



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

**NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda intrahospitalaria y su
correlación con polimorfismos del NADPH y MIF CATT5-7 en población
mexicana.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

PRESENTA:

RAQUEL PAMELA SOTO SANTILLAN

TUTOR:

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO DE 2023.



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.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

"NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda intrahospitalaria y su correlación con polimorfismos del NADPH y MIF CATT5-7 en población mexicana"

UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



25 AGO 2023

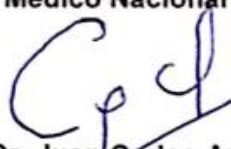


DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD


Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro
Médico Nacional Siglo XXI


Dr. Juan Carlos Anda Garay

Jefe del Servicio de Medicina Interna/ Asesor

UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro
Médico Nacional Siglo XXI


Dra. Maura Estela Noyola García

Profesora Titular Curso de Especialización en Medicina Interna

UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro
Médico Nacional Siglo XXI


Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado

Jefe de servicio unidad de cuidados intensivos/ Co asesor de Tesis

UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro
Médico Nacional Siglo XXI

<p>Datos del Alumno de Tesis</p>	<p>Dra. Raquel Pamela Soto Santillán</p> <p>UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro Médico Nacional Siglo XXI Matrícula: 97385451</p> <p>Celular: 22 12 07 00 27</p> <p>Email: pamss1721@yahoo.com</p>
<p>Datos del Asesor de Tesis</p>	<p>Dr. Juan Carlos Anda Garay</p> <p>Jefatura de Medicina Interna</p> <p>Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI</p> <p>Matricula: 99384944</p> <p>Tel 55 35 22 23 20</p> <p>Email:</p>
<p>Datos de la Tesis</p>	<p>“NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda intrahospitalaria y su correlación con polimorfismos del NADPH y MIF CATT5-7 en población mexicana”</p> <p>Número de páginas: 72</p> <p>Año: 2023</p> <p>Número de Registro Institucional: R-2023-3601-186</p>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 14 de julio de 2023**

Doctor (a) Juan Carlos Anda Garay

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda intrahospitalaria y su correlación con polimorfismos del NADPH y MIF CATT5-7 en población mexicana**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-186

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

“Toda luna. Todo año. Todo día, todo viento, Camina y pasa también.

También toda sangre llega al lugar de su quietud.”

Chilam-Balam

Agradecimientos

A mi madre, Judith Santillán González ya que sin su valioso apoyo gracias por ser mi compañera de viaje, te admiro y amo profundamente.

A mi padre Fernando Soto Flores, por amarme en cada etapa de mi vida y por enseñarme a ser una viajera de vida, te amo

A mis abuelas Raquel por su sabiduría, su ejemplo en vida a mi abuela Silvia por sus sabios consejos, por ser un pilar en mi vida y por su amor infinito.

A mi tía Angelica por su alegría, te quiero, por ser mi madre espiritual

A mi tío Luis, por enseñarme tanto, un abrazo hasta el cielo, por darme el mejor consejo como medico

A Mario González Ruiz, por ser un modelo y mejor amigo a seguir.

A Luis Eduardo Cruz Corzo, por ser un amigo incondicional y el mejor cirujano que conozco, te admiro.

A Alejandro Laguna por su apoyo incondicional durante mis días de vida más difíciles, por ser una luz en momentos difíciles, te quiero.

Contenido

Resumen.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
Planteamiento del problema.....	18
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	22
Diseño metodológico.....	23
Universo de trabajo.....	24
Obtención de la muestra.....	25
Criterios de selección.....	29
Variables.....	30
Análisis estadístico.....	31
Aspectos éticos.....	32
Programa de trabajo.....	35
Recursos humanos, físicos y financieros.....	36
Resultados.....	37
.....	38
Discusión.....	44
Conclusiones.....	46
Bibliografía.....	47
Anexos.....	52

Resumen

Antecedentes: La lesión renal aguda es una condición clínica prevalente en nuestra población hospitalaria, con una tasa de 22 al 45% de los pacientes, pese a que actualmente contamos con biomarcadores funcionales como gasto urinario y creatinina sérica para el diagnóstico, estos biomarcadores presentan limitaciones sustanciales, como una elevación tardía, lo cual retrasa el diagnóstico y las modificaciones pertinentes en su resolución con un riesgo sustancial de no recuperación de la función renal.

Objetivo: Conocer la sensibilidad y especificidad de NGAL, IL-18, además de identificación de polimorfismos de NADPH y MIF CATT5-7 y su correlación con los biomarcadores séricos y urinarios.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 104 pacientes 52 con lesión renal aguda se evaluó NGAL, IL 18 séricos, creatinina, genotipo de rs74387438 y rs2435378. Para la determinación de área bajo la curva comparando NGAL, IL18 versus creatinina sérica.

Resultados: Encontramos diferencias estadísticamente significativas en edad $p=0.001$ entre ambos grupos, los niveles de creatinina fueron diferentes entre ambos grupos $p=0.001$, los niveles de glucosa sérica fueron diferentes entre ambos grupos $p=0.001$, NGAL sérico $p=0.001$, IL-18 sérico $p=0.001$. Evaluamos los polimorfismos entre ambos grupos, los genotipos de los pacientes con y sin lesión renal aguda no encontrado diferencias entre los grupos $p=0.916$.

Conclusiones: el área bajo la curva de IL 18 fue 0.55 (IC 95% 0.46-0.63) NGAL fue 0.58 (IC 95% 0.49-0.66)

Palabras clave: **lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, interleucina 18, lesión renal aguda.**

MARCO TEÓRICO

LESION RENAL AGUDA

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome heterogéneo definido por un descenso rápido de la tasa de filtración glomerular (TFG) (en horas o días), que da lugar a la retención de productos de desecho del metabolismo, que incluyen la urea y la creatinina, así como desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones en el equilibrio ácido-base.^{1,2}

Acorde a las guías KDIGO la lesión renal aguda se define como una elevación de creatinina de 0.3 mg/dL o más en 48 horas de observación o elevación de 1.5 veces su valor basal o mayor en los primeros 7 días o evidencia de reducción de gasto urinario por debajo de 0.5ml/kg por 6 horas, posteriormente se clasifica en estadios³. (véase tabla 1)

Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	1.5-1.9 veces elevación de creatinina basal Incremento 0.3 mg/dL	Menor a 0.5ml/hr por 6-12 horas
2	2-2.9 veces elevación de creatinina basal	Menor a 0.5ml/hr por más de 12 horas
3	3 veces elevación de creatinina basal O Incremento superior a 4mg/dL de creatinina O Inicio de terapia renal sustitutiva	Menor a 0.3 ml/hr por mas de 24 horas O Anuria por mas de 12 horas

Tabla 1. Criterios KDIGO para lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación común entre los pacientes hospitalizados, se han identificado múltiples factores de riesgo para su desarrollo, véase tabla 1.2

Factores de riesgo potenciales para desarrollo de lesión renal aguda.

Factores demográficos

- Edad avanzada
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardiaca
- Índice de masa corporal elevado
- Polimorfismos APOL-1, ECA

Factores de riesgo de lesión renal aguda en la admisión hospitalaria

- Estado ventilatorio
- Afectación
- Hipovolemia
- Deshidratación
- Rabdomiólisis
- Exposición a nefrotóxicos previo a admisión (AINES, antimicrobianos, IECAS, ARA)

Factores de riesgo de lesión renal aguda durante la hospitalización

- **Exposición a nefrotóxicos**
- **Uso de vasopresores**
- **Ventilación mecánica invasiva con presión positiva en el final de la espiración**
- **Sobrecarga hídrica**
- **Hipovolemia**

Tabla 1.2 Factores de riesgo potenciales para desarrollo de lesión renal aguda.

En relación a edad avanzada, se ha demostrado que conforme envejecemos perdemos la habilidad de compensar la lesión renal aguda, los cuales mostraron un incremento de la pérdida de filtrado glomerular⁴, en la revisión sistemática conducida por Stille, encontró que diversas cohortes encontraron mayor frecuencia de lesión renal aguda en mayores de 75 años en comparación con aquellos con menor edad, además de mayor gravedad, con menor tasa de filtrado glomerular, mayor enfermedad cardiovascular en la población evaluada uso de nefrotóxicos.⁵

Jiang et al, encontraron que la lesión renal aguda es un escenario clínico común entre los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que afecto a una tercera parte de los pacientes incluidos, encontrando como predictora de complicaciones renales y mortalidad ⁶

La presencia de enfermedad cardiovascular previa empeora el pronóstico de recuperación de la lesión renal aguda⁷

Se han identificado otros factores de riesgo relacionados con la estancia intrahospitalaria, ya sea en el piso de hospitalización, a la par en la unidad de cuidados intensivos la lesión renal aguda constituye un escenario clínico común, relacionado al estado crítico del paciente, a una reanimación hidrosalina fuera de metas de fases de reanimación, uso de ventilación mecánica invasiva, uso de vasopresores que comprometen el flujo sanguíneo renal.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

BIOMARCADORES FUNCIONALES PARA EVALUAR LESIÓN RENAL AGUDA

Creatinina sérica

La creatinina es una degradación cíclica formada espontáneamente producción de degradación de creatina en los tejidos. Creatina se sintetiza en el hígado, y en menor medida en el riñón, y adquirida en una dieta rica en carne. Se incorpora a las células. a través de transportadores transmembrana, mientras que la fosfocreatina, proporciona un amortiguador para la producción rápida de energía. Por lo tanto, el músculo contiene la mayor parte de la reserva de creatina del cuerpo. y en consecuencia es la fuente de la mayor parte de la creatinina.⁹

La creatinina tiene un peso molecular de 113 Da, la cual se filtra libremente en el glomérulo y la concentración en orina se mantiene constante debido a la secreción tubular, mientras que la excreción extrarrenal de creatinina es insignificante en la mayoría de condiciones. La creatinina plasmática se excreta predominantemente por ultrafiltración glomerular: cuando la tasa de filtrado glomerular disminuye, la creatinina se acumula.

la creatinina plasmática basal y los cambios agudos en su concentración, como en el caso de la lesión renal aguda , requiere la comprensión del estado basal y la cinética dinámica de la generación y excreción de creatinina, ya que toda la creatinina se filtró libremente en el glomérulo se excreta en la orina, y esto constituye más del 90% de la excreción de creatinina, excreción neta de creatinina se aproxima a la GFR (tasa de filtración de plasma) multiplicado por la concentración de creatinina en el plasma.

En segundo lugar, en el estado estacionario (definido por la creatinina plasmática constante), la tasa de excreción debe ser igual a la tasa de generación de creatinina

en la siguiente relación:

$$GFR \times [Cr]P = G^{10}$$

Tasa de filtrado glomerular en litro minuto; [Cr]P = creatinina en $\mu\text{mol/L}$; G =

Tasa de generación de creatinina en $\mu\text{mol/min}$.

Por lo tanto, cuando la creatinina está en estado estacionario, la TFG es proporcional a la creatinina plasmática¹⁰, en la suposición de que se produce un cambio de creatinina y se estabiliza en una nueva concentración, logrando un nuevo estado estable, cuando se presenta una duplicación de creatinina plasmática, implica una reducción aproximada a la mitad de TFG, siempre y cuando la tasa de generación de creatinina también se mantenga constante. Esta relación constituye el fundamento del incremento de 1.5, dos y tres veces en la creatinina por encima de la línea de base para definir la gravedad de la LRA.^{11,12}

Sin embargo, aunque los cambios relativos en la creatinina plasmática para definir LRA, hay limitaciones significativas a la interpretación de estos valores en el enfermo crítico, el uso de la creatinina plasmática como reflejo del cambio en la TFG depende de una nueva concentración de creatinina en estado estacionario.¹³ Después de un cambio en la TFG, la creatinina aumentará o disminuirá hasta que se llega un nuevo estado estacionario, donde la excreción de creatinina, acorde a una alta concentración de creatinina en plasma de nuevo coincide con la producción, dependiendo la duración de este proceso y de la magnitud del cambio en la TFG y la subyacente tasa de generación de creatinina.¹⁴

Durante la estancia en unidad de cuidados intensivos se han observado reducciones en la masa muscular de los pacientes críticamente enfermos; por lo que la generación de creatinina se ve modificada por la postración y la ingesta calórica.^{15,16}

En algunas ocasiones los pacientes presentan una marcada reducción en los niveles de creatinina por debajo de la línea de base que puede persistir hasta el alta hospitalaria, que subestima la funcionalidad paradójicamente la recuperación renal después de una lesión renal aguda puede sobrestimarse significativamente.^{17,18}

Gasto urinario

La cantidad de uresis depende de la TFG y de la subsiguiente tasa de reabsorción de agua y solutos a lo largo de la nefrona.¹⁹ En fisiología renal normal se requiere una TFG alta para mantener bajas concentraciones de productos del metabolismo en el plasma por aclaramiento convectivo no selectivo en el glomérulo con reabsorción tubular subsiguiente, la medición precisa de la producción de orina puede proporcionar una visión dinámica del riñón y su funcionalidad²⁰

En particular, las preocupaciones sobre la velocidad y la precisión con las cuales los cambios en la creatinina plasmática reflejan en tiempo real los cambios en la TFG condujeron a los expertos a incluir reducción de volumen urinario²¹ La oliguria y anuria reflejan la reducción significativa de la TFG en pacientes agudos o aquello con enfermedad renal crónica establecida^{22,23}

La oliguria puede considerarse como un signo de inestabilidad hemodinámica o un signo tardío de gravedad de la disfunción renal en un cuadro agudo o un riñón lesionado crónicamente, el gasto urinario carece de sensibilidad y especificidad con respecto a la causa y el pronóstico de LRA, particularmente en la ausencia de cambios hemodinámicos o la necesidad de vasopresores.^{24,25} La presencia de oliguria puede ser predictor de pobres desenlaces como mortalidad en aquellos pacientes con lesión renal aguda.²⁶

Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es un péptido de 25 kDa producido en los riñones, hígado, células epiteliales y neutrófilos.²⁷

El metaanálisis conducido por Albert et al el cual incluyó 52 estudios observacionales para probar la precisión predictiva del nivel de NGAL en 13 040 pacientes con riesgo de LRA. La precisión discriminatoria y las concentraciones de corte de NGAL en orina y plasma Después de evaluar diferentes factores de confusión, la evaluación de la calidad del metanálisis de datos de estudios individuales mostró una mejora en el riesgo de sesgo de la prueba índice y una alta aplicabilidad. Este metanálisis de concentraciones de corte de NGAL y precisión discriminatoria: solo el metanálisis de datos de estudios individuales permitió el cálculo de concentraciones de corte de NGAL, sensibilidad y especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad para LRA, LRA grave y LRA que requirió sustitución de la función renal.

Las concentraciones de corte calculadas y proporcionadas a partir de 30 conjuntos de datos de estudios individuales se incluyeron en el metanálisis utilizando el enfoque propuesto por ejemplo, la concentración de corte de NGAL en orina fue de 12 ng/mL para LRA KDIGO 3 con una sensibilidad del 95 % (con una especificidad del 21 % [IC del 95 %, 7 %-35 %]; OR, 5.1). Con una combinación óptima de sensibilidad y

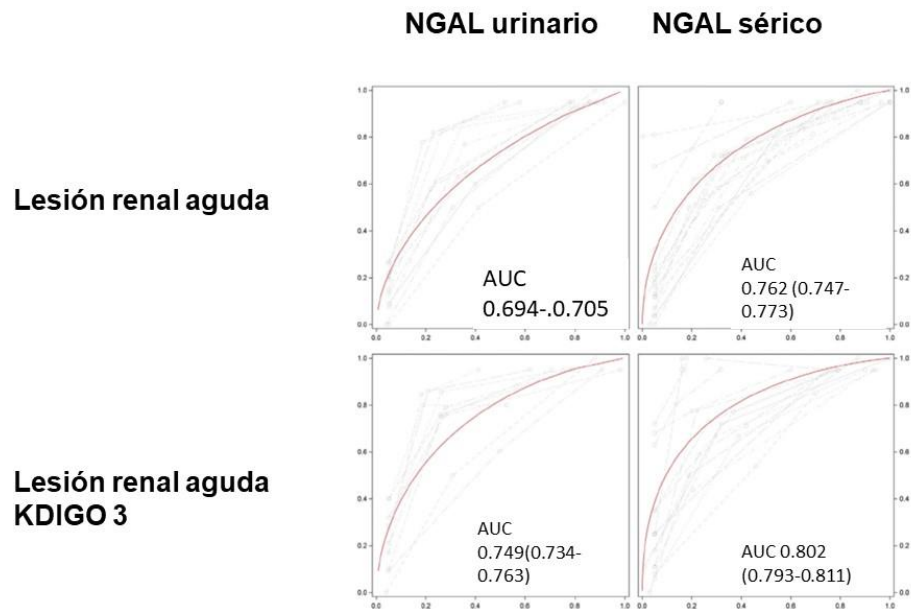
especificidad (índice de Youden), una concentración de corte de 105 ng/ml tuvo una sensibilidad del 65 % y una especificidad del 71 % (OR, 4,5), mientras que con una especificidad del 95 %, el corte fue de 580 ng/ml (sensibilidad, 27 % [IC 95 %, 10 %-45 %]; OR 7.0; ²⁸

Para NGAL en plasma y LRA KDIGO 3 , con una sensibilidad del 95 %, la concentración de corte fue de 79 ng/mL (especificidad, 33 % [IC 95 %, 17 %-41 %]; OR, 9,4). Se calculó una concentración de corte de 231 ng/ml, con una sensibilidad del 67 % (IC del 95 %, 46 %-77 %) y una especificidad del 89 % (IC del 95 %, 76 %-92 %) (OR, 16,4) para el Youden Índice. Con una especificidad del 95 %, el límite fue de 364 ng/ml con una sensibilidad del 44 % (IC del 95 %, 23 %-55 %) (OR, 14,9)²⁹

El área bajo la curva para la concentración sérica de NGAL fue de 0,80 (IC 95 %, 0,79-0,81) para la LRA grave.

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Peso</i>	<i>Área bajo la curva</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Soto y cols 2013</i>	616(30)	38.5	0.870	0.820-0.920
<i>Subgrupo normal</i>	616(30)	38.5	0.870	0.820-0.920
<i>Yamashita 2014</i>	98 (27)	30.9	0.870	0.785, 0.955
<i>Hjortruo 2015</i>	124(12)	17.5	0.670	0.510, 0.830

Tabla 1.3 Biomarcadores en lesión renal aguda.



Interleucina 18 (IL-18)

La interleucina (IL-18) es un miembro de la familia de citocinas IL-1, que se sintetiza como un precursor inactivo de 23 kDa por monocitos, macrófagos y células epiteliales tubulares.³⁰ En modelos animales, la IL-18 puede ser activada por caspasa-1, lo que induce lesión isquémica e inflamación en el túbulo renal proximal, luego excretado en la orina.³¹

Diferentes estudios sobre IL 18 urinario (IL-18u) en la predicción de lesión renal aguda, su expresión fue regulado al alza en la etapa temprana de LRA y podría ser detectado mucho antes que la elevación de creatinina sérica. En el metaanálisis conducido por Qin y cols, considero los estudios que evaluaron el tiempo de obtención de la muestra, el tiempo de evaluación, el corte óptimo del valor de IL-18 urinaria con su sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (IC del 95%). La sensibilidad y especificidad estimadas valores de IL-18u en el diagnóstico de LRA fueron 0,64 (IC 95 %: 0,54–0,73) y 0,77 (IC 95 %: 0,71–0,83) el valor de I2 de 86,47% y 93,64%.³²

Genética y lesión renal aguda

Los factores genéticos se han sugerido como potencialmente responsables de la susceptibilidad del paciente y la consiguiente gravedad clínica.

Recientemente, la respuesta inflamatoria ha sido reconocida como un factor crucial en la patogenia de la LRA. Se ha identificado infiltración de células inflamatorias en los tubulos lesionados, además daño de los vasos renales y posterior progresión a LRA, se sugiere que la presencia de estas células no solo comienzan sino que también mantienen el daño renal al producir especies de radicales de oxígeno, condicionan un incremento en los vasoconstrictores como la endotelina e impiden la liberación de óxido nítrico, lo que provoca directamente una lesión endotelial.³³⁻³⁷ Además, la reparación y regeneración del huésped individual de los pacientes, donde la biología también podría tener una gran influencia en la etiología de la LRA³⁸

Los factores genéticos se han propuesto como potencialmente responsables de la susceptibilidad y la gravedad de la LRA, lo que explica por qué sólo determinados pacientes son más propensos a la LRA y por qué diferentes pacientes responden al tratamiento de forma distinta³⁹

Los estudios de asociación de polimorfismos generalmente consisten en estudios de casos y controles, comparando la ocurrencia de una variación genética en algunos individuos con un determinada enfermedad a la ocurrencia en una población sana de control.

Además, aunque varios polimorfismos se han identificado, la mayoría de los estudios a menudo consisten en poblaciones de tamaño de muestra relativamente pequeño y homogéneo, lo que restringe significativamente la capacidad de sacar conclusiones.

Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenosina (NADPH)

La familia de enzimas NADPH Oxidasa (NOX) cataliza la reducción de O₂ a especies reactivas de oxígeno, superóxido o peróxido de hidrógeno, acoplado a la oxidación de NADPH⁴⁰. Los siete mamíferos tienen diversas isoformas enzimáticas de la familia NOX (NOX1-5, DUOX1-2) las cuales son encontradas expresándose de forma única en tipos de células y tejidos específicos que destacan sus roles particulares en circunstancias funcionales específicas.^{41,42}

ISOFORMAS DE NOX

NOX1

NOX1 fue el primer homólogo de NOX2 en ser descrito. es altamente expresada en el epitelio colónico, células musculares lisas, células endoteliales, útero, placenta, osteoclastos, pericitos retinianos, neuronas,

astrocitos y microglía.⁴³ El complejo NOX1 esta compuesto por la subunidad catalítica NOX1 (un homólogo de gp91phox), NADPH oxidasa organizador 1 subunidad (NOXO1, un homólogo de p47phox), subunidad 1 del activador de la NADPH oxidasa (NOXA1, un homólogo de p67phox), la subunidad p22phox y una pequeña subunidad GTPase Rac1. Además, NOX1 se activa formando un complejo con los activadores NOXA1, NOXO1 y Rac1 GTPasa, lo que resulta en la reducción de oxígeno molecular a superóxido.^{44,45} La generación de superóxido por NOX1 requiere la fosforilación de NOXO1

NOX2

NOX2 se expresa en células inflamatorias (monocitos, macrófagos, neutrófilos) y en una variedad de tejidos, incluido el cerebro, neuronas, microglia, corazón, riñón, músculo tracto gastrointestinal, hígado, y páncreas.⁴⁶ La señalización de NOX2 ha sido ampliamente estudiada en neutrófilos

NOX3

NOX3 es estructuralmente similar a NOX1 y NOX2. Se activa ya sea por subunidades reguladoras (p47phox y p67phox) o por NOXO1 y NOXA1 ⁴⁷Estudios recientes han demostrado que p22phox es crucial para la activación de NOX3 y la generación de superóxido.⁴⁷

Perianayagam et al. encontró que la variante rs4673 en el gen que codifica la subunidad p22phox de la NADPH oxidasa en la posición +242 está relacionada con la RRT y la muerte entre los pacientes con LRA.⁴⁸

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) se encontró inicialmente como un factor soluble producido por los linfocitos T y puede inhibir la migración dirigida de macrófagos, el MIF se considera como un citocina pleiotrópico que juega un papel en la inmunidad natural induciendo la secreción de citocinas proinflamatorias y resulta en respuesta inflamatoria excesiva⁴⁹

Planteamiento del problema

La lesión renal aguda es una complicación común entre los pacientes hospitalizados que conlleva riesgo de desarrollar enfermedad renal aguda y posteriormente enfermedad renal crónica en aquellos con factores de riesgo para su desarrollo durante la hospitalización y la necesidad de uso de terapia renal sustitutiva. Además de un riesgo de continuar en terapia de reemplazo renal con una frecuencia del 3 al 18%.

Es importante destacar el impacto de esta condición clínica en la mortalidad general de la población que la desarrolla dentro de su estancia intrahospitalaria, a la par de la necesidad de terapia renal sustitutiva, en algunos casos sin la recuperación de la función renal, a la par con dependencia a tratamiento sustitutivo, además del impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las concentraciones séricas de NGAL e IL-18 urinario en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda intrahospitalaria y su correlación con polimorfismos relacionados con mayor gravedad, mortalidad y dependencia a diálisis?

Justificación.

El uso de biomarcadores séricos y urinarios como predictores de lesión renal aguda en aquellos pacientes con factores de riesgo, optimizara el diagnóstico temprano de lesión renal aguda, previo a la elevación de los biomarcadores usuales como creatinina sérica, ya que la creatinina sérica es un biomarcador tardío poco útil en la población críticamente enferma.

El beneficio sustancial de los pacientes es la identificación oportuna de la lesión renal aguda, identificando a aquellos que requieran manejo hidrosalino, uso de diuréticos, además de ajuste de nefrotóxicos, antimicrobianos, en aquellos que progresen a lesión renal aguda KDIGO III, con requerimiento de inicio de terapia de reemplazo renal en modalidad terapia lenta continua o hemodiálisis intermitente, con un impacto positivo en la función renal.

La importancia de correlacionar biomarcadores séricos con polimorfismos relacionados a riesgo sustancial de desarrollar lesión renal aguda, mayor estancia hospitalaria ,que aquellos pacientes con lesión renal aguda evolucionen a dependencia a diálisis, mortalidad.

Consideramos relevante este estudio que nos dilucidara en relación a traspolar laboratorio y clínica. Con ello reducir los costos ya que la identificación tardía conlleva mayor estancia hospitalaria, además de pérdida de funcional y riesgo de deterioro de la función renal de manera permanente, con repercusión negativa en su vida cotidiana. Además de permitir los polimorfismos en nuestra población hospitalaria, que puede aportar nuevas líneas de investigación.

Objetivos

Objetivo general.

- Conocer el valor predictivo de NGAL sérico e IL-18 urinario en pacientes con lesión renal aguda

Objetivos particulares

- Identificar la sensibilidad y especificidad de lipocalina de gelatinasa de neutrófilo sérico en pacientes con lesión renal aguda
- Estimar la sensibilidad y especificidad de IL-18 urinaria en pacientes con factores de riesgo para lesión renal aguda
Reconocer el área bajo la curva de NGAL e IL18 frente a creatinina sérica.
- Determinar las concentraciones de corte en 3 puntos estandarizados en la curva ROC de resumen, específicamente: la concentración de corte con 95% de sensibilidad y especificidad correspondiente, el índice de Youden (que otorga el mismo peso a la sensibilidad y la especificidad), y la concentración de corte con 95% de especificidad y sensibilidad correspondiente
- Conocer los genotipos de NADPH NOX 4 y factor de migración de polimorfonucleares.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

- Hipótesis de trabajo: la lesión renal aguda depende de múltiples factores para el desarrollo como comorbilidades, con una presentación clínica heterogénea lo cual dificulta un diagnóstico temprano que acarrea retraso en el diagnóstico, por lo que los biomarcadores séricos y urinarios son de utilidad en el diagnóstico.
- Hipótesis nula: no brinda utilidad el uso de biomarcadores como NGA, IL 18 para el diagnóstico temprano.
- Hipótesis alterna: brinda utilidad el uso de biomarcadores como NGAL, IL 18 para el diagnóstico temprano.

Diseño metodológico

Diseño del estudio: estudio prospectivo, observacional, longitudinal de pacientes de la unidad de cuidados intensivos sin lesión renal aguda con factores de riesgo pre admisión del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Universo de trabajo

Universo de trabajo: Pacientes hospitalizados con factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda que desarrollen durante su internamiento lesión renal aguda.

Desenlaces Primarios: rendimiento diagnóstico de NGAL e IL-18 en pacientes con factores de riesgo para lesión renal aguda

Desenlaces secundarios: comparación frente a biomarcadores usuales como creatinina sérica y gasto urinario

Características del lugar donde se realizará el estudio: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en unidad de cuidados intensivo

Área de influencia: Delegación Sur de la Ciudad de México.

Grupo de estudio: aquellos pacientes con lesión renal aguda intrahospitalaria y pacientes hospitalizados sin lesión renal aguda.

Obtención de la muestra

Previa autorización por el Comité de Investigación, se realizará la captura en las hojas de datos de cada uno de los pacientes que ingresen a UCI sin lesión renal aguda, con factores de riesgo para su aparición; Se recabarán los parámetros bioquímicos y se características clínicas de relevancia desde su ingreso y hasta la aparición de lesión renal aguda, al ingreso hospitalario para las determinaciones por ensayo de enzimoimmunoanálisis de adsorción de NGAL E IL-18, en el laboratorio de la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas, s e realizara curva ROC para determinar la sensibilidad y especificidad, además de los valores predictivos positivo y negativo. para la determinación de polimorfismo se usará un tubo EDTA para extracción de Ácido desoxirribonucleico (DNA) con cuantificación de DNA y posterior procesamiento de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en el laboratorio previamente citado. Dichas actividades se realizarán por la Dra. Soto Santillan que cuenta con experiencia en determinaciones por ELISA y extracción de DNA, además de procesamiento de PCR.

Determinación de los polimorfismos

Extracción de ADN

La sangre se depositó en tubos de 5 mL que contenían la sal disdica del ácido etilendiamino tetra acético (EDTA) 0.5M, pH 8, como anticoagulante. La extracción de DNA genómico mediante la técnica de Rocco modificado, a partir de la muestra sanguínea que se obtendrá de los pacientes.

- a) Centrifugar la muestra sanguínea a 3500 rpm
- b) Separar todo el suero de la muestra
- c) Extraer los leucocitos
- d) Agregar 2mL de sacarosa-tritón y 1mL de agua bidestilada
- e) Agitar en vórtex
- f) Incubar 10 minutos en frío
- g) Agitar en vórtex cada 3 minutos y reincubar hasta completar 10 minutos
- h) Centrifugar 15 minutos a 2500rpm

- i) Decantar sobrenadante
- j) Agregar 2mL de sacarosa-tritón y 1mL de agua bidestilada
- k) Centrifugar 10 minutos a 2500rpm
- l) Suspender la pastilla en 72 μ L de NaCl 5mM
- m) Transferir a tubo Eppendorf
- n) Agregar 36 μ L de SDS al 10% (agitar vigorosamente) o) Incubar 5 minutos a temperatura ambiente p) Agregar 246 μ L de NaCl saturado q) Incubar 5 minutos a temperatura ambiente
- r) Centrifugar a 14 000 rpm por 10 minutos
- s) Recuperar la fase líquida intermedia
- t) Precipitar con dos volúmenes de etanol absoluto frío
- u) Lavar con etanol 70% dos veces
- v) Centrifugar a 14 000rpm 5 minutos
- w) Decantar el etanol
- x) Suspender la pastilla con agua bidestilada (20-60 μ L)

Cuantificación de ADN

Las muestras de ADN se cuantificaran con el espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies, Inc. Wilmington, DE USA. El espectrofotómetro ND-1000 ayuda a estimar la cantidad de ADN genómico y verificar su calidad, dependiendo de la densidad óptica obtenida a dos diferentes longitudes de onda 260 nm y 280 nm. Se considera que el ADN tiene una adecuada pureza cuando el cociente de densidad óptica 260/280 nm es mayor a 1.8, mientras que si es menor a 2.0 se considera el ADN de la muestra podría tener algún tipo de contaminación que pueden ser sales o proteínas.

Procedimiento:

- Colocar 1 μ l de H₂O pura en el lector del aparato, cerrar el brazo del lector y realizar la asignación del elemento considerado blanco

- Limpiar el lector utilizando solamente material apropiado (kim wipes)
- Colocar ahora 1µL de la muestra problema y realizar la lectura
- Tomar los datos referentes a esa lectura

El genotipo de los alelos 2, 3 y 17 de CYP2C19, se determinó por ensayos de discriminación alélica punto final con sondas TaqMan (Applied Biosystems) y TaqMan GT Master Mix (Applied Biosystems) en un termociclador 7900 HT fast real time PCR System (Applied Biosystems). En un estudio previo se conformó el genotipo CYP2C19 por secuenciación bidireccional, utilizando primer locus específico. En este estudio, hemos preparado una nueva dilución y reanalizando un 30% las muestras.

Integridad el ADN

Para verificar la integridad del ADN el método por excelencia es la separación en gel de agarosa, el cual permite la identificación y purificación de fragmentos de ácidos nucleídos además de verificar la integridad.

- Preparar gel de agarosa al 1.5%, colocar en cámara de electroforesis con una solución buffer TBE 1X A 2µL de muestra agregar 3µL de buffer de carga 6X, cargar en el gel y correr a 60V durante 1h
- Observar en el transiluminador

PCR en tiempo real

En este tipo de ensayos se requiere de un par sondas Thermo, una sensor que debe ser complementaria al alelo silvestre del SNP de interés y otra sonda adyacente al SNP objetivo, adicionalmente se requieren oligonucleótidos específicos para la amplificación de la región de interés. Una de las sondas es marcada con Red640 (emite fluorescencia a 640 nm), la segunda sonda está marcada con fluoresceína (es usada como fluoróforo donador, emite fluorescencia a 350 nm). Al momento en el que las sondas hibridan con la secuencia y debido a que las moléculas se encuentran a una distancia suficientemente cercana, el equipo excita a una molécula de tal manera que ocurre la transferencia de energía la cual es registrada por el equipo justo en el momento que se está llevando a cabo.

Las sondas utilizadas para la búsqueda de variantes de TNFSF4 rs2205960

GTGCR**T**GTG**R**CAT**W**GCAT**Y**MATAAGTGTTC AATAAATATTAG**YY**ATTCTTAT**RR**TCAG**W**CA

173222336 en GRCh38

Las concentraciones de las sondas se ajustaran a 0.2 M de “anchor” y 0.4 M de sensor a 0.25 M de ambas. El “Master mix” que se utilizara es el “Light Cyclor 480 Probes Master mix” (ROCHE)

Las condiciones para la PCR de tiempo real se programaran en el aparato LightCycler480 (ROCHE) y son las descritas por (Yi, 2009)

- A 95°C durante 10 minutos de pre-incubación.
- Realizar 47 ciclos de amplificación: a. 95°C por 10 segundos para la desnaturalización
- A 55°C por 10 segundos para el alineamiento c. 72°C por 10 segundos para la extensión
- Se realizaran 4 curvas de Melting a 94°C
- Conservación a 37°C

Criterios de selección

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes pertenecientes al servicio de terapia intensiva con factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda
 - Pacientes sin diagnóstico de lesión renal aguda previa a su ingreso en unidad de cuidados intensivos
 - Que cuenten con evaluaciones clínicas y bioquímicas de la función renal desde su diagnóstico y hasta la presentación de diagnóstico de lesión renal aguda
- Criterios de exclusión:
ERC en sustitución de la función renal
- Criterios de eliminación
 - Pacientes que se rehúsen a otorgar el consentimiento informado
 - Pacientes que egresa de la unidad hospitalaria
 - Pacientes sin determinación bioquímica

Variables

Variables de Estudio: lipocalina de gelatinasa de neutrófilo, interleucina 18, creatinina serica, gasto urinario, uso de terapia de remplazo renal, comorbilidades.

Variable	Unidades de Medición	Rango de medición	Prueba estadística	Tipo de variable	Definición Conceptual
Lipocalina de gelatinasa del neutrófilo	ng/ml	Contiua	Curvas ROC/AUC	Cuantitativa	Presencia de lesión renal aguda. Nivel serico mayor a 580 ng/ml
Interleucina 18	Mg/dL	Continua	Curvas ROC/AUC	Cuantitativa	
Creatinina	mg/dL	Continua	T pareada	Cuantitativa	0.6-1.2 mg/dL

Análisis estadístico

Se evaluarán los valores discriminativo y el rendimiento de los biomarcadores candidatos para predecir los criterios de valoración del estudio. En resumen, el área bajo la curva ROC (AUC) (informada como AUC [intervalo de confianza (IC) del 95 %]) basada en las concentraciones de biomarcadores medidas al ingreso en la UCI junto con los criterios de valoración primarios y secundarios del estudio se calculó por separado para cada marcador (NGAL, IL 18, KIM 1, creatinina sérica). Los coeficientes de correlación se calcularon utilizando la prueba de correlación de rangos de Spearman con los polimorfismos NADPH y MIF CATT5-7 . La precisión discriminativa de un biomarcador para predecir un evento de interés se consideró aceptable cuando el AUC univariante $\geq 0,7$. Las AUC se compararon según el método de Hanley y McNeil. Para evaluar la capacidad de un biomarcador para predecir de forma independiente los criterios de valoración, calculamos la razón de posibilidades (OR) [Exp(B)] ajustada a las siguientes variables de puntuación de riesgo de lesión renal de Cleveland: género, insuficiencia cardíaca congestiva definida según la clasificación de la New York Heart Association clase 3 o 4 o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 35\%$, enfermedad renal crónica definida como Cr preoperatoria > 1.2 , diabetes mellitus insulínica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedentes de cirugía cardíaca. Evaluaremos las mejoras en el rendimiento del modelo de referencia definido anteriormente luego de agregar un biomarcador utilizando la mejora de la reclasificación neta libre de categorías (cfNRI) y la mejora de la discriminación integrada. Se utilizará SPSS, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.), MedCalc, versión 19.5.2 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Bélgica)

Aspectos éticos

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia de junio de 1964 y enmendada por la 29ª. Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón de octubre; 35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia de octubre de 1983; 41ª. Asamblea Médica Mundial de Hong Kong de septiembre de 1989; 48ª. Asamblea General Somerset West, Sudáfrica de octubre de 1996 y la 52ª. Asamblea General de Edimburgo, Escocia de octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y Helsinki 2008 y de acuerdo a lo normado en la ley general de salud y en el Instituto Mexicano del Seguro Social para investigación en seres humanos.⁵⁰⁻⁵⁴

Este estudio requiere de carta de consentimiento informado la cual se elabora como elemento anexo a este protocolo, el cual será leído y explicado a cada paciente para su participación.

Asimismo, se respetan cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont; donde los investigadores garantizan que:

1. Se realizó una búsqueda minuciosa en literatura científica sobre el tema a desarrollar.
2. El estudio se someterá a la evaluación por el comité de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y se ajustará a las recomendaciones de la Coordinación Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La investigación será realizada por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas, y no se obtendrá ningún beneficio directo para los participantes. El mayor beneficio será de aspecto científico, al obtener datos (como características clínicas y bioquímicas) que permitan un diagnóstico temprano, y con eso se disminuya el impacto de la lesión renal aguda, al identificar cambios en la concentración sérica

El presente protocolo implica un riesgo mínimo para el paciente con base en artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. En la evaluación riesgo/beneficio se dictamina que existe un beneficio colectivo, ya que se permitirá el enriquecimiento del conocimiento de la comunidad científica, calificándose de riesgo mínimo como formación de hematoma y en casos excepcionales lesión vascular reportado en menos de 1 evento por cada 10,000.

El beneficio sustancial de los pacientes es la identificación oportuna de la lesión renal aguda, identificando a aquellos que requieran manejo hidrosalino, uso de diuréticos, además de ajuste de nefrotóxicos, antimicrobianos, en aquellos que progresen a lesión renal aguda KDIGO III, con requerimiento de inicio de terapia de reemplazo renal en modalidad terapia lenta continua o hemodiálisis intermitente, con un impacto positivo en la función renal.

La importancia de correlacionar biomarcadores séricos con polimorfismos relacionados a riesgo sustancial de desarrollar lesión renal aguda, mayor estancia hospitalaria, que aquellos pacientes con lesión renal aguda evolucionen a dependencia a diálisis, mortalidad.

Consideramos relevante este estudio que nos dilucidara en relación a traspasar laboratorio y clínica. Con ello reducir los costos ya que la identificación tardía conlleva mayor estancia hospitalaria, además de pérdida de funcional y riesgo de deterioro de la función renal de manera permanente, con repercusión negativa en su vida cotidiana. Además de permitir los polimorfismos en nuestra población hospitalaria, que puede aportar nuevas líneas de investigación.

Todos los pacientes que ingresaron al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, durante la recolección de la información, no se registrará el nombre o algún dato personal que permita la identificación del paciente, quedando prohibida la divulgación. Asimismo, los reportes de la investigación no llevarán ningún dato personal de los participantes. Únicamente con folio LRA-2023 -numero consecutivo

El consentimiento informado se recabará por parte de la Dra Soto al ingreso del paciente, explicando riesgos y beneficios, a la par de la necesidad de estudios de la función renal seriados, el DNA solo se

almacenará durante la determinación de PCR de los polimorfismos mencionados en el protocolo de investigación y posteriormente será depurado

Programa de trabajo

Actividad								
	Nov 2022	Dic 2022	Enero-Febrero 2023		Abril 2022	Junio 2022	Julio-Dic 2023	Enero a Jun 2024
Investigación Documental	x	x						
Presentación a CLIES			x	x				
Recolección de datos					x	x		
Análisis de resultados							x	
Presentación de trabajo en congreso y publicación								x

Recursos humanos, físicos y financieros.

Humanos

- Dr. Juan Carlos Anda Garay
- Dr. Luis Sánchez Hurtado
- Dra. Raquel Pamela Soto Santillán

Físicos: se cuenta con computadora, programa estadístico y material de oficina

Financieros: el servicio de medicina interna cuenta con el equipo necesario para la captura electrónica, por otra parte la infraestructura disponible en recursos técnicos como de personal con experiencia hace factible el estudio.

Resultados

Nosotros evaluamos a 104 pacientes, de los cuales 52 con diagnóstico de lesión renal aguda y 52 pacientes hospitalizados sin lesión renal aguda hospitalizados.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en edad $p=0.001$ entre ambos grupos, los niveles de creatinina fueron diferentes entre ambos grupos $p=0.001$, los niveles de glucosa sérica fueron diferentes entre ambos grupos $p=0.001$, NGAL sérico $p=0.001$, IL-18 sérico $p=0.001$

CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON Y SIN LESION RENAL AGUDA			
	PACIENTES CON LRA N=52	PACIENTES SIN LRA N=52	P
Edad	47,31±17,16	36,89±9,653	0.001
Peso	77,52±14,34	77,25±15,194	0.061
Talla	165,15±7,64	164,33±8,565	0.365
Creatinina	3,1387±1,36	0,9447±0,23	0.001
Glucosa	135,88±12,07	78,97±4,74	0.001
NGAL	203,9708±42,01	66,2520±10,42750	0.001
IL 18	259,3039±30,36	126,4466±40,39199	0.023

Tabla 2. Características bioquímicas de la población evaluada.

Evaluamos los polimorfismos entre ambos grupos, en la tabla se describen los genotipos de los pacientes con y sin lesión renal aguda no encontrado diferencias evaluadas por chi cuadrada $p=0.916$

rs74387438 genotipo	PACIENTES CON LRA N=52	PACIENTES SIN LRA N=52
C/C	40(76.92%)	36 (69.23%)
C/T	11(21.15%)	14(26.92%)
T/T	1(1.92%)	2(3.84%)

Tabla 3. Genotipos de rs74387438 involucrado en el metabolismo oxidativo de la familia de NOX.

Rs2435378 genotipo	PACIENTES CON LRA N=52	PACIENTES SIN LRA N=52
A/A	40(76.92%)	16 (69.23%)

A/C	12(23.07%)	21(30.76%)
C/C	0	0

Tabla 4. Genotipos de rs 2435378 involucrado con el factor inhibidor de la migración de macrófagos.

Evaluamos por curvas ROC a los biomarcadores con la presencia de lesión renal aguda.

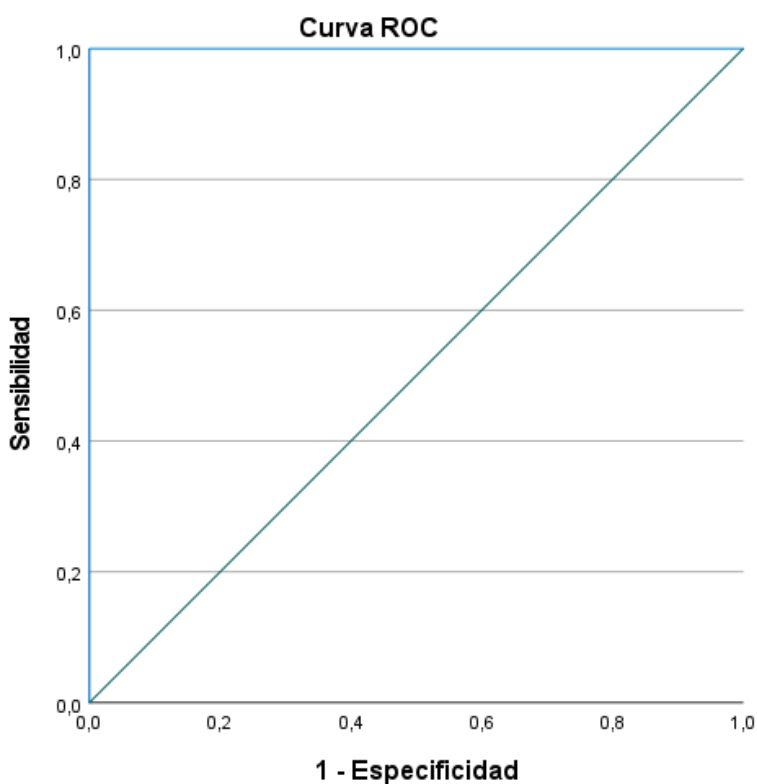


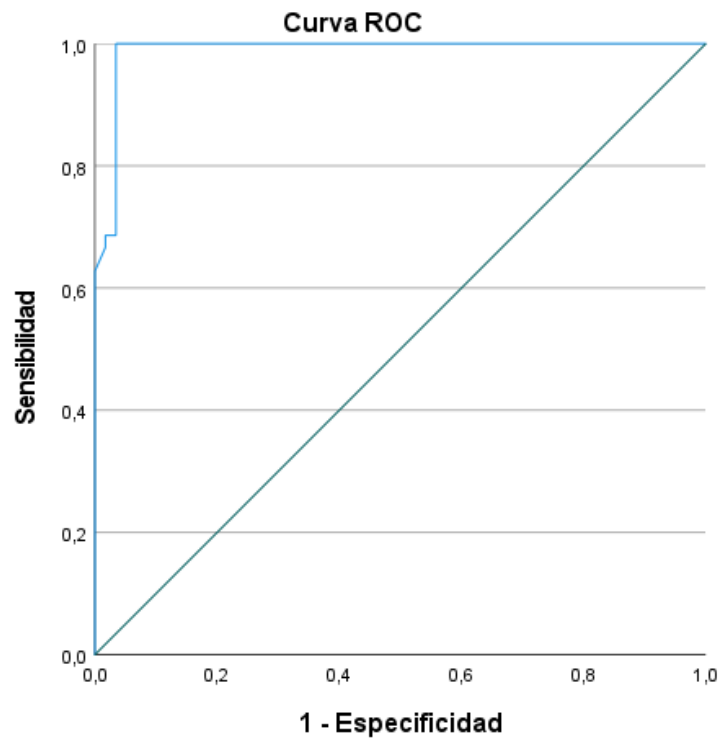
Figura 1. NGAL y presencia de lesión renal aguda

Coordenadas de la curva		
Variables de resultado de prueba: NGAL		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
50,0000	1,000	1,000
51,5000	1,000	,940

53,0000	1,000	,897
54,6500	1,000	,802
55,6500	1,000	,784
56,5000	1,000	,707
57,5000	1,000	,690
59,5000	1,000	,672
61,5000	1,000	,629
62,7000	1,000	,612
63,9500	1,000	,552
66,0000	1,000	,509
67,6500	1,000	,491
68,2500	1,000	,474
69,0500	1,000	,457
69,6000	1,000	,440
69,9000	1,000	,422
70,5000	1,000	,405
71,5000	1,000	,353
72,1700	1,000	,293
72,7750	1,000	,276
74,4050	1,000	,233
76,2000	1,000	,216
76,9000	1,000	,172
77,7500	1,000	,155
80,4000	1,000	,095
83,1500	1,000	,052
85,5000	1,000	,034
87,2500	1,000	,017
110,7500	1,000	,000
138,5000	,981	,000
143,5000	,962	,000
148,5000	,942	,000
153,5000	,923	,000
154,1500	,904	,000
154,6500	,788	,000
155,5000	,769	,000
156,9000	,750	,000
158,7000	,692	,000
174,6000	,635	,000
189,6900	,615	,000
194,1900	,596	,000
202,1000	,577	,000

212,7450	,519	,000
220,5950	,462	,000
227,6500	,404	,000
234,2500	,385	,000
236,7000	,365	,000
239,9500	,346	,000
242,2500	,288	,000
243,5300	,231	,000
243,9500	,212	,000
244,6700	,154	,000
245,8500	,135	,000
248,9500	,115	,000
252,6000	,096	,000
254,1500	,077	,000
254,8750	,058	,000
258,3750	,038	,000
263,5000	,019	,000
266,7000	,000	,000

Tabla 5. Coordenadas de curva ROC para NGAL



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 2. Curva ROC de IL 18

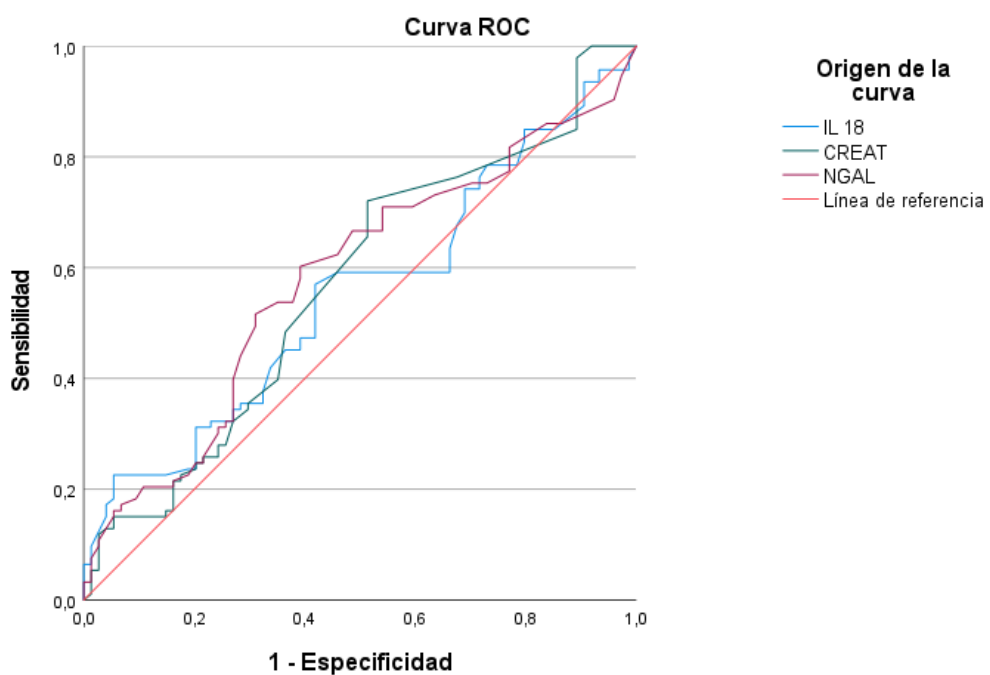
Coordenadas de la curva

VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: IL 18

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
33,2000	1,000	1,000
51,3500	1,000	,974
74,7500	1,000	,957
82,0000	1,000	,940
83,5000	1,000	,922
85,5000	1,000	,905
89,5000	1,000	,888
94,0000	1,000	,871
96,5000	1,000	,853
97,5000	1,000	,819
98,2000	1,000	,784
98,5500	1,000	,767
98,7300	1,000	,750
98,8800	1,000	,733
99,3350	1,000	,690
100,3350	1,000	,672
101,5000	1,000	,655
104,0000	1,000	,629
107,0000	1,000	,612
108,5000	1,000	,595
110,5000	1,000	,578
113,2500	1,000	,560
114,7500	1,000	,534
116,0000	1,000	,491
119,0000	1,000	,474
122,2000	1,000	,457
123,7000	1,000	,440
128,5000	1,000	,422
133,7800	1,000	,405
134,7250	1,000	,379
135,9450	1,000	,353
139,5000	1,000	,328
143,5000	1,000	,284
148,0000	1,000	,267

153,5000	1,000	,250
157,5000	1,000	,207
160,5000	1,000	,190
165,0000	1,000	,172
168,5500	1,000	,155
176,5500	1,000	,112
187,5000	1,000	,069
192,5000	1,000	,052
202,9500	1,000	,034
212,9500	,980	,034
217,5000	,961	,034
221,5000	,941	,034
222,5000	,922	,034
223,1000	,902	,034
223,9500	,882	,034
227,8500	,863	,034
232,0000	,843	,034
233,5000	,824	,034
234,7000	,784	,034
236,3000	,745	,034
237,3500	,725	,034
237,7500	,686	,034
239,5000	,686	,017
243,5000	,667	,017
246,0500	,627	,000
247,1500	,608	,000
249,3000	,588	,000
251,2000	,569	,000
296,6500	,118	,000
306,8000	,098	,000
314,3000	,078	,000
319,3000	,059	,000
328,5000	,039	,000
339,0000	,020	,000
346,0000	,000	,000

Tabla 6. Coordenadas de curva ROC para IL 18



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 3. Curva ROC de biomarcadores NGAL, IL 18 y creatinina sérica

El área bajo la curva de IL 18 fue 0.55 (IC 95% 0.46-0.63) NGAL fue 0.58 (IC 95% 0.49-0.66).

Discusión

El presente estudio evaluó la presencia de biomarcadores de daño renal agudo NGAL, IL 18 y creatinina séricos en pacientes sin daño renal agudo y en pacientes con lesión renal aguda hospitalizados. Encontramos una elevación de NGAL sérico en aquellos pacientes con lesión renal aguda versus pacientes sin lesión renal aguda, en un metaanálisis conducido por Pan et al incluyeron a 38,725 de los 8,340 con lesión renal aguda, los niveles de NGAL sérico (84.7%, 95% CI 80.7–87.9%), IL-18 sérico (82.1%, 95% CI 70.2–88.9%) nuestro estudio encontró lo siguiente NGAL sérico (58.2 95% IC 49.5-66.9), IL 18 (55.2 95% IC 46.5-63.9). una limitante importante de nuestro estudio es la ausencia de determinación de NGAL e IL 18 urinarias, ya que estos biomarcadores de daño renal constituyen una herramienta útil con una sensibilidad 80.0 (74.7–84.4) y especificidad del 81.8 (77.3–85.5), IL 18 urinaria con una sensibilidad 61.0 (51.3–69.9) y especificidad 78.3 (72.8–82.9).⁵⁵

Jahaj et al. Evaluaron a 266 pacientes críticamente enfermos sin sepsis, evaluaron los niveles de NGAL y creatinina realizaron curvas ROC para estimar el valor pronostico, encontrando que aquellos pacientes con NGAL elevado al ingreso tenían mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda comparados con aquellos que no desarrollaron lesión renal aguda, $p=0.001$, dentro de este estudio evaluaron como punto de corte de NGAL 90.5 con una área bajo la curva de 0.67 95% IC 0.60-0.74, en el análisis de NGAL y creatinina con una área bajo la curva de 0.67 95% IC 0.59-0.74⁵⁶ con una sensibilidad de 59.14 % y especificidad 67.86%⁵⁶

Yi et al. Incluyo a 151 pacientes con uno o más factores de riesgo para lesión renal aguda, con la finalidad de predecir aquellos con enfermedad renal crónica preexistente, realizaron un modelo de regresión logística que incluyo NGAL sérico y creatinina inicial, en aquellos pacientes sin enfermedad renal crónica preexistente encontraron un mejor poder predictivo en el uso de NGAL urinario (0.79 vs 0.66, $P=0.010$)⁵⁷

La lipocalina gelatinasa de neutrófilo con un valor de corte de 387 ng/ml predice mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis⁵⁸ Nuestro estudio tiene una limitante relevante que no evaluamos consecutivamente durante su estancia hospitalaria estos biomarcadores, para determinar la predicción de desenlaces clínicos a 30 días.

Li et al evaluaron a los pacientes con sepsis analizaron factores de riesgo además de construcción de curvas ROC además de analizar el nivel de factor inhibidor de la migración de macrófagos y la mortalidad en pacientes con lesión renal aguda, encontrando que los niveles elevados de factor inhibidor al ingreso tenía una

área bajo la curva de 0.79, encontrando como un buen predictor de lesión renal KDIGO 3, severidad de la misma, además de mortalidad.⁵⁹

Nuestro estudio tiene como limitante que no evaluó los niveles séricos de factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) únicamente nuestro estudio evaluó los genotipos de la población con y sin lesión renal aguda.

el uso de IL 18 urinario se ha descrito en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y cirugía cardiotorácica^{60,61}

Bullen et al. Evaluaron marcadores de función tubular como: NGAL, KIM 1, FGF 23, PTH, IL18 entre otros determinando los 4 factores que reflejan la lesión/reparación de los túbulos (NGAL, IL-18 y YKL-40), la lesión/fibrosis de los túbulos (KIM-1 y MCP-1), la reabsorción de los túbulos (A1M y B2M) y la reserva/metabolismo mineral (UMOD, FGF-23 y PTH). Cada puntuación de 1 DE de reserva tubular/factor de metabolismo mineral más alta se asoció con una disminución de la TFGe 0,58% (IC del 95%, 0,39%-0,67%) más rápida, independientemente de la TFGe inicial y la albuminuria. Tanto los factores de lesión/reparación de los túbulos como de lesión de los túbulos/fibrosis se asociaron de forma independiente con el riesgo futuro de LRA (por 1 DE mayor, HR de 1,18 [IC del 95 %: 1,10-1,37] y 1,23 [IC del 95 %: 1,02-1,48], respectivamente). Nuestro estudio no evaluó de manera prospectiva cambios en la tasa de filtrado glomerular.⁶²

Los polimorfismos permiten evaluar la variación individual con alguna enfermedad en específico y su presentación poblacional, en el caso específico de lesión renal aguda se considera una enfermedad poligénica donde múltiples interacciones con factores de riesgo se consideran relevantes en su presentación clínica, se han relacionado algunos estudios de asociación genómica para la identificación de genes puntuales⁶³

Perianayagametal et al encontraron que una variante del NADPH en una unidad 22 fosforilada proporciono mayor riesgo de mortalidad asociada a lesión renal aguda ⁶⁵

Nuestro estudio tiene como limitante el que no evaluamos los biomarcadores en diferentes momentos de la hospitalización, sin embargo, da pauta para estudios posteriores, evaluamos la presencia de genotipos del metabolismo oxidativo de NADPH de la familia NOX-4 y factor de migración del neutrófilo.

Conclusiones

El área bajo la curva de IL 18 fue 0.55 (IC 95% 0.46-0.63) NGAL fue 0.58 (IC 95% 0.49-0.66)

Nuestro estudio da pauta para continuar una línea de investigación sobre los cambios en los biomarcadores séricos y presencia de polimorfismos, además de requerir un mayor estudio al evaluar las vías de señalización implicadas en el metabolismo oxidativo modificado en los pacientes con lesión renal aguda.

Bibliografia

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394:1949–64. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32563-2).
2. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* [internet] 2015 [citado 2023 abr 23];87(1):62–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317932/>
3. Summary of recommendation statements section 1: Introduction and methodology [Internet]. Kdigo.org. [citado 2023 abr 23]; Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
4. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>.
5. Stille K, Kribben A, Herget-Rosenthal S. Incidence, severity, risk factors and outcomes of acute kidney injury in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2022;35:2237–50. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01381-2>.
6. Jiang G, Luk AO, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, Chow EYK, et al. Clinical predictors and long-term impact of acute kidney injury on progression of diabetic Kidney Disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2022;71:520–9. <https://doi.org/10.2337/db21-0694>.
7. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66. <https://doi.org/10.1056/nejmra1214243>.
8. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988;39:465–90. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.002341>.
9. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: Not so simple! *Nephron* 2017;136:302–8. <https://doi.org/10.1159/000469669>.
10. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: Core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;78:736–49. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.016>.
11. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of acute kidney injury: Beyond serum creatinine. *Semin Nephrol* 2018;38:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.002>.
12. Yoon S-Y, Kim J-S, Jeong K-H, Kim S-K. Acute kidney injury: Biomarker-guided diagnosis and management. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:340. <https://doi.org/10.3390/medicina58030340>.
13. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1015–23. <https://doi.org/10.2215/cjn.11141113>.
14. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med* 2020;72:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025>.
15. Okamura M, Konishi M, Butler J, Kalantar-Zadeh K, von Haehling S, Anker SD. Kidney function in cachexia and sarcopenia: Facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14:1589–95. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13260>.
16. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021;47:835–50. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>.

17. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43:855–66. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4809-x>.
18. Haines RW, Fowler AJ, Liang K, Pearse RM, Larsson AO, Puthuchery Z, et al. Comparison of cystatin C and creatinine in the assessment of measured kidney function during critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000203>.
19. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol* 2017;18. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0487-8>.
20. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2009;47. <https://doi.org/10.1515/cclm.2009.264>.
21. Vanmassenhove J, Steen J, Vansteelandt S, Morzywolek P, Hoste E, Decruyenaere J, et al. The importance of the urinary output criterion for the detection and prognostic meaning of AKI. *Sci Rep* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90646-0>.
22. Frazee EN, Personett HA, Wood-Wentz CM, Herasevich V, Lieske JC, Kashani KB. Overestimation of glomerular filtration rate among critically ill adults with hospital-acquired oligoanuric acute kidney injury. *J Pharm Pract* 2016;29:125–31. <https://doi.org/10.1177/0897190014549841>.
23. Ferenbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic. *Nephrol Ther* 2016;12:S41–8. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.02.005>.
24. Kopitkó, C., Gondos, T., Fülöp, T., & Medve, L. (2020). Reinterpreting Renal Hemodynamics: The Importance of Venous Congestion and Effective Organ Perfusion in Acute Kidney Injury. *The American journal of the medical sciences*, 359(4), 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.01.012>
25. Bullen A, Liu ZZ, Hepokoski M, Li Y, Singh P. Renal oxygenation and hemodynamics in kidney injury. *Nephron* 2017;137:260–3. <https://doi.org/10.1159/000477830>.
26. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, Goyal N, Faugno AJ, Tariq A, et al. Kidney recovery and death in critically ill patients with COVID-19–associated acute kidney injury treated with dialysis: The STOP-COVID cohort study. *Am J Kidney Dis* 2022;79:404-416.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.004>.
27. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:526–32. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328340063b>.
28. Albert C, Zapf A, Haase M, Röver C, Pickering JW, Albert A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020;76:826-841.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.015>.
29. Albert A, Radtke S, Blume L, Bellomo R, Haase M, Stieger P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin cutoff value selection and acute kidney injury classification system determine phenotype allocation and associated outcomes. *Ann Lab Med* 2023;43:539–53. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.6.539>.
30. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00289>.

31. Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Scott Lucia M, Ljubanovic D, Edelstein CL. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1– and IL-18–mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2002;110:1083. <https://doi.org/10.1172/JCI15623>.
32. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2015;28:7–16. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0113-9>
33. Feng Q, Yu X, Qiao Y, Pan S, Wang R, Zheng B, et al. Ferroptosis and acute kidney injury (AKI): Molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Front Pharmacol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.858676>.
34. Ow CPC, Trask-Marino A, AH, Evans RG, May CN, Lankadeva YR. Targeting oxidative stress in septic acute kidney injury: From theory to practice. *J Clin Med Betrie* 2021;10:3798. <https://doi.org/10.3390/jcm10173798>.
35. Lankadeva YR, Okazaki N, Evans RG, Bellomo R, May CN. Renal medullary hypoxia: A new therapeutic target for septic acute kidney injury? *Semin Nephrol* 2019;39:543–53. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.10.004>.
36. Hukriede NA, Soranno DE, Sander V, Perreau T, Starr MC, Yuen PST, et al. Experimental models of acute kidney injury for translational research. *Nat Rev Nephrol* 2022;18:277–93. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00539-2>.
37. Sepe V, Libetta C, Gregorini M, Rampino T. The innate immune system in human kidney inflammaging. *J Nephrol* 2022;35:381–95. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01153-4>.
38. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int* 2018;93:27–40. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.030>.
39. Kiryluk K, Bomback AS, Cheng Y-L, Xu K, Camara PG, Rabadan R, et al. Precision medicine for acute kidney injury (AKI): Redefining AKI by agnostic kidney tissue interrogation and genetics. *Semin Nephrol* 2018;38:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.006>.
40. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007;87:245–313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>.
41. Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith SME, Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>.
42. Chocry M, Leloup L. The NADPH oxidase family and its inhibitors. *Antioxid Redox Signal* 2020;33:332–53. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7915>.
43. Wingler K, Hermans JJR, Schiffers P, Moens AL, Paul M, Schmidt H. NOX1, 2, 4, 5: counting out oxidative stress: Pharmacology of NADPH oxidases. *Br J Pharmacol* 2011;164:866–83. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01249.x>.
44. Armitage ME, Wingler K, Schmidt HHHW, La M. Translating the oxidative stress hypothesis into the clinic: NOX versus NOS. *J Mol Med* 2009;87:1071–6. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0544-2>.
45. Katsuyama M. NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme: Its transcriptional regulation and physiological roles. *J Pharmacol Sci* 2010;114:134–46. <https://doi.org/10.1254/jphs.10r01cr>.
46. Piao YJ, Seo YH, Hong F, Kim JH, Kim Y-J, Kang MH, et al. Nox 2 stimulates muscle differentiation via NF-κB/iNOS pathway. *Free Radic Biol Med* 2005;38:989–1001. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.011>.

47. Nazari B, Jaquet V, Krause K-H. NOX family NADPH oxidases in mammals: Evolutionary conservation and isoform-defining sequences. *Redox Biol* 2023;66:102851. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102851>.
48. Petry A, Zhang Z, Trautz B, Rieß F, Görlach A. Cross talk between p22phox and ATF4 in the endothelial unfolded protein response. *Antioxid Redox Signal* 2019;30:40–55. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7481>.
49. Sumaiya K, Langford D, Natarajaseenivasan K, Shanmughapriya S. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies. *Pharmacol Ther* 2022;233:108024. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108024>.
50. La investigación biomédica en personas RPG a. LM en. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [Internet]. Gob.mx. [citado 2023 abr 23];Available from: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf
51. Declaración de Tokio de la AMM Normas Directivas para Médicos con respecto a la Tortura y otros Tratos o Castigos crueles, inhumanos o degradantes, impuestos sobre personas detenidas o encarceladas [Internet]. Wma.net. [citado 2023 abr 23];Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-tokio-de-la-amm-normas-directivas-para-medicos-con-respecto-a-la-tortura-y-otros-tratos-o-castigos-crueles-inhumanos-o-degradantes-impuestos-sobre-personas-detenidoas-o-encarceladas/>
52. Abajo FJ de. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Publica* [internet] 2001 [citado 2023 abr 23];75(5):407–420. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000500002
53. Gutiérrez JLS. Declaración de Helsinki. A 45 años de su proclamación [Internet]. Medigraphic.com. 2008 [citado 2023 abr 23];Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2008/nt084g.pdf>
54. De Diputados C, Congreso De DH, Unión LA. LEY GENERAL DE SALUD [Internet]. Gob.mx. [citado 2023 abr 23];Available from: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>
55. Pan H-C, Yang S-Y, Chiou TT-Y, Shiao C-C, Wu C-H, Huang C-T, et al. Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2022;26. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04223-6>.
56. Jahaj E, Vassiliou AG, Pratikaki M, Gallos P, Mastora Z, Dimopoulou I, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) could provide better accuracy than creatinine in predicting acute kidney injury development in critically ill patients. *J Clin Med* 2021;10:5379. <https://doi.org/10.3390/jcm10225379>.
57. Wu Y, Yu C, Zhou Y, He Z-M, Zhang W, Fan J, et al. Risk stratification and prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL) in sepsis patients. *Acta Biochim Pol* 2022;69. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5755.
58. Paul A, Newbigging NS, Lenin A, et al. Role of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) and Other Clinical Parameters as Predictors of Bacterial Sepsis in Patients Presenting to the Emergency Department with Fever. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(3):176-182. doi:10.5005/jp-journals-10071-24419
59. Li T, Zhang J, Long M, Jiang X, Yang C, Wang F, et al. Macrophage migration inhibitory factor provides a predictive performance of septic acute kidney injury. *Shock* 2022;57:666–71. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001918>.

60. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:649. <https://doi.org/10.3390/ijms20030649>.
61. Shi C, He A, Wu X, Wang L, Zhu X, Jiang L, et al. Urinary IL-18 is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.956186>.
62. Bullen AL, Katz R, Jotwani V, Garimella PS, Lee AK, Estrella MM, et al. Biomarkers of kidney tubule health, CKD progression, and acute kidney injury in SPRINT (systolic blood pressure intervention trial) participants. *Am J Kidney Dis* 2021;78:361-368.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.021>.
63. Gonzalez SR, Cortês AL, Silva RC da, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara L da. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther* 2019;200:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.001>.
64. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, Wald R, MacKinnon RW, Li L, et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:255–63. <https://doi.org/10.1681/asn.2006070806>.
65. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, Wald R, MacKinnon RW, Li L, et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:255–63. <https://doi.org/10.1681/asn.2006070806>.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud

“Carta para protocolos con implicaciones de bioseguridad”

Título del protocolo de investigación en salud:

“NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda intrahospitalaria y su correlación con polimorfismos del NADPH y MIF CATT5-7 en población mexicana.

Investigadora o el Investigador Responsable:

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Lugar donde se desarrolla el protocolo:

HE CMN Siglo XXI IMSS/

Implicaciones de Bioseguridad

Marque las opciones que aplique a su protocolo:

Tipo

- | | |
|---|----------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Material biológico infecto-contagioso. | Tejidos y ácidos nucleicos |
| <input type="checkbox"/> Cepas patógenas de bacterias, virus o parásitos | _____ |
| <input type="checkbox"/> Material radioactivo. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Animales genéticamente modificados. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Células genéticamente modificadas. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Vegetales genéticamente modificados. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del personal. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del derechohabiente. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Material que pueda afectar el medio ambiente. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Animales de laboratorio, granja o vida silvestre | _____ |
| <input type="checkbox"/> Trasplante de células, tejidos u órganos. | _____ |
| <input type="checkbox"/> Terapia celular. | _____ |

La normatividad sobre Bioseguridad relacionada con este protocolo, debe mencionarse en el apartado de “Aspectos de Bioseguridad” del protocolo de investigación. También se debe manifestar que existe evidencia documental auditable en el sitio donde se desarrollará el protocolo:

- a) Permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- b) Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- c) El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación.
- d) Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.

e) Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.

- f) Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del protocolo y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.
- g) Lineamientos Generales recomendados para la utilización de: I) Sustancias químicas peligrosas y tóxicas
- h) Ley General de Salud
- i) Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA.
- j) Los materiales utilizados o sobrantes, serán eliminados o almacenados de forma apropiada de acuerdo a prácticas de bioseguridad consignadas en la NOM-052-SEMARNAT-2005 y NOM-087-SSA1- 2002 en las que se establecen los lineamientos de seguridad e higiene en el trabajo, así como el manejo de residuos peligrosos biológico infecciosos, además el Instituto cuenta con convenios con compañías especializadas en recolección y manejo. Los procedimientos para el manejo de los residuos químicos (CRETI) que se generen durante la realización del proyecto se llevarán a cabo de acuerdo a los Lineamientos Generales Recomendados para la Utilización de Sustancias Químicas Peligrosas y Tóxicas e Isótopos Radioactivos de la Comisión de Bioseguridad del IMSS.

El Investigador Responsable declara que conoce, ha leído los requisitos para protocolos de investigación con implicaciones de bioseguridad del IMSS, y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al protocolo.

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Nombre y firma del Investigador Responsable

Para el desarrollo de este proyecto se consultaron los documentos:

- Lineamientos Generales recomendados para la utilización de: I) Sustancias químicas peligrosas y tóxicas
- Ley General de Salud
- Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud,

Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA

También se manifiesta que existe evidencia documental auditable de que:

- a) Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- b) Las instalaciones del laboratorio involucrado se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- c) El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación.
- d) Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.
- e) Los involucrados en el proyecto, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
- f) Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.

Residuos Peligrosos Biológico-Infeciosos (RPBI):

Derivado de la emergencia sanitaria por COVID-19 y con el objeto de atender las medidas de prevención de infecciones por SARS-CoV-2 y de otras infecciones, y de esta manera disminuir el riesgo de su transmisión a nivel comunitario, en los centros de atención a la salud de todos los niveles, se atenderán las recomendaciones del Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19), contactos y personal de la salud independientemente del trabajo con pacientes con lesión renal aguda.

En este contexto, todo el personal de salud que manipule y transporte las muestras, deberá utilizar precauciones estándar durante la exploración del paciente, entre las que se incluye realizar la higiene de manos antes y después de cada consulta, entrevista y exploración del paciente. Si existe contaminación con las manos durante la manipulación de la muestra, se debe realizar higiene de manos.

Las muestras serán almacenadas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas El material desechable utilizado para su manejo (jeringas, agujas, torundas, gasas, etc.) será colocado en contenedores punzocortantes o bolsas rojas, dependiendo del caso. Todo este material será recolectado por el personal destinado para el transporte del RPBI en periodos no mayores de 7 días para ser llevado al almacén temporal de RPBI del Hospital.

La unidad de investigación y el laboratorio cuenta con los equipos necesarios para la realización de los procedimientos antes mencionados. Asimismo, que se cuenta con personal altamente preparado para la realización de estudios moleculares requeridos para el presente estudio. Dentro de la infraestructura, áreas y equipo para almacenamiento de las muestras, así como las áreas para el trabajo experimental se encuentran las siguientes:

-Área para almacenamiento de muestras: Para ello se dispone de una zona de almacenamiento de aproximadamente 12 m² donde se cuenta con un ultracongelador de - 85°C, un congelador de -20°C y un refrigerador de 8°C, cada uno dispone de un sistema de alarma de temperaturas y corriente eléctrica y cuentan con un sistema de alimentación Ininterrumpida (SAI) que proporciona energía eléctrica en caso de apagón y regulador que filtra subidas y bajadas de tensión.

-Área de trabajo experimental: Se cuenta con campana de bioseguridad para extracción de DNA y RNA, campana de luz UV para realización de PCR, Termociclador Perkin Elmer, Termociclador tiempo real One Step plus, termomixers, Centrifugas sin refrigeración, microcentrifugas, microscopio con fluorescencia Leitz, incubadora sin CO₂, vortex, juegos de pipetas volumétricas de 10, 20, 100, 200 y 1000ul, 4 cámaras de electroforesis horizontales, fuente de poder.

Biocustodia de las muestras:

Se revisarán los registros histopatológicos de los servicios de patología y las muestras que cuenten con los criterios de selección serán analizadas. En este sentido, todas las muestras serán procesadas y resguardadas en la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas en donde se realizarán las mediciones de los componentes de ácidos nucleicos y determinaciones de infecciones virales posibles. Se establece que el Dra. Raquel Pamela Soto Santillan será la responsable de la biocustodia de las mismas, y responsable de la destrucción de las alícuotas remanentes.

Embalaje de muestras y Transporte de muestras

Se usará un sistema básico de embalaje/envasado triple. Una vez tomada la muestra sanguínea, y biopsias, estas serán etiquetadas con un folio interno consecutivo y colocada dentro de un contenedor primario (bolsas de plástico con cierre, para espécimen biológico) y posteriormente se colocarán dentro de un frasco de plástico rígido o contenedor secundario. Finalmente, el contenedor secundario será colocado dentro de una caja de poliuretano (tipo termo) y sellada de acuerdo con las recomendaciones de la Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019-2020, emitidas por la OMS el 1 de enero de 2020. Esta técnica de triple embalaje o de tres capas, se empleará para el transporte externo de la muestra de sangre y biopsias de los pacientes. De esta manera, las muestras biológicas de los pacientes estarán dentro de un sistema de embalaje/envasado de tres capas, en el que se puedan utilizar capas redundantes de embalaje/envasado y cantidades suficientes de material absorbente para controlar las fugas o filtraciones de la contención.

De acuerdo con la Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019–2020 [60]; la sangre es un material biológico infeccioso, perteneciente a la clase 6, categoría B. En consiguiente, se usará como designación oficial de transporte la leyenda: UN3373 [Sustancia biológica, de categoría B]. Se seguirán el instructivo de embalaje/envasado a usar será el P650 (para el de las sustancias categoría B, asignadas con el N° UN 3373) [61].

Dado que se trata de una sustancia infecciosa de categoría B, no es imprescindible que el transporte la realice una empresa especializada [59]. Es por ello por lo que la Dra. Raquel Pamela Soto Santillan es quien las transportará al laboratorio , en medio de transporte particular, procurando asegurar el contenedor terciario o paquete, con un sistema de sistema de anclaje que impida el movimiento del paquete y posibles golpes. Es responsabilidad del Dra. Raquel Pamela Soto Santillan el transporte y se asume que conoce los riesgos y el compromiso de informar en caso de ocurrir un incidente.

Manipulación de muestras de sangre en el laboratorio

Tratándose de sangre de pacientes críticamente enfermos con y sin lesión renal aguda y con posibilidad de infecciones acompañantes como virus de hepatitis C (HCV), virus de hepatitis B (HBV) etc; es de carácter obligatorio atender las disposiciones señaladas tal como se mencionan en la Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010. Cualquier exposición accidental a materiales infecciosos deberá ser reportada inmediatamente al jefe del laboratorio para la evaluación adecuada [62]. Cualquier manipulación, procesamiento y análisis de muestras de sangre y biopsias de pacientes

deberán realizarse en laboratorios debidamente equipados por personal competente, previamente capacitado en los procedimientos técnicos y de seguridad. Deben seguirse las pautas nacionales sobre seguridad de la biotecnología en el laboratorio en todas las circunstancias [63].

Las muestras de sangre de los pacientes deben ser manejadas en un laboratorio de Nivel de Bioseguridad 2 (BLS-2), provisto de gabinetes de seguridad biológica (BSC) de Clase II, tipo B2. A este respecto, en el IMSS se encuentran estos gabinetes de seguridad, tipo B2 de la marca Nuair®, en excelentes condiciones de funcionamiento.

El gabinete BSL-2 está indicado cuando el trabajo se enfoca a la manipulación de agentes asociados con enfermedades humanas que presentan un riesgo moderado [60]. Este tipo de gabinete está provisto de una superficie y paredes de acero inoxidable, una ventanilla de vidrio temperado con deslizamiento vertical, así como un flujo laminar, filtros HEPA y luz UV.

El gabinete de seguridad biológica de Clase II, tipo B2, destinado al manejo de sangre de pacientes con VIH, estará equipado con contenedores de desechos internos (suministrados con solución de 0.5% de hipoclorito de sodio, bolsa roja chica para RPBI), donde se descarta cualquier posible material biológico contaminado (tubos de plástico, microtubos, puntas de micropipeta) [64].

El personal o investigador que manipulará las muestras biológicas usará de manera obligatoria equipo de protección personal (googles, bata desechable o bata blanca de laboratorio, 1 par de guantes desechables, mascarilla quirúrgica o KN95, necesarios para evitar la propagación de gotas no deseadas). Las puertas del laboratorio se mantendrán cerrados durante todos los experimentos en curso. Asimismo, se limitará la presencia de dos personas capacitadas, dentro del área del laboratorio donde se encuentre el gabinete de seguridad biológica clase II, tipo B2.

En los Laboratorios, existe evidencia documental auditable de que:

a) Las instalaciones se encuentran en estado satisfactorio de operación y reciben mantenimiento (preventivo) de manera periódica que hacen factible el desarrollo del protocolo.

El personal que operara en el gabinete BSL-2 cuenta con equipo personal de protección (googles, bata desechable de polipropileno, resistente a líquidos, de frente cerrado, con bies y puños elásticos de algodón, cubrebocas quirúrgico, gorro quirúrgico).

Tratamiento de los RPBI

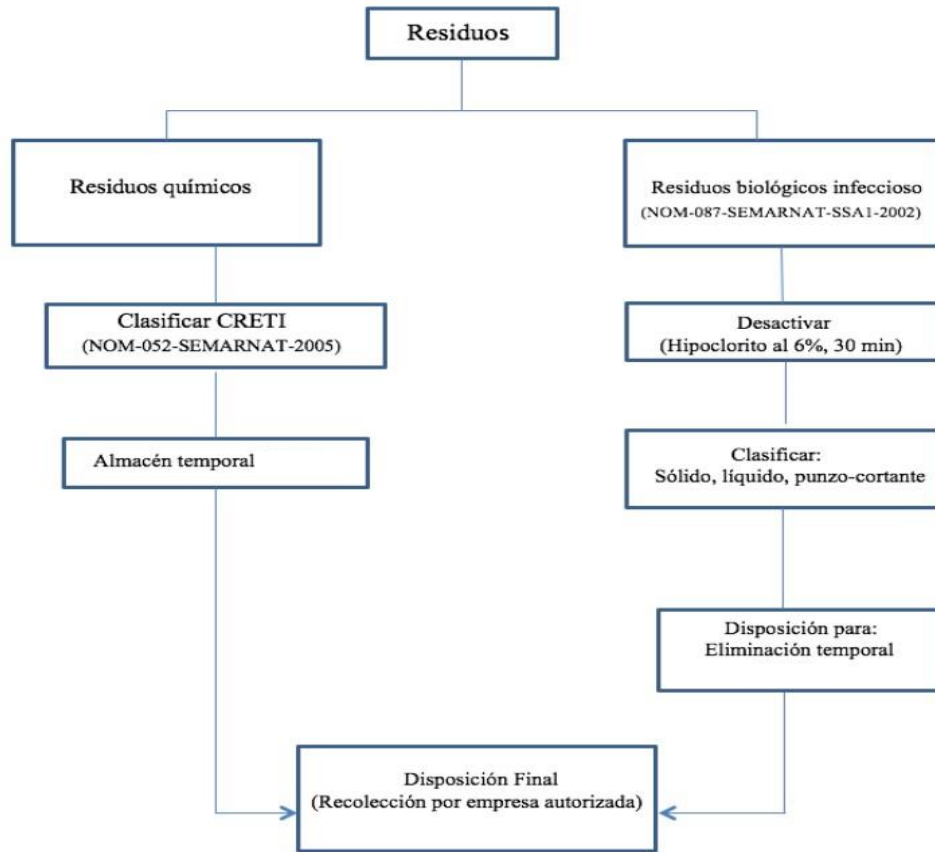
De acuerdo con la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de febrero del 2003, los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) son residuos generados durante los servicios de atención médica que contienen agentes biológicos infecciosos y que puedan causar efectos nocivos a la salud y al ambiente [63].

Dado que en la presente Investigación, se generaran residuos de sangre (y sus hemoderivados como plasma) y los utensilios desechables utilizados para su manipulación; el desarrollo del presente protocolo, se llevara a cabo en apego estricto a las Normas oficiales Mexicanas: NORMA Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 de Protección ambiental Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo, la NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos y la NOM-055-SEMARNAT-2003, que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinaran para un confinamiento controlado de residuos peligrosos previamente estabilizados [63-66].

El destino final de los componentes sanguíneos (paquete eritrocitario y plasma en el caso del presente protocolo) su desecho en las condiciones sanitarias previstas en la NOM-087-SEMARNAT- SSA1-2002 [63].

En relación con los restos de sangre y sus hemoderivados (plasma, fracción celular), al final de cada experimento, se procederá a inactivar con solución de hipoclorito de sodio al 1%, empleando una décima parte del volumen de hipoclorito de sodio respecto al volumen de sangre a inactivar. Al tratarse de un RPBI en estado líquido inactivado, en apego a la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 [63], estos RPBI líquidos, posteriormente, se depositarán en un recipiente hermético color rojo etiquetado con la leyenda “PELIGRO BIOLÓGICO - RPBI”, el cual se llenara al 80% de su capacidad, cerrándose antes de ser transportadas al sitio de almacenamiento temporal .

Procedimiento para el manejo de residuos químicos (CRETI) y residuos peligrosos biológico infecciosos





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:

**NGAL e IL-18 como predictores de lesión renal aguda
intra-hospitalaria y su correlación con polimorfismos
del NADPH y MIF CATT5-7 en población mexicana.**

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

Ciudad de Mexico a 07 de julio del 2023

Número de registro institucional:

F-2023-3601-040

Justificación y objetivo del estudio:

En este estudio se pretende analizar 2 elementos presentes en la sangre de los pacientes con daño renal agudo como predictores de daño renal agudo, con la finalidad de mejorar los tiempos diagnósticos

Procedimientos:

Se tomaran muestras de sangre al ingreso a unidad de cuidados intensivos, se le tomara una muestra de sangre venosa para conocer los niveles de creatinina sérica y micción además se realizará una revisión de expedientes, con el fin de recolectar datos que incluyen: genero, edad, presencia de enfermedades, laboratorios sanguíneo e identificación de una molécula en sangre que puede llevarnos a identificar tempranamente a personas aquejadas por el daño renal agudo.

Posibles riesgos y molestias:

riesgo mínimo ya que se realizara toma de muestra de sangre venosa por vía periférica que en algunos casos puede presentar dolor en sitio de punción en una proporción aún menor del 1% posibilidad de lesión vascular, nerviosa, infección de tejidos blandos.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

se realizará un estudio que evalúe estas sustancias sanguíneas, además del tratamiento oportuno en caso de encontrar anomalías, usted recibirá atención oportuna.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Con los resultados que arroje la información proporcionada, se averiguara la importancia de las moléculas evaluadas en su sangre

En caso de no desear participar en el estudio se atendera de forma oportuna en caso de presentar lesión renal aguda

Participación o retiro:

Nos comprometemos a aclarar toda duda que surja durante el desarrollo del estudio, al mismo tiempo le informamos que usted es libre de retirar su autorización para el uso de

su información en todo momento, sin que esto modifique la atención que recibe por parte del personal del IMSS.

En cualquier momento el participante puede retirarse del estudio, sin que esto modifique su tratamiento ya que su tratamiento es independiente a este estudio.

Privacidad y confidencialidad:

cabe recalcar que toda la información recabada será confidencial, sin relacionarla a sus datos personales, por lo que su identidad se encuentra protegida.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Dra. Soto Santillan 97385451

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013