VIII. RESULTADOS	21
A) CARACTERÍSTICAS BASALES	21
B) HOSPITALIZACIÓN	21
IX. DISCUSIÓN	23
A) CAMBIOS EN LOS NIVELES DE NGAL EN LESIÓN RENAL AGUDA	23
B) NGAL Y LA TTSR EN EL PACIENTE CRÍTICO	27
C) NGAL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN LA UTI	30
X. CONCLUSIÓN	36
XI. REFERENCIAS	37
XII. ANEXOS	39

I. INTRODUCCIÓN

La introducción de biomarcadores, presumiblemente tejido-específicos, ha invadido el campo de la medicina de cuidados intensivos por muchos años. Estos biomarcadores han sido tradicionalmente descubiertos y validados en pacientes con lesión orgánica única. Su uso adecuado es de valor agregado en el proceso de decisión, y puede afectar los desenlaces en poblaciones seleccionadas [62-65].

La Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL), también conocido como lipocalina 2, es una glicoproteína ubicua. Las lipocalinas generalmente actúan como transportadores, uniéndose a un número de ligandos y transportando pequeñas moléculas a células específicas. Se ha demostrado que está involucrada en el transporte de retinol, síntesis de prostaglandinas, modulación del metabolismo, crecimiento celular, regulación de la respuesta inmune, desarrollo de tejido y regulación del comportamiento en animales. La familia de lipocalina está extremadamente dispersa, con miembros en bacterias, insectos y mamíferos, incluidos los humanos.

El NGAL fue purificado por primera vez de gránulos secundarios de neutrófilos humanos en los años noventa por dos grupos escandinavos que describieron cómo el NGAL se sintetiza en la médula ósea durante la mielopoyesis de donde es enviado y almacenado en gránulos de neutrófilos [10]. Además, Cowland y Borregaard demostraron que el mRNA del NGAL es expresado en múltiples tejidos no hematopoyéticos, como colon, traquea, pulmones y epitelio renal.

El gen del NGAL es de respuesta rápida, cuya expresión se da de forma dosis-dependiente por diferentes estímulos que generalmente inducen daño tisular. Múltiples estudios han demostrado que su expresión generalmente aumenta pocas horas después del insulto tóxico. La rapidez y la intensidad de su expresión son herramientas útiles para la identificación de pacientes en riesgo particular de

desarrollar daño tisular. Estas observaciones clínicas básicas han sido reproducidas en modelos animales y humanos.

Existen múltiples funciones biológicas del NGAL: (1) Está considerado como agente bacteriostático, secuestrando el hierro además de que la producción por parte de las células epiteliales puede ser importante para la defensa local contra infecciones. (2) Promueve la diferenciación dependiente de hierro de los progenitores mesenquimales hacia nefronas completas durante el desarrollo de los riñones. (3) Tiene un papel renoprotector que, en modelos animales, reduce el daño tubular y apoptosis así como la proliferación celular aumentada.

Por otra parte, se demostró el aumento en la expresión de NGAL en respuesta a inflamación de las células epiteliales expuestas regularmente a microorganismos así como posterior a estrés oxidativo celular [4]. Existe un aumento en el NGAL plasmático en un amplio rango de enfermedades sistémicas como: infecciones agudas, pancreatitis, insuficiencia cardíaca y cáncer [5-8]

En años recientes, y posterior a su estudio en población pediátrica sometida a cirugía cardiorrástica, se ha evaluado el papel potencial del NGAL plasmático y urinario como marcador temprano de Lesión Renal Aguda (LRA). Cambiando el enfoque previo como marcador de inflamación sistémica indiferenciado

Sin embargo, los estudios subsecuentes realizados en pacientes adultos críticamente enfermos, han demostrado resultados inconsistentes en la asociación entre los niveles en plasma u orina y la severidad de la LRA establecida. Esto se debe, en parte, por utilizar la creatinina sérica como el estándar de oro en la evaluación de la función renal; así como las diversas fuentes de NGAL extrarrenal que puedan enmascarar los resultados.

Además, pocos estudios han investigado la habilidad de los nuevos biomarcadores para predecir la necesidad de TSR. Entre estos, la NGAL es

considerada una herramienta pronóstica prometedora para el inicio de TSR asociada a LRA. Sin embargo, la elevación o disminución de los niveles de NGAL ha sido poco estudiado como un factor pronóstico de los desenlaces de la función renal y mortalidad en el paciente críticamente enfermo.

Lo anterior, refleja la noción de que existen confusores importantes en los estudios. Por lo que, la NGAL se ha añadido a la lista existente de biomarcadores de lesión orgánica única que parece desempeñarse bien en poblaciones específicas; pero que muestra una pérdida de eficacia diagnóstica cuando es usado en el UTI.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples biomarcadores con adecuado rendimiento en el diagnóstico y pronóstico de lesión orgánica única. Recientemente, el aumento en la disponibilidad de estos biomarcadores ha llevado a un uso casi rutinario en diversas poblaciones; desde los pacientes ambulatorios, hasta los pacientes críticamente enfermos.

Por otra parte, los actuales criterios diagnósticos de LRA se basan en la medición del gasto urinario y la creatinina sérica para establecer una estratificación y pronóstico. Por lo que se debe esperar a que el insulto sea lo suficientemente importante para que disminuya la función renal y se acumule la creatinina o disminuya el gasto urinario y de esta forma, establecer el diagnóstico y actuar en consecuencia. Este retraso en el diagnóstico implica una demora en la instauración de medidas de renoprotección efectivas que prevengan la perpetuación o, inclusive, la instauración de los mecanismos de lesión.

El NGAL es un biomarcador prometedor para establecer el diagnóstico, estratificación y pronóstico de la lesión renal aguda de forma temprana así como sus complicaciones. Pero sus resultados promisorios se han limitado a poblaciones con pocas comorbilidades.

Sin embargo, en el contexto del paciente críticamente enfermo, no se ha logrado obtener asociaciones fuertes entre los niveles elevados o normales de NGAL y los desenlaces intrahospitalarios de mortalidad, necesidad de terapia de sustitución renal o la detección de lesión renal aguda temprana; lo cual a relegado su uso a estudios experimentales en poblaciones controladas.

III. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes que son admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva, en general, tienen mayores niveles de comorbilidades que los pacientes en otras categorías. Además, se ha demostrado que cursan con altos niveles de inflamación sistémica así como alto riesgo de múltiples patologías inherentes del enfermo en estado crítico.

A pesar de que la lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos ha surgido como un biomarcador potencialmente útil en el diagnóstico temprano de la lesión renal aguda, se ha demostrado que es un marcador de infección bacteriana e inflamación sistémica; y su elevación se ha asociado con mortalidad en pacientes con Síndrome de Disfunción Multiorgánica (MODS) y choque séptico.

Por otra parte, se sabe que los pacientes en la UTI tienen una incidencia de hasta 50% de lesión renal aguda durante su estancia y hasta 5% inicia terapia de sustitución renal. Por lo que se ha intentado asociar el aumento de los niveles de NGAL, como biomarcador de daño renal, para la detección temprana de requerimiento de terapia de sustitución renal en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, los resultados han estado limitados por los factores confusores propios de las comorbilidades de esta población.

Se sabe que el uso adecuado de las herramientas diagnósticas como los biomarcadores para predecir, diagnosticar o estratificar diversos desenlaces como mortalidad o terapia de sustitución renal en pacientes con alta tasa de comorbilidades puede ser de utilidad en implementar medidas tempranas, costo-efectivas que mejoren el pronóstico a corto y a largo plazo en una población vulnerable como la de la UTI.

IV. OBJETIVOS

A) OBJETIVOS GENERALES:

1. Confirmar si existe una asociación entre los cambios en los niveles de la Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL) y diversos desenlaces clínicos
2. Aportar evidencia para el uso del NGAL en población heterogénea de pacientes críticamente enfermos
3. Contribuir, con evidencia, al uso juicioso de los biomarcadores en la práctica clínica

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la asociación entre los cambios en los niveles urinarios de la lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL) y la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes críticamente enfermos.
2. Estudiar la correlación entre los cambios en los niveles de NGAL y la necesidad de utilizar de terapia de sustitución renal
3. Conocer la asociación entre la elevación de los niveles de NGAL en pacientes críticamente enfermos sin criterios convencionales de LRA y la mortalidad intrahospitalaria.
4. Correlacionar el cambio en los niveles urinarios de NGAL con las escalas pronósticas del paciente críticamente enfermo

V. HIPÓTESIS

La elevación de los niveles urinarios de Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos se asocia con mayor mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, del 11 de octubre del 2012 al 12 de febrero del 2015.

B) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con resultados de Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL) urinaria entre el 11 de octubre del 2012 y el 12 de febrero del 2015

C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión para el análisis de este estudio fueron: menores de 16 años, pacientes con una sola muestra de NGAL, pacientes que no ingresaron a la UTI, Enfermedad Renal Crónica (ERC) preexistente consignada en el expediente o evidencia de Tasa de Filtrado Glomerular estimada (eTFG) menor a 60 ml/min/1.73 m² calculada por la fórmula Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) por mas de 3 meses y falta de información acerca del egreso del paciente que pudiera limitar el análisis del desenlace primario o los desenlaces secundarios.

D) RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se recolectaron las variables demográficas del expediente electrónico institucional. Se buscó intencionadamente la presencia consignada, de Lesión Renal Aguda (LRA) de acuerdo con los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN) y del puntaje Risk Injury Failure Loss End stage renal disease (RIFLE), así como la fecha de diagnóstico de la misma y la necesidad de uso de Terapia de Sustitución Renal durante su hospitalización, además de la fecha de inicio.

Se obtuvieron otras variables clínicas del expediente como: presencia de sepsis o malignidad activa, uso de ventilación mecánica invasiva, uso de aminas durante su estancia en la UTI, procedimientos quirúrgicos durante su estancia intrahospitalaria así como diagnósticos de ingreso a la UTI.

Por otra parte, se recolectaron y organizaron los siguientes valores de laboratorio, biomarcadores séricos y puntajes pronósticos de cada fecha que hubiera una muestra de NGAL: leucocitos séricos, creatinina sérica (sCr), Péptido Natriurético Cerebral (BNP), Proteína C Reactiva (PCR), procalcitonina, el puntaje Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II y el puntaje Secuencial Organ Failure Assessment (SOFA)

E) MUESTRAS Y MEDICIONES

La medición de los niveles urinarios de NGAL se realizó por un ensayo de dos pasos con micropartículas de quimioluminiscencia (CMA) utilizando la tecnología ARCHITECT (Abbott Diagnostics Inc, Abbot Park, IL). En el primer paso se combina la muestra y las micropartículas recubiertas de anticuerpos anti NGAL. Mientras que en el segundo paso se añade el conjugado de anticuerpos anti-NGAL marcado con acridinio. Después, se añaden soluciones preactivadora y activadora a la mezcla. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de NGAL presente en la muestra y las URL detectadas por el

sistema óptico del Architect i2000SR de Abbott Diagnostics. Por otra parte, el sistema, automáticamente realizó una dilución 1:4 cuando el resultado inicial era superior a 1500 ng/mL. Se reportaron cifras enteras con un decimal expresado en ng/mL con límite superior de 6000.0 ng/mL y menores de 10.0 ng/mL

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados están expresados como frecuencias, promedio o medianas con rangos intercuartiles dependiendo si la información muestra distribución normal o no. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para buscar diferencias significativas entre las características demográficas y las características basales.

VII. MARCO TEÓRICO

A) ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS DEL NGAL

La Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos (NGAL) es una glicoproteína ubicua que pertenece a la superfamilia de la lipocalina. Las lipocalinas generalmente actúan como transportadores, uniéndose a un número de ligandos y transportando pequeñas moléculas a células específicas. Se ha demostrado que está involucrada en el transporte de retinol, síntesis de prostaglandinas, modulación del metabolismo y crecimiento celular, regulación de la respuesta inmune, desarrollo de tejido y regulación del comportamiento animal. La familia de lipocalina está extremadamente dispersa, con miembros en bacterias, insectos y mamíferos, incluidos los humanos.

El gen de NGAL consiste en 7 exones que producen al menos 5 transcritos funcionales, el más común codifica una proteína de 198 aminoácidos. El gen del NGAL es de respuesta rápida y su expresión es dosis-dependiente generada por diferentes estímulos que inducen daño tisular.

Los miembros de esta familia comparten pequeñas secuencias homólogas pareadas (aproximadamente 20%) pero todo converge a una estructura terciaria común determinada por segmentos altamente conservados de proteínas de lipocalina individuales, denominadas pliegues de lipocalina. Estos pliegues, organizan las lipocalinas en 8 hojas antiparalelas que rodean una bolsa hidrofóbica, que es fundamental para su función como transportes o proteínas acarreadores de una variedad de ligandos. Las hojas están conectadas a través de 7 asas (L1-L7). El asa L1 forma una estructura similar a un párpado para cerrar la cavidad que se une al ligando. La diferencia en aminoácidos específicos en los pliegues de lipocalina da lugar a una amplia diversidad en ligandos que pueden ser unidos a lipocalinas.

Por otra parte, existen ensayos de inmunoprecipitación que revelaron una interacción entre NGAL y la gelatinasa MMP-9. Formando este complejo, NGAL parece proteger MMP-9 de la autodegradación, preservando su actividad en el remodelamiento de la matriz extracelular. MMP-9 es secretada por neutrófilos y degrada la membrana basal y componentes de matriz extracelular.

NGAL existe en diferentes formas: un monómero de 25-KDa, un homodímero de 45-KDa ligado con un enlace disulfuro con MMP-9 y una forma heterodimérica de 135-KDa. La forma monomérica, y hasta cierto punto las formas heterodimérica, es la forma predominante producida por las células epiteliales tubulares, mientras que la forma dimérica parece única de los neutrófilos.

Los neutrófilos no son las únicas células sanguíneas que producen NGAL; monocitos/macrófagos y adipocitos también presentan abundante expresión de NGAL. Importantly, los neutrófilos inmaduros muestran una alta expresión de mRNA de NGAL, mientras los neutrófilos maduros/granulocitos están casi ausentes de mRNA pero contienen grandes cantidades de proteína de NGAL, la cual está localizada en gránulos específicos.

Se ha demostrado que el ligando del NGAL es sideróforo, un diverso grupo de pequeñas sustancias químicas (1-KDa o menos) no peptídicas que se unen al hierro en las bacterias, hongos y plantas. Se ha encontrado que el NGAL trabaja como agente bacteriostático, secuestrando la unión siderófora del hierro. La unión de los sideróforos al bolsillo del NGAL es mediada principalmente por fuerza iónica donde los aminoácidos cargados positivamente interactúan con las cadenas laterales de sideróforos. Parece que el NGAL previene el crecimiento de cepas de bacterias que se basan en la producción de sideróforos para satisfacer sus propias demandas de hierro.

El NGAL es conocido por ser resistente a proteasas, pero puede ser degradado. Su efecto bacteriostático a largo plazo depende en la habilidad de las células

epiteliales no sólo para sintetizar NGAL en respuesta a una infección bacteriana, sino también de tomarlo del ambiente extracelular protegiéndolo de las proteasas microbianas. Se ha demostrado que la capacidad de unión al hierro del NGAL facilita la entrega de hierro a las células, jugando un papel potencialmente importante en la regulación de genes sensibles de hierro que participan en la transición mesenquimal-epitelial durante el desarrollo de las partes proximales de la nefrona de los mamíferos.

El exceso de hierro extracelular puede causar lesión orgánica debido a su habilidad para catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno a radicales libres de oxígeno. La síntesis inducida de NGAL durante el estrés/inflamación celular puede reducir la lesión inducida por el hierro extracelular. El hierro también es vital para la proliferación y diferenciación de las células humanas. Yang y colaboradores encontraron que el NGAL promueve la diferenciación dependiente de hierro de los progenitores mesenquimales hacia nefronas completas durante el desarrollo de los riñones. El papel renoprotector del NGAL es apoyado por modelos animales de lesión renal aguda inducida por isquemia-reperfusión, donde NGAL administrado intravenosamente es rápidamente tomado por las células tubulares proximales y redujo el daño tubular y apoptosis así como la proliferación celular aumentada.

La naturaleza de la molécula de NGAL es compleja y parece estar relacionada con su origen celular. Resultados de experimentos *in vitro* indican que los neutrófilos activados principalmente liberan NGAL homodimérico y en menor medida la forma monomérica. Por el contrario, las células renales bajo estrés predominantemente secretan NGAL monomérico, aparentemente incapaz de formar dímeros. Esto es apoyado por los niveles homodiméricos elevados en orina que se han observado en pacientes con infecciones de vías urinarias y una relativa abundancia de NGAL monomérico en pacientes con LRA. A pesar de ser específico para células tubulares, la forma heterodimérica parece que existe en muy bajas concentraciones incluso durante una LRA.

Múltiples estudios han demostrado que su expresión aumenta pocas horas después de un insulto tóxico. La rapidez y la intensidad de su expresión son herramientas útiles para la identificación de pacientes en riesgo particular de desarrollar daño tisular. Estas observaciones clínicas básicas han sido reproducidas en modelos animales y humanos.

Los fluidos biológicos contienen muy bajos niveles de proteína de NGAL. La concentración sérica de NGAL es cerca de 20 ng/mL y está probablemente relacionada a la producción fisiológica de los neutrófilos y a la expresión limitada por el hígado, bazo y riñón.

El aclaramiento renal es el regulador principal de su nivel en estado basal, debido a que el NGAL circulante es sometido a la filtración glomerular debido a su bajo peso molecular y carga positiva

Similar al suero, la orina contiene aproximadamente 20 ng/ml de NGAL en estado basal. El origen de esta proteína no es claro, pero puede derivar en parte del NGAL sérico que sobrepasó su captura en el túbulo proximal (aproximadamente 1/200 moléculas). Alternativamente, el NGAL puede derivar de neutrófilos en el epitelio vesical.

El complejo sideróforo de NGAL sin hierro puede quelar el hierro de las células induciendo: apoptosis celular por deprivación de hierro, inhibición del crecimiento bacteriano y supresión de la eritropoyesis. La evidencia apunta a que existen efectos de factor de crecimiento por parte del NGAL y su involucro en varias respuestas celulares como proliferación, apoptosis y diferenciación. En contraste, otros autores consideran que el NGAL puede promover la supervivencia celular, ya que los niveles disminuidos de NGAL parecen estar asociados con apoptosis aumentada.

La expresión de NGAL está aumentada en el caso de inflamación intestinal y respiratoria, en particular en el contexto de infecciones bacterianas. Las infecciones virales están también asociadas con el aumento significativo de NGAL.

Además, estudios de inmunohistoquímica han mostrado recientemente proteína de NGAL masivamente positiva en células epiteliales en caso de diverticulitis, apendicitis, colitis ulcerativa y Crohn, así como condiciones neoplásicas. Además, ha sido reportada una alta expresión en tumores malignos que se originan en múltiples órganos, incluyendo piel, tiroides, mama, ovario, endometrio, colon, pulmón, hígado, vía biliar, esófago, estómago y páncreas. Se ha demostrado el importante rol del NGAL en promover la génesis tumoral por medio de promover la supervivencia de células tumorales, activación de la proliferación celular y la diseminación metastásica. En particular, en múltiples tipos de cáncer, la disminución en la expresión de NGAL retrasa la génesis tumoral.

B) BIOMARCADORES EN EVALUACIÓN DE DAÑO RENAL

Se ha tenido un progreso sustancial en el diagnóstico e identificación del pronóstico de la Lesión Renal Aguda posterior al desarrollo de definiciones consensuadas de LRA y su severidad, culminando en las definiciones KDIGO. Sin embargo, ha habido poco esfuerzo sistemático en definir la recuperación o identificar biomarcadores predictores de recuperación en sujetos que experimentan LRA. Se han postulado diferentes fases de LRA por isquemia-reperfusión, pero la evidencia reciente sugiere que la LRA es simplemente un continuo de lesión con bajos niveles de biomarcadores de daño en la fase prerrenal, que incrementan a medida que aumenta la severidad del daño.

Las definiciones consensuadas remarcan que la recuperación puede ser definida como una reducción en la etapa de severidad. Sin embargo, en la LRA que requiere diálisis, la recuperación ha sido definida simplemente como convertirse a

ser independiente de la diálisis. [3] Reportes tempranos que evalúan los egresos hospitalarios de la UTI de pacientes que recibieron hemodiálisis intermitente sugieren que aproximadamente 30% de los pacientes permaneció como dependiente de diálisis. Estudios posteriores, generalmente siguiendo las terapias dialíticas continuas, sugieren que sólo aproximadamente 5% de los pacientes se convirtió dependiente permanentemente de diálisis y se identificó a la enfermedad renal crónica (ERC) previa a la lesión renal aguda, como un factor de riesgo mayor para permanencia de la terapia [3]. Un abordaje protocolizado para definir recuperación de la dependencia a diálisis fue usado en el estudio “Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network” (ATN); pacientes con una depuración de creatinina de 6 horas > 20 ml/min fueron retirados de la terapia de sustitución renal, mientras que los pacientes con depuración de creatinina <12 ml/min continuaron diálisis [4].

Si se falla en recuperar una TFG >60 ml/min/1.73 m² se define como LRA si la duración es menor de 3 meses o ERC si es mayor [5]. Finalmente, la persistencia del daño renal fue utilizada como un desenlace secundario en la investigación del desempeño de un nuevo biomarcador, como parte de un compuesto de eventos adversos renales (a 30 días del diagnóstico de LRA), muerte, diálisis o persistencia de la disfunción renal (Scr $>200\%$ de la referencia) al egreso hospitalario truncado a 30 días [6]. Una definición de recuperación renal debe incluir el periodo de tiempo de interés. Mientras no haya un consenso formal, la definición más relevante de recuperación claramente depende del estadio de LRA

Los biomarcadores urinarios y plasmáticos están bien establecidos en el diagnóstico de LRA incipiente o establecida. Por lo que se podría afirmar la recuperación con una baja concentración o una reducción en la concentración en cualquier biomarcador de daño que prediga mortalidad o necesidad de diálisis.

La predicción de la recuperación de LRA en la UTI es esencial. Sin embargo, la cohorte de pacientes de la UTI es muy heterogénea en causa y duración de la LRA, función de base y comorbilidades prevalentes [8]. Es más fácil monitorear el progreso de la LRA y evaluar el desempeño del biomarcador cuando la lesión renal está razonablemente establecida. Los mejores modelos clínicos con una temporalidad adecuada son LRA posterior a cirugía cardiotorácica y trasplante renal; esto a pesar de que ambos grupos son heterogéneos, adultos con múltiples comorbilidades en el primero y la dificultad en el diagnóstico diferencial con lesión nefrotóxica o rechazo en el segundo caso.

Lo anterior despierta la duda ¿Pueden los biomarcadores predecir recuperación posterior a LRA en los pacientes más heterogéneos de la UTI?. Un análisis retrospectivo del estudio EARLYARF demostró que en 484 pacientes los biomarcadores urinarios: cistatina C, NGAL o IL-18, corregidos con la creatinina urinaria, predijeron de mejor manera la necesidad de diálisis con $AUC > 0.80$ [7].

Un estudio reciente identificó biomarcadores urinarios que pueden predecir recuperación comparando 12 pacientes críticamente enfermos con recuperación temprana (en 7 días) con 12 pacientes con recuperación tardía (más de 7 días) o sin recuperación [15]. NGAL predijo recuperación renal. Estas observaciones fueron validadas en un grupo de verificación independiente de 28 pacientes con LRA y un grupo control de 12 pacientes sin LRA. NGAL predijo mortalidad (AUC 0.81), recuperación (AUC 0.70), y severidad de LRA (AUC 0.69) y fue asociado con la duración de la LRA.

VIII. RESULTADOS

A) CARACTERÍSTICAS BASALES

Se obtuvieron un total de 493 pacientes del 11 de octubre del 2012 al 12 de febrero del 2015. Se excluyeron 10 pacientes por falta de información acerca de su egreso hospitalario y se incluyeron el resto.

De los 483 pacientes 234 fueron de género femenino (48.4%) y 249 de género masculino (51.6%). La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica fue 113 pacientes (23.4%) y 164 pacientes (34%) respectivamente. Existió prevalencia de enfermedad renal crónica consignada en el expediente de 34 pacientes lo que representó el 7% del total. Así como de cardiopatía isquémica en 20 pacientes (4.1%), de cirrosis en 36 pacientes (7.5%) y de malignidad activa en 112 pacientes (23.2%). Siendo los sitios más frecuentes páncreas, colorrectal y pulmón (ver Anexo 1).

B) HOSPITALIZACIÓN

Los diagnósticos de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva más frecuentes fueron choque distributivo (choque séptico), cuidados postquirúrgicos, cuidados neurológicos y otros (ver anexo 2). Se documentó Lesión Renal aguda en 273 pacientes (56.5%) de los cuales el 129 (47%) se clasificó como AKIN 1, 67 pacientes (25%) como AKIN 2 y 77 pacientes (28%) como AKIN 3 (ver anexo 3). En cuanto a la clasificación de RIFLE se encontró en etapa R a 127 pacientes (47%), en etapa I a 68 pacientes (25%), en etapa F a 75 pacientes (27%), en etapa L a 3 pacientes (1%) y en etapa E a ningún paciente (ver anexo 4). Además, de los 273 pacientes que se detectó LRA durante su hospitalización, 193 pacientes (70%) cumplió con alguno de los criterios de recuperación de la función renal y un total de 32 pacientes (11%) requirió Terapia de sustitución renal durante su hospitalización.

Se encontró una mortalidad de 67 pacientes, lo que representó 14% del total. Se documentó sepsis en 240 pacientes (49%). Así como uso de ventilación mecánica invasiva y aminas en 326 pacientes (67.5%) y 295 pacientes (61.1%) respectivamente. Se reportó que 278 pacientes (57.6%) se sometieron a algún tipo de procedimiento quirúrgico durante su estancia intrahospitalaria. De los cuales, los procedimientos más comunes fueron cirugía abdominal, neurocirugía y otros procedimientos (ver anexo 5).

IX. DISCUSIÓN

A) CAMBIOS EN LOS NIVELES DE NGAL EN LESIÓN RENAL AGUDA

El valor predictivo y diagnóstico de NGAL en la LRA ha sido evaluado por más de una década. Después de la primera validación en humanos, el NGAL fue considerado por muchos años como la “troponina” del riñón. Sin embargo, contrario al infarto agudo al miocardio, la LRA es raramente desencadenada por isquemia. Por lo contrario, la fisiopatología está caracterizada por una compleja interacción entre enfermedades crónicas predisponentes, alteraciones hemodinámicas, insultos nefrotóxicos y respuesta inflamatoria que llevan a lesión de las células tubulares y eventualmente a una caída en la TFG [5]. Aunado a esta complejidad está el hecho de que la molécula de NGAL es producida por un número de tejidos en diferentes formas moleculares. De hecho, la inhabilidad para distinguir las formas moleculares específicas producidas por el riñón de otras formas liberadas por tejidos no renales ha detenido su uso como un biomarcador confiable de LRA en los pacientes críticamente enfermos.

Durante la década pasada, se ha cambiado el enfoque y el NGAL fue movido de ser un marcador de inflamación sistémica indiferenciado a convertirse en un posible marcador para la detección temprana de LRA. Esto se desencadenó por análisis genómicos que demostraron que el NGAL fue uno de genes de mas rápida sobreexpresión posterior a LRA isquémica en animales. Análisis de proteómica verificaron que la proteína NGAL fue inducida en los riñones posterior a LRA isquémica y nefrotóxica y que la concentración urinaria incrementó exponencialmente tempranamente (en horas) después del insulto. Estudios subsecuentes en pacientes críticamente enfermos han demostrado consistentemente una asociación entre los niveles en plasma u orina y la severidad de la LRA establecida.

El primer estudio que evaluó NGAL como predictor de la evolución de la LRA fue realizado en niños que los que se realizaría cirugía cardiaca. NGAL urinario se

elevó 100 veces y el NGAL sérico se elevó 20 veces hasta 48 horas antes de que se detectara LRA por creatinina.

El nivel de NGAL urinario fue un predictor de LRA casi perfecto con un área ROC de 0.998 [3]. Desde que se obtuvieron estos resultados, el desempeño predictivo ha sido probado en varios escenarios clínicos. Particularmente en pacientes adultos, los resultados han sido decepcionantes con áreas ROC de NGAL urinario para predecir LRA moderadamente severa (RIFLE R/AKIN 1) que van de 0.50 a 0.93 posterior a cirugía cardíaca y de 0.54 a 0.99 en pacientes la UTI general. A pesar de que aumentó el desempeño con la severidad de la LRA; las AuROC para predecir la progresión a AKI severa (RIFLE I/AKIN 2) fue <0.70 en los estudios más recientes.

El desempeño no consistente entre los estudios en pacientes adultos críticamente enfermos puede ser explicado por muchos factores:

Primero: comparar un biomarcador que asume lesión al parénquima renal contra un método de referencia (creatinina) que estima el daño funcional renal (LRA clínica) imperfectamente es problemático. Debido a la pérdida continua de masa muscular en el paciente críticamente enfermo y la dilución de la creatinina sérica en paciente con sobrecarga de líquidos la LRA puede no se detectada por criterios convencionales basados en creatinina. Evidencia reciente muestra que los pacientes con NGAL elevado en ausencia de criterios de LRA basados en creatinina tienen un riesgo incrementado de eventos adversos incluyendo la necesidad de terapia de sustitución renal y muerte [44, 45]. Si esto específicamente representa LRA subclínica o es simplemente una expresión de inflamación sistémica severa está aun por confirmarse.

Segundo: la carga de comorbilidades, especialmente enfermedad renal crónica, puede afectar los resultados ya que la ERC per se está asociada con niveles elevados de NGAL sérico y urinario [46, 47]. De hecho, McIlroy encontró que el

NGAL solo predice LRA en pacientes con función renal normal de base. La noción de que las comorbilidades son confusores importantes en los estudios está apoyado por el hecho de que el desempeño predictivo es generalmente mejor en niños.

Tercero, el tiempo de la medición del biomarcador al diagnóstico de LRA difiere substancialmente entre los estudios. Puede ser esperado que los valores predictivos incrementarían cuando el NGAL es medido cercano al momento del insulto. Esta relación no es observada en los estudios. Kashani encontró solo un desempeño limitado (área ROC 0.69) cuando el NGAL fue utilizado para predecir LRA severa en las primeras 12 horas en un estudio.

Finalmente, los estudios existentes están afectados por la habilidad limitada de los ensayos de NGAL para distinguir entre las formas moleculares liberadas por los diferentes tejidos. La inflamación sistémica desencadenada por condiciones como sepsis o procedimientos como bypass cardiopulmonares está fuertemente asociado con el desarrollo de LRA. Al mismo tiempo, los desencadenantes de dicha inflamación activarán a los neutrófilos circulantes para liberar el contenido de sus gránulos, incluyendo el NGAL. Además, la síntesis de NGAL aumente en células no hematopoyéticas en varios tejidos como los pulmones y el hígado como parte de la respuesta inflamatoria. El aumento resultante en el NGAL plasmático aumentará la carga filtrada y por lo tanto los niveles urinarios independientemente de cualquier daño renal. Esto es apoyado por estudios que demuestran niveles aumentados en plasma y orina posterior a cirugía cardíaca en pacientes con LRA postoperatoria. El hecho de que los niveles de NGAL están correlacionados con el tiempo de la cirugía cardiorrástica y que el NGAL homodimérico es la forma predominante en la orina de estos pacientes sugiere que los neutrófilos, más que las células tubulares, son la fuente principal. Conclusiones similares pueden ser obtenidas de la población general de la UTI donde la sepsis está asociada con niveles elevados de NGAL en plasma independientemente del grado de daño renal [37, 54, 53, 50].

Basado en estos hallazgos, NGAL puede ser un marcador mas específico de LRA en poblaciones de pacientes donde el “ruido” de la inflamación sistémica severa y daño multiorgánico es menos pronunciado. De hecho, esto se demostró en una cohorte de 635 pacientes en un departamento de emergencias donde sólo el 6% fue ingresado a la UTI [55]. Los autores encontraron que el NGAL urinario distinguió LRA sostenida (RIFLE R por al menos 3 días a pesar de la resucitación con líquidos) de no-LRA con o sin ERC estable concomitante con sensibilidad del 90% y especificidad de 99.5%.

La prevalencia y por lo tanto los posibles efectos confusores de la sepsis fue baja en este estudio, lo cual contribuyó a los valores predictivos excelentes.

Un estudio similar que investigó pacientes sépticos a la admisión del departamento de emergencias encontró que el NGAL plasmático tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 51% como predictor de LRA [56]

En condiciones normales, el NGAL filtrado es casi completamente reabsorbido en el túbulo proximal por medio de endocitosis mediada por el receptor de megalina-cubulina, resultando en mínimos niveles de NGAL urinario [21, 57]. La concentración total de NGAL urinario en LRA probablemente representa una mezcla de diferentes formas moleculares de NGAL con diferentes orígenes celulares

El NGAL monomérico aumenta ya sea debido a síntesis inducida en las células tubulares o como un efecto de la limitación en la reabsorción por la carga filtrada producida por tejido extrarrenal [21, 58]. Además, la infiltración de neutrófilos en los riñones ha sido observada en modelos animales y en biopsias de pacientes con LRA. El NGAL dimérico en orina puede emanar de los neutrófilos infiltrados, pero puede contribuir a la filtración glomerular del NGAL dimérico liberado de neutrófilos activados en la circulación (pacientes sépticos).

Las diferentes formas de NGAL (monomérico, dimérico, heterodimérico) expone diferentes epítopes y la configuración de anticuerpos tendrá un impacto en el desempeño clínico del ensayo [53]. Muchos estudios utilizan ensayos comerciales de NGAL como BioPorto (Gentofte, Dinamarca) y R&D Systems (Minneapolis, Minn., USA). Desafortunadamente, estos ensayos no son capaces de medir específicamente el NGAL secretado por células tubulares bajo estrés. Se ha propuesto un ensayo dímero-específico con el potencial de cuantificar el NGAL derivado de los neutrófilos. Además, los esfuerzos para amplificar la señal monomérica específica de las células tubulares no han sido exitosos.

Sin embargo, los pacientes de la UTI en riesgo de LRA sufren de una fuerte respuesta inflamatoria con estrés/lesiones en múltiples órganos, están expuestos a procedimientos invasivos repetidos, soluciones intravenosas y soporte vasopresor, transfusiones y múltiples modificadores biológicos. Por lo tanto, no es de sorprender que las señales de los biomarcadores tejido-específico se ahoguen en el mar de confusores. De hecho la “biomarkeremia” es frecuentemente vista en pacientes de la UTI y es un signo de la enfermedad global mas que del daño a un órgano específico [65-67]. Ahora el NGAL puede ser añadido a la lista existente de biomarcadores de lesión orgánica única que parece desempeñarse bien en poblaciones específicas pero que muestra una pérdida mayor de eficacia diagnóstica cuando es usado en el UTI, donde representan otra expresión biológica de la severidad de la enfermedad.

B) NGAL Y LA TTSR EN EL PACIENTE CRÍTICO

Pocos estudios han investigaron la habilidad de los biomarcadores “novedosos” para predecir la necesidad de TSR. Entre estos, uNGAL ha sido considerado una herramienta pronóstica prometedora para el inicio de TSR asociada a LRA.

Al enfocarse en pacientes de la UTI, se ha reportado que la predicción de desenlaces clínicos adversos (falla en la recuperación, TSR o el desenlace compuesto de TSR y mortalidad) por estos biomarcadores séricos y urinarios fueron de 0.51 a 0.92 (VPP 5-75% y VPN 86-99.5%) [26].

En particular el uNGAL medido en la admisión a la UTI predijo TRR asociado con LRA con AUC-ROC de 0.79 y 0.89 [27]. Endre y colaboradores señalaron que el desempeño diagnóstico de los biomarcadores renales depende en el tiempo del insulto y la función renal basal a la entrada de la UTI.

Un estudio reciente de Ralib y colaboradores indicó que la corrección de uNGAL para la creatinina urinaria, reflejando la capacidad de concentración, puede resultar en un mejor desempeño en predecir la necesidad de TSR que usar uNGAL reflejando la concentración absoluta [32]. Esto no se confirmó en este estudio, ya que el cNGAL no se desempeño mejor que uNGAL como predictor de TSR en ambos modelos predictivos. Un estudio de Singer y colaboradores demostró que el cNGAL obtuvo resultados similares a uNGAL sólo para la predicción de un desenlace compuesto como el deterioro en la severidad del RIFLE, inicio de diálisis o mortalidad.

Otros autores indican que referente al uNGAL, la creatinina urinaria puede incluso deteriorar la capacidad predictiva de este biomarcador ya que la excreción de creatinina resultó estar significativamente reducida al inicio de la LRA. Con respecto a estos hallazgos y basados en este estudio, parece ser sensible el uso de uNGAL debido a su simplicidad en la práctica clínica diaria.

La clasificación de APACHE II también resultó ser un marcador pronóstico de utilidad para el inicio de TSR en este estudio, en particular en combinación con

sCysC cuando se restringió a pacientes no presentaron LRA en la admisión a la UTI.

En ese caso su utilidad pronóstica fue mayor que uNGAL o cNGAL. Esta correlación no es completamente sorprendente considerando que APACHE II incorpora índices de deterioro renal. Sin embargo, parece un reto considerar el uso de APACHE II, que normalmente no es adecuado para predecir el riesgo individual de muerte [38], para identificar pacientes que es probable que necesiten TSR en los primeros 10 días de hospitalización en la UTI.

Esta información implica que el uNGAL, indicando daño estructural renal, combinado con índices de pérdida de función renal puede mejorar significativamente la habilidad para predecir la necesidad de TSR y superar cualquier otro marcador único. Las decisiones tempranas en lo adecuado de la TSR puede dar apoyo y refuerzo adicional a los médicos que se enfrentan a los pacientes críticamente enfermos y minimiza el desarrollo de consecuencias adversas. Una identificación temprana de los subgrupos de pacientes (con o sin LRA en la admisión de la UTI) puede facilitar la introducción dirigida de terapias novedosas y convencionales a pacientes con mas beneficio potencial. El valor potencial de la combinación de biomarcadores con factores clínicos adicionales o mediciones tradicionales de lesión renal ha sido menospreciado por muchos expertos. También se ha sugerido que el NGAL puede complementar a la sCr en el pronóstico de LRA ya que una porción significativa de pacientes puede presentar daño tubular agudo sin pérdida de la función renal (y viceversa) [29, 42]. Se necesita más investigación para clarificar las capacidades de los marcadores renales en combinación con factores clínicos convencionales como pronóstico de la TSR o herramientas para monitorear.

Todos estos hechos se pueden relacionar con prevenir la generalización de estos resultados en los pacientes críticamente enfermos que no están hospitalizados en Unidades de Terapia intensiva multidisciplinaria y que no están mecánicamente ventilados.

uNGAL aumenta en sepsis, cáncer y obesidad [44, 45] mientras que la masa muscular y tejido adiposo pueden ser factores confusores para el desempeño de sCysC y sCr.

A pesar de todo, la utilidad predictiva de los marcadores de lesión renal tomados sólo una ocasión resultó ser sorprendentemente alta. Esto es de particular relevancia clínica, debido a que los pacientes críticamente enfermos, la disfunción renal puede ser atribuida a múltiples insultos que ocurren en diferentes momentos, siendo la etiología y momento de inicio generalmente no claros.

C) NGAL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN LA UTI

Sepsis es una respuesta sistémica y deletérea del hospedero hacia la infección. En sepsis severa y choque séptico hay interacciones significativas entre inflamación, coagulación y disfunción orgánica. Lo cual es una de las principales causas de alta morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos en la terapia intensiva.

Se ha demostrado que el NGAL es también un marcador de infección bacteriana e inflamación sistémica [5]. Shapito y colaboradores ha ilustrado que un panel de biomarcadores como NGAL, IL-1ra y proteína C fueron predictivos para sepsis severa y choque séptico en un estudio multicéntrico observacional de 971 pacientes con sospecha de sepsis que se presenta en el departamento de emergencias [6].

Wang Biao y colaboradores realizaron un estudio donde su propósito fue examinar la asociación del pNGAL con el síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y mortalidad en sepsis severa y choque séptico temprano. Enrolaron prospectivamente 78 hombres y 45 mujeres con sepsis severa y choque séptico quienes fueron admitidos a una UTI médica. Los pacientes fueron seguidos a un año o hasta la muerte. Todos los pacientes enrolados cumplían con los criterios de sepsis.

Se excluyeron los pacientes con IAM, edema pulmonar, choque hemorrágico, trauma, epilepsia, embarazo, pacientes en cuidados paliativos o que requirieran cirugía inmediata. El cuidado general de sepsis fue acorde a las guías de la campaña para sobrevivir a la sepsis. Los objetivos fueron los eventos de MODS y mortalidad.

Durante el seguimiento de 12 meses la mortalidad fue de 32%, hubo 8% de los pacientes con MODS en el día 1 y 30% en el día 7. 25% alcanzaron el desenlace combinado de mortalidad y MODS. La mediana del nivel plasmático de NGAL fue 198 mcg/l (rango intercuartil, 159 a 275 mg/l). Niveles elevados de NGAL fue significativamente asociado con la puntuación APACHE II, escala de SOFA, balance hídrico, aclaramiento del lactato, ScvO₂, PCR, PaO₂/FiO₂, PVC, ventilación mecánica, TP, dímero D, sCr y eTFG.

Se observó una asociación significativa entre altos niveles de NGAL (percentila 75) y mortalidad ($p=0.0248$) así como MODS ($p=0.0368$). Los valores de AUC mostraron que el NGAL y PCR pueden ser utilizados para predecir mortalidad ($p=0.014$ y $p=0.036$ respectivamente). El AUC para PCR fue 0.6224 y para NGAL 0.6385. Mayores niveles de NGAL en la percentila 75 (>275 mg/l) estuvo asociado

con un aumento del riesgo de muerte a 12 meses de 2.13 veces y 1.9 veces de MODS a 21 días. Una gran proporción de la mortalidad y MODS ocurrió en los primeros 30 días.

Los pacientes con NGAL elevado tuvieron un aumento en la creatinina sérica y disminución de la TFG a la admisión. En pacientes con NGAL elevado, la creatinina no aumentó significativamente durante la admisión en comparación con pacientes con bajo NGAL. Para reducir la influencia de LRA potencial, se realizó un análisis de regresión de Cox para PCR y eTFG, lactato, ScvO₂, APACHE II, dímero D. Altos niveles de NGAL se mantuvieron como un predictor independiente de mortalidad y MODS después de este ajuste. Además, se evaluó el impacto del incremento en la creatinina durante la admisión con respecto a los desenlaces. En modelos univariados, un aumento en la creatinina durante la admisión fue asociado con mortalidad por todas las causas ($p=0.04$) pero no MODS ($p=0.15$). Cuando se incluyó el análisis de regresión multivariado de Cox, el aumento en la creatinina durante la admisión no presido mortalidad por todas las causas o MODS.

Mientras más elevada esté la PCR y el dímero D, más elevado se encontró el NGAL. Este estudio demostró por primera vez que un alto nivel de NGAL es un predictor independiente de mortalidad y MODS en pacientes con sepsis severa o choque séptico, incluso después de ajustarse para la función renal y otros factores de riesgo convencionales.

Se confirmaron los hallazgos previos de la asociación entre NGAL y choque séptico [13]. Con el punto de corte de 272 mcg/l, los niveles de pNGAL ofrecieron un valor predictivo bueno para MODS y mortalidad en esos pacientes.

La elevación en las concentraciones del pNGAL en sepsis puede ser atribuida al desencadenamiento de diferentes mecanismos inflamatorios que activan local o distalmente a los neutrófilos, macrófagos y otras células inmunes presentando la respuesta inflamatoria [18]. Un mecanismo mayor de novo del aumento en NGAL involucra patrones inflamatorios, incluyendo señalización a través de TLR4 activado por LPS [19]. La apoptosis de las células inmunes es un factor mayor detrás del aumento en la mortalidad visto en pacientes sépticos [20].

NGAL no solo ejerce actividad antiséptica a través del secuestro de sideróforos bacterianos [21], también actúa como un agente antiinflamatorio al regular hipoferremia de la inflamación, lo cual rescata la apoptosis de la célula inmune del hospedero.

El valor pronóstico del NGAL está bien establecido en LRA [22], pero no ha sido investigado en sepsis severa y choque séptico con MODS hasta ahora. En este estudio, la elevación del NGAL permaneció como un predictor independiente de mortalidad y MODS. Los resultados están en línea con los artículos publicados que en la cohorte mas grande, pNGAL fue identificado como un factor predictor independiente de mortalidad a 28 días en el modelo multivariado de Cox en críticamente enfermos [23]. El aumento en las concentraciones de NGAL ha sido encontrado en la sangre de pacientes con infecciones bacterianas agudas durante endotoxemia humana experimental [24]. Por lo tanto pNGAL no solo identifica LRA, sino también refleja la severidad de la inflamación sistémica.

Martensson y colaboradores encontraron que la elevación del pNGAL, procalcitonina y PCR están asociados con sepsis, independientemente del nivel de función renal. Además el NGAL, resultó con mejor desempeño que la procalcitonina y PCR como marcador para distinguir infección bacteriana de

causas no infecciosas de SIRS por análisis de > 1300 muestras plasmáticas [25]. En este estudio la relación entre el aumento del NGAL es evidente en el que una elevación del NGAL está fuertemente asociada con aumento en la creatinina, reducción de eTFG y mas frecuente hipoperfusión y por lo tanto LRA. No hay asociación entre altos niveles de NGAL y aumento en la creatinina durante la admisión. Por lo tanto el pNGAL y creatinina no correlacionan al día posterior a la admisión. Esto fue encontrado por Wheeler y colaboradores en un estudio de 143 pacientes pediátricos de la UTI [13]. El NGAL puede ser útil para distinguir pacientes con insuficiencia renal crónica estable de pacientes con lesión renal aguda sobre crónica.

PCR puede ser usada como una herramienta diagnóstica y predecir mortalidad para sepsis [27, 28]. Shilon y colaboradores demostraron una asociación entre los niveles de dímero-D y la severidad de la enfermedad en pacientes hospitalizados con NAC [29]. En este estudio, los pacientes con PCR y dímero D elevados tenían mayor mortalidad. En este estudio mientras la PCR y dímero D estuvieran mas elevados, se encontraron mayores niveles de NGAL. Los pacientes con niveles elevados de NGAL tenían significativamente mayor mortalidad y MODS a pesar de los resultados de la PCR y dímero D.

Con el punto de corte de 275 mcg/l, este estudio demostró que los pacientes con niveles plasmáticos de NGAL elevados predijeron un aumento de 2.13 veces en mortalidad dentro de 12 meses y 1.9 veces en MODS en 21 días después de la admisión a la UTI. La curva ROC confirma que el NGAL fue superior a la PCR y dímero D en predecir el desarrollo de MODS y mortalidad.

Por otra parte, desde el surgimiento del NGAL como un biomarcador potencial de LRA temprana hace mas de una década, numerosos estudios han investigado su

papel en varias situaciones clínicas. Sin embargo, la idea de NGAL como una troponina para los riñones ha caído a medida que el entendimiento de la naturaleza compleja de la molécula ha emergido.

Los niveles de NGAL aumentan de forma impredecible durante la evolución de la LRA pero también durante otras condiciones de inflamación crónicas y agudas frecuentemente encontradas en la UTI, como sepsis, cirugía cardiorácica, ERC y durante IVUs y exacerbaciones de EPOC. Por lo tanto, agregar al NGAL a la evaluación clínica del paciente críticamente enfermo con, o en riesgo de LRA, tiene que esperar hasta que los ensayos que midan NGAL específico renal estén disponibles. Simultáneamente, la habilidad del NGAL dimérico derivado de los neutrófilos para detectar sepsis severa, el desencadenante más común de LRA en la UTI, necesita ser explorada.

Hasta que esos estudios estén completos, la medición de NGAL, promisorio inicialmente, debe estar confinada a protocolos de investigación y a la evaluación de pacientes seleccionados en el departamento de emergencias.

X. CONCLUSIÓN

Los niveles de NGAL aumentan de forma impredecible durante la evolución de la LRA pero también durante otras condiciones de inflamación crónicas y agudas frecuentemente encontradas en la UTI, como sepsis, cirugía cardiotorácica, ERC y durante IVUs y exacerbaciones de EPOC. Por lo tanto, agregar al NGAL a la evaluación clínica del paciente críticamente enfermo con, o en riesgo de LRA, tiene que esperar hasta que los ensayos que midan NGAL específico renal estén disponibles. Simultáneamente, la habilidad del NGAL dimérico derivado de los neutrófilos para detectar sepsis severa, el desencadenante mas común de LRA en la UTI, necesita ser explorada.

Hasta que esos estudios estén completos, la medición de NGAL, promisoría inicialmente, debe estar confinada a protocolos de investigación y a la evaluación de pacientes seleccionados en el departamento de emergencias.

XI. REFERENCIAS

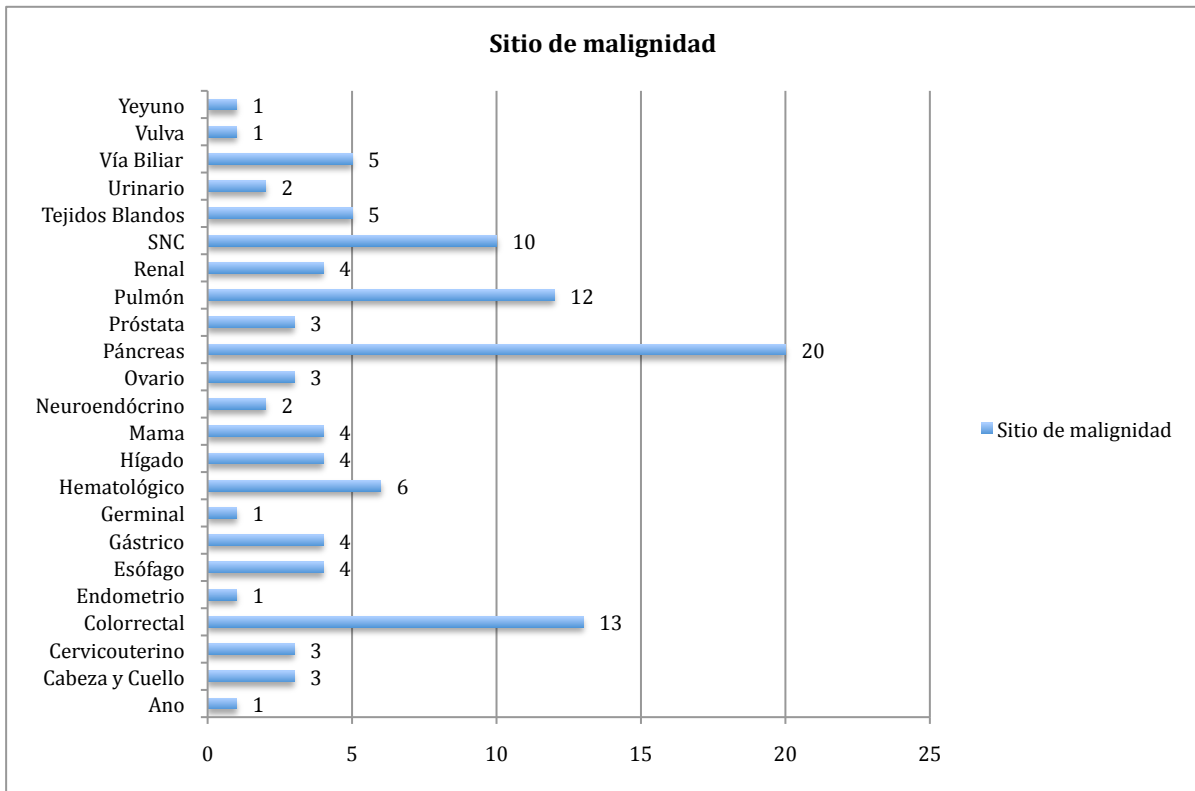
1. Virzı et al. Genomics and Biological Activity of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Several Clinical Settings. *Blood Purif* 2013;35:139–143
2. Zoltán H. Endre. “Recovery from Acute Kidney Injury: The Role of Biomarkers”. *Nephron Clin Pract* 2014;127:101–105
3. Johan Mårtensson, Rinaldo Bellomo. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2014;37:304–310
4. Hjortrup et al. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care* 2013, 17:211
5. C. Pipili et al. Prediction of the renal replacement therapy requirement in mechanically ventilated critically ill patients by combining biomarkers for glomerular filtration and tubular damage. *Journal of Critical Care* 29 (2014) 692.e7–692.e13
6. Hjortrup, P. B. Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 59 (2015) 25–34.
7. Wang Biao et al. Increased NGAL Is Associated With Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*, Publish Ahead of Print. 2015.

8. Matsa et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care* 2014, 18:R137

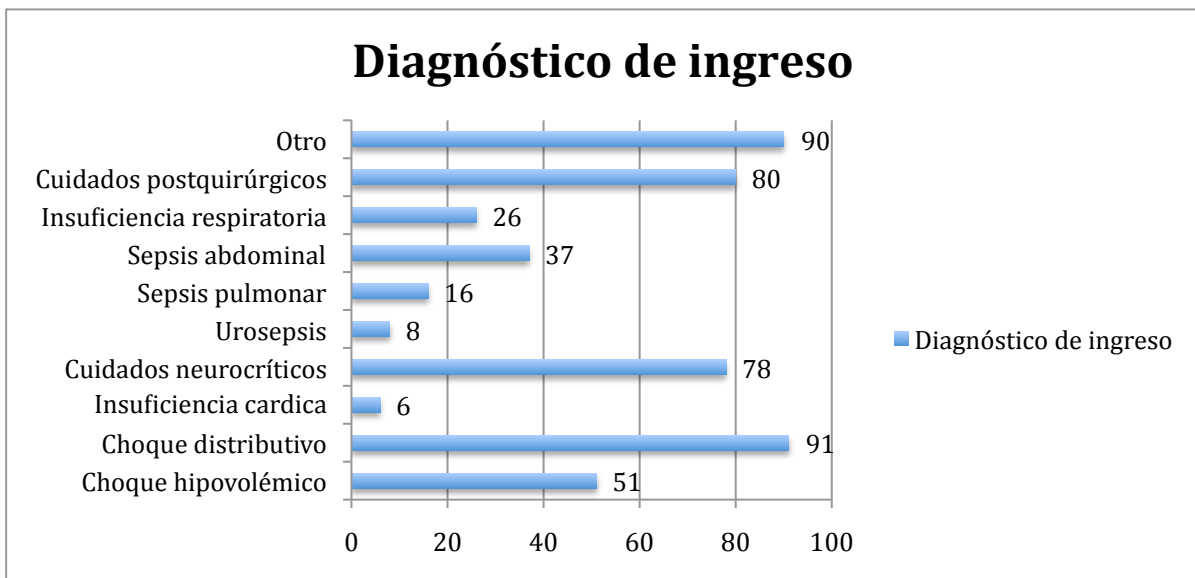
9. The FINNAKI Study Group. The Urine Protein NGAL Predicts Renal Replacement Therapy, but Not Acute Kidney Injury or 90-Day Mortality in Critically Ill Adult Patients. *ANESTHESiA & ANAlGESiA*. July 2014 Volume 119 Number 1.

XII. ANEXOS

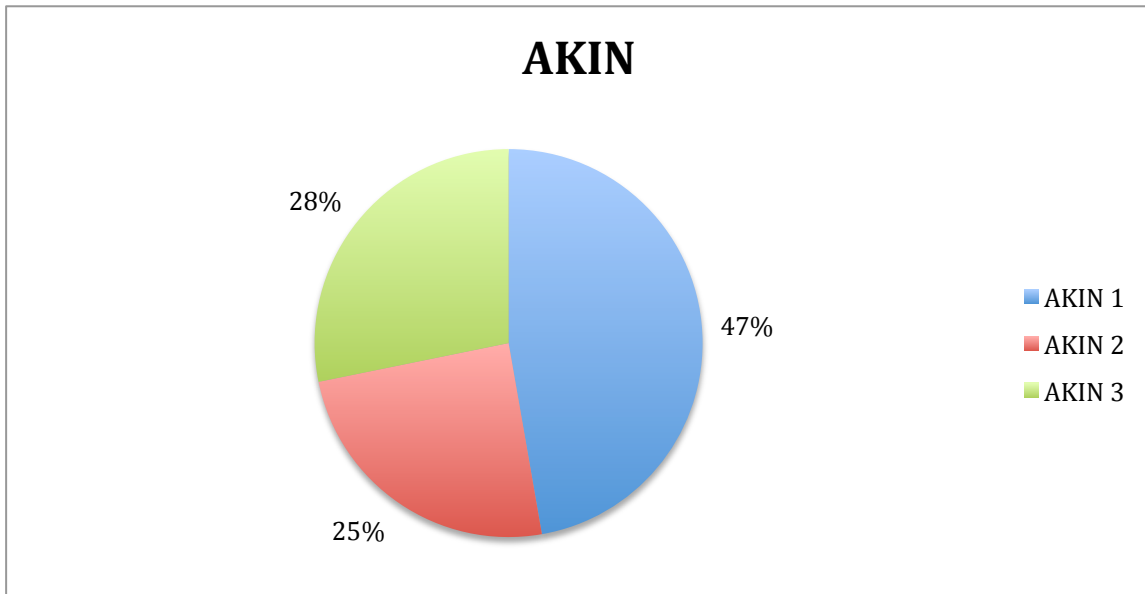
Anexo 1:



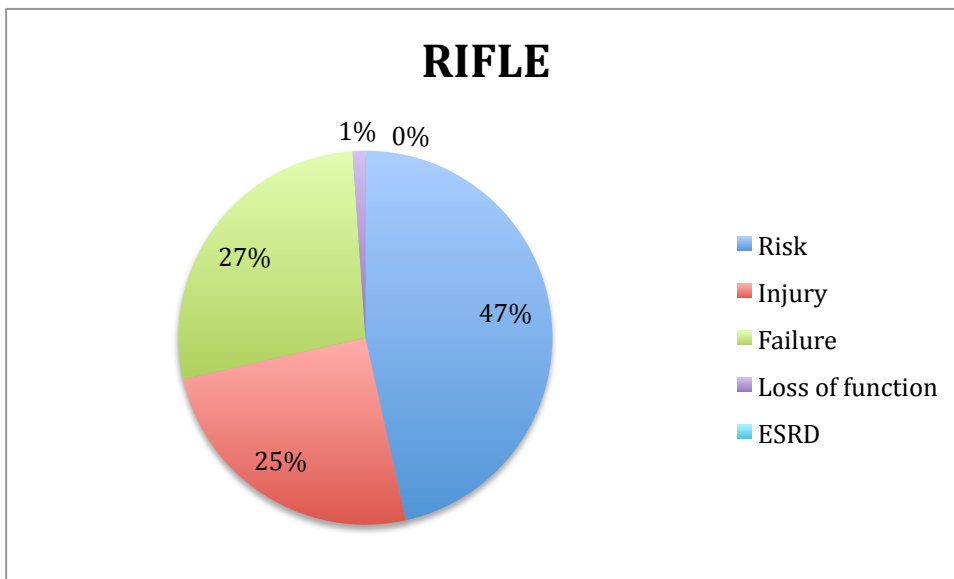
Anexo 2:



Anexo 3



Anexo 4



Anexo 5

