



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL ANGELES LOMAS
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

TESIS DE POSGRADO

**DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN EL
PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dr. Daniel Cristopher Paz Cordero

**ASESORES DE TESIS: Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu
Dr. Erick Rolando Vidal Andrade**

PROFESOR DEL CURSO:

Dr. Alfredo Felipe Sierra Unzueta

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Octubre 2020



Daniel Cristopher Paz Cordero



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



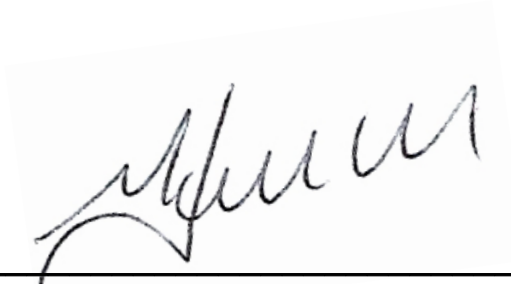
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

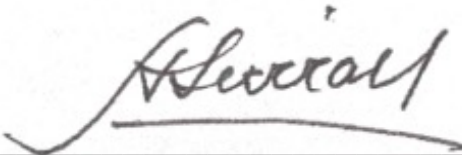
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIONES



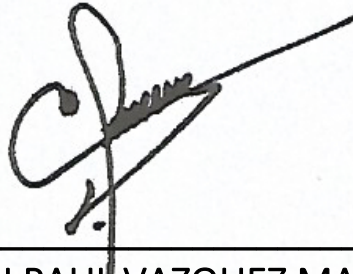
DR. MANUEL GARCÍA VELASCO

Jefe de la División de Enseñanza Hospital Ángeles Lomas,
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



DR. ALFREDO FELIPE SIERRA UNZUETA

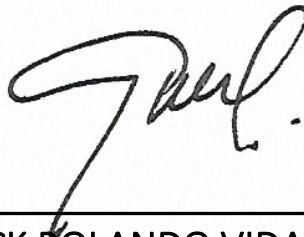
Jefe de servicio de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital Ángeles Lomas,
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Hospital Ángeles Lomas
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



DR. JEAN PAUL VAZQUEZ MATHIEU

Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital Ángeles Lomas


División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.
Asesor de Tesis.



DR. ERICK ROLANDO VIDAL ANDRADE

Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital Ángeles Lomas

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.
Asesor de Tesis.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Paz', is centered on the page. The signature is written in a cursive style with a large initial 'D' and a long, sweeping tail.

DR. DANIEL CRISTOPHER PAZ CORDERO
Médico Residente de Medicina Critica
Unidad de Terapia Intensiva
Hospital Ángeles Lomas.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Todo lo que tengo en la vida lo debo a dos seres que siempre me apoyaron y han apoyado. Siempre confiaron en mí y siguieron cada uno de mis pasos. Una de ellos se encuentra en otro plano, no terrenal, mi Madre, la que siempre celebró mi vocación medica. Aunque ya no pudo presenciar mis logros, todos y cada uno de ellos serán para ella. El otro ser sigue conmigo, siempre pendiente, mi Padre. Posterior a un evento trágico, renació para seguirme guiando y enseñando mas cosas aún. Doy gracias a dios por tenerlo conmigo y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi vida.

Ahora en mi vida adulta dedico todos mis logros a mis dos hijos, Daniel y Santiago. Son mi motor, todo lo que hago es por ellos y para ellos, para brindarles todo lo que necesiten a lo largo de su vida. A mi compañera y amiga Aline Ruiz que me ha apoyado y alentado en los momentos difíciles y me ha permitido vivir una vida plena a su lado. Al resto de familia y amigos que han confiado en mi les agradezco infinitamente su apoyo, confianza, cariño y comprensión. Soy muy afortunado por tenerlos en mi vida, tanto en los momentos buenos y malos, ayudando a forjar mi carácter. Este logro también es para ustedes.

Agradezco a mis maestros; el Doctor Alfredo Sierra por haberme brindado su confianza y apoyo a lo largo de estos años. Mi logro también es de usted. Y a mis maestros y amigos los Doctores Jean Paul Vázquez y Erick Vidal por su amistad, consejos y el haberme guiado durante toda esta empresa.

A todos y cada uno de ustedes les dedico mis logros y me encontrare infinitamente agradecido por siempre.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Contenido

TABLA DE ABREVIATURAS	9
MARCO TEÓRICO	10
<i>Tabla 1. Clasificación de AKIN de la lesión renal aguda.</i>	<i>12</i>
<i>Tabla 2. Índices diagnósticos de Lesión Renal Aguda.</i>	<i>15</i>
<i>Figura 1. Detección de los niveles de biomarcadores de lesión renal.</i>	<i>20</i>
<i>Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de LRA.</i>	<i>32</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
JUSTIFICACIÓN.....	34
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	37
HIPÓTESIS	38
OBJETIVOS	39
MATERIAL Y MÉTODOS	40
DISEÑO DEL ESTUDIO	40
METODOLOGÍA	40
ASPECTOS ÉTICOS	42
POBLACIÓN Y MUESTRA	43
ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	44
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	45
<i>Variable dependiente:</i>	<i>45</i>
<i>Variables independientes:</i>	<i>45</i>
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	46
RECURSOS HUMANOS	47
RECURSOS FÍSICOS	47
RECURSOS FINANCIEROS	47
CONFLICTO DE INTERESES	47
RESULTADOS.....	48
TABLAS	51
<i>Tabla 3: Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 4: Escalas y biomarcadores a la admisión y a las 24 horas del estudio.</i>	<i>52</i>
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES	53
<i>Tabla 5. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL sérico, tasa de filtración de Cistatina C sérica, creatinina sérica y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* a la admisión.</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 6. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL sérico, tasa de filtración de Cistatina C sérica, creatinina sérica y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* a las 24 horas.....</i>	<i>53</i>
FIGURAS	54
<i>Figura 3. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérico en relación al diagnóstico de LRA a la admisión.</i>	<i>54</i>
<i>Figura 4. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Creatinina sérica en relación al diagnóstico de LRA a la admisión.</i>	<i>55</i>

<i>Figura 5. Sensibilidad y especificidad de cilindros en orina; área bajo la curva ROC para el diagnóstico de LRA en la admisión.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 6. Sensibilidad y especificidad de la Tasa de filtración de Cistatina C; área bajo la curva ROC para el diagnóstico de LRA en la admisión.</i>	<i>57</i>
<i>Figura 7. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérico, en relación al diagnóstico de LRA a las 24 horas.</i>	<i>58</i>
<i>Figura 8. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Creatinina sérica en relación al diagnóstico de LRA a las 24 horas.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 9. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para cilindros en orina en relación al diagnóstico de LRA a las 24 horas.</i>	<i>60</i>
<i>Figura 10. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para la Tasa de filtración de Cistatina C; en relación al diagnóstico de LRA a las 24 horas.</i>	<i>61</i>
DISCUSIÓN.....	62
CONCLUSIONES.....	66
REFERENCIAS	67
ANEXOS	71

TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
AKIN	<i>The Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	Área bajo la curva
AUROC	Área bajo la curva ROC
CI	Intervalo de confianza
CysC	Cistatina C
DE	Desviación estándar
EGO	Examen general de orina
KIM-1	Molécula de lesión renal
LRA	Lesión renal aguda
N-GAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
OR	Razón de momios
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
Q-SOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RIC	Rango intercuartil
RIFLE	<i>Risk of injury, injury, failure, loss of function, and end-stage renal failure</i>
ROC	Característica Operativa del Receptor
sCr	Creatinina sérica
sCysC	Cistatina C sérica
sN-GAL	N-GAL sérico
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TFG	Tasa de filtración glomerular
uCysC	Cistatina C urinaria
uN-GAL	N-GAL urinario
TRRC	Terapia de restitución renal continua
CCL14	Ligando de quimiocina unirinaria C-C 14 (CCL14)

MARCO TEÓRICO

DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN EL PACIENTE EN ESTADO CRITICO.

La atención del paciente en estado crítico es una especialidad multidisciplinaria e interprofesional dedicada al tratamiento integral de pacientes que tienen, o corren el riesgo de desarrollar, disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal.¹ Una enfermedad o lesión crítica es aquella que deteriora de manera aguda uno o más sistemas de órganos vitales, de modo que existe una alta probabilidad de deterioro inminente o potencialmente mortal en la condición del paciente.² Los candidatos para la admisión a la UCI son pacientes que no reciben tratamiento en otras salas, aquellos en riesgo de complicaciones que requerirían intervención inmediata u ocasionalmente, aquellos con enfermedad en etapa terminal que requieren el control de síntomas y apoyo orgánico específico.³

Una unidad de cuidados intensivos (UCI) es el área de un hospital conformada por personal especializado, equipada, separada y autónoma dedicada a la gestión y supervisión de pacientes con afecciones potencialmente mortales. Así mismo proporciona experiencia especial y las instalaciones para el apoyo de funciones vitales, utilizando las habilidades del personal médico, de enfermería y de otro tipo de personal capacitado con experiencia en el manejo de estos pacientes.⁴ El objetivo principal del cuidado del paciente crítico es evitar un mayor deterioro fisiológico mientras se trata y resuelve la enfermedad subyacente.¹

La lesión renal aguda (LRA) se define como la disminución de la función renal en un periodo de horas a días, es una complicación muy común de los pacientes hospitalizados. Su incidencia en los recientes años está reportada como muy alta (11%) en pacientes críticos en los EE. UU, la cuál al no ser diagnosticada en una forma temprana, puede retrasar el inicio en la terapéutica adecuada y tener un desenlace desfavorable, como la necesidad de terapia de reemplazo renal. Lo que generaría costos elevados al sistema de salud.⁵

La evidencia reciente sugiere que dos tercios de los pacientes con LRA resuelven su disfunción renal en 3 a 7 días, mientras que los que persisten han reducido drásticamente la supervivencia durante el año siguiente. La persistencia de LRA es de gran importancia ya que aumenta el riesgo de un individuo de desarrollar lesión renal crónica (LRC). Este vínculo entre LRA y LRC se ha establecido durante la última década y se han propuesto recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes con LRA a fin de influir potencialmente en esta transición. De ello se deduce que la identificación temprana de individuos con riesgo de LRA persistente permitiría la entrega adecuada de estas intervenciones propuestas, pero también puede identificar a individuos donde podrían dirigirse nuevas terapias para atenuar la LRA.⁶

Dos grupos de nefrólogos han definido las diferentes severidades de la LRA. De acuerdo con la clasificación de RIFLE (por sus siglas en inglés, *Risk of injury, Injury, Failure, Loss of function, and End stage renal failure*) el aumento de la creatinina sérica (sCr) a los 7 días se correlaciona con la severidad de la LRA. El grado más bajo de severidad de LRA se define como Riesgo (*Risk*): un aumento de la sCr de 1.5 veces el nivel normal con una producción urinaria de 0.5ml/kg por 6 horas; Lesión (*Injury*): un aumento de la sCr de 2 veces por encima del valor normal con una producción urinaria de 0.5 ml/kg por 12 horas; Falla renal (*Failure*): un aumento de 3 veces por encima del valor normal de sCr con una producción urinaria de 0.5ml/kg por 12 horas o anuria por 12 horas; Pérdida de la función renal (*Loss*): completa pérdida de la función renal por 4 semanas; Enfermedad terminal renal (*End Stage*): la necesidad de diálisis por 3 meses.⁷ A su vez, la clasificación de AKIN, (por sus siglas en inglés *The Acute Kidney Injury Network*), solo utiliza cambios en la sCr mas no en la tasa de filtración glomerular (TFG); no se requiere una creatinina basal pero sí dos valores de sCr obtenidos en un periodo de 48 horas; la LRA se define como una disminución súbita (dentro de estas 48 horas) de la función renal, definido como un aumento en la sCr absoluta de al menos 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) o un aumento en la sCr $\geq 50\%$ (1.5 veces el valor basal), o una disminución del gasto urinario (oliguria < 0.5 mL/kg/h por más de 6 horas).⁸ Se observa la clasificación en la Tabla1.

Tabla1. Clasificación de AKIN de la lesión renal aguda.

Etapa	Elevación de creatinina sérica*	Disminución del gasto urinario*
1 (Riesgo)	≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) o ≥ 1.5 veces el valor basal	<0.5 ml/kg/h por ≤ 6 horas
2 (Lesión)	>2-3 veces el valor basal	<0.5 ml/kg/h por 6-12 horas
3 (Falla)	>3 veces el valor basal o ≥ 4 mg/dL y elevación aguda ≥ 0.5 mg/dL o terapia renal sustitutiva	<0.5 ml/kg/h por 12-24 horas o Anuria por 12 horas

*Basta con un criterio (sCr o gasto urinario) para calificar en un estadio.

Elaborado a partir de: Lopes JA & Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clinical Kidney Journal. 2013 Feb;6(1):8–14.

La epidemiología de LRA alrededor del mundo sigue sin ser definida por la cantidad de criterios diferentes y la cantidad de escenarios clínicos y geográficos en la que se puede presentar. En los países desarrollados en donde la población predominante es de edad avanzada la incidencia de LRA aumenta, y en países en vías de desarrollo es menor. Las comorbilidades y los factores de riesgo asociados a la edad pueden ser resumidos de la siguiente manera: cambios funcionales y estructurales en los riñones, comorbilidades múltiples como (Insuficiencia renal crónica, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, niveles de lípidos anormales, deficiencia de vitamina D, sepsis o malnutrición), toxicidad relacionada con medicamentos (AINEs, diuréticos, IECAs, bloqueadores de AT-2, agentes de radiocontraste, antibióticos nefrotóxicos), estrés oxidativo (aumento de radicales libres de oxígeno y productos de glicaciones avanzadas), hipovolemia e hipotensión arterial, cirugía (tipo de cirugía, duración, uso de bypass cardiaco o circulación extracorpórea etc.). Por otro lado, los factores de riesgo asociados a la función renal se pueden definir de la siguiente forma: pacientes que tengan IRC más allá del estadio 3 tienen mayor riesgo de sufrir de LRA en su hospitalización, y los pacientes que tienen proteinuria

leve (+) tienen un riesgo de presentar LRA de 2.5 veces más que la población, aunque si la proteinuria es grave (++/+++) el riesgo de presentar LRA crece hasta un 4.4 veces que la población normal.⁹

A pesar de la escasez de datos significativos en los países en vías de desarrollo, la prevalencia de la LRA en estos países se estima que es mayor que los países desarrollados. Se ha sugerido que la tasa mundial de LRA es de 13.3 millones de casos por año, 11.3 millones de estos se encuentran en países con ingreso bajo y medio-bajo, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, además de que son responsables de 1.4 millones de muertes por esta causa al año. Más aún, problemas asociados a LRA corresponden al 3% de las admisiones hospitalarias en pacientes con condiciones de bajos recursos. Los pacientes en países en vías de desarrollo que presentan LRA son más jóvenes que en los países desarrollados, esto resultado de infecciones, falta de volumen circulante secundario a diarreas severas, problemas relacionados con el embarazo o problemas relacionados con su alimentación. En estas regiones, en algunas series se cataloga hasta más del 15% de los pacientes con LRA como niños.¹⁰

En un estudio reciente, Buttner et. al. para la identificación de los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA, se condujo una regresión logística binaria. En un análisis univariado, se encontró que la edad mayor a los 65 años, comorbilidades diversas como hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedades autoinmunes o insuficiencia renal crónica son factores de riesgo significativos. Acerca de la terapia de antibióticos, medicamentos nefrotóxicos y la presencia de infección fueron factores de riesgo. En un análisis multivariado, los factores de riesgo independientes fueron IRC (OR: 12.472 [CI95%]: 5.944-26.172; $p < 0.0001$) el uso de antibióticos (OR: 5.902 [CI95%]: 1.214-28.706; $p < 0.28$) y el uso de medicamentos nefrotóxicos (OR: 2.161 [CI95%]: 1.206-3.871; $p < 0.01$). La intervención quirúrgica o la administración de medios de contraste no se asoció

a LRA. Es interesante que la Enfermedad Cerebrovascular se consideró como un factor de riesgo para el desarrollo de LRA (OR: 2.427 [CI95%]: 1.238-4.757; $p < 0.01$).¹¹

Las guías internacionales recomiendan el evaluar los riesgos para la presentación de LRA con el propósito de dar manejo a los factores modificables y prevenir la lesión renal o su severidad y progresión. Actualmente, sólo existen terapias que limitan la LRA, así que el énfasis en la prevención y manejo de sus complicaciones de forma temprana es muy importante. Esto depende de la capacidad predictiva de qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar LRA para poder monitorearlos y prevenir la lesión renal. De acuerdo con la literatura, Kane-Gill et. al. identificaron que la mayor cantidad de las variables descritas sirven como factores predictores de LRA, sin embargo, conforme avanza la edad de los pacientes disminuye el área bajo la curva, lo que significa que a mayor edad menor posibilidades tenemos de predecir el desarrollo de LRA de acuerdo con sus factores de riesgo. Existe un 20% más de probabilidades de presentar LRA en pacientes mayores de 75 años que en los más jóvenes, incluso este incremento se ve independientemente que las mediciones de sCr basal en ambos grupos de edad es similar.¹²

Existen diferentes índices urinarios que nos pueden ayudar en la distinción entre LRA prerrenal y renal (mas comúnmente, necrosis tubular aguda [NTA]), mostrado en la Tabla 2. Cuando el sodio urinario sea inferior a 20 mmol/l, la osmolaridad urinaria mayor de 500 mOsm/l, la excreción fraccional de sodio (FENa) menor del 1% y el cociente urinario/plasmático de la urea superior a 10 nos indica un origen prerrenal de la LRA. El FENa es el índice con mayor sensibilidad y especificidad, en general se considera que valores inferiores a 1 sugieren un origen prerrenal y los superiores a 2 se verían en la NTA. Existen excepciones, como el uso de diuréticos, la insuficiencia renal crónica, la bicarbonaturia, la glucosuria y en la enfermedad de Addison pueden aparecer valores de FENa superiores a 2 en situaciones de LRA prerrenal. Y, por el contrario, en las NTA secundarias a mioglobina, hemoglobina y contrastes yodados, el FENa en muchas ocasiones es inferior a 1. Por ello

algunos autores promueven que la excreción fraccional de urea <35% es un índice más fidedigno de FRA prerrenal.¹³

Tabla 2. Índices diagnósticos de Lesión Renal Aguda.

Test	Funcional = Prerrenal	Establecida = Parenquimatosa (NTA)
FENa (%)	< 1%	> 1%
Sodio en Orina	< 12 (mEq/l)	> 20 (mEq/l)
Relación Na/K en orina	K>Na	Na>K
CrU/CrS	> 40	< 20
UreaU/UreaS	> 8	< 3
Densidad urinaria	> 1018	< 1012
Osmoralidad urinaria	> 450-500 mOsm/kg	< 350 mOsm/kg
Sedimento	Sedimento	Sedimento

$$EFNa = \frac{Na \text{ urinario} \times Cr \text{ plasmática}}{Na \text{ plasmático} \times Cr \text{ orina}} \times 100$$

Elaborado a partir de: National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2012;39(suppl 1):S1-S266

En el estudio de Larsson et. al. en su discusión establece la diferencia de la perfusión renal en un estudio experimental en casos con sepsis y sin sepsis, y como afecta eso la distribución de volumen y por lo tanto el manejo. La redistribución del flujo de sangre en los pacientes con choque séptico disminuye el aporte/demanda de oxígeno por parte de los riñones, esto se comprueba con el aumento de la extracción renal de oxígeno. Así, estos resultados comprueban, a diferencia de los estudios experimentales antes conducidos en mamíferos de mayor tamaño que en estado séptico la vasodilatación renal y el incremento en la perfusión renal corresponden a LRA.¹⁴

La fisiopatología de la LRA, relacionado a la sepsis y a la importancia del diagnóstico temprano de la LRA sigue siendo evaluada. Los artículos más prometedores proponen el uso de N-GAL (por sus siglas en inglés: *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) y la Cistatina C. El N-GAL es un biomarcador fidedigno como diagnóstico y pronóstico de la LRA, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia.¹⁵

Actualmente las herramientas estándares para la detección de LRA son el monitoreo de la concentración sérica de creatinina y la producción urinaria, ambos utilizados como marcadores de la función renal. Además, los nuevos biomarcadores pueden asistir en la evaluación de la intensidad de la lesión renal, diagnóstico diferencial y el impacto en las intervenciones de la recuperación de una lesión renal.¹⁶

Aunque es muy difícil que exista un marcador para LRA ideal, existen varias características a considerar en un biomarcador:

- Rápido, barato y no invasivo o mínimamente invasivo (sérico o en orina)
- Sensible a establecer un diagnóstico temprano y específico para dar la posibilidad de monitoreo del diagnóstico

- Específico a sus valores de corte, con un incremento proporcional de acuerdo con el grado del daño y con un gradiente suficiente para permitir estatificar a los pacientes
- Capacidad de predecir desenlace clínico (necesidad de terapia de sustitución renal o muerte) y la respuesta a la terapia

Existen muchos biomarcadores para la LRA, sin embargo, no hay un consenso acerca de cuándo deben de utilizarse, se pueden agrupar de acuerdo a varios criterios, entre ellos: los marcadores de la lesión tubular proximal que se da por el aumento de la excreción de proteínas específicas de este segmento (N-acetil- β -D-glucosaminidasa) disfunción tubular proximal detectada por la disminución de la reabsorción de proteínas que deberían ser filtradas (Cistatina C), presencia de genes y proteínas en respuesta al daño celular (N-GAL) o la excreción urinaria de mRNA inducido por la lesión celular (MCP-1).¹⁷

Cuando se comparan LRA por un origen no séptico con LRA por sepsis, LRA se distingue por una patofisiología específica, por eso existen diferencias importantes en las características de los pacientes, respuesta las intervenciones y desenlaces clínicos. Esto también es válido para el patrón de excreción de ciertos marcadores como IL-18 que es mayor en LRA por sepsis que sin infección. Además, un aumento de IL-18 predice un deterioro de la función renal 24 a 48 horas antes que se presenten los síntomas clínicos de LRA.¹⁸

N-GAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

N-GAL, también conocida como siderocalina, lipocalina 2 o oncogén 24p, es una glicoproteína de 25-kDaltons de la familia de las lipocalinas, sintetizada en la médula ósea durante la maduración de los granulocitos y liberado por neutrófilos y células epiteliales que incluyen a las células renales del túbulo proximal. El N-GAL humano existe en tres formas: como monómero de 25 kDa, homodímero de 45-kDa y como un heterodímero de 135 kDa. El N-GAL heterodimérico está conjugado como gelatinasa y es específico para los neutrófilos.¹⁶ En condiciones normales, se pueden detectar niveles bajos de expresión de N-GAL en una variedad de tejidos (pulmón, riñón, intestino grueso y estómago), así mismo apoptosis celular puede inducir altos niveles de expresión de NGAL después del daño celular epitelial.¹⁹ Esta expresión puede inducida en proceso inflamatorios como lo son infecciones bacterianas agudas, sepsis severa y shock séptico, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar o lesión renal.²⁰ También se encontraron niveles plasmáticos elevados de N-GAL expresados conjuntamente en neoplasias colorrectal y enfermedades inflamatorias intestinales, en procesos inflamatorios como áreas inflamadas como diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal o apendicitis.²¹

El N-GAL es un biomarcador fidedigno para el diagnóstico y pronóstico de la LRA, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia. Los niveles de NGAL en sangre y orina aumentan entre 24 y 48 horas antes del incremento de creatinina plasmática. (Figura 1)⁽⁶⁻³⁶⁾ Un posible mecanismo para este fenómeno puede ser que varios factores estimulan las células del epiteliales tubular renal, lo que conduce a una mayor expresión de N-GAL, este puede ser absorbido por las células epiteliales renales para regular la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis, lo que a su vez promueve la maduración celular e induce la apoptosis de los granulocitos.¹⁹

Estos datos sugieren que el diagnóstico de LRA basado en la sCr solamente es inadecuado y que se debe de fraccionar en diferentes categorías de pacientes usando N-GAL.²²

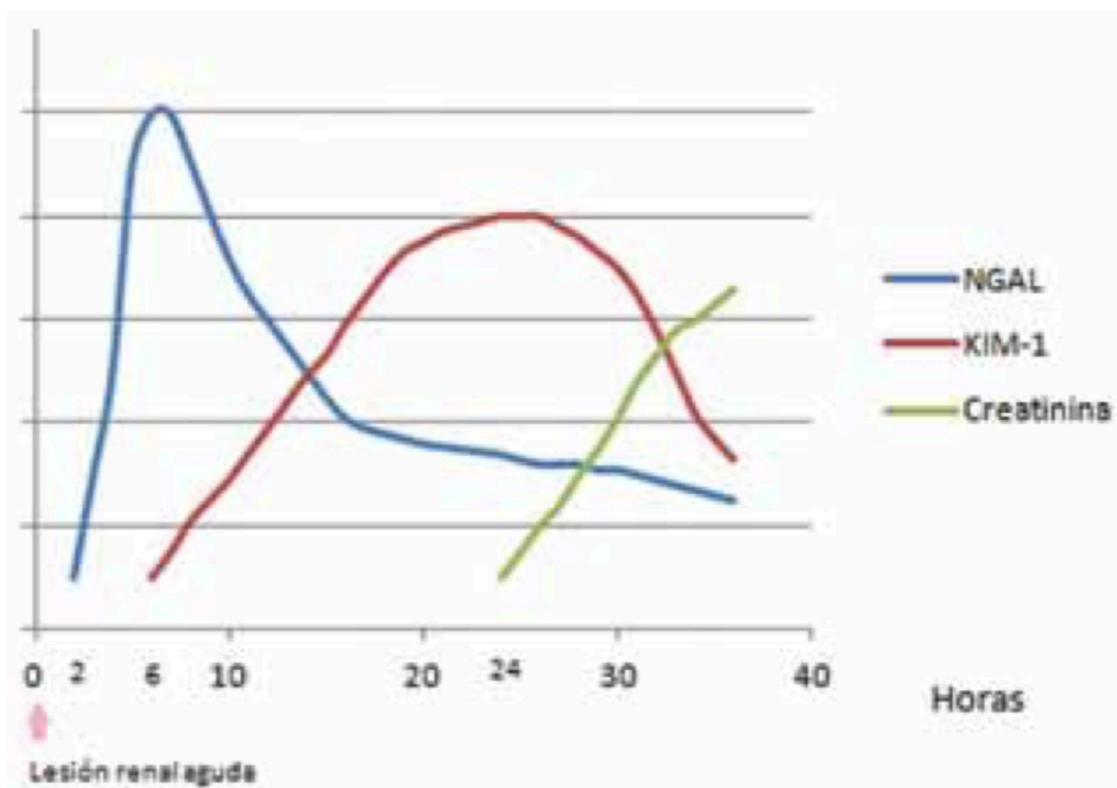
Usando la plataforma ARCHITECT de Abbot, se puede correr esta prueba sin necesidad de preparación de la muestra, el resultado está listo en los primeros 35 minutos y solamente requiere 150 microlitros de orina.²³

La concentración normal de N-GAL en un individuo sano es de aproximadamente 20ng/ml. Aparentemente, N-GAL en la lesión renal aguda surgiría principalmente por la lesión de la porción ancha del Asa de Henle y de los túbulos colectores por contrafuga. N-GAL es un biomarcador diagnóstico y pronóstico efectivo, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión y presenta mejor sensibilidad que la sCr en pacientes con lesión isquémica).⁷

La elevación de N-GAL es detectable tan temprano como 3 horas de la lesión tubular y muestra su pico aproximadamente a las 6 a 12 horas posteriores a la lesión renal, dependiendo de la severidad de la lesión. ⁽¹⁴⁾ Esta elevación persiste hasta por 5 días posterior a la lesión renal, particularmente si la lesión fue severa.¹⁶

Se observa que los niveles de NGAL y KIM-1 pueden ser detectados en forma precoz aproximadamente 24 a 48 horas antes del aumento de creatinina en sangre.

Figura 1. Detección de los niveles de biomarcadores de lesión renal.



Elaborado a partir de: Dávila s, Mora y col. Síndrome cardiorenal tipo 1. *Insuf Card* 2016;11 (1): 31-38

Concentraciones séricas de N-GAL mayores de 150ng/dl tuvieron una sensibilidad del 96% y una especificidad de 51% para LRA. En un estudio multicéntrico reciente se investigaron 5 marcadores urinarios para LRA en 1635 pacientes de urgencias, a su llegada a admisión, N-GAL fue el biomarcador más útil (68% de sensibilidad y 81% de especificidad con un punto de corte de 104 ng/dl) además de ser predictor de la severidad y duración de la LRA. El N-GAL urinario puede llegar a aumentar cerca de 100 veces y el N-GAL sérico a 20 veces en las 48 horas que se detectó LRA por los aumentos de Creatinina sérica.²⁴

El aumento de N-GAL urinario parece ser más específico que su contraparte sérica para la detección de LRA. Se ha demostrado que el N-GAL urinario es útil en la predicción de LRA también en pacientes con choque séptico, ya que los niveles de este biomarcador no se elevan en pacientes sépticos sin LRA. N-GAL es un excelente biomarcador en orina y plasma

para el pronóstico de LRA. De hecho, los valores urinarios de N-GAL, se ha demostrado que pueden ser un factor predictivo para el desenlace de la LRA, ya sea el inicio de terapia de sustitución renal o mortalidad, es decir, su desenlace clínico.⁷

Shoaib et al²⁵ en su trabajo demuestran que el N-GAL urinario tiene precisión del 90,7% en el diagnóstico de LRA en pacientes en estado crítico. Estos hallazgos muestran que el biomarcador urinario es sensible mas no específico para la LRA a las 24 y 48 horas antes del aumento de la creatinina sérica. Además, puede ayudar a la disminución de costos en general debido a la menor estancia hospitalaria.

N-GAL es el biomarcador más estudiado para LRA. Se ha demostrado su uso en varios escenarios como factor predictivo en pacientes pediátricos y adultos que se someten a cirugía cardíaca, pacientes críticos, pacientes en urgencias al igual que para pacientes en protocolo de trasplante renal.²² Además, las concentraciones de NGAL aumentan después de la LRA inducida por contraste; sin embargo, en menor medida que la de una cirugía cardíaca o una enfermedad crítica. Una extensa revisión de la literatura y un metanálisis de Haase et al revelaron un amplio rango de valores óptimos de corte NGAL para la predicción de LRA (100–270ng/mL).²⁶

El impacto en la sepsis de los niveles de N-GAL en suero o en orina de los adultos en estado crítico continua en estudio. Se ha reportado que el área bajo la curva para LRA a las 12 horas post-admisión en pacientes sépticos es de 0.86 y de 0.67 para el pico de uN-GAL (N-GAL urinario) y sN-GAL (N-GAL sérico) respectivamente. También se encontró que el uN-GAL es mejor marcador para sepsis que el sérico ya que sus niveles permanecen normales en pacientes que no tienen LRA. El valor predictivo para LRA independiente de si la muestra fue urinaria o sérica (no especifica el autor) es mayor para lesiones renales por medios de contraste nefrotóxicos (AUROC = 0.89), mayor para niños que adultos (AUROC = 0.93 vs. 0.78 respectivamente), útil para pacientes post cirugía cardíaca (AUROC = 0.78) y modestamente predictivo para pacientes en estado crítico (AUROC = 0.73).¹⁷

Klein²⁷ y colaboradores han estudiado el uso de sN-GAL en pacientes con LRA en estado crítico con y sin sépsis no encontrando resultados significativos entre ambos. En general, aunque varios estudios informan que sN-GAL es un biomarcador que predice LRA antes que la creatinina sérica, no es confirmatorio aún, ni tampoco que el sN-GAL sea superior a la creatinina para predecir el requerimiento de terapia de restitución renal (TSR).

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca la concentración urinaria y plasmática de NGAL se relaciona íntimamente con el desarrollo de LRA. En 16 de 81 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron LRA, la concentración de NGAL urinario tras la intervención quirúrgica predijo el desarrollo de LRA con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 48% y una exactitud del 58%.²⁸

En un estudio en 196 niños sometidos a cirugía cardíaca, 99 de los cuales desarrollaron LRA (definida como un aumento $\geq 50\%$ del valor basal de la concentración basal de creatinina), los niveles de NGAL urinario aumentaron 15 veces 2h tras la intervención (AUC 0.95, sensibilidad del 82% y especificidad del 90%), mientras que el diagnóstico de acuerdo con el criterio de la concentración de creatinina se demoró 2-3 días.²⁹

Puiac y colaboradores han demostrado una correlación inversa significativa entre N-GAL y la producción de orina de 24 horas, que puede guiar el enfoque médico hacia una evaluación exhaustiva de la función renal en pacientes en estado crítico con aumento de la presión intra abdominal.³⁰

Otro uso del menos conocido es la expresión de N-GAL como biomarcador para el diagnóstico precoz de LRA en niños y adultos sometidos a trasplante renal. Las biopsias de riñones obtenidas una hora después de la anastomosis vascular revelaron una correlación significativa entre la intensidad de tinción N-GAL y el desarrollo posterior de la función del injerto.²¹

En enfermos adultos, se ha demostrado en un grupo heterogéneo de 451 pacientes críticos que la concentración urinaria de NGAL a las 24 y a las 48 horas se relacionaba de forma moderada con el diagnóstico de LRA: la mediana de la concentración urinaria de NGAL era mayor en los no supervivientes, y era mayor en pacientes que necesitaron tratamiento renal sustitutivo.³¹

En 307 pacientes adultos ingresados en una UCI quirúrgica la concentración plasmática de NGAL en el momento del ingreso en dicha unidad era un buen marcador de desarrollo de LRA en las siguientes 48h (AUC 0.78) y de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (AUC 0,82).³²

En otro estudio en enfermos críticos, no se demostró que la concentración urinaria o plasmática de NGAL en el momento del ingreso en la UCI fuera superior al cálculo del filtrado glomerular basado en la concentración sérica de creatinina para predecir el desarrollo de LRA. Sin embargo, la NGAL mejoró las propiedades del modelo predictivo que incluía variables clínicas y el filtrado glomerular.³³

En otro estudio, los niveles de N-GAL fueron útiles como predictor de mortalidad o diálisis al momento de admisión a la sala de urgencias. La asociación persiste después de la estratificación de acuerdo con los niveles de sCr. Se demostró que en pacientes con un N-GAL > 104ng/ml y sCr > 1.4mg/dl una mortalidad de 15% o diálisis durante su hospitalización. Además, valores elevados de N-GAL al momento del diagnóstico de LRA fueron predictores de resultados clínicos adversos a largo plazo como enfermedad renal terminal o muerte.²²

Así mismo la combinación de N-GAL sérico, N-GAL urinario y el puntaje SOFA tuvieron un AUROC de 0.911 (valor $p < 0.001$) para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes en estado crítico.³⁴

Ralib y colaboradores demostraron que el N-GAL a las 48 h son independientes de la mortalidad en pacientes en estado críticos con SRIS, pero que los pacientes con uN-GAL a las 48 horas con un punto de corte arriba del 24% tenían el doble de probabilidades de morir en comparación con aquellos que tenían una cifra estándar.²⁰ Kamis y colaboradores han encontrado que el sN-GAL y uN-GAL a las 48 horas actúan como factor predictor de lesión en la escala RIFLE más que como factor de riesgo.³⁵

La relación de la NGAL con la respuesta inflamatoria y la sepsis puede empeorar sus características como biomarcador de LRA, cuyo principal factor de riesgo es la sepsis. Kashani et al.¹⁶ encontraron que la concentración urinaria y plasmática de NGAL era mayor en casos de LRA de origen séptico que en casos de LRA de origen no séptico. Sin embargo, en otro estudio se demostró que la concentración plasmática de NGAL no discriminó los casos de LRA de los casos de shock séptico, mientras que la concentración urinaria precedía el desarrollo de LRA en las siguientes 12h en los casos de shock séptico.³⁶

Kümpers et al.³⁷ encontraron en pacientes críticos que la concentración sérica de NGAL era diferente en sujetos sanos, con SRIS, y con sepsis, y que existía una relación con la mortalidad y con la gravedad del LRA.

En un metanálisis de 24 estudios y 2538 pacientes, Haase et al. analizaron las propiedades de la concentración urinaria, sérica o plasmática de NGAL, bien dentro de las primeras 6h tras el daño, bien en las 24-48h que preceden al diagnóstico convencional de LRA. La OR de NGAL para predecir el diagnóstico de LRA fue de 18,6 (área bajo la curva ROC 0.81, una

sensibilidad del 76% y una especificidad del 85%). Los resultados eran ligeramente mejores para niños que para adultos. Las características de NGAL en casos de cirugía cardíaca era OR 13.1; área bajo la curva ROC 0.77; sensibilidad y especificidad del 75 y 75%, respectivamente. La concentración urinaria presentaba un valor predictivo ligeramente superior a la concentración plasmática (área bajo la curva ROC 0.84 versus 0.77, respectivamente). NGAL se correlacionó con la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (área bajo la curva ROC 0.78), pero no con la mortalidad hospitalaria.³⁸

Se ha visto que el N-GAL urinario es un factor predictivo fidedigno en una gran variedad de condiciones clínicas. En un estudio multicéntrico de niños con síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea, se comprobó evidencia de que los niveles tempranos de N-GAL predijeron la severidad de la LRA y los requerimientos de diálisis con una sensibilidad alta. Estos hallazgos han supuesto que el N-GAL es un biomarcador diagnóstico y pronóstico para LRA lo que ha ayudado a confirmar muchos estudios preclínicos. Se han hecho muchos estudios en pacientes críticos tanto pediátricos y adultos que demuestran la superioridad de N-GAL, ya que ha expuesto la ocurrencia de complicaciones aproximadamente dos días previos al aumento en la creatinina sérica. Esto es razonable considerando que los valores urinarios y séricos de N-GAL se elevan en sepsis incluso cuando no hay daño renal. Una explicación de este fenómeno es el hecho de que, en la sepsis, N-GAL evoluciona no solo del daño renal sino también de los leucocitos y del hígado. Esto puede suponer una limitante diagnóstica en la utilidad de N-GAL en pacientes con sepsis.³⁹

McMahon et al⁴⁰ sugieren la adición de N-GAL/ albúmina urinaria para predecir LRA, en pacientes en estado crítico, su modelo clínico que incorpora la gravedad de la enfermedad, la demografía del paciente y la enfermedad crónica aunado a estos biomarcadores fue muy predictivo del desarrollo de esta patología en los pacientes en estado crítico.

De acuerdo a Cuartero et al⁴¹ los valores de N-GAL en sangre son predictivo de lesión renal aguda al ingreso y a las 48 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva. El N-GAL tuvo

un área bajo la curva ROC para la predicción de LRA dentro de las 48 horas posteriores al ingreso en la UCI de 0.838 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.760- 0.917, $p = 0.0001$). El límite óptimo de N-GAL para LRA dentro de las 48 horas de la admisión fue de 178 $\mu\text{g} / \text{L}$, con una sensibilidad del 76,7% y una especificidad del 78,9%. Para un estadio KADIGO 1 fue 263 $\mu\text{g} / \text{L}$ (89-314), 484 $\mu\text{g} / \text{L}$ (333-708) en la etapa 2 Y 623 $\mu\text{g} / \text{L}$ (231-911) en la etapa 3 con una ($p = 0.0001$) en la muestra de pacientes utilizados. Una consideración importante en este estudio es el aumento de N-GAL por el estado de sepsis independientemente de la ocurrencia de LRA. Por lo tanto, recomienda evitar las medidas de N-GAL para evaluar la función renal en pacientes con sepsis.⁴¹

Otro área importante de investigación es la población con cáncer, el uso de biomarcadores en LRA se centran en la detección temprana de la nefrotoxicidad mediada por medicamentos oncológicos. Sin embargo, en pacientes con cáncer en estado crítico, los biomarcadores inflamatorios, como el NGAL, pueden verse influenciados por numerosas fuentes de inflamación y no reflejan el daño tubular. El N-GAL no predijo en estos pacientes no predijo LRA, sin embargo la puntuación SOFA fue un factor de riesgo para desarrollar LRA, y el nivel de hemoglobina fue un factor protector para el desarrollo de esta.⁴²

Se ha propuesto también que los niveles séricos de N-GAL podrían ser un indicador significativo para predecir el momento de la interrupción exitosa de la terapia de restitución renal continua (TRRC), niveles de N-GAL inferiores a 403 ng/ml y un volumen urinario >695 ml/día en pacientes con LRA en estado crítico sin sepsis.⁴³ Diferentes estudios muestran que uN-GAL es un mejor marcador diagnóstico en comparación con sN-GAL para LRA, así mismo no se ha identificado si este biomarcador tiene un efecto positivo o negativo para predecir LRA en pacientes con uso de diurético.⁴⁴

Tecson y colaboradores mencionan que las concentraciones de N-GAL de 142.0, 149.5 y 78.0 ng/mL en plasma con EDTA, plasma con heparina y orina, respectivamente, eran óptimas para predecir la etapa 2/3 de LRA en pacientes en estado crítico. Del mismo modo,

los umbrales de concentración de N-GAL de 148.3, 169.6 y 79.2 ng/ml en plasma con EDTA, plasma con heparina y orina, respectivamente, fueron óptimos para predecir una LRA persistente en estadio 2/3.²⁶ Itenov y colaboradores mencionan que el N-GAL se asocia con el desarrollo de LRA Y LRC, así como en aquellos que requieren restitución renal transitoria. Puntualiza un especial cuidado por que el N-GAL es un marcador de infección bacteriana y que esto puede confundir la asociación entre N-GAL y LRA. En contraparte se ha describe que un aumento sostenido de N-GAL se asocie con menor probabilidad de recuperación temprana, sin predecir un daño irreversible.⁴⁵

De acuerdo con lo anterior, N-GAL puede ser añadido a la lista de biomarcadores existentes, pero perder su valor diagnóstico en pacientes en unidades de cuidados intensivos, donde es muy probable que represente la expresión biológica de otra enfermedad o el daño de otro órgano.⁴⁶

Las ventajas del N-GAL son:³⁹

- En LRA los valores de N-GAL se elevan mucho más temprano que la creatinina sérica
- Se puede medir en plasma o en orina
- Puede sugerir el grado de LRA
- Es un marcador preciso para el pronóstico de las enfermedades renales
- Puede actuar como predictor de recuperación de lesión renal.⁴⁵
- Actúa como factor predictor de interrupción de terapia de restitución renal continua⁴³

Las desventajas de N-GAL son:³⁹

- Se debe de validar en diversos escenarios clínicos
- No hay valores definidos específicos de corte
- Como biomarcador solo no es suficiente, pero debe de formar parte del panel inicial de biomarcadores por su valor pronóstico.
- No predice lesión renal irreversible⁴⁵

Cistatina C (CysC)

CysC es un inhibidor de la proteasa de cisteína no glicosilada, pesa 13.3kDa y es producida por todas las células nucleadas del cuerpo y se libera constantemente al espacio intravascular (niveles séricos normales: 0.8-2.04 mg/L). La cistatina C sérica (sCysC) es independiente del género, raza, masa muscular, y el estado de hidratación, pero se puede ver afectada por la disfunción tiroidea, tabaquismo, inflamación, algunos cánceres, y administración de glucocorticoides. La CysC se excreta a través de filtración glomerular a la orina, y es completamente reabsorbida por endocitosis por el receptor-facilitado de megalina y posteriormente es catabolizada en los túbulos renales proximales, por lo tanto, no es normal encontrar CysC en grandes cantidades en la orina. Su valor puede aumentar en la albuminuria. Debido a que la CysC tiene un tercio de la distribución del volumen en comparación con la Creatinina sus valores se verán reflejados mucho más rápido. Varios estudios han documentado el uso de sCysC puede aumentar hasta 1-2 días previos a los incrementos de sCr en la LRA.¹⁷ La LRA fue detectada 1.5 días antes utilizando la Cistatina C sérica a comparación que con el uso de los niveles de Creatinina sérica. En un estudio que evalúa la tasa de filtración glomerular dependiente de la tasa de filtración de creatinina en 24 horas, se concluyó que los niveles de Cistatina C se correlacionaban con la depuración de creatinina.¹⁵ La CysC se ha considerado como un predictor temprano de LRA, y un predictor independiente de mortalidad. En el estudio de Dai et. al. los resultados de la AUROC tanto para sCysC y uCysC indican que puede ser útil para discriminar a los pacientes sépticos con LRA de los que no tienen a la hora del diagnóstico y a las 24 horas previas al diagnóstico. Esto fue confirmado por Aydogdu et. al. que demostró que la concentración plasmática y urinaria de CysC eran buenos marcadores para el diagnóstico temprano de LRA asociada a sepsis, con un área bajo la curva de 0.82 y 0.80, respectivamente; sin embargo, este estudio incluyó pacientes que tenían cáncer al igual que tratamiento esteroideo y radioterapia. Aunque algunos estudios en adultos y neonatos muestran que la sepsis no tiene ningún impacto en los niveles séricos o urinarios de CysC. De esta forma. El valor diagnóstico de CysC para detectar LRA en pacientes con sepsis debe de ser confirmado por estudios con poblaciones más grandes.⁴⁷

Molécula de lesión renal 1 (Kim-1)

Es una glicoproteína de membrana, su expresión aumenta en LRA por isquemia y nefrotoxicidad en las células tubulares proximales. El fragmento extracelular de KIM-1 se puede desprender de las células tubulares proximales y ser detectado por métodos inmunológicos. Un metanálisis de 11 ensayos clínicos con un total de 2979 pacientes sugiere que la predicción de LRA usando KIM-1 urinario tiene una sensibilidad de 74% (95% CI 61-84%) y una especificidad del 86% (95% CI 0.83-0.89). Sin embargo, un análisis estratificado de los casos sépticos no se realizó en este estudio. Un estudio prospectivo de 150 pacientes con sepsis encontró que el diagnóstico de LRA inducida por sepsis usando los valores de KIM-1 urinarios a las 24 horas tiene una AUROC de 0.912.⁴⁸

Los estudios clínicos han demostrado que el KIM-1 urinario es mayor en pacientes con lesión renal isquémica comparados con los controles, y también es un factor predictor del riesgo de desarrollar LRA. Estudios adicionales han documentado que KIM-1 y su derivado urinario se regulan positivamente en enfermedades renales incluyendo nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IgA. KIM-1 urinario también predice pérdida del injerto en trasplantados renales siendo de esta forma una posibilidad de diagnóstico temprano y aumento de criterios para potenciales donantes.⁴⁹

Ligando de quimiocina urinaria C-C 14 (CCL14)

CCL14 es un miembro de la familia de quimiocinas de pequeñas moléculas que inicialmente fueron reconocidas por su papel en la quimiotaxis de leucocitos y están implicadas en los procesos de reparación y lesión de tejidos. CCL14 se une con alta afinidad a los receptores de quimiocinas CCR1 y CCR5 y menor afinidad a CCR3. Se ha demostrado que CCL14 es una quimiocina importante para el reclutamiento de monocitos / macrófagos y está asociada con la quimiotaxis proinflamatorias en una variedad de enfermedades que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus. Se sabe poco sobre el papel y la naturaleza de CCL14 en AKI. Sin embargo, debido a que se cree que el reclutamiento y la polarización de los macrófagos juegan un papel importante en el daño del tejido renal y el desarrollo de la disfunción renal persistente, se puede proponer un papel supuesto para CCL14.⁶

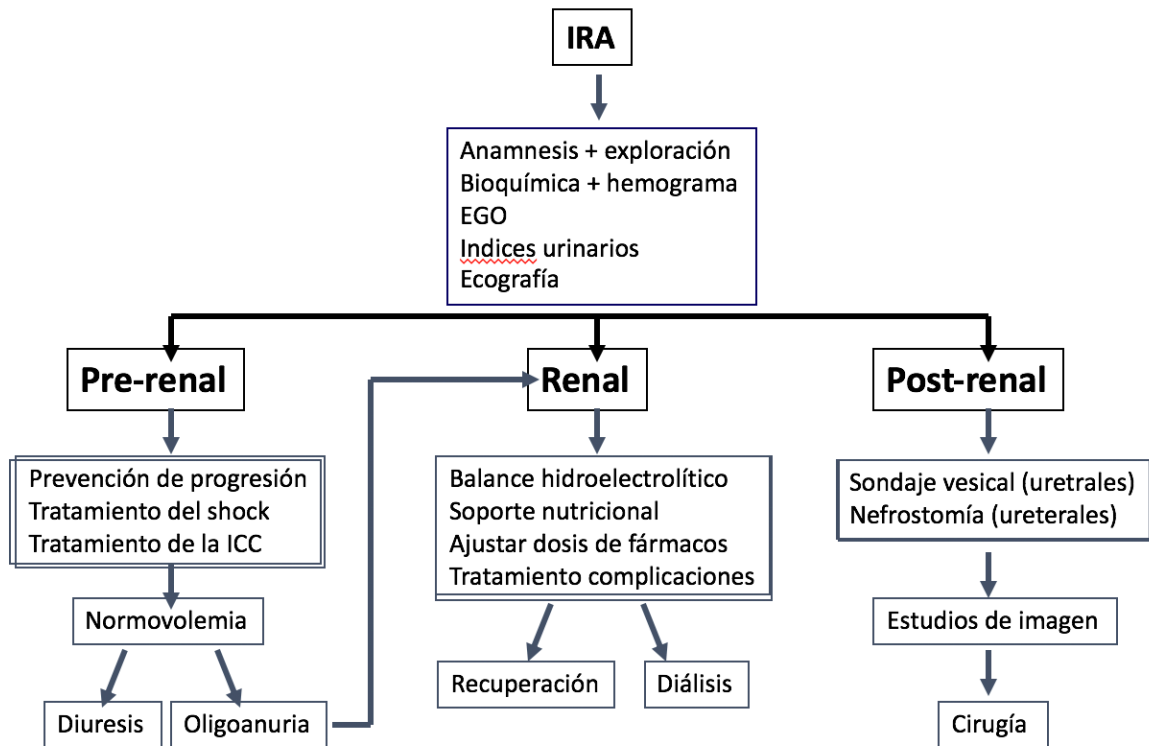
En un estudio realizado por Hoste et al, ⁶ demuestro que la elevación en el CCL14 fue el biomarcador más predictivo de LRA persistente en etapa 3 con un área bajo la curva (AUC) (IC 95%) de 0.83 (0.78– 0,87). Esta AUC fue significativamente mayor que los valores para otros biomarcadores asociados con LRA, incluidos KIM - 1 urinario, cistatina C en plasma y NGAL urinario, ninguno de los cuales alcanzó un AUC > 0,75. La CCL14 urinaria predice la persistencia / progresión de LRA AKIN III.

Sedimento Urinario

La microscopia del sedimento urinario es uno de los marcadores más utilizados en el diagnóstico de lesión renal aguda. El sedimento en la LRA parenquimatoso con NTI puede mostrar cilindros granulosos y/o hialinos de coloración parduzca debido a detritos celulares del epitelio tubular y la presencia de proteína de Tamm-Horsfall. Un sedimento más activo con diversos cilindros, hematuria y leucocitaria orienta hacia otras formas de LRA parenquimatoso. La eosinofilia es típica de la NTIA inducida por fármacos.¹³

Sin embargo, no se ha validado en lesión renal aguda secundaria a sepsis. Carrillo-Esper, et al ⁵⁰ comunicó el caso de dos pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis en quienes se tomaron muestras de orina y se examinó el sedimento urinario. Se evaluó el puntaje de microscopia del sedimento urinario con base en la existencia de cilindros granulosos y de células epiteliales renales. Se realizaron determinaciones plasmáticas de nitrógeno ureico, creatinina y NGAL. El puntaje de microscopia del sedimento urinario alto tuvo buena correlación con otros marcadores de disfunción renal, por lo que recomendaron que los pacientes con sepsis que padecen lesión renal aguda sean evaluados con base en la microscopia del sedimento urinario, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio. Siendo la microscopia del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis una herramienta valiosa. Además, agregaron que se requieren más estudios con mayor número de enfermos para validar sus resultados y recomendaciones.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de LRA



En este algoritmo se integra como se acuña el diagnóstico de lesión renal aguda.

Elaborado a partir de: National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2012;39(suppl 1):S1–S266

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IRA relacionada en el paciente en estado crítico se asocia con una mortalidad hospitalaria que puede alcanzar el 60%, y aproximadamente el 10% de estos serán tratados con terapia de reemplazo renal (TRR).⁴³ Por lo tanto, la detección temprana de la LRA es crucial para prevenir o detener el curso natural de la disfunción renal y mejorar su morbilidad. La creatinina sérica es el biomarcador estándar de oro en todas las definiciones de LRA, sin embargo, también es un biomarcador tardío para esta, ya que los valores alcanzan su punto máximo después de 24-48 horas de lesión renal. En la actualidad se necesitan métodos que identifiquen la presencia de lesión renal aguda en sus fases tempranas, ya que, para observar una elevación de la creatinina, se necesita un periodo donde el riñón ya cursó con una fase de lesión.⁴¹ Existen estudios donde la determinación de N-GAL es predictor de lesión renal aguda en pacientes con patología cardiovascular, pero no existen estudios que se hayan realizado en pacientes en estado crítico, en el momento inicial de su abordaje. Necesitamos contar con estimadores de bajo costo y fácil acceso para predecir lesión renal aguda en este tipo de pacientes para disminuir la incidencia de complicaciones y la necesidad de terapia de reemplazo renal.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de LRA en pacientes críticos está en aumento gradualmente, con un pronóstico pobre. La LRA en el paciente en estado crítico aumenta la morbilidad y mortalidad significativamente. Aunque es un síndrome multifactorial complejo, las causas más comunes de LRA son sepsis y choque séptico en este tipo de pacientes. El retraso en el diagnóstico de lesión renal aguda en fases tempranas conlleva a un aumento en el número de complicaciones y a la necesidad de terapias de remplazo renal, aproximadamente el 10% de los pacientes críticos son tratados con esta terapia. La terapia de remplazo renal continua (TRRC) se prefiere a la TRR intermitente porque brinda a los pacientes estabilidad hemodinámica y control constante de solutos. Sin embargo, la TRRC a largo plazo puede causar sangrado; consumo de sangre y nutrientes por infecciones relacionadas con el catéter; y otras complicaciones. Así mismo, no se proporcionan recomendaciones específicas sobre el momento de la interrupción de la TRRC en pautas como KDIGO 2012 y ADQI 2016, por lo que se ha evidenciado que también el N-GAL podría ser un factor predictor para discontinuar esta terapia.⁴³

Actualmente el diagnóstico de LRA en sus etapas tempranas y leves requiere de exámenes de laboratorio y de periodos largos, a veces días, para su diagnóstico y requiere de la medición de Creatinina Sérica (sCr), tal como lo menciona la clasificación de RIFLE o AKIN. Esta necesidad de evaluaciones repetidas de sCr y el monitoreo de la cantidad de orina, hacen que los manejos se retrasen y aumente la mortalidad. Además, que el Delta de cambio en la sCr no es en la mayor parte de los casos posible medirlo por falta de mediciones previas para establecer una creatinina basal. Por lo que era necesario encontrar un biomarcador más rápido y efectivo para diagnosticar la LRA en el contexto del paciente en estado crítico. De esta forma, debemos de entender que hacían falta estudios de validación en población mexicana que cumplan con las características necesarias para poder establecer a NGAL como un criterio diagnóstico de LRA.

La escala AKI ha servido definitivamente para orientar y estimar el riesgo y deterioro de la función renal, muchos de estos estudios se realizaron con estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Existen nuevos y diferentes marcadores de lesión renal aguda, cada uno de utilidad, según el escenario clínico en el momento de ingreso a terapia intensiva. Se ha demostrado que la creatinina sérica no es el método mas adecuado para identificar modificaciones agudas de la función renal. Por este motivo, el papel de los biomarcadores como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la cistatina C, están siendo investigadas para valorar su utilidad en la detección de lesión renal aguda.

Se requería la realización de una comparación de los marcadores de diagnóstico de lesión renal aguda para determinar cuál era el mas efectivo y temprano en pacientes en estado críticos, con la finalidad de determinar aquellos que se encuentran en riesgo lo antes posible, e iniciar medidas preventivas pertinentes.

El N-GAL ya se había determinado como marcador fidedigno para diagnóstico y pronóstico de lesión renal de manera temprana, ya que sus niveles tanto séricos como urinarios aumentan mucho más temprano (2 horas posteriores a la lesión renal) y presentan una mejor sensibilidad que la Creatinina sérica en pacientes con LRA por isquemia. Pero no se había estudiado en el contexto del paciente en estado crítico.

En este estudio queremos demostrar la efectividad y rapidez del N-GAL en el paciente que ingresa al servicio de terapia intensiva en estado crítico en comparación con otros biomarcadores. En los estudios de la literatura, sobre el N-GAL la mayoría de los pacientes tenían alguna patología cardiaca, queremos demostrar que el N-GAL también es sensible para LRA en todo tipo de pacientes en estado crítico.

Recientemente, se ha sugerido que NGAL es una correlación apropiada con el daño renal y, por lo tanto, crea la esperanza de asistencia tanto en el diagnóstico temprano como en el tratamiento.⁵¹ Bagshaw y colaboradores informó que sN-GAL tiene un AUCROC de 0.71 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.55-0.88) para predecir la progresión de AKI y de 0.78 (IC del 95%, 0.61-0.95) para predecir la necesidad de terapia de reemplazo renal.⁵²

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el marcador más temprano para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes críticos?

HIPÓTESIS

Nula

La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (N-GAL/Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), no es un marcador útil en el diagnóstico temprano de lesión renal aguda en pacientes en estado crítico en comparación con Creatinina, Cistatina C y sedimento urinario.

Alternativa

El N-GAL, cistatina C y sedimento urinario son marcadores tempranos para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes críticos.

N-GAL es el mejor predictor de Lesión Renal Aguda en comparación con Cistatina C, sedimento urinario y Creatinina.

OBJETIVOS

Primario

Analizar cuál es el marcador más temprano para el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes en estado crítico.

Secundarios

- Cuantificar los niveles de N-GAL sérico, tasa de filtración de cistatina C, cilindros en orina y creatinina sérica.
- Calcular la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de los marcadores
- Evaluar la correcta clasificación de LRA, de acuerdo con los niveles de los marcadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual se analizaron datos obtenidos de pacientes consecutivos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas en un periodo comprendido entre octubre del 2019 y Julio del 2020.

Metodología

Se estudió un grupo de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas en estado crítico.

A su ingreso se les solicitó muestras para la medición de biometría hemática, química sanguínea incluyendo glucosa, creatinina, nitrógeno de urea en sangre (BUN), electrolitos (sodio, potasio, calcio), y pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa), así como troponina I; y gasometría arterial con lactato para determinar la presencia o ausencia de lesión renal aguda según la tasa de filtración glomerular. Se clasificó mediante las escalas de SOFA y APACHE para determinar la presencia o ausencia de estado crítico.

Posteriormente se agregó la medición de N-GAL sérico, la tasa de filtración de cistatina C, y se solicitaron muestra de orina para la medición del sedimento urinario.

A las 24 horas del diagnóstico se solicitaron nuevas muestras séricas y de orina para la medición de N-GAL sérico, creatinina sérica, sedimento urinario y tasa de filtración de cistatina C.

Se determino la sensibilidad y especificidad de N-GAL sérico, creatinina sérica, sedimento urinario y tasa de filtración de cistatina C en pacientes en estado crítico con lesión renal aguda para explorar su capacidad diagnóstica de dicho padecimiento (LRA).

Aspectos Éticos

Se solicitó autorización al comité de ética del Hospital Ángeles Lomas para la realización de este estudio, con apego al código de Helsinki. Dado que todos los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas cuentan con consentimiento informado que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante su estancia y que no se realizaron intervenciones que modificaran el manejo habitual y adecuado de los pacientes ni que le causaran ningún daño, no fue necesaria la aplicación de un consentimiento adicional. Sin embargo, se le cuestionó previamente al paciente acerca de la toma de muestras sanguíneas y de orina para la participación en este estudio y éstas solo fueron recabadas cuando el paciente o su representante legal aceptó participar en él.

Población y Muestra

Pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas en el periodo comprendido entre octubre de 2019 y julio de 2020.

El análisis se llevó a cabo sobre una muestra de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas en estado crítico, y a los que se les solicitó muestras séricas y de orina para la medición de creatinina sérica, N-GAL sérico, tasa de filtración de cistatina C y sedimento urinario al momento de su ingreso y a las 24 horas posteriores.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Pacientes en estado crítico.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio terminal.
- Negación a realización del estudio.
- Pacientes sin estado crítico.

Criterios de eliminación

- Deceso antes de las 24 horas
- Imposibilidad para realización de toma de muestras séricas y/o urinarias a las 24 horas.

Estrategias de Recolección de la Información

La información sobre características sociodemográficas, así como de antecedentes médicos de importancia y lista de medicamentos de los pacientes fue obtenida a través de la historia clínica completa que se realizó al ingresar a la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas.

Como parte de la rutina de laboratorio al ingreso hospitalario se recabaron los estudios de laboratorio pertinentes: biometría hemática, química sanguínea incluyendo glucosa, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre (BUN), electrolitos (sodio, potasio, calcio), y pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa), así como troponina I; gasometría arterial y examen general de orina con sedimento urinario.

Adicionalmente, se solicitó la medición de los marcadores N-GAL sérico y tasa de filtración de cistatina C. Acuñaando o refutando el diagnóstico de LRA basándonos en la tasa de filtración glomerular.

Por último, se dio seguimiento hasta 24 horas posterior al ingreso, realizando de nuevo una toma de muestras séricas y de orina para en ese momento solicitar la medición de los cuatro biomarcadores.

Descripción de las Variables

Variable dependiente:

Lesión renal aguda: Se define como la disminución abrupta de la filtración glomerular. Con un descenso de esta mayor al 50%. Esto es la presencia de una clasificación etapa I o mayor en la clasificación de RIFLE o etapa I o mayor en la clasificación de AKIN.

Variables independientes:

Niveles séricos de creatinina: Se utilizará un punto de corte de 1.4 mg/dl para definir la presencia de niveles séricos elevados de creatinina.

Niveles séricos de N-GAL: Se utilizará un punto de corte de 132 ng/dl para definir la presencia de niveles séricos elevados de N-GAL. ⁽¹⁹⁾

Tasa de filtración de cistatina C: Se considerará valores normales aquellos entre el rango de 70-110 ml/min. ⁽¹⁵⁾

Cilindros en sedimento urinario: La presencia de cilindros en el sedimento urinario será considerado como el valor anormal, mientras que la ausencia de estos será considerada como normal. ⁽³³⁾

Análisis estadístico

Se caracterizó la población de estudio mediante estadística descriptiva. Los datos continuos se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana. Las variables categóricas se presentaron como la frecuencia y porcentaje.

Se comparó la distribución de las variables de acuerdo con el estatus de diagnóstico de LRA mediante una prueba *t* de Student para muestras independientes para las variables con distribución normal, con una prueba U de Mann-Whitney para las variables sin distribución normal, y con el estadístico chi cuadrada (χ^2) o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Posteriormente se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad y curvas ROC sobre los marcadores de interés, esto es, N-GAL, tasa de filtración creatinina, tasa de filtración de cistatina C y cilindros en sedimento urinario para explorar su capacidad diagnóstica de LRA, que utiliza cambios en la tasa de filtración glomerular, en el momento basal y a las 24 horas.

Para todas las comparaciones estadísticas, se considero un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se calculo el tamaño de la muestra de 20 pacientes, con un nivel de confianza del 95% y un intervalo de confianza de 5. Todos los análisis fueron realizados usando el paquete estadístico STATA SE versión 15 (StataCorp LLC; Texas, E.U.A.).

Recursos humanos

Médico residente, médico adscrito, personal enfermería, personal de laboratorio.

Recursos físicos

Papelería, plumas, equipo de laboratorio con método de realización de estudios.

Recursos Financieros

No aplica.

Conflicto de Intereses

Ninguno.

RESULTADOS

En el periodo del estudio se identificó a 20 pacientes en estado crítico con diagnóstico de lesión renal aguda que cumplieron con los criterios de inclusión para la presente investigación.

Las características sociodemográficas completas de los sujetos al inicio se resumen en la Tabla 3. En total, hubo 12 hombres y 8 mujeres, la media de edad alcanzó los 66 años, la presencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica fue del 50%, 15% y 5%, respectivamente. De los 20 sujetos, 12 (60%) tuvieron diagnóstico de LRA al inicio del estudio (admisión a la unidad de terapia intensiva). La presencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial no tuvo impacto en los resultados del estudio.

Los puntajes en escalas de evaluación de severidad (SOFA, APACHE), los valores de lactato y troponina se distribuyeron de manera homogénea entre los sujetos con y sin diagnóstico de lesión renal aguda a la admisión. A las 24 horas los puntajes de SOFA, APACHE y valores séricos de troponina tuvieron la misma distribución en aquellos sujetos con y sin diagnóstico de lesión renal aguda. Se observó que la media de lactato sérico fue significativamente mayor en aquellos con diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con los sujetos sin enfermedad a las 24 horas (3.64 ± 3.12 versus 1.66 ± 0.512 , respectivamente, $p < .037$). Las medias de cada puntaje, así como sus diferencias se muestran en la Tabla 4.

En relación a los estudios de laboratorio de interés, a la admisión se observó que las medias de creatinina sérica, N-GAL sérico y tasa de filtración de cistatina C, y la presencia de cilindros en sedimento urinario fueron significativamente mayores en aquellos con diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con los sujetos sin enfermedad, del mismo modo a las 24 horas esta tendencia sigue, viendo una media estadística significativa mayor en aquellos que persistieron o desarrollaron LRA versus lo que no. En la Tabla 4 se muestran las medias de los marcadores a la admisión y a las 24 horas.

En la Tabla 5, se muestran la sensibilidad y especificidad de los marcadores (N-GAL sérico, tasa de filtración de cistatina C, creatinina sérica y cilindros en sedimento urinario) para el diagnóstico de LRA a la admisión. De manera interesante, se observó que los valores alterados de creatinina sérica y la presencia de cilindros en orina, tuvieron una baja capacidad para detectar los casos de LRA a la admisión (sensibilidad 58.3% y 41.6% respectivamente), pero ambos mostraron una alta capacidad para clasificar correctamente a todos los pacientes sanos con una prueba normal (especificidad 100%). En las Figuras 4 y 5 se muestran las áreas bajo la curva de la creatinina sérica y cilindros en orina a la admisión (ROC 0.789 y 0.708), siendo éstas moderadamente aceptables. Respecto a la tasa de filtración de cistatina C, tuvo una moderada sensibilidad (75%) pero una especificidad baja (62.5%), es decir que poco más de una tercera parte de los pacientes sanos al ingreso fueron clasificados de forma incorrecta como enfermos, con un área bajo la curva (ROC 0.255), poco aceptable, como se muestra en la Figura 6. Por su parte el N-GAL sérico mostró una sensibilidad elevada (83.3%) y una especificidad del 100%, esto es que todos los pacientes con una prueba de N-GAL normal (<132 ng/dL) fueron clasificados correctamente como sanos al momento de la admisión y además mostró una elevada capacidad para clasificar correctamente a los pacientes enfermos con una prueba anormal, con una adecuada área bajo la curva (ROC 0.875) mostrada en la Figura 3.

Para el análisis a las 24 horas, 3 de los 8 pacientes que no tuvieron diagnóstico de LRA a la admisión presentaron una reducción en la tasa de filtración glomerular modificando su estado de sanos a enfermos; por otro lado, 1 de los 12 pacientes con diagnóstico de LRA al ingreso mostraron una mejoría en su tasa de filtración glomerular que llevaron al cambio en su estatus de enfermo a sano; obteniendo un total de 14 pacientes con la enfermedad a las 24 horas. En la Tabla 6 se muestra la capacidad diagnóstica de LRA de los marcadores a las 24 horas. Se observó que la media de N-GAL sérico se elevó en aquellos pacientes con LRA, mejorando aún más su sensibilidad (85.7%) y manteniendo su alta especificidad (100%), con un área bajo la curva aún mejor (ROC 0.952) mostrada en la Figura 7. Cabe resaltar que las pruebas diagnósticas para creatinina sérica y la presencia de cilindros en orina fueron idénticas, manteniendo una baja sensibilidad (57.1%), aunque persistió su alta

capacidad discriminatoria (especificidad 100%), con áreas bajo la curva moderadamente aceptables (ROC 0.786) mostradas en la Figura 8 y 9. En relación a la prueba diagnóstica para la tasa de filtración de Cistatina C a las 24 horas, se evidenció un discreto aumento en la capacidad para clasificar a las personas enfermas con pruebas anormales (sensibilidad 78.5%), y una mejoría significativa al clasificar a las personas sanas con pruebas normales; (especificidad 83.3%) pero aun con un área bajo la curva poco aceptable (ROC 0.155) mostrada en la Figura 10.

El N-GAL fue el único biomarcador que mantuvo sensibilidad y especificidad altas en ambos tiempos, es decir que tanto las comorbilidades como el empeoramiento en cuanto al estado crítico del paciente no alteraron su capacidad diagnóstica para LRA, manteniendo además su alta capacidad discriminatoria durante la transición entre los pacientes enfermos a sanos.

TABLAS

Tabla 3: Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio.

Característica	Total (n=20)	LRA presente al ingreso (n=12)	LRA ausente al ingreso (n=8)	Valor p
Sexo				0.862
Hombres	12 (60)	7 (58.3)	5 (62.5)	
Mujeres	8 (40)	5 (41.6)	3 (37.5)	
Edad (años)	66.85±15.4	71.6±14.24	59.3±15.09	0.087
Hipertensión arterial				0.388
No	10 (50)	5 (41.6)	5 (62.5)	
Sí	10 (50)	7 (58.3)	3 (37.5)	
Diabetes tipo 2				0.020
No	17(85)	12 (100)	5 (62.5)	
Sí	3(15)	0 (0)	3 (37.5)	
Insuficiencia renal crónica				0.230
No	19 (95)	12 (100)	7 (87.5)	
Sí	1 (5)	0 (0)	1 (12.5)	
Patología de ingreso				
Cardiaca	4 (20)	2 (16.6)	2 (16.6)	.681
Pulmonar	12 (60)	7 (58.3)	5 (62.5)	.882
Gastrointestinal	2 (10)	2 (16.6)	0 (0)	.166
Trauma	2 (10)	1 (8.3)	1 (12.5)	.786
Notas: DE=desviación estándar; LRA=lesión renal aguda. Variables categóricas se presentan en frecuencia y porcentajes; variables continuas se presentan como media±DE. Valor p para la comparación entre LRA presente vs ausente.				

Las variables sociodemográficas se distribuyeron de manera similar entre los sujetos con y sin diagnóstico de lesión renal aguda. 60% de los pacientes tuvieron diagnóstico de LRA de acuerdo con su tasa de filtración glomerular y predominó la ausencia de antecedentes de enfermedades crónicas. Ninguno de los tipos de patología de ingreso a la unidad de terapia intensiva fue relevante para el estudio ni modificó los resultados finales.

Tabla 4: Escalas y biomarcadores a la admisión y a las 24 horas del estudio.

Característica	Total (n=20)	LRA presente al ingreso (n=12)	LRA ausente al ingreso (n=8)	Valor p	Total (n=20)	LRA presente a las 24 horas (n=14)	LRA ausente a las 24 horas (n=6)	Valor p
SOFA (puntaje)	7.2±3.2	7.66±3.44	8.3±1.84	0.559	9.12±3.71	10±3.67	8.7±3.09	0.087
APACHE (puntaje)	11.4±2	11.66±2.30	11.12±1.62	0.557	12.55±3.20	12.78±3.09	12±3.68	0.659
Lactato (mg/dL)	2.7±1.9	3.11±2.47	2.15±.69	0.222	3.05±2.76	3.64±3.12	1.66±.512	0.037
Troponina I (µg/L)	8124.43±24384	4184±12837	4035±35911	0.447	25504±106151	36430±126649	9.83±3.3	0.301
Creatinina sérica (mg/dL)	1.32±.5	1.58±.6	0.92±.2	0.009	1.5±.9	1.9±1	0.86±.181	0.027
N-GAL (ng/dL)	191±207.4	274.1±232.3	63.3±48.3	0.024	295±298	393.2±307.6	65.8±41.9	0.020
Tasa de filtración de cistatina C (ml/min)	65.8±.24.8	56.7±21.3	79.5±24.7	0.042	60.7±.28.3	50.7±25	84.1±22	0.011
Cilindros en orina				0.036				0.015
Ausentes	15 (75)	7 (58.3)	8 (100)		12 (60)	6(42.8)	6 (100)	
Presentes	5 (25)	5 (41.6)	0 (0)		8 (40)	8 (57.1)	0 (0)	

Notas: DE=desviación estándar; LRA=lesión renal aguda.
 Variables categóricas se presentan en frecuencia y porcentajes; variables continuas se presentan como media±DE. Valor p para la comparación entre LRA presente vs ausente al inicio y a las 24 horas.

Los puntajes en escalas de evaluación de severidad (SOFA, APACHE) y los valores troponina se distribuyeron de manera homogénea entre los sujetos con y sin diagnóstico de lesión renal aguda a la admisión y a las 24 horas. El lactato fue el único marcador de severidad con una media significativamente mayor en aquellos con diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con los sujetos sin enfermedad a las 24 horas (3.64±3.12 versus 1.66±.512, respectivamente, p <.037). En relación con los estudios de laboratorio de interés, a la admisión se observó que las medias de creatinina sérica, N-GAL sérico y tasa de filtración de cistatina C, y la presencia de cilindros en sedimento urinario fueron significativamente mayores en aquellos con diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con los sujetos sin enfermedad.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES

Tabla 5. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL sérico, tasa de filtración de Cistatina C sérica, creatinina sérica y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* a la admisión.

Marcador (punto de corte)	Sensibilidad	Especificidad	AUC ROC (95% CI)
N-GAL sérico: >132 ng/dL	83.3%	100%	0.875 (0.70-1.00)
Creatinina sérica >1.4 mg/dL	58.3%	100%	0.789 (0.59-1.00)
Cilindros en orina presentes	41.7%	100%	0.708 (0.48-0.943)
Tasa de filtración de Cistatina C 70-110 ml/min	75%	62.5%	0.255 (0.03-0.44)

*Nota: LRA diagnosticada como una clasificación AKIN ≥ 1 (aumento en creatinina sérica $\geq 50\%$). 95% CI = intervalo de confianza del 95%.

La presencia de cilindros en orina y los valores alterados en la creatinina y tasa de filtración de cistatina C basales tuvieron una menor capacidad para detectar los casos de LRA al ingreso en comparación con el N-GAL

Tabla 6. Reporte de sensibilidad y especificidad para N-GAL sérico, tasa de filtración de Cistatina C sérica, creatinina sérica y cilindros en orina para el diagnóstico de LRA* a las 24 horas.

Marcador (punto de corte)	Sensibilidad	Especificidad	AUC ROC (95% CI)
N-GAL sérico >132 ng/dL	85.7%	100%	0.952 (0.86-1.00)
Creatinina sérica >1.4 mg/dL	57.1%	100%	0.786 (0.58-1.00)
Cilindros en orina presentes	57.1%	100%	0.786 (0.58-0.98)
Tasa de filtración de Cistatina C 70-110 ml/min	78.5%	83.3%	0.155 (0-0.33)

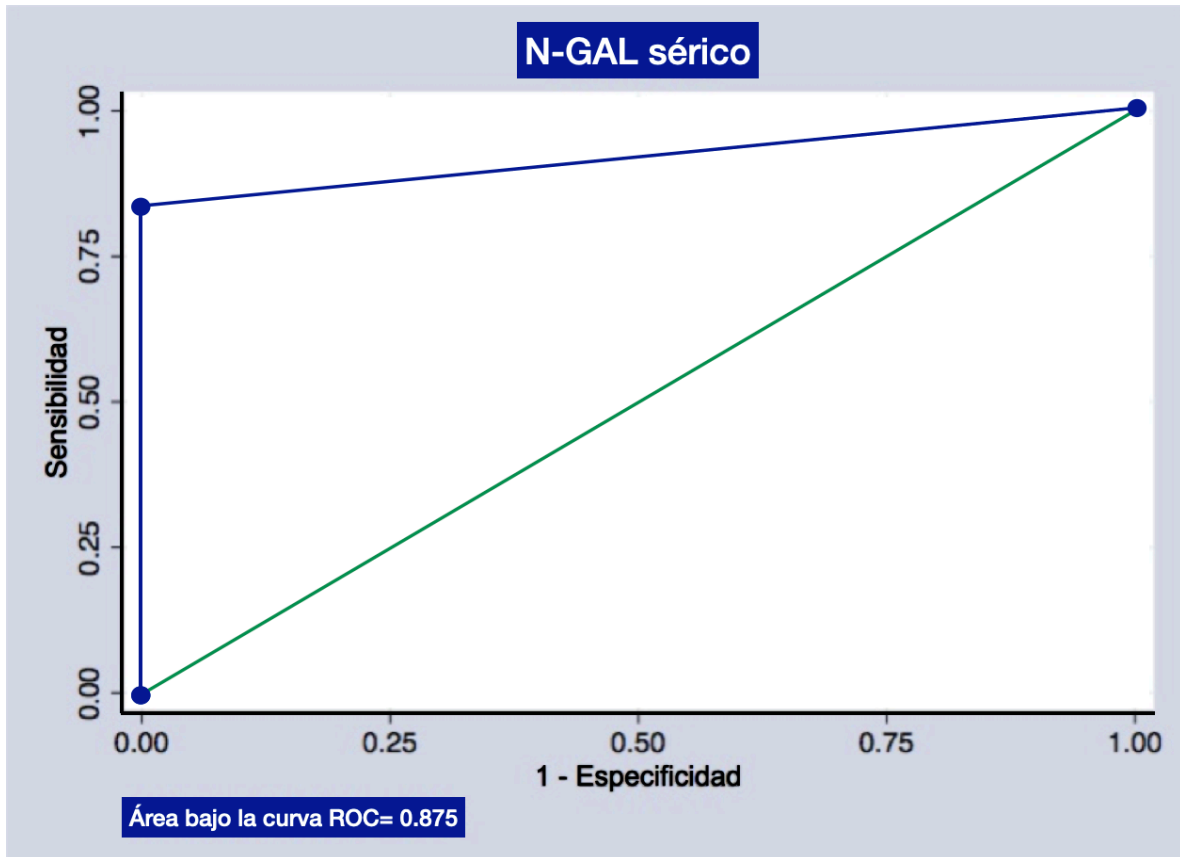
*Nota: LRA diagnosticada como una clasificación AKIN ≥ 1 (aumento en creatinina sérica $\geq 50\%$). 95% CI = intervalo de confianza del 95%.

La presencia de cilindros en orina y los valores alterados en la creatinina y tasa de filtración de cistatina C a las 24 horas tuvieron una menor capacidad para detectar los casos de LRA a las 24 horas en comparación con el N-GAL

FIGURAS

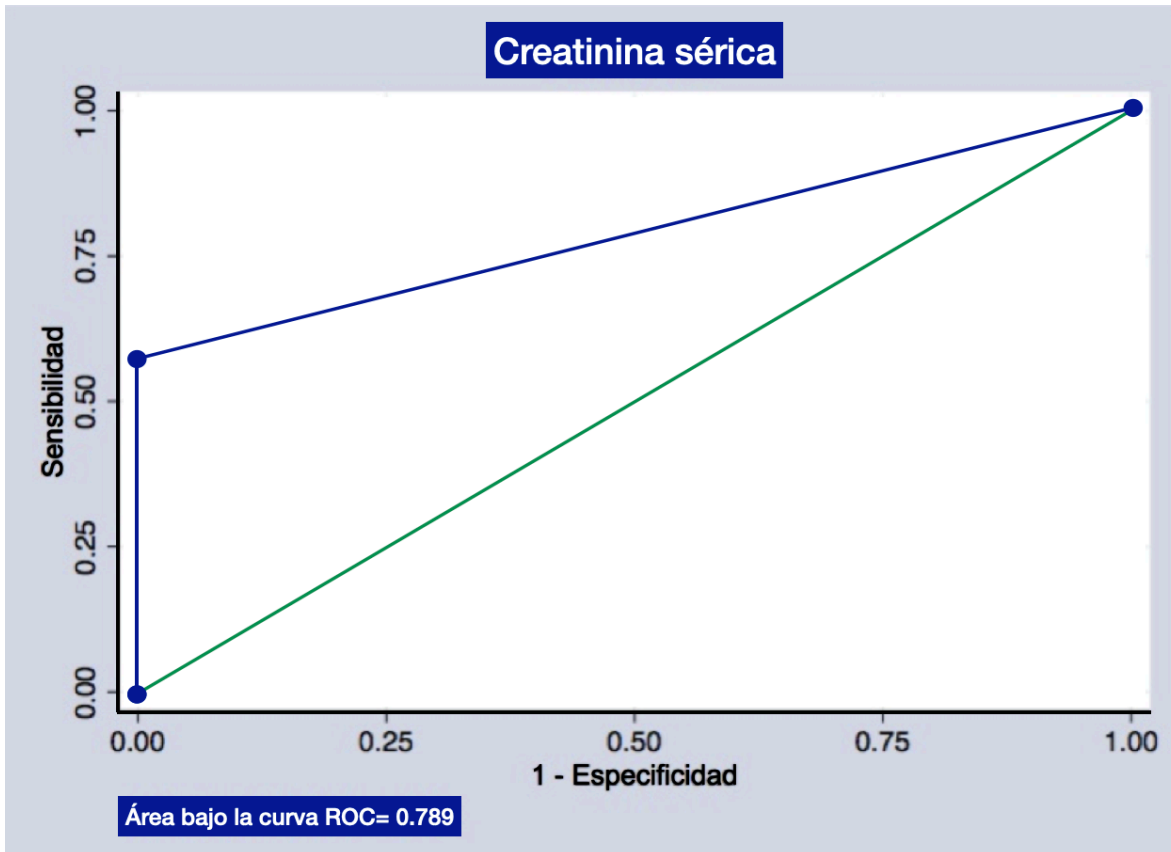
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Figura 3. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérico en relación con el diagnóstico de LRA a la admisión.



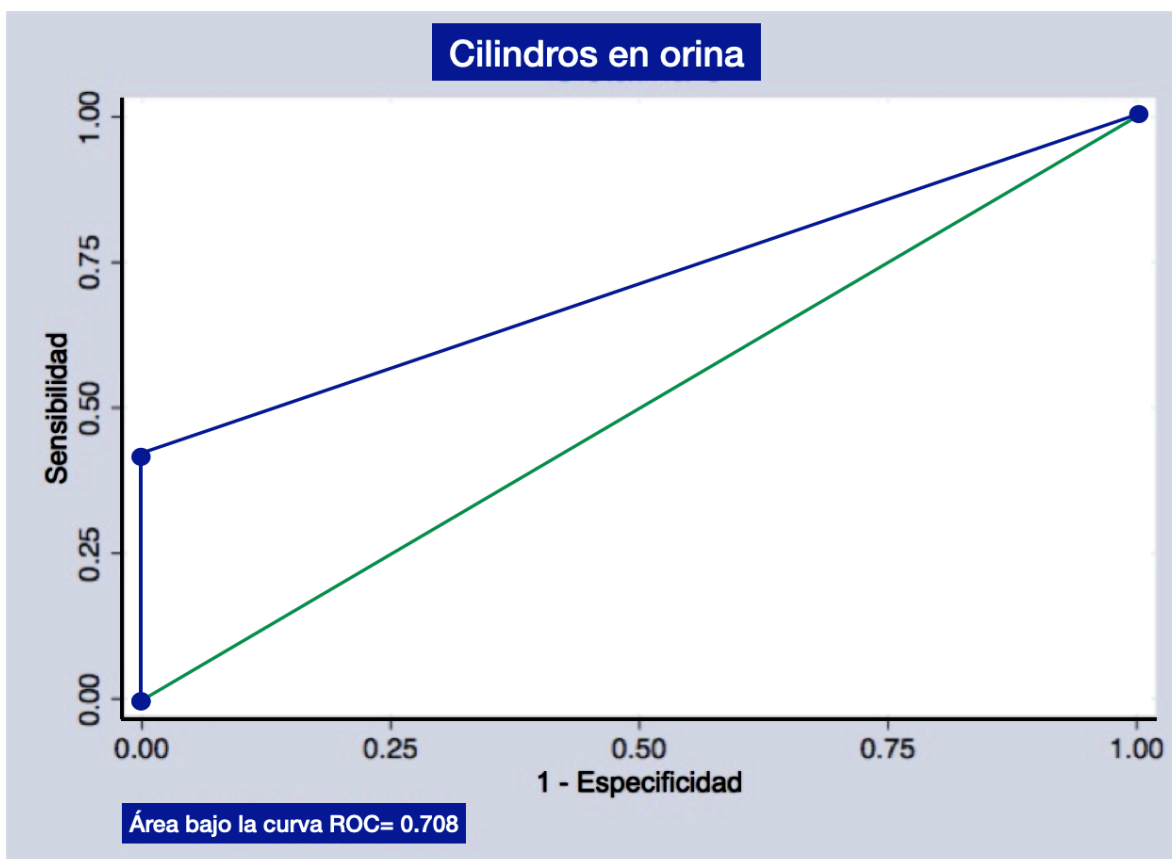
N-GAL sérico mostró una sensibilidad elevada (83.3%) y una especificidad del 100%, esto es que todos los pacientes con una prueba de N-GAL normal (<132 ng/dL) fueron clasificados correctamente como sanos al momento de la admisión.

Figura 4. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Creatinina sérica en relación con el diagnóstico de LRA a la admisión.



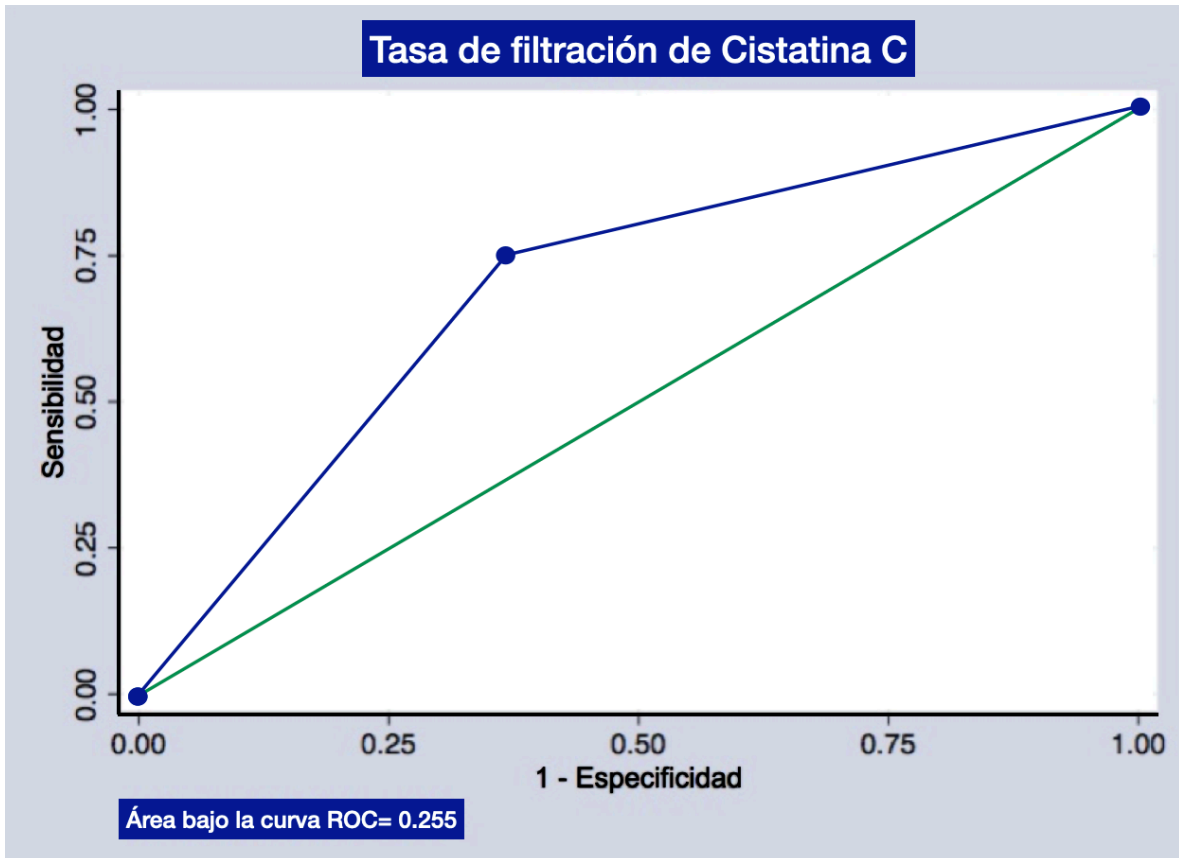
Se observó que los valores alterados de creatinina sérica, tuvo una baja capacidad para detectar los casos de LRA a la admisión (sensibilidad 58.3%) pero mostró una alta capacidad para clasificar correctamente a todos los pacientes sanos con una prueba normal (especificidad 100%).

Figura 5. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Cilindros en orina en relación con el diagnóstico de LRA a la admisión.



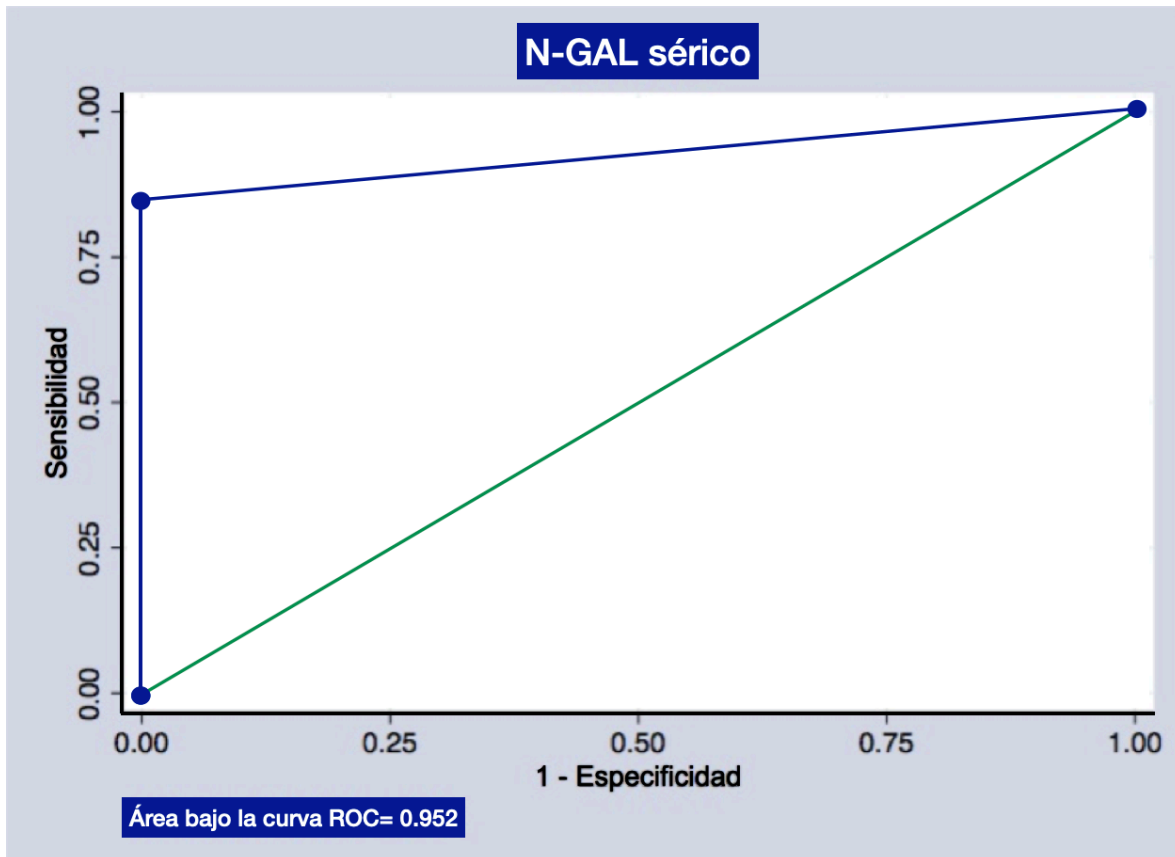
De igual forma que la creatinina, se observó que la presencia de cilindros en orina tuvo una baja capacidad para detectar los casos de LRA a la admisión (sensibilidad 41.6%), pero también mostró una alta capacidad para clasificar correctamente a todos los pacientes sanos con una prueba normal (especificidad 100%).

Figura 6. Sensibilidad y especificidad. Área bajo la curva ROC para Tasa de filtración de Cistatina C en relación con el diagnóstico de LRA a la admisión.



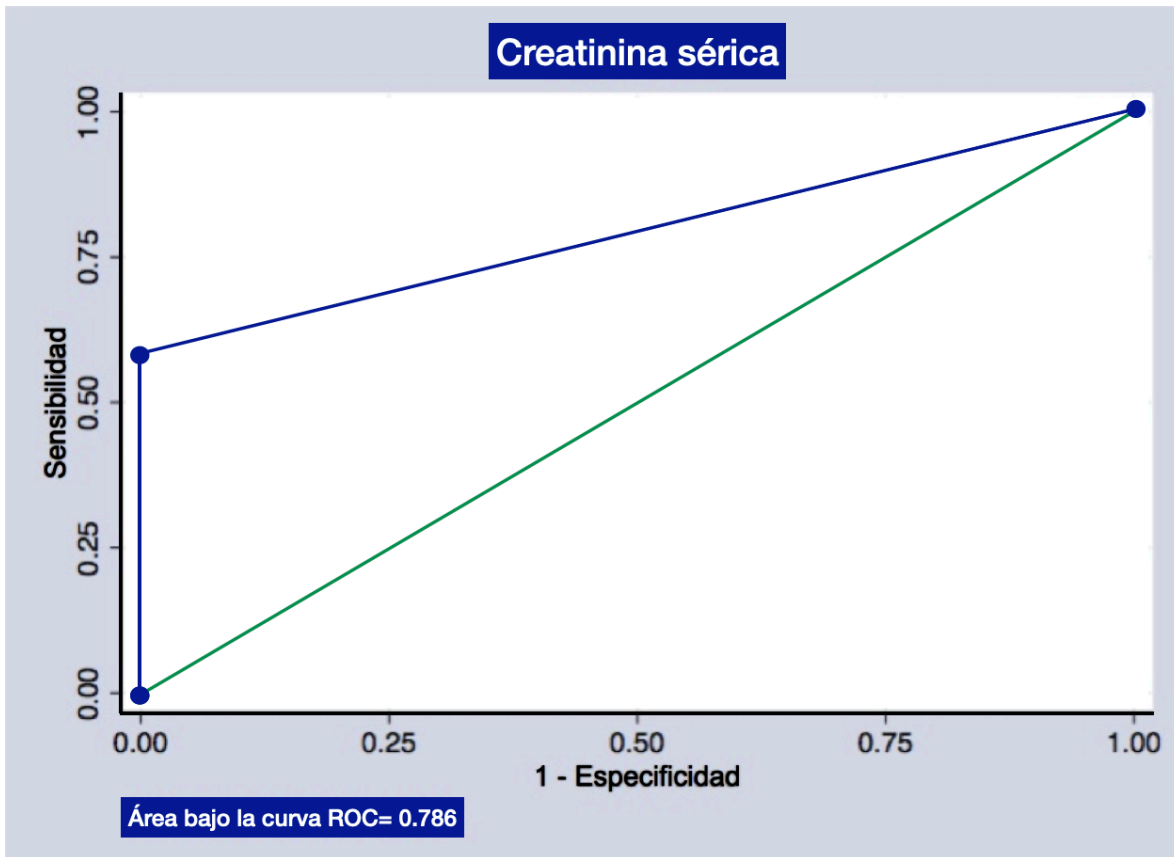
La tasa de filtración de cistatina C, tuvo una moderada sensibilidad (75%) pero una especificidad baja (62.5%), es decir que poco más de una tercera parte de los pacientes sanos al ingreso fueron clasificados de forma incorrecta como enfermos.

Figura 7. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para N-GAL sérico en relación con el diagnóstico de LRA a las 24 horas.



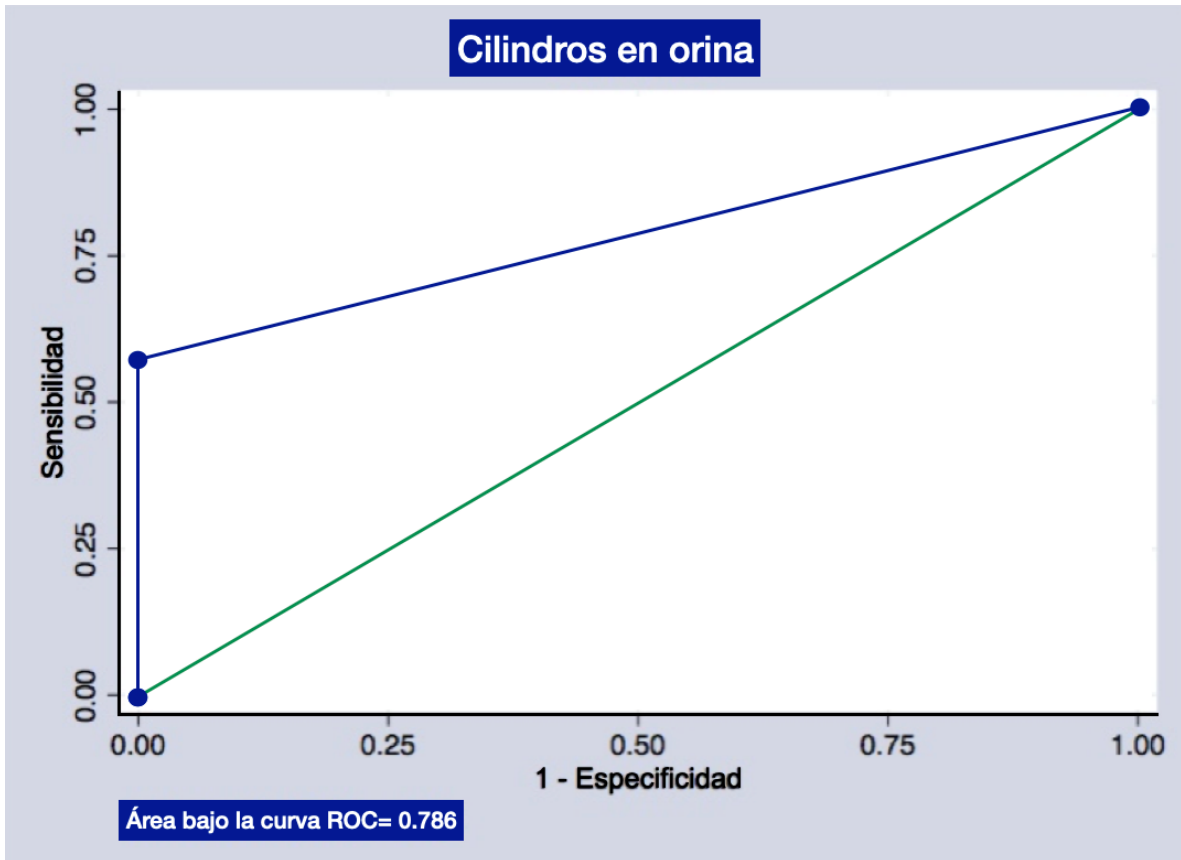
Se observó que la media de N-GAL sérico se elevó en aquellos pacientes con LRA, mejorando aún más su sensibilidad (85.7%) y manteniendo su alta especificidad (100%),

Figura 8. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Creatinina sérica en relación con el diagnóstico de LRA a las 24 horas.



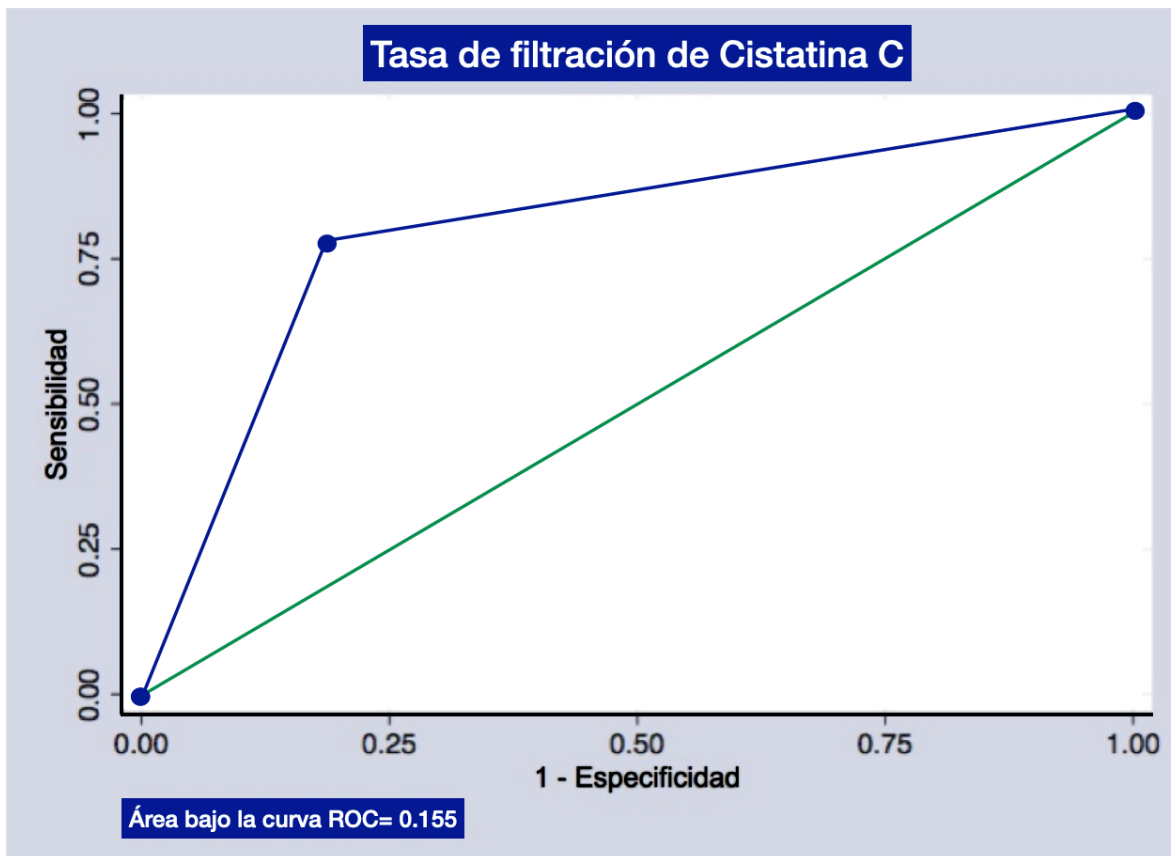
La prueba diagnóstica para creatinina sérica, mantuvo una baja sensibilidad (57.1%), aunque persistió su alta capacidad discriminadora (especificidad 100%)

Figura 9. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Cilindros en orina en relación con el diagnóstico de LRA a las 24 horas.



La presencia de cilindros en orina fue idéntica a la de creatinina sérica, manteniendo una baja sensibilidad (57.1%), aunque persistió su alta capacidad discriminadora (especificidad 100%),

Figura 10. Sensibilidad y Especificidad. Área bajo la curva ROC para Tasa de filtración de Cistatina C en relación con el diagnóstico de LRA a las 24 horas.



La prueba diagnóstica para la tasa de filtración de Cistatina C a las 24 horas, evidenció un discreto aumento en la capacidad para clasificar a las personas enfermas con pruebas anormales (sensibilidad 78.5%), y una mejoría significativa al clasificar a las personas sanas con pruebas normales; (especificidad 83.3%)

DISCUSIÓN

En la actualidad, el biomarcador más utilizado en la práctica clínica como herramienta diagnóstica para LRA es la creatinina sérica, utilizándola para evaluar la función renal del paciente a pesar de ser un indicador relativamente inespecífico durante las primeras etapas de la LRA. Esta a su vez, puede variar con la edad, el sexo, la masa muscular, los medicamentos y el estado de hidratación del paciente²³ y, además sus niveles séricos pueden permanecer sin cambios si no hasta que aproximadamente el 50% de la función renal se ha perdido.³² En nuestro estudio se demostró la ineficacia conocida de la creatinina sérica, al detectar solamente a poco más de la mitad a los pacientes con LRA al ingreso y a las 24 horas (sensibilidad 58.3% y 57.1% respectivamente).

La detección temprana de un descenso en la función renal del paciente en estado crítico permite al intensivista tomar mejores decisiones en cuanto al manejo del paciente, lo que conlleva a una mejoría significativa en el resultado clínico. Estudios recientes sugieren que el N-GAL tiene el potencial de ser un biomarcador ideal para el diagnóstico temprano de lesión renal en pacientes con riesgo.²¹ Existen numerosos estudios que destacan esta eficacia, evidenciando la elevación de sus niveles séricos durante las primeras 2 horas de un procedimiento cardíaco.^{53,54} Además se ha identificado como un biomarcador predictivo de LRA posterior a la administración de contraste intravenoso.^{55,56} También se ha demostrado su utilidad y se ha catalogado como un excelente biomarcador para el diagnóstico precoz de la LRA en niños y adultos con trasplante renal.⁵⁷ Haase et. al.²⁴ determina en diferentes estudios de su metaanálisis los diferentes escenarios clínicos en donde puede utilizarse el N-GAL como un factor diagnóstico y como un factor predictivo. Ante la falta de estudios de validación en población mexicana que cumplieran con las características necesarias para poder establecer a N-GAL como un criterio diagnóstico de LRA, el presente estudio trató de evaluar la sensibilidad y especificidad del N-GAL urinario en comparación con otros biomarcadores en pacientes críticos.

En el presente estudio, encontramos que el nivel plasmático medio de N-GAL fue significativamente mayor en los pacientes críticamente enfermos que desarrollaron LRA al momento de su admisión y en las 24 horas posteriores en comparación con aquellos que no desarrollaron la enfermedad ($p = 0,020$) y con una buena sensibilidad (83.3% y 85.7% respectivamente). Demostrando ser un excelente predictor para el desarrollo de LRA, con un AUC-ROC de 0.875 y 0.952 respectivamente; siendo de ayuda para acuñar un diagnóstico más temprano y así realizar las intervenciones terapéuticas pertinentes lo antes posible. De esta forma el N-GAL ayuda a reducir la incidencia de complicaciones y necesidad de terapia de sustitución renal. Así mismo en cuanto a su capacidad para discriminar entre paciente sano y enfermo, presentó una especificidad durante las dos mediciones del 100%.

Como se describe en el estudio de Cruz et al.³², los niveles plasmáticos de N-GAL confirmaron el diagnóstico de LRA hasta 48 horas antes que un diagnóstico clínico basado en la clasificación de AKI, documentando niveles de N-GAL significativamente más elevados en los pacientes en estado crítico con LRA en comparación con los pacientes sin LRA.³² También descrito por Zhang et al.¹⁹ el N-GAL es un biomarcador diagnóstico precoz para LRA sin importar la causa de esta, teniendo un área bajo la curva de 0,904, con una sensibilidad del 90,2% y una especificidad del 89,5%. En pacientes en estado crítico el N-GAL también fue útil para el diagnóstico de LRA asociada a sepsis, con una sensibilidad de 88.1% (IC del 95%, 0,819–0,923) y una especificidad de 47.4% (IC del 95%, 0,367–0,582).⁴⁸

No existe aun consenso sobre el valor de corte de N-GAL con el que se puede acuñar un diagnóstico de LRA con precisión. En este estudio utilizamos como valor de corte >132 ng/ml para predecir la LRA, que es similar al utilizado por Camou et al.⁵⁸ y Wang et al.⁴⁸. En otro estudio por Haase et al.^{54,24} se propone como punto de corte para N-GAL una cifra >104 ng/dl, pero hacia falta su validación en pacientes críticos. Al utilizar este punto de corte en nuestra población obtuvimos resultados con significancia estadística, por lo que recomendamos que se utilice el N-GAL para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda en pacientes críticos. Será necesario la realización de un nuevo estudio, para ampliar

nuestra muestra y determinar si el punto de corte >132ng/dl es adecuado para la población mexicana.

Un punto a evaluar sobre el N-GAL era su inespecificidad al momento de elevarse.⁵⁹ H.R. De Geus³³ sugiere en su estudio que el N-GAL tuvo un comportamiento distinto en pacientes con múltiples comorbilidades y falla orgánica múltiple. También se encontraron niveles elevados de NGAL en plasma como expresión de neoplasias colorrectales y enfermedades inflamatorias del intestino. Se observaron altas concentraciones de N-GAL en el epitelio colónico de patologías inflamatorias como son la diverticulitis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la apendicitis y también en lesiones neoplásicas premalignas o malignas del colon.⁶⁰ Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, en etapas iniciales del tratamiento, el N-GAL si se puede utilizar como herramienta diagnóstica, puesto que sus valores no se vieron afectados por las comorbilidades, patologías y manejos concomitantes en el paciente en estado crítico.

Por el contrario, un estudio reciente realizado por Legrand et al.⁶¹ encontró que el N-GAL sérico, la proadrenomedulina y la cistatina C se comportaron de manera similar, pero no superaron significativamente a la creatinina sérica en la identificación de pacientes oligúricos con mala evolución renal. La no superioridad de los biomarcadores de LRA sobre los niveles de creatinina sérica, como se evidencia en ese estudio, podría explicarse por el enfoque únicamente en los pacientes oligúricos. En nuestro estudio la tasa de filtración de cistatina C fue significativamente mayor en aquellos pacientes que presentaron LRA al inicio y a las 24 horas versus los que no la desarrollaron ($p= 0.011$), con una moderada sensibilidad (75%), pero con una baja especificidad (62.5%) al inicio. Y a las 24 horas mejoró su especificidad discretamente (83.3%) pero mantuvo su baja sensibilidad (78.5%).

La causa de que la tasa de filtración de Cistatina C tuviera una capacidad diagnóstica y discriminatoria baja puede ser debido a que, según Beker et al.¹⁷, puede verse afectada por comorbilidades y terapéuticas habituales en el paciente crítico como son: la disfunción tiroidea, el tabaquismo, la inflamación, algunos cánceres, y la administración de glucocorticoides.

En cuanto al poder diagnóstico del sedimento urinario Carrillo et al.⁵⁰ han demostrado que existe una correlación con la aparición de cilindros en orina y el desarrollo de LRA, esto se correlaciona con lo estudiado por Bagshow et al.⁵² donde la presencia de cilindros en orina tuvo una sensibilidad de 67% (IC 95%: 0.39-0.86) y especificidad de 95% (IC 95%: 0.84-0.99) con valor predictivo positivo de 0.80 (IC 95%: 0.49-0.94) y valor predictivo negativo de 0.91 (IC 95%: 0.78-0.96) para detectar la lesión renal aguda. Demostrándose esto en nuestro estudio, donde la presencia de cilindros en orina mostro una sensibilidad baja a la admisión y a las 24 hrs (41.6% y 57.% respectivamente), pero una alta especificidad (100%) en ambos momentos.

Las causas de que el sedimento urinario fuera menos efectivo en el diagnostico temprano de lesión renal aguda pueden ser debido a que, según Lameire et al.¹³, se pueden ver afectados por diversos medicamentos, contraste yodado y mioglobinuria.

La principal limitación de nuestro estudio fue nuestro tamaño de muestra reducido. Aunque el tipo de población que llega a nuestro Hospital puede no ser representativa de la población nacional o de la Ciudad, se logró una distribución adecuada de los sujetos. Comparando con los estudios de Haase et. al.^{24,38}, podemos afirmar que este es uno de los pocos estudios en México que intentan medir estos marcadores de forma temprana. Así nuestros resultados dan pauta a investigaciones subsecuentes sobre el N-GAL en una población de mayor tamaño.

CONCLUSIONES

La necesidad de un biomarcador eficiente para el diagnóstico precoz de la LRA en el paciente en estado crítico es evidente. El biomarcador ideal debería, teóricamente, además de ser fácil y simple de medir, poseer una capacidad diagnóstica más rápida que aquellas brindadas por los biomarcadores utilizados en la actualidad, con el fin de realizar las medidas preventivas pertinentes a tiempo y así disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes.

La creatinina, cistatina C y el sedimento urinario son marcadores muy utilizados y disponibles actualmente y no se desestima su utilidad, pero en base a lo descrito en este estudio no son marcadores tan eficientes en el diagnóstico temprano de lesión renal aguda en pacientes críticos en comparación con el N-GAL.

De acuerdo, a los resultados de nuestro estudio, se recomienda que la valoración de los pacientes críticos para el diagnóstico temprano de LRA se base en los niveles de N-GAL en cuanto se tenga disponible, que es una prueba de laboratorio rápida y sencilla. Siendo más efectivo y rápido al momento del diagnóstico de lesión renal aguda en comparación con otros biomarcadores, Demostrando ser un predictor temprano y preciso de LRA en pacientes en estado crítico. Los niveles plasmáticos elevados de N-GAL observados permitieron acuñar el diagnóstico de LRA de forma más sensible y específica que los demás biomarcadores, sin ser alterado por las comorbilidades previas, patologías y manejos concomitantes en el paciente crítico, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio. Tuvo una especificidad perfecta y aunque su sensibilidad fue discretamente mayor al de los demás, por lo que puede ser necesaria una combinación con otro biomarcador para obtener información más específica para el diagnóstico etiológico y pronóstico de la enfermedad.

Es necesario la realización de más estudios con diversos tipos de poblaciones para poder confirmar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;37:270-276. doi:10.1016/j.jcrc.2016.07.015
2. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, et al. *ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research*. Vol 44.; 2016. doi:10.1097/CCM.0000000000001856
3. Blanch L, Abillama FF, Amin P, et al. Triage decisions for ICU admission: Report from the Task Force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2016;36:301-305. doi:10.1016/j.jcrc.2016.06.014
4. Intensive Care Society. Core Standards for Intensive Care Units. *Core Stand Intensive Care Units*. 2013;1:1-27.
5. Di Somma S, Magrini L, De Berardinis B, et al. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Crit Care*. 2013;17(1):1-13. doi:10.1186/cc12510
6. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020;1. doi:10.1007/s00134-019-05919-0
7. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39:1-8. doi:10.1016/j.ejim.2016.12.001
8. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):8-14. doi:10.1093/ckj/sfs160
9. Del Giudice A. Acute Kidney Injury in the Elderly: Epidemiology, Risk Factors and Outcomes. *J Nephrol Ther*. 2012;02(06). doi:10.4172/2161-0959.1000129
10. Ponce D, Balbi A. Acute kidney injury: Risk factors and management challenges in developing countries. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:193-200. doi:10.2147/IJNRD.S104209
11. Büttner S, Stadler A, Mayer C, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Acute Kidney Injury in Neurocritical Care. *J Intensive Care Med*. 2018. doi:10.1177/0885066617748596
12. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: A retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):860-869. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.018
13. Lamiere N. Acute renal failure. *ICU Protoc A Stepwise Approach*. 2012:351-359. doi:10.1007/978-81-322-0535-7_44
14. Skytte Larsson J, Krumbholz V, Enskog A, Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Renal Blood Flow, Glomerular Filtration Rate, and Renal Oxygenation in Early Clinical Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(6):e560-e566. doi:10.1097/CCM.0000000000003088
15. Bilgili B, Haliloğlu M, Cinel İs. Sepsis ve akut böbrek hasarı. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg*. 2014;42(6):294-301. doi:10.5152/TJAR.2014.83436
16. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: The pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8):1074-1089. doi:10.1515/cclm-2016-0973
17. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):705-713.

- doi:10.1007/s11255-017-1781-x
18. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):999-1006. doi:10.1681/ASN.2010050484
 19. Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):5017-5021. doi:10.3892/etm.2017.5150
 20. Ralib AM, Nanyan S, Nor MBM. Dynamic changes of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicted mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(1):23-29. doi:10.4103/0972-5229.198322
 21. Bianca G, Raluca F, Veres M, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) – Early Biomarker for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *J Crit Care Med.* 2015;1(4):154-161. doi:10.1515/jccm-2015-0023
 22. Schrezenmeier E V., Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017;219(3):554-572. doi:10.1111/apha.12764
 23. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(SUPPL. 241):89-94. doi:10.1080/00365510802150158
 24. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: A critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(3):335-351. doi:10.1177/0004563214521795
 25. Shoaib M, Mahmud SN, Safdar M. Early Diagnosis Of Acute Kidney Injury By Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin In Adult Critically Ill Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(1):12-15.
 26. Tecson KM, Erhardtsen E, Eriksen PM, et al. Optimal cut points of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury among critically ill adults: Retrospective determination and clinical validation of a prospective multicentre study. *BMJ Open.* 2017;7(7):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2017-016028
 27. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):323-336. doi:10.1007/s00134-018-5126-8
 28. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105(3):485-491. doi:10.1097/00000542-200609000-00011
 29. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):665-673. doi:10.2215/CJN.04010907
 30. Puiac C, Szederjesi J, Lazăr A, Bad C, Pușcașiu L. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker for Renal Dysfunction Detection in Critically Ill Patients with Increased Intraabdominal Pressure. *J Crit Care Med.* 2017;3(1):24-28. doi:10.1515/jccm-2017-0006
 31. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1823-1832. doi:10.1681/ASN.2008070673
 32. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, 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(3):444-451. doi:10.1007/s00134-009-1711-1
 33. De Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, Le Noble JLML. Neutrophil gelatinase-associated

- lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):907-914. doi:10.1164/rccm.200908-1214OC
34. Lee CW, Kou HW, Chou HS, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World J Emerg Surg.* 2018;13:41. doi:10.1186/s13017-018-0202-5
 35. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *J Crit Care.* 2016;34:89-94. doi:10.1016/j.jcrc.2016.04.012
 36. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1333-1340. doi:10.1007/s00134-010-1887-4
 37. Kümpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010;14(1):1-9. doi:10.1186/cc8861
 38. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. 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(6):1012-1024. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.020
 39. Medi B, Rovcanin B, Savic Vujovic K, Obradovic D, Duric D, Prostran M. Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):1981-1997. doi:10.2174/0929867323666160210130256
 40. McMahan BA, Galligan M, Redahan L, et al. Biomarker predictors of adverse acute kidney injury outcomes in critically ill patients: The Dublin acute biomarker group evaluation study. *Am J Nephrol.* 2019;50(1):19-28. doi:10.1159/000500231
 41. Cuartero M, Betbesé AJ, Núñez K, Baldirà J, Ordonez-Llanos J. Does whole-blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin stratify acute kidney injury in critically ill patients? *Dis Markers.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/8480925
 42. Córdova-Sánchez BM, Ruiz-García EB, López-Yañez A, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and factors related to acute kidney injury and mortality in critically ill cancer patients. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:1-10. doi:10.3332/ecancer.2019.903
 43. Chen X, Chen Z, Wei T, Li P, Zhang L, Fu P. The effect of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin on the discontinuation of continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purif.* 2019;48(1):10-17. doi:10.1159/000499026
 44. Hamishehkar H., Sanaie S., Fattahi V. MM. The Effect of Furosemide on the Level of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Critically Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med.* 21(7): 442-447. 10.4103/0971-4065.157800.
 45. Itenov TS, Jensen JU, Ostrowski SR, et al. Endothelial Damage Signals Refractory Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Shock.* 2017;47(6):696-701. doi:10.1097/SHK.0000000000000804
 46. Mårtensson J, Bellomo RR. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37(4):304-310. doi:10.1159/000364937
 47. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care.* 2015;19(1):1-10. doi:10.1186/s13054-015-0941-6
 48. Wang K, Xie S, Xiao K, Yan P, He W, Xie L. Biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/6937947
 49. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, et al. Emerging urinary markers of renal injury in

- obstructive nephropathy. *Biomed Res Int*. 2014;2014(Ang li). doi:10.1155/2014/303298
50. Carrillo-Esper R, Pérez-Calatayud ÁA, Peña-Pérez CA, et al. Puntaje microscópico del sedimento urinario como marcador diagnóstico de lesión renal aguda en sepsis. *Med Interna Mex*. 2014;30(5):602-606.
 51. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):904-912. doi:10.1681/ASN.2006030221
 52. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1592-1598. doi:10.1097/01.CCM.0000266684.17500.2F
 53. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1541-1547. doi:10.1213/ANE.0b013e3181da938e
 54. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3349-3354. doi:10.1093/ndt/gfp234
 55. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol*. 2006;26(3):287-292. doi:10.1159/000093961
 56. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(6):408-415. doi:10.1159/000109102
 57. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1639-1645. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x
 58. Camou F, Oger S, Paroissin C, et al. Le dosage plasmatique de Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) prédit la défaillance rénale au cours du choc septique dès l'admission en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32(3):157-164. doi:10.1016/j.annfar.2012.11.012
 59. Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, Hashmi M, Ghani F. The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res*. 2019;7(1):10-15. doi:10.1186/s40364-019-0155-1
 60. N. M. Nayak, S. Madhumitha, R. A. Annigeri, R. Venkataraman¹, S. Balasubramaian, R. Seshadri, V. Vadamalai, B. S. Rao, P. C. Kowdle, N. Ramakrishnan¹, M. K. Mani. C utility of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured at admission to predict outcomes in heterogeneous population of critically ill patients. *IJN* 26(2): 119-124. 4795427.
 61. Legrand M, Jacquemod A, Gayat E, et al. Failure of renal biomarkers to predict worsening renal function in high-risk patients presenting with oliguria. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):68-76. doi:10.1007/s00134-014-3566-3

ANEXOS

Anexo 1: Formato de recolección de datos

NOMBRE:		Diagnostico/Origen	Fecha Ingreso	Fecha Egreso
Mortalidad				
Troponina I	Tasa de filtración	SOFA	APACHE	
Lactato		N-GAL		
Ingreso	24 horas	Ingreso	24 horas	
Creatinina		BUN		
Ingreso	24 horas	Ingreso	24 horas	
Cistatina C		TFG calculada		
Ingreso	24 horas	Ingreso	24 horas	
Cilindros en EGO				
Ingreso	24 horas			

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CONBIOÉTICA-15-CEI-002-20160708
Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas
Huixquilucan, Edo. de México, C.P. 52763
Tel. 55 5246 5000 ext. 4365



19 de octubre de 2020

Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu
Investigador del Proyecto HAL 363/2020
Hospital Ángeles Lomas
P R E S E N T E


Distinguido Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu:

A efecto del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, el Comité de Ética en Investigación de Operadora de Hospitales Ángeles S.A. de C.V. (Sucursal Lomas), luego de haber examinado el plan, diseño y consideraciones científicas y éticas de la investigación básica y clínica HAL 363/2020 titulada: **“DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LESION RENAL AGUDA EN EL PACIENTE EN ESTADO CRITICO”** hago de su conocimiento, que ha sido autorizada y aprobada su realización.

Deseamos éxito en la realización del proyecto y le pedimos mantenernos informados de su avance, así como al finalizarlo enviarnos el informe de resultados. También deberá usted informarnos y enviarnos publicaciones que emanen del mencionado proyecto, o de presentación de resultados en Congresos Científicos.

Reciba nuestra felicitación y le saludamos muy

Atentamente


Dra. Irene Emmita Maulén Radován
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Expediente Investigación HAL 363/2020