

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE LA LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS COMO BIOMARCADOR DE DISFUNCIÓN RENAL AGUDA EN EL PACIENTE CRÍTICO



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía General y Digestiva
Facultad de Medicina

CLARA MARTÍ MACIÀ
BARCELONA 2015

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE LA LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS COMO BIOMARCADOR DE DISFUNCIÓN RENAL AGUDA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Memoria presentada por CLARA MARTI MACIA, médico especialista en Medicina Intensiva, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Director: Dr. Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez
Catedrático universitario
Departamento de Cirugía
Universidad Autónoma de Barcelona

Co-Director: Dra Teresa M^a Tomasa Irriguible
Doctor en Medicina y Cirugía
Médico adjunto del servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Con la colaboración de la Dra. Amparo Galán Ortega y la Dra. Anna Sancho Ferro del Servicio de Bioquímica Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Barcelona, Septiembre 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol



BARCELONA

SEPTIEMBRE 2015

A mi hijo, **Bruno**,
Porque lo esencial es invisible a los ojos
y él lo sabe ver.

A la Doctora **Tere Tomasa**

Por todas las horas de su vida personal
y profesional que me ha dedicado,
con tanto **esmero y detalle**.

Sin ella no habría sido posible.

Al Doctor **Víctor Macías**,
por ser mi guía profesional,
mi mástil emocional y compañero de vida,
por su apoyo incondicional y sin reproches
a pesar de las horas dedicadas a este proyecto.

A mis padres y hermanos,
Ariadna, Lluís y Cristina,
por su cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado a realizar este trabajo, que han dedicado parte de su tiempo en que el proyecto fuera tomando forma, en analizar resultados de laboratorio fuera del programa rutinario, en analizar datos estadísticos y en seguir cada día el trabajo de investigación. Tanto aquellos que no menciono como los nombrados a continuación.

Mi primer agradecimiento a todos los profesionales del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Germans Trias y Pujol que han colaborado en la realización de este estudio.

Quiero expresar , de nuevo, mi gratitud a la Dra. **Teresa M^a Tomasa**, mi co-directora, por su empuje, consejos y dedicación, fuera y dentro del horario laboral a lo largo de estos años. Por su inmensa paciencia, minuciosidad y tenacidad que han hecho posible la realización de la suficiencia investigadora, la publicación de un artículo y finalmente la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. **Jaume Fernández-Llamazares**, mi director, por atender mis dudas, proporcionarme consejo y hacer posible la realización de esta tesis doctoral.

Al equipo del Servicio de Bioquímica, en especial a la Dra. **Amparo Galán**, por su apoyo en el proyecto desde su inicio, y la perseverancia para conseguir el material necesario. Y a la Dra. **Anna Sancho** por su desinteresada pelea con las muestras y determinaciones de NGAL.

Al Dr. **Josep Roca** y al Dr. **Rafael Celador** por su inestimable ayuda en descifrar los intrínquilos de la estadística, y hacer fácil lo difícil. Desgraciadamente el Dr. Rafael Celador ha fallecido antes de poder ver finalizado el trabajo, pero su ayuda permitió la culminación de esta tesis.

Quiero agradecer especialmente al doctor **Jordi Klamburg**, que fue el jefe de servicio de Medicina Intensiva en el momento de gestación de esta tesis doctoral. Por impulsar el proyecto, por su insistencia y tesón en la importancia de la realización de la tesis, especialmente en los momentos de la formación como especialista en los que uno no es plenamente consciente de la importancia de la investigación. Gracias a él me adentré en estos mundos, consiguiendo finalizar hoy en día la tesis doctoral.

Así mismo, quiero agradecer al doctor **José Antonio Moreno**, actual jefe del servicio de Medicina Intensiva, su apoyo incondicional, y su ayuda en la continuidad del proyecto.

1 .PRESENTACIÓN

1.1 Índice

1	.PRESENTACIÓN	I
1.1	Índice.....	III
1.2	Lista de figuras:.....	VI
1.3	Lista de tablas	VIII
1.4	Relación de abreviaturas	X
2	.RESUMEN	1
3	.INTRODUCCIÓN.....	9
3.1	Anatomía y fisiología renal.....	11
3.1.1	Riñón, estructura y vascularización.....	12
3.1.2	Unidad funcional: la nefrona.....	15
3.1.3	Glomérulo o corpúsculo renal.....	15
3.1.4	Filtración glomerular.....	17
3.1.5	Aparato yuxtaglomerular	18
3.1.6	Túbulo renal.....	19
3.1.7	Función tubular.....	20
3.1.8	Marcadores de función renal.....	22
3.2	Disfunción renal aguda	26
3.2.1	Disfunción renal aguda durante la sepsis.....	37
3.3	Biomarcadores renales	43
4	.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
4.1	Hipótesis	49
4.2	Objetivos	49

4.2.1	Objetivos principales	49
4.2.2	Objetivos secundarios	49
5	. DISEÑO DEL ESTUDIO	51
5.1	Diseño	53
5.1.1	Tipo del estudio	53
5.1.2	Periodo de estudio.....	54
5.2	Definiciones utilizadas en el estudio	54
5.3	Pacientes	55
5.3.1	Selección de la muestra	55
5.4	Descripción de las variables	55
5.4.1	Datos de identificación del paciente	56
5.4.2	Variables independientes	56
5.4.3	Variables dependientes	58
5.5	Material y métodos.....	58
5.6	Análisis estadístico.....	59
6	. RESULTADOS	61
6.1	Estudio descriptivo	63
6.1.1	Variables independientes	63
6.1.2	Variables dependientes:.....	66
6.2	Estudio de la asociación estadística:	77
6.2.1	Mortalidad y las diferentes variables	77
6.2.2	Disfunción renal aguda y las diferentes variables	79
6.2.3	NGAL>150 ng/mL y las diferentes variables	81
6.2.4	NGAL superior a 1.000 ng/mL:.....	92
6	. DISCUSIÓN	95

6.3	Discusión sobre los biomarcadores renales.....	99
6.3.1	Cistatina C.....	99
6.3.2	L_FABP.....	100
6.3.3	KIM-1.....	102
6.3.4	IGFBP7 y TIMP2.....	103
6.3.5	NGAL.....	106
6.4	Discusión de los objetivos principales del estudio.....	111
6.4.1	El NGAL como biomarcador de DRA.....	111
6.4.2	El NGAL como marcador pronóstico de la evolución de DRA.....	123
6.4.3	Relación entre NGAL >1000 mg/dL y sepsis.....	124
6.5	Discusión de los objetivos secundarios del estudio.....	130
6.5.1	Características de los pacientes con DRA.....	130
6.5.2	El NGAL según los grados AKIN.....	133
6.5.3	Utilidad del NGAL en pacientes con creatinina < 0,5 mg/dL.....	134
6.5.4	Utilidad del NGAL en el diagnóstico diferencial del DRA séptico versus otro origen.....	135
6.6	Discusión de la validez del método.....	140
7	.CONCLUSIONES.....	145
7.1	CONCLUSIONES.....	147
8	. BIBLIOGRAFÍA.....	149
9	.ANEXOS.....	167
9.1	Anexo 1: Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).....	169
9.2	Anexo 2: Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).....	170
10	.PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL.....	171

1.2 Lista de figuras:

Figura 1: Anatomía aparato urinario.....	11
Figura 2: Anatomía del riñón	13
Figura 3: Vascularización renal	14
Figura 4: La nefrona	15
Figura 5: Corpúsculo renal (glomérulo).....	16
Figura 6: Aparato yuxtaglomerular	19
Figura 7: Túbulo renal	20
Figura 8: Función tubular	22
Figura 9: Las cinco fases evolutivas para la necrosis tubular aguda de origen isquémico.	29
Figura 10: Clasificación RIFLE para la lesión renal aguda.	34
Figura 11: Mortalidad asociada a cambios en la creatinina según Chertow y col.	35
Figura 12: Localización renal de los diferentes biomarcadores renales.	45
Figura 13: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según el número de sujetos.....	72
Figura 14: a Relación de pacientes según el NGAL y el DRA	73
Figura 15: Proporción de pacientes que desarrollan DRA.....	73
Figura 16: Distribución de pacientes al alta.	76
Figura 17: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según las diferentes determinaciones	83
Figura 18: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica y NGAL.	90
Figura 19: Curva ROC, para analizar el valor diagnóstico de NGAL (como variable continua) para la detección de DRA.	91

Figura 20: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica > 0,5 mg/dL y NGAL.	92
Figura 21: Mecanismo acción L-FABP	101
Figura 22: Mecanismo acción IGFBP7 y TIMP2	105
Figura 23: Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores en el estudio de Kashani y col. para la detección del DRA.	106
Figura 24: Representación de la estructura de NGAL	107
Figura 25: Representación de la lesión renal y su detección mediante NGAL o creatinina/FG. Donde el bosque representa el riñón, que se compone de árboles, nefronas.	109
Figura 26: HSROC plot de NGAL para predecir DRA en cualquier contexto.....	119

1.3 Lista de tablas

Tabla 1: Clasificación AKIN para la lesión renal aguda.	34
Tabla 2: Descriptiva de las variables edad, peso y talla	65
Tabla 3: Descripción de las variables “APACHE “ y “SOFA”	66
Tabla 4: Descripción de variables cualitativas en relación al valor de NGAL	71
Tabla 5: Descripción de variables cuantitativas en relación al NGAL	72
Tabla 6: Porcentaje de pacientes que desarrollan DRA en cada estadio AKIN....	74
Tabla 7: Análisis estadístico de la asociación entre la mortalidad y las variables cuantitativas.	79
Tabla 8: Análisis estadístico de la asociación entre la DRA y las variables cuantitativas.	81
Tabla 9: Tabla de contingencia NGAL y AKIN	83
Tabla 10: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL en las 519 muestras de orina analizadas y DRA.....	84
Tabla 11: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y DRA en los 46 pacientes de nuestro estudio	84
Tabla 12: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y DRA eliminando las variables con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL	86
Tabla 13: Análisis de las variables cuantitativas de los pacientes con alguna determinación de creatinina $\leq 0,5$ mg/dL.	87
Tabla 14: Análisis estadístico de la asociación entre NGAL y las variables cuantitativas.	89

Tabla 15: Tabla de contingencia entre un valor de NGAL > 1.000 ng/mL y Sepsis/SIRS	92
Tabla 16: Tabla de contingencia entre un valor de NGAL > 1.000 ng/mL y DRA.	93
Tabla 17. Características de los estudios del meta-análisis	114
Tabla 18: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) de NGAL para predecir DRA en cada estudio analizado. VP: Verdadero positivo. FP: Falso positivo. FN: Falso negativo. VN: Verdadero negativo. VPP: valor predictivo positivo VPN: valor predictivo negativo.	116

1.4 Relación de abreviaturas

- ADQI: grupo de consenso “Adequate Dialysis Quality Initiative”
- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- AKIN: grupo de trabajo “Acute Kidney Injury Network”
- APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- AUC-ROC: Área bajo la curva ROC
- COFRADE: Grupo de estudio del COrte de prevalencia del Fracaso Renal Agudo y técnicas de Depuración Extrarenal en pacientes de Medicina Intensiva
- Curva ROC: Acrónimo de Receiver Operating Characteristic o característica operativa del receptor
- ERBP: European Renal Best Practice
- E: Especificidad del test
- FG: Filtrado glomerular
- DRA: Disfunción renal aguda
- FRAMI: Grupo de trabajo “Estado actual del Fracaso Renal Agudo y de las técnicas de reemplazo renal en Servicios de Medicina Intensiva”
- HSROC: Hierarchical summary receiver operating characteristic

- IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IGFBP7: “insuline-like growth factor binding protein 7”. Factor de crecimiento similar a la insulina de unión a proteína 7.
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- KIM1: “Kidney injury molecule-1”, molécula 1 de lesión renal
- L-FABP: Proteína “L-type fatty acid-binding protein”, proteína de la unión de los ácidos grasos
- NGAL: Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
- NTA: Necrosis tubular aguda
- OR: Odds ratio, oportunidad relativa.
- PCC: Postoperados de cirugía cardíaca.
- RIFLE: Escala de estratificación de la disfunción renal aguda en R: *Risk*, riesgo; I: *Injury*, lesión; F: *Failure*, fracaso; L: *Loss*, pérdida; E: *End stage kidney disease*, estadio final de la enfermedad renal.
- S: Sensibilidad del test
- SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment (escala de gravedad de la sepsis)
- TDE: Técnicas de depuración extracorpórea
- TFG: Tasa estimada de filtrado glomerular

- TIMP-2: “ tissue inhibitor of metalloproteinases-2”. Tejido inhibidor de metaloproteasas-2.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- VPP: Valor predictivo positivo del test
- VPN: Valor predictivo negativo del test

2 . RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La disfunción renal aguda (DRA) es un síndrome clínico caracterizado por un descenso abrupto y mantenido de la función renal, suele ser asintomática y se diagnostica al realizar analíticas de sangre y detectar un incremento reciente en la concentración de la creatinina (1), (2).

La DRA es un factor de riesgo independiente para la mortalidad y se asocia con una prolongación significativa en el tiempo de ingreso hospitalario (3), (4).

En el paciente crítico la incidencia de DRA es del 5,7%, con una mortalidad del 42,3% y una recuperación de la función renal en los supervivientes del 85,5% (4) con lo cual una detección precoz nos permitiría optimizar el tratamiento y probablemente disminuir la mortalidad.

Actualmente, han surgido nuevos métodos de diagnóstico para la DRA que prometen ser más precoces y fiables que la creatinina sérica, biomarcadores renales tales como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) entre otros.

Se ha postulado que el NGAL es un excelente biomarcador renal, precoz y fiable en la detección de la DRA (5). Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados con el NGAL en el paciente crítico se han circunscrito al paciente postoperado de cirugía cardíaca, en el que se conoce con exactitud el mecanismo de DRA (necrosis tubular aguda por isquemia) y el tiempo de isquemia que corresponde al tiempo de clampaje de la Aorta. Apenas existen estudios realizados en pacientes críticos en unidades de medicina intensiva (UCI) en los que la DRA ocurre en un 50% durante un proceso séptico (6). Hoy en día todavía desconocemos los mecanismos concretos que participan en el desarrollo de la DRA en la sepsis,

pero varios autores sugieren que la fisiopatología del DRA en la sepsis es muy diferente a la DRA isquémica y que los métodos de diagnóstico, el papel de los biomarcadores renales y la aproximación terapéutica deberían ser revisados (7), (6).

Dado que los estudios bioquímicos del NGAL revelan que su naturaleza no es únicamente renal, sino que puede tener un papel en la inflamación e incluso se puede elevar en respuesta a infecciones bacterianas (8), (9) nos ha parecido oportuno intentar aclarar si el NGAL es un buen biomarcador en el paciente crítico.

OBJETIVOS: Analizar las características de los pacientes críticos afectados de disfunción renal aguda y determinar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es una buena prueba diagnóstica para detectar disfunción renal aguda (DRA) y en relación a los distintos grados de DRA según la escala AKIN, y si es un buen marcador pronóstico de la evolución de la disfunción renal aguda en el paciente crítico. Analizar la utilidad de NGAL en el diagnóstico diferencial entre DRA de origen séptico y DRA de otros orígenes, y en aquellos pacientes con cifras de creatinina plasmática inferiores a 0,5 mg/dL.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizaron dos cortes de prevalencia incluyendo en el estudio a todos los pacientes ingresados los días del corte en la UCI y, posteriormente, se les seguía mientras durara su ingreso en UCI hasta un máximo de 30 días. Para la realización del estudio se determinaron diariamente la cifras de creatinina sérica y se recogieron muestras de orina dos veces por semana congelando la muestra a - 80°C para determinar posteriormente el valor de NGAL, creatinina y urea. La determinación de NGAL se realizó mediante el analizador ARCHITECT (*Abbott Diagnostics*). Los pacientes fueron clasificados según la

escala de disfunción renal aguda del grupo de trabajo “Acute Kidney Injury Network” (AKIN).

RESULTADOS: Se incluyeron 46 pacientes, de los cuales el 28% presentaron DRA. Al clasificarlos según la escala, AKIN el 72% presentaron un AKIN de 0, el 11% un AKIN de 1, el 11% un AKIN de 2 y el 6% un AKIN de 3. Se obtuvieron 529 muestras de orina para realizar la determinación de NGAL y se agruparon los pacientes según hubieran tenido un NGAL superior o inferior a 150 ng/mL:

En el grupo de NGAL>150 ng/mL se registraron 17 pacientes (37%), la media de la creatinina basal fue de 1,05 mg/dL. La media de SOFA fue de 7. La mediana de estancia fue de 32 días en la UCI y de 52 días en el hospital. De estos 17 pacientes con NGAL>150 ng/mL, ocho pacientes (47%) no tenían DRA (AKIN 0); de los nueve restantes, tres pacientes presentaron AKIN 1; tres pacientes presentaron AKIN 2, y tres pacientes presentaron AKIN 3. Fallecieron 10 pacientes (58,8%).

En el grupo de NGAL<150 ng/mL se registraron 29 pacientes. La media de la creatinina basal fue de 0,88 mg/dL. La media de SOFA fue de 4,5. La mediana de estancia en la UCI fue de 17 días y en el hospital fue de 32 días. De estos 29 pacientes con NGAL<150 ng/mL únicamente cuatro pacientes presentaron DRA: 25 pacientes (86%) se mantuvieron en AKIN 0; dos pacientes en AKIN 1; dos pacientes en AKIN 2 y ninguno de ellos alcanzó un estadio AKIN 3. Fallecieron tres pacientes (10,3%), uno en la UCI y dos en planta de hospitalización.

Durante el estudio dos pacientes presentaron DRA con necesidad de tratamientos de reemplazo renal (TRR), en ambos casos coincide el inicio del TRR con un aumento brusco de NGAL>11.000 ng/mL. En ningún otro caso el NGAL tiene un valor tan elevado.

La mediana de NGAL fue de 51,6 ng/mL con un valor de NGAL mínimo de 0,5 ng/mL y un valor de NGAL máximo de 126.804 ng/mL. Al realizar el análisis de la asociación entre NGAL dicotomizado y las diferentes variables, un NGAL >150 mg/dL se asoció de manera significativa una estancia más larga en UCI ($p=0,004$), y con el género, siendo las mujeres las que presentaban con mayor frecuencia valores más bajos de NGAL ($p=0,021$). En el análisis de asociación del NGAL como variable continua, hallamos que un aumento en el valor de la creatinina sérica se relacionaba con un aumento en el valor del NGAL ($p=0,024$) pero con una fuerza de asociación baja (Correlación de Pearson=0,099).

Con el objetivo de dilucidar si NGAL era una buena prueba diagnóstica de DRA, realizamos una tabla 2x2, y calculamos la Sensibilidad (S) que fue del 69%, la Especificidad (E) que fue del 75,7%, el Valor Predictivo Positivo (VPP) que fue del 53% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) que fue del 86,2%.

Para analizar el valor diagnóstico del NGAL como variable continua para la detección de la DRA definida como AKIN >1 se midió el área bajo la curva ROC que fue de 0,775 (valores del IC95% 0,638-0,913).

Observamos que 6 pacientes presentaron sepsis/SIRS durante el estudio y todos ellos elevaron el NGAL el mismo día aunque sólo 5 desarrollaron DRA. En el análisis de asociación entre la presencia de sepsis/SIRS y NGAL hallamos que un valor de NGAL > 1.000 ng/mL se relaciona de manera estadísticamente significativa con la presencia de sepsis/SIRS ($p= 0,001$).

Del global de fallecidos el 77% tenía un NGAL elevado.

CONCLUSIONES: La DRA sigue siendo hoy en día una entidad de gran importancia en los pacientes ingresados en UCI e interesa diagnosticarlo precozmente para optimizar su tratamiento y disminuir su morbimortalidad.

Aunque un valor elevado de NGAL se asocia a un aumento en el valor de la creatinina sérica y a un grado AKIN más alto, un NGAL>150 ng/mL no parece ser una prueba incontrovertible para detectar DRA en el paciente crítico al registrarse un 47% de falsos positivos. Sin embargo, un NGAL>150 ng/mL se asocia con un peor pronóstico y un valor de NGAL> 1.000 ng/mL se relaciona con la presencia de sepsis/SIRS.

3 .INTRODUCCIÓN

En esta introducción se pretende dar una visión de conjunto de la disfunción renal aguda que permita una mejor comprensión de la hipótesis de trabajo, los resultados obtenidos y la discusión.

3.1 Anatomía y fisiología renal

El aparato urinario normal está compuesto por dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra. El tracto urinario es esencialmente igual en el hombre que en la mujer, excepto por lo que se refiere a la uretra (ver figura 1).

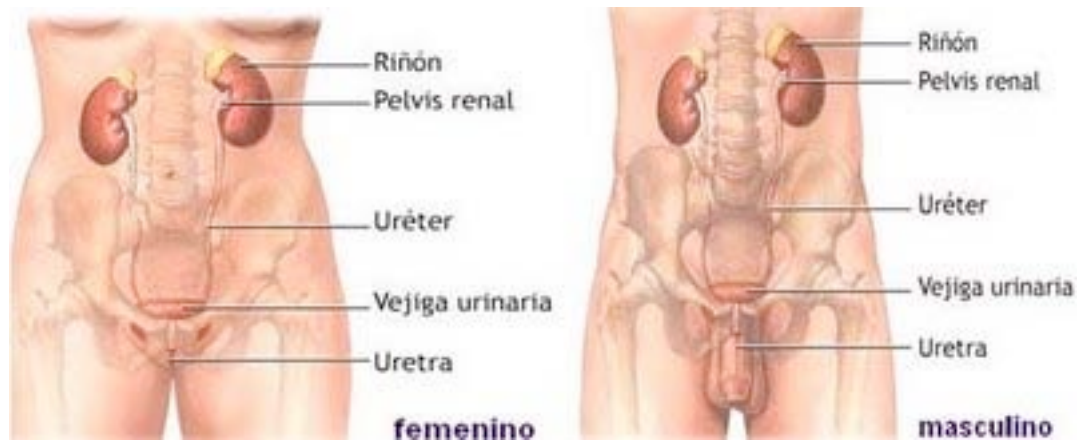


Figura 1: Anatomía aparato urinario

En condiciones normales los riñones participan en gran número de funciones esenciales:

- Excretan los productos metabólicos de desecho y de sustancias ingeridas y mantienen la homeostasis de los fluidos del cuerpo en cuanto a su volumen y su composición.
- Además los riñones participan junto con otros órganos en la regulación de la presión arterial (renina, angiotensina II, prostaglandinas, óxido nítrico,

endotelina), la regulación del equilibrio ácido-base, la eritropoyesis (eritropoyetina), la formación de 1,25-dihidroxitamina D3.

- Intervienen en el catabolismo de hormonas peptídicas y gluconeogénesis.

3.1.1 Riñón, estructura y vascularización

Los riñones son dos órganos retroperitoneales situados en la parte posterior del abdomen, a ambos lados de la columna vertebral. El polo superior de cada uno de ellos queda a la altura de la duodécima vértebra torácica y el polo inferior a nivel de la tercera lumbar. El riñón derecho suele ocupar una posición algo más caudal. El peso de cada uno de ellos oscila entre 125 y 170 gr en el hombre adulto, y entre 115 y 155gr en la mujer. Los riñones miden de 11 a 12cm de longitud, de 5 a 7,5 cm de anchura y de 2,5 a 3cm de grosor. En su cara medial o cóncava presentan una hendidura, llamada hilio, por la que pasan al seno renal la pelvis renal, la arteria y la vena renales, los vasos linfáticos y un plexo nervioso. El tejido renal está cubierto por la cápsula renal y por la fascia de Gerota. En su interior se aprecian dos áreas bien diferenciadas: una externa pálida (la corteza) y otra interna más oscura (la médula). La médula se divide en masas cónicas estriadas de 8 a 18, llamadas pirámides renales. La base de cada una se sitúa en el límite córtico medular, y su vértice se dirige hacia la pelvis renal y forma una papila. En la punta de cada papila hay de 10 a 25 pequeñas aberturas que representan los extremos distales de los tubos colectores (ver figura 2).

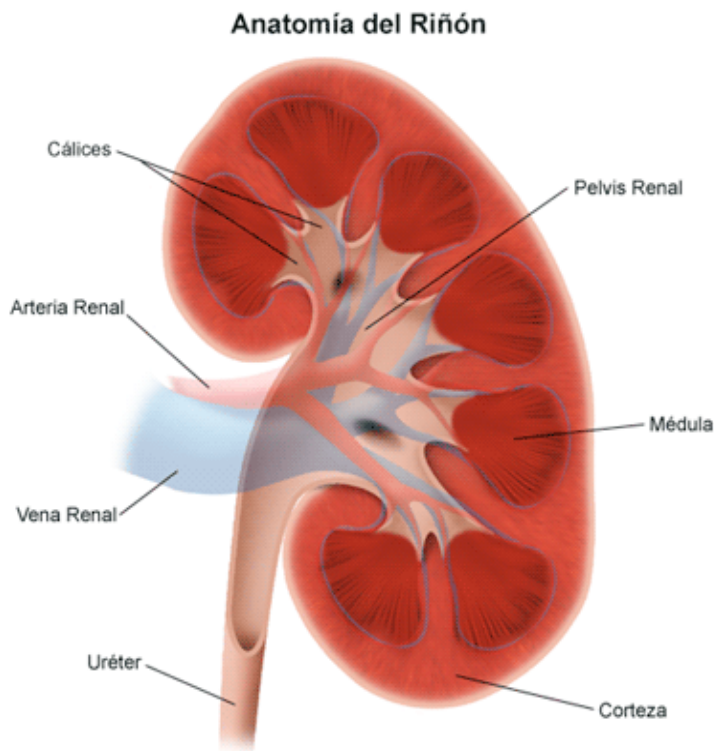


Figura 2: Anatomía del riñón

La sangre es suministrada por medio de la arteria renal, que normalmente es única, y que se ramifica en pequeños vasos que irrigan los diferentes lóbulos del riñón. Los riñones reciben por minuto aproximadamente una cuarta parte del gasto cardíaco. La arteria renal penetra en la región hiliar y se divide en una rama anterior y otra posterior. De la primera nacen tres arterias segmentarias que irrigan los tercios superior, medio e inferior de la cara renal ventral. La rama posterior se encarga de la mitad de la cara dorsal. Una vez la arteria ha penetrado en el riñón, se ramifica a nivel del límite entre corteza y médula del riñón, desde donde se distribuye a modo de radios en el parénquima. No existen comunicaciones entre los capilares ni entre los grandes vasos del riñón. Las arterias arciformes irrigan la corteza y dan lugar a numerosas pequeñas arteriolas, que forman múltiples pelotones sanguíneos, los glomérulos. (Ver figura 3)

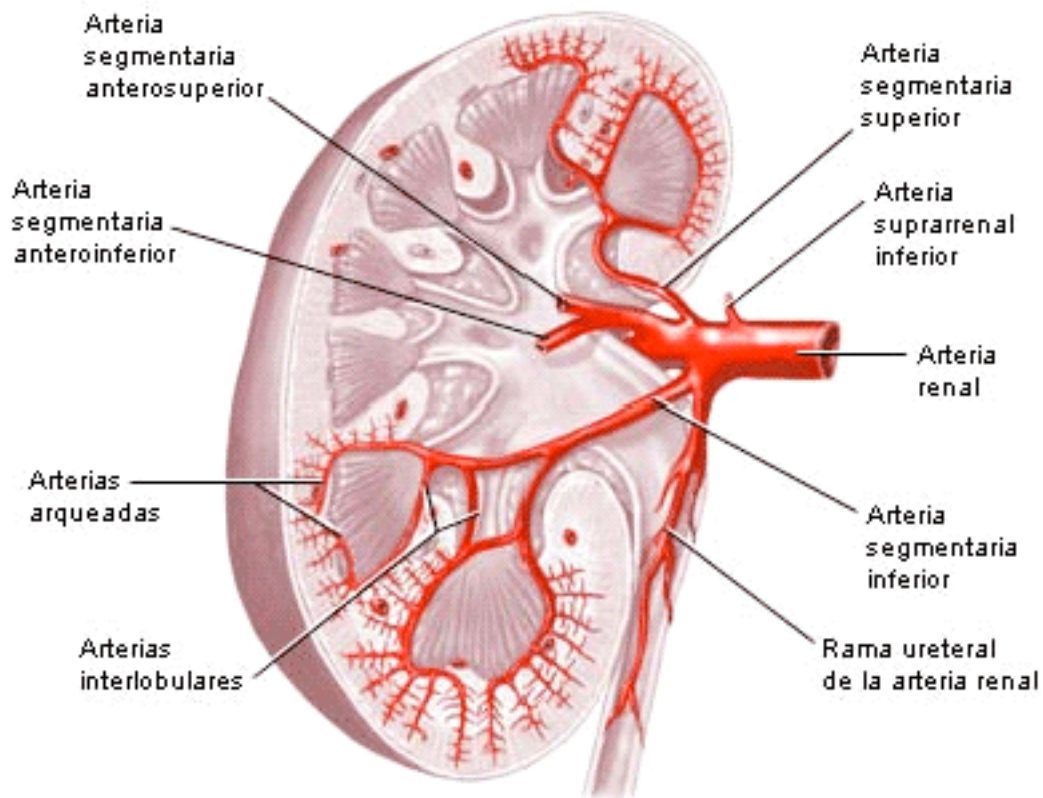


Figura 3: Vascularización renal

A partir de cada glomérulo, la arteriola eferente da lugar a una fina red que irriga al correspondiente túbulo que surge de la zona del glomérulo. Estas arterias, dispuestas peri tubularmente, drenan hacia pequeñas vénulas en venas colectoras más anchas y, finalmente, hacia la vena renal y hacia la vena cava. La vena renal izquierda es más larga que la derecha, ya que tiene que cruzar la aorta para alcanzar la vena cava, y recibe además la vena gonadal izquierda. La vena gonadal derecha (ovárica o espermática) desemboca independientemente, por debajo de la vena renal, en la vena cava inferior.

El riñón posee numerosos vasos linfáticos, que drenan en ganglios hiliares, los cuales comunican con los ganglios peri aórticos, craneal y caudalmente a la zona del hilio.

3.1.2 Unidad funcional: la nefrona

La nefrona es la unidad funcional del riñón. Se trata de una estructura microscópica, en número de aproximadamente 1.200.000 unidades en cada riñón. Los componentes esenciales de la nefrona son el corpúsculo renal o de Malpighi (el glomérulo y la cápsula de Bowman), el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector (Ver figura 4). Existen dos tipos de nefronas, unas superficiales que representan un 85%, y otras profundas, cercanas a la unión cortico medular, llamadas yuxtamedulares caracterizadas por un túbulo que penetra profundamente en la médula renal.

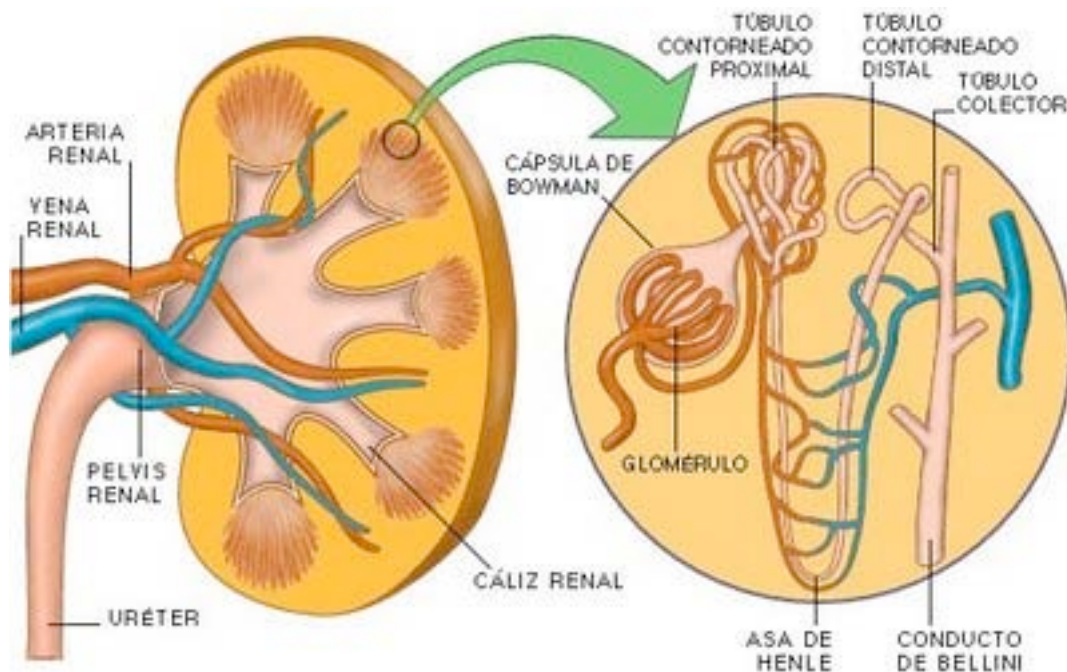


Figura 4:La nefrona

3.1.3 Glomérulo o corpúsculo renal

Es una estructura compuesta por un ovillo de capilares, originados a partir de la arteriola aferente, que tras formar varios lobulillos se reúnen nuevamente para

formar la arteriola eferente. Ambas entran y salen, respectivamente, por el polo vascular del glomérulo. La pared de estos capilares está constituida, de dentro a fuera de la luz, por la célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial. A través de esta pared se filtra la sangre que pasa por el interior de los capilares para formar la orina primitiva. Los capilares glomerulares están sujetos entre sí por una estructura formada por células y material fibrilar llamada mesangio, y el ovillo que forman está recubierto por una cubierta esférica, cápsula de Bowman, que actúa como recipiente del filtrado del plasma y que da origen, en el polo opuesto al vascular, al túbulo proximal (Ver figura 5).

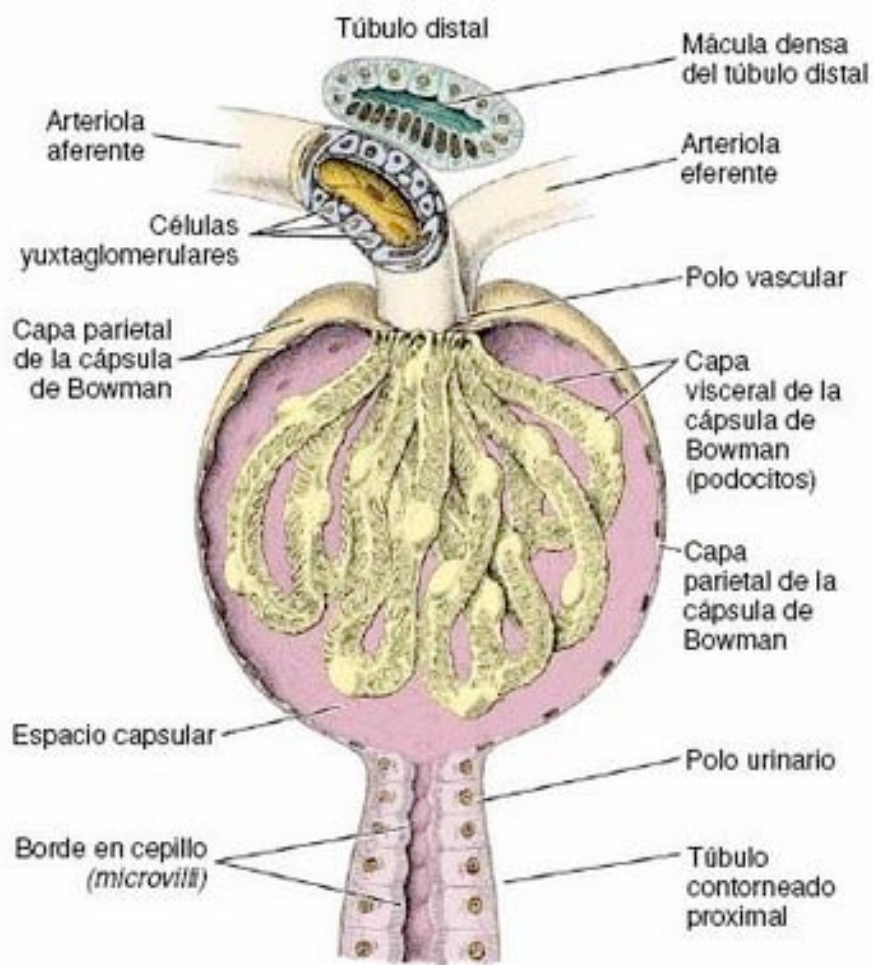


Figura 5: Corpúsculo renal (glomérulo)

3.1.4 Filtración glomerular

Consiste en la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares. Se denomina ultrafiltrado, pues sólo contiene solutos de pequeño tamaño capaces de atravesar la membrana semipermeable que constituye la pared de los capilares. Ésta permite libremente el paso de agua y de sustancias disueltas, con peso molecular inferior de 15.000 Daltons; es totalmente impermeable, en condiciones normales, a solutos con peso molecular superior a 70.000 Daltons y deja pasar en cantidad variable los de peso molecular entre 15.000 y 70.000 Daltons. La orina primitiva, que se recoge en el espacio urinario del glomérulo, y que a continuación pasa al túbulo proximal, está constituida, pues, por agua y pequeños solutos en una concentración idéntica a la del plasma; a excepción de células, proteínas y otras sustancias de peso molecular elevado. El filtrado es producto únicamente de fuerzas físicas. La presión sanguínea en el interior del capilar favorece la filtración glomerular, la presión oncótica ejercida por las proteínas del plasma y la presión hidrostática del espacio urinario actúan en contra de la filtración. La resultante del conjunto de dichas fuerzas es la que condicionará la mayor o menor cantidad de filtrado producido por cada glomérulo. En el adulto sano, la superficie de capilar glomerular total capacitada para la filtración es de aproximadamente de 1m^2 .

Pf: Phc- (Poc+Phu)

Donde:

Pf: presión de filtración (habitualmente 45 mmHg).

Phc: presión hidrostática capilar.

Poc: presión oncótica capilar.

Phu: presión hidrostática de espacio urinario.

Como se deduce de la fórmula anterior, si la Phc disminuye considerablemente, como en casos de hipotensión severa, la Pf puede llegar a cero y cesar el filtrado glomerular.

3.1.5 Aparato yuxtaglomerular

La regulación del flujo sanguíneo en los glomérulos se consigue mediante el aparato yuxtaglomerular que está situado en el polo vascular del glomérulo, donde una porción de la nefrona distal entra en contacto con su glomérulo correspondiente. Tiene un elemento vascular y otro tubular. El componente vascular está integrado por la porción terminal de la arteriola aferente, la porción inicial de la arteriola eferente y la región mesangial extra glomerular. Dentro del componente vascular se pueden distinguir dos tipos celulares distintos: las células yuxtaglomerulares y las mesangiales extraglomerulares (lacis).

El componente tubular es la mácula densa, que corresponde a la parte de la rama gruesa ascendente en contacto con el componente vascular. La región mesangial extra glomerular, denominada también lacis, está limitada por las células de la mácula densa, las regiones especializadas de las arteriolas glomerulares aferente y eferente, y las células mesangiales del ovillo glomerular (ver figura 6).

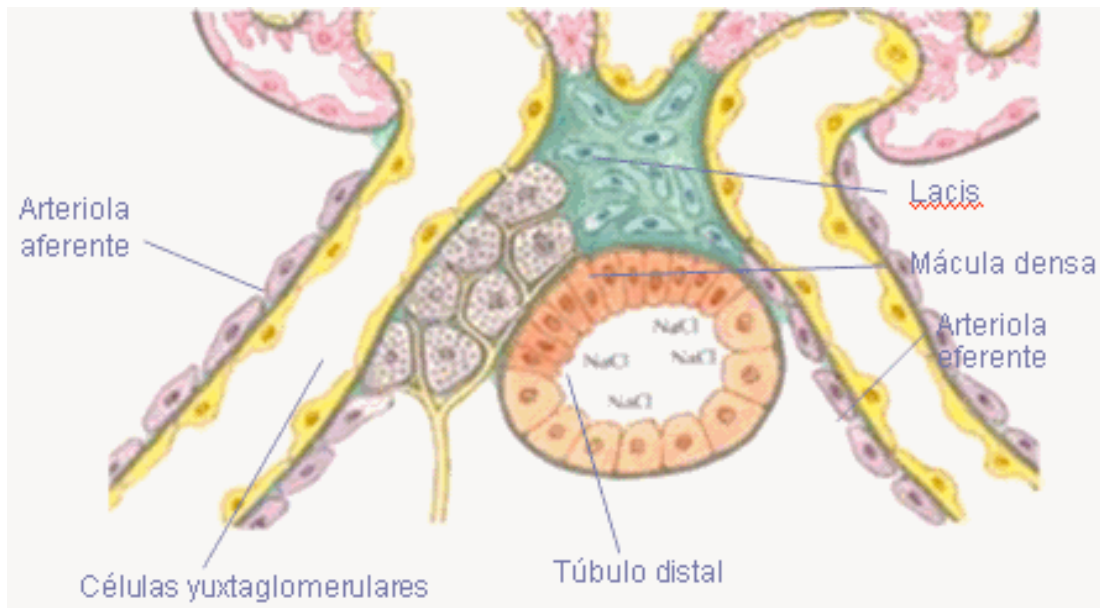


Figura 6: Aparato yuxtaglomerular

3.1.6 *Túbulo renal*

Del glomérulo, por el polo opuesto a la entrada y salida de las arteriolas, sale el túbulo contorneado proximal que discurre un trayecto tortuoso por la cortical. Posteriormente el túbulo adopta un trayecto rectilíneo en dirección al seno renal y se introduce en la médula hasta una profundidad variable según el tipo de nefrona (superficial o yuxtamedular); finalmente, se incurva sobre sí mismo y asciende de nuevo a la corteza. A este segmento se le denomina asa de Henle. En una zona próxima al glomérulo sigue nuevamente un trayecto tortuoso, denominado túbulo contorneado distal, antes de desembocar en el túbulo colector que va recogiendo la orina formada por otras nefronas, y que desemboca finalmente en el cáliz a través de la papila (ver figura 7).

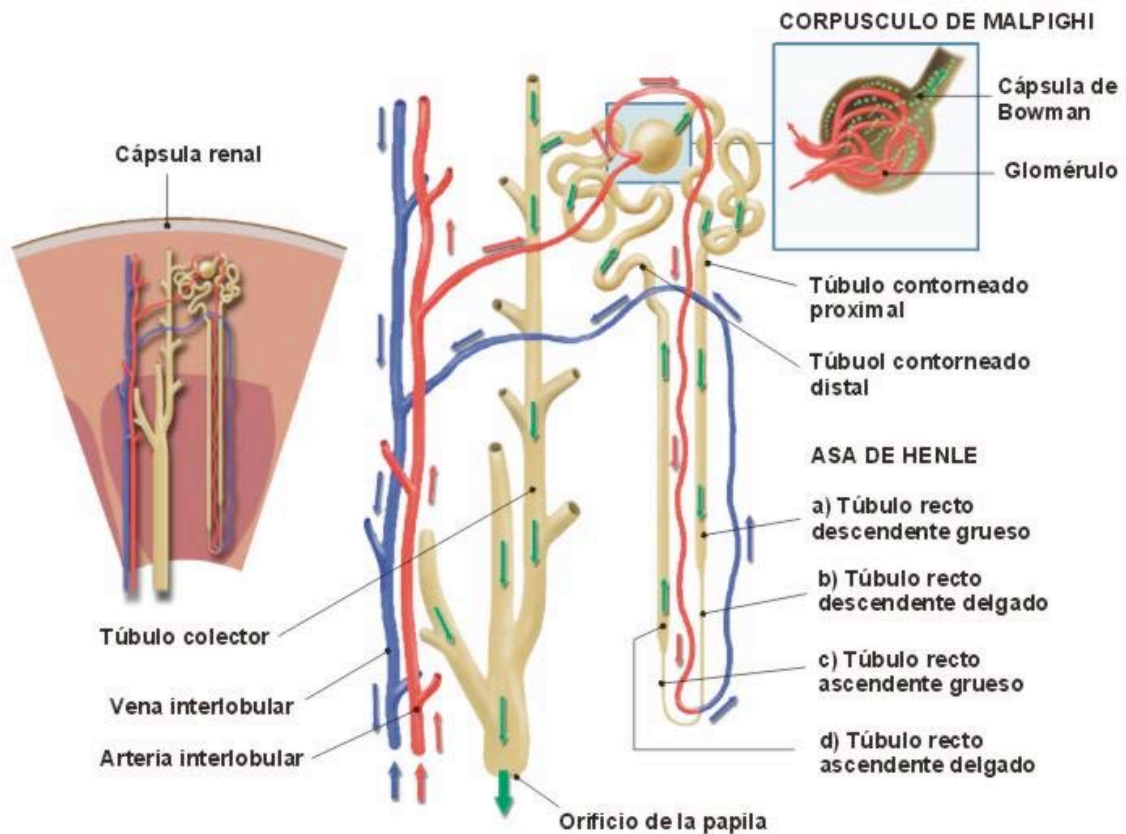


Figura 7: Túbulo renal

3.1.7 Función tubular

Gran parte del volumen de agua y solutos filtrados por el glomérulo son reabsorbidos en el túbulo renal. Si no fuera así, y teniendo en cuenta el filtrado glomerular normal, el volumen diario de orina excretada podría llegar a 160L, en lugar del litro y medio habitual. En las células tubulares, como en la mayoría de las del organismo, el transporte de sustancias puede efectuarse por mecanismos activos (consumen energía) o pasivos (el transporte se efectúa gracias a la existencia de un gradiente de potencial químico o electroquímico). Por uno u otro de estos mecanismos, la mayor parte del agua y sustancias disueltas que se filtran por el glomérulo son reabsorbidas y pasan a los capilares peri tubulares y de esta forma nuevamente al torrente sanguíneo.

Así como existe la capacidad de reabsorber sustancias, el túbulo renal también es capaz de secretarlas pasando desde el torrente sanguíneo a la luz tubular.

Mediante estas funciones, reguladas por mecanismos hemodinámicos y hormonales, el riñón produce orina en un volumen que oscila entre 500 y 2.000mL al día.

En el túbulo proximal se reabsorbe del 65 al 70% del filtrado glomerular. Esto se produce gracias a una reabsorción activa de sodio en este segmento, que arrastra de forma pasiva el agua.

Además de sodio y agua, en este segmento se reabsorbe gran parte del bicarbonato, de la glucosa y aminoácidos filtrados por el glomérulo.

El asa de Henle tiene como función, por sus características específicas, el crear un intersticio medular con una osmolaridad creciente a medida que nos acercamos a la papila renal; en este segmento se reabsorbe un 25% del cloruro sódico y un 15% del agua filtrados, de tal forma que el contenido tubular a la salida de este segmento es hipoosmótico respecto al plasma (contiene menos concentración de solutos). Finalmente, en el túbulo distal, además de secretarse potasio e hidrogeniones (estos últimos contribuyen a la acidificación de la orina), se reabsorben fracciones variables del 10% de sodio y 15% de agua restantes del filtrado glomerular (ver figura 8).

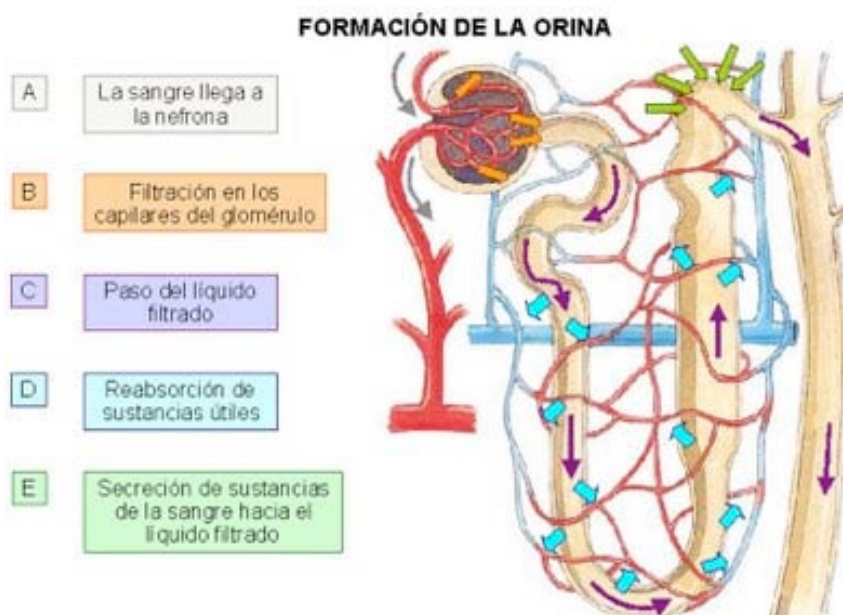


Figura 8: Función tubular

3.1.8 Marcadores de función renal

Los marcadores clásicos de función renal son la estimación del filtrado glomerular, el aclaramiento de creatinina, el aclaramiento de inulina, los valores de creatinina sérica, urea sérica y el nitrógeno ureico sanguíneo.

El mejor índice global de función renal conocido es la estimación del filtrado glomerular (FG). Su cálculo se realiza utilizando el concepto de aclaramiento (volumen de plasma que es totalmente depurado de una sustancia por unidad de tiempo) que se basa en que la cantidad filtrada es igual a la cantidad excretada. Pero existen grandes variaciones entre individuos sanos debidas a la edad, sexo y tamaño corporal.

Para calcular el FG existen diferentes métodos que en general hacen uso de una sustancia endógena o exógena que se filtra casi completamente a nivel glomerular y que luego apenas es reabsorbida a nivel tubular.

Para que un marcador pueda ser considerado ideal para estimar el filtrado glomerular debe filtrarse libremente por el capilar glomerular, excretarse solamente por filtración glomerular, ser inerte, no alterar la función renal, la tasa de generación debe ser igual a la de eliminación o filtración y debe tener niveles circulantes estables no alterados por otros cambios fisiológicos.

Clásicamente disponemos de marcadores exógenos (inulina, ^{51}Cr -EDTA, $^{99\text{mTc}}$ -DTPA, ^{125}I -iothalamato, iothalamato frío, iohexol) y marcadores endógenos (creatinina, urea, urato, β_2 y α_1 microglobulina, retinol, cistatina C).

En cuanto a los marcadores exógenos aunque el marcador de referencia para estimar el filtrado glomerular es el obtenido mediante el aclaramiento de inulina, éste no se suele utilizar en la práctica clínica ya que tiene el inconveniente de tratarse de una prueba muy compleja. En primer lugar, se trata de una sustancia no endógena y que, por tanto, debe infundirse durante la prueba, además precisa de una infusión continua, de repetidas extracciones de sangre y orina, de cateterización vesical, de una muestra de sangre en el punto medio de recolección de orina, de una hora de reposo e ingesta hídrica y de ocho extracciones en 120 minutos postinyección de inulina que dificultan su uso rutinario. Aunque el aclaramiento de una sustancia exógena es el patrón oro para conocer el FG, la aplicación de estos métodos es complicada y de difícil realización en la práctica diaria en el paciente crítico, por lo que su utilización se ve reducida a estudios experimentales (10).

Respecto a los marcadores endógenos la concentración de urea plasmática es un índice poco fiable dado que, además de filtrarse por el glomérulo, la urea es

también reabsorbible y secretada por el túbulo renal en cantidad considerable en determinadas circunstancias.

El método más utilizado es a partir de la concentración plasmática de creatinina y el cálculo de su aclaramiento. La creatinina es una sustancia producida en el organismo que se filtra en el glomérulo y que no sufre grandes modificaciones a lo largo del túbulo renal. El cálculo del aclaramiento renal de cualquier sustancia, incluida la creatinina, se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{Aclaramiento Y (mL/min)} = \frac{\text{Y en orina (mg/dL)} \times \text{Volumen orina (mL)}}{\text{Y en suero (mg/dL)} \times \text{tiempo (min)}}$$

Donde:

Y: Sustancia a calcular el aclaramiento

Es fundamental para obtener un resultado fiable la correcta recogida de la orina de 24 horas. O en su defecto, según las recientes investigaciones de Herrera-Gutiérrez y col. (11), puede ser igual de fiable la recogida de orina de 2h.

En un adulto, el valor normal del aclaramiento de creatinina oscila entre 90 y 110 mL/min/m².

Se considera disfunción renal un aclaramiento de creatinina entre 70-50 mL/min, y fracaso renal agudo un aclaramiento inferior a 50 mL/min.

El nivel sérico de la creatinina ha sido el indicador más ampliamente utilizado para evaluar la función renal. Sin embargo, el uso de la creatinina sérica como marcador aislado de la función renal en pacientes críticos tiene inconvenientes por la multitud de factores que afectan este valor, entre los que se encuentra la raza, la edad, el sexo, la dieta, la masa muscular, el nivel de bilirrubina o la toma de determinados fármacos. La administración de antibióticos puede alterar la flora

intestinal, dificultando la degradación de creatinina y aumentando su absorción. Otros fármacos (trimetoprim, cimetidina) bloquean la secreción tubular, pudiendo aumentar la creatinina sérica sin haberse afectado el FG. Por otra parte, la relación entre la creatinina sérica y el FG no es lineal en la DRA puesto que pequeños incrementos de creatinina en fases precoces se correlacionan con disminuciones importantes del FG en comparación con estadios más avanzados (10).

Otra forma de aproximarnos al FG es a partir de diversas ecuaciones, desarrolladas a partir de estudios epidemiológicos, que estiman el clearance de creatinina sin necesidad de recoger una muestra de orina. Una de las primeras en utilizarse fue la de Cockcroft-Gault, que necesita para su cálculo el peso, sexo y edad además de la creatinina sérica:

$$\text{Aclaramiento creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ si es mujer}$$

La ecuación “Modified Diet in Renal Disease” (MDRD) ha sido ampliamente utilizada en controles poblacionales, sobre todo en pacientes estables para valorar una posible evolución hacia la cronicidad. Para su cálculo se necesita conocer la edad, la raza y el sexo, se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{TFG} = 186,3 \times (\text{creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 1,212 \text{ (si raza negra)} \times 0,742 \text{ (si sexo femenino)}$$

Donde la creatinina plasmática se mide en mg/dL, la edad en años y la TFG se expresa en mL/min/1,73m². La disfunción renal se contempla a partir de una TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² (12)

Estas ecuaciones se formularon a partir de los datos de pacientes con diferente grado de insuficiencia renal pero con función estable, y es en esta población donde están validadas. Dado que el FG puede aumentar o disminuir bruscamente en poco tiempo en los pacientes críticos, estas fórmulas no están recomendadas en el contexto del paciente crítico y no han sido utilizadas en el presente estudio.

3.2 Disfunción renal aguda

Se define disfunción renal aguda como un síndrome clínico caracterizado por un descenso abrupto y mantenido de la función renal (1)

La disfunción renal aguda constituye una complicación relativamente frecuente en los pacientes gravemente enfermos y, asimismo, los pacientes que padecen un fracaso renal crónico tienen un riesgo aumentado de agravar su función renal durante una enfermedad crítica.

La disfunción renal aguda suele ser asintomática y se diagnostica al realizar pruebas de detección selectiva bioquímica de rutina en pacientes hospitalizados, que revelan un incremento reciente en la concentración de creatinina sérica (2).

La oliguria (diuresis inferior a <400 mL/día) es una característica clínica frecuente puesto que se produce en cerca del 50% de los casos (13). El riñón destaca entre los órganos corporales por su capacidad para recuperarse de una pérdida de funcionalidad casi total, y la mayoría de disfunciones renales agudas son

reversibles, aunque con defectos residuales subclínicos en la función glomerular y tubular.

No obstante, la disfunción renal aguda es un factor de riesgo independiente para la mortalidad y se asocia con una prolongación significativa en el tiempo de ingreso hospitalario. Aunque la morbilidad y mortalidad derivan en gran medida de la gravedad de las enfermedades subyacentes y de la alta incidencia de complicaciones no renales que conducen a la muerte y que se asocian a la insuficiencia renal (3), (4).

Las causas del DRA se clasifican en tres categorías:

1.- Pre-renal: Procesos caracterizados por hipoperfusión renal en los que se conserva la integridad del tejido parenquimatoso renal y representa un 55-60% de los pacientes con DRA. Como causas pre-renales tenemos la hipovolemia, la disminución del gasto cardíaco, la vasodilatación periférica, la vasoconstricción renal y la alteración de las respuestas autoregulatoras renales por AINES y IECAS. Se caracterizan por tener un sodio en orina inferior a 20 mEq/l y una fracción de excreción de sodio en orina inferior al 1%.

2.- Parenquimatosas: Enfermedades que afectan al parénquima renal y suponen del 35 al 40% de los pacientes con DRA. La mayoría se producen por isquemia o nefrotoxinas y por lo general se asocian a la necrosis tubular aguda (NTA). Entre las causas parenquimatosas encontramos la NTA, la lesión glomerular, la lesión tubulointersticial y la lesión de grandes vasos, y se caracterizan por tener un sodio en orina superior a 40 mEq/l y una fracción de excreción de sodio en orina superior al 2%.

3.- Pos-renal: Enfermedades asociadas con una obstrucción aguda del tracto urinario y se producen en menos del 5% de los pacientes con DRA. Las patologías pelvico-ureteral intrínseca o extrínseca, vesical o uretral son causas postrenales.

Clásicamente, la DRA isquémica se ha dividido en tres fases: iniciación, mantenimiento y recuperación. Recientemente Sutton y col. (14) han establecido una fase de extensión de vital importancia en la fisiopatología de la DRA. Con ello se reconocen cinco estadios fisiopatológicos en el curso de la NTA (figura 9):

1. Agresión hemodinámica o tóxica (pre-renal, en inglés): Realmente podemos considerar que forma un continuo con la fase de iniciación. Ocurre cuando disminuye el flujo sanguíneo renal, pero se mantiene la integridad celular.

2. Fase de iniciación: Aparece cuando el descenso del flujo sanguíneo renal provoca una depleción de ATP. Se produce la lesión de la célula tubular epitelial (pérdida de *microvilli*, exfoliación, etc.).

3. Fase de extensión: Se caracteriza por la persistencia de la hipoxia y la respuesta inflamatoria, ambos eventos más pronunciados en la unión corticomedular. Es en esta fase en la que la disfunción de la célula endotelial desempeña un papel fundamental: alteración de la permeabilidad, estado procoagulante, alteración en la regulación de las células proinflamatorias, liberación de citoquinas, etc., se produce muerte celular: necrosis y apoptosis.

4. Fase de mantenimiento: En ella, las células comienzan a repararse: desdiferenciación, migración, apoptosis, proliferación en un intento de mantener la integridad celular y tubular.

5. Fase de recuperación: Se mantiene la diferenciación celular y se restablece la polaridad epitelial.

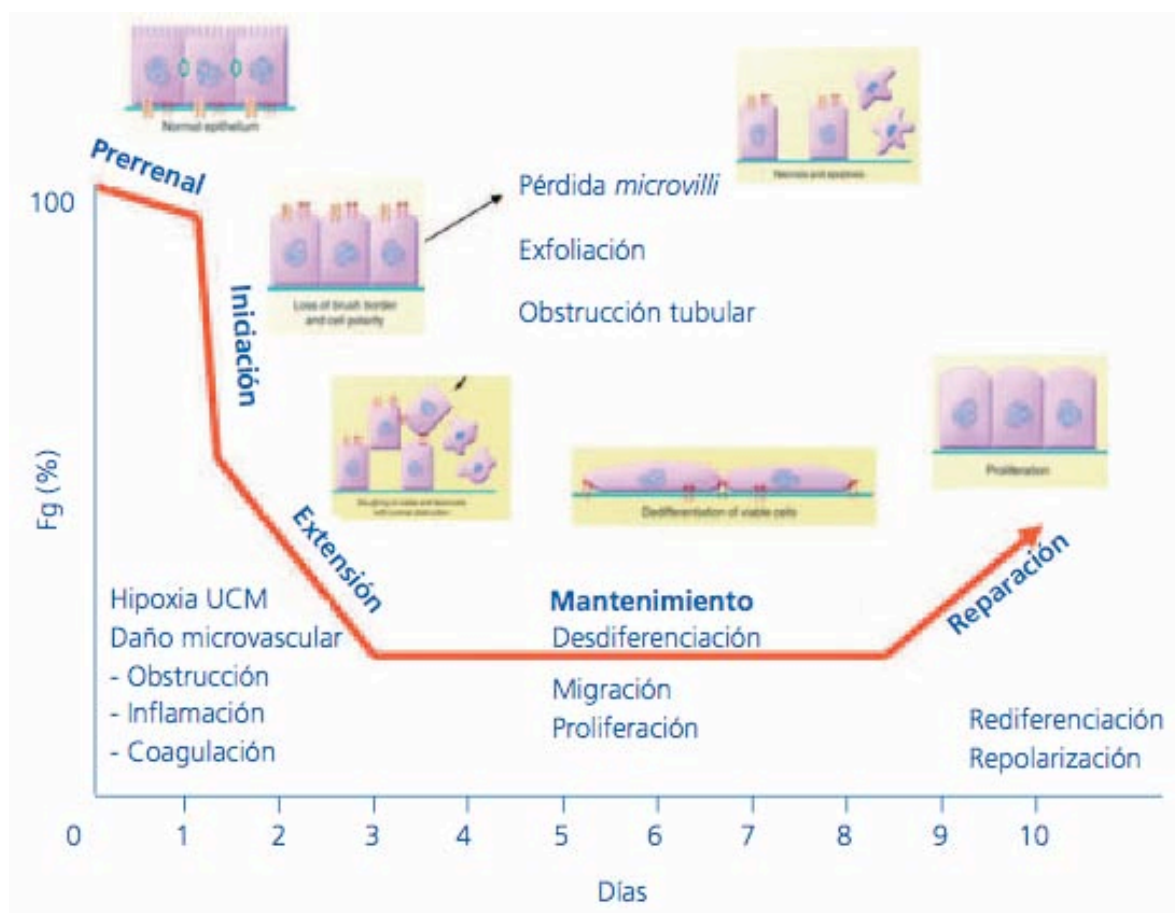


Figura 9: Las cinco fases evolutivas para la necrosis tubular aguda de origen isquémico.

Ante la sospecha clínica de DRA se debe iniciar la búsqueda de posibles circunstancias causales (hipovolemia, bajo gasto cardíaco, nefrotóxicos, sepsis, trauma u obstrucción), evaluar los antecedentes médicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, nefropatía previa, enfermedades autoinmunes, etc.) y realizar pruebas analíticas de orina y sangre.

El diagnóstico de DRA suele basarse en análisis seriados de los niveles de creatinina sérica como marcador más comúnmente utilizado. La creatinina es una sustancia producto del catabolismo muscular que se produce a una velocidad constante y se elimina fundamentalmente por filtración glomerular. Su valor normal en plasma es entre 0,7 y 1,4 mg/dL.

Si la producción es relativamente constante, un aumento en la creatinina plasmática necesariamente implica una reducción equivalente en el FG. Así la relación entre la creatinina plasmática y la FG es inversa.

La creatinina es un parámetro relativamente poco sensible de la función glomerular, y hay que hacer algunas advertencias al extrapolar sus niveles al FG. El FG puede descender hasta un 50% antes de que los valores séricos de creatinina se eleven por encima del rango normal, ya que el descenso inicial de la filtración de creatinina por los glomérulos se compensa por el aumento de la secreción de creatinina por parte de las células del túbulo proximal (15). A la inversa, un incremento relativamente grande de la concentración de creatinina sérica refleja un descenso del FG en cierto modo pequeño en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente.

Uchino y sus colaboradores, publicaron recientemente (16) un artículo explicando que la creatinina no es un marcador ideal de la función renal. En primer lugar, la producción y liberación de la creatinina en suero puede ser muy variable. Las

diferencias en la edad, el género, la raza y la masa muscular, el tipo de dieta, el hábito corporal y los fármacos pueden dar lugar a variaciones significativas en la concentración de la creatinina sérica. Así el FG puede disminuir sin una elevación marcada de la creatinina sérica en pacientes con atrofia muscular, como ocurre por ejemplo en ancianos o pacientes de unidades de críticos con polineuropatía. En segundo lugar, se estima que parte de la creatinina se secreta activamente por transportadores de cationes en el túbulo proximal, así en un paciente con un FG normal, únicamente el 5-10% de la creatinina excretada en la orina proviene de esta secreción tubular. Sin embargo, la disminución del FG aumenta la secreción tubular de creatinina de forma muy significativa, de modo que en situaciones de un grave deterioro de la función renal, entre el 35% y el 50% de la excreción de creatinina puede ser debida a la secreción tubular. En tercer lugar, y probablemente el más importante, los niveles de creatinina sérica no representan los cambios en el filtrado glomerular en tiempo real. Por el contrario, necesitan tiempo para acumularse antes de poder ser detectados como anormales, lo que conduce a un posible retraso en el diagnóstico de DRA.

Los nuevos biomarcadores estudiados en los últimos años, de los que hablaremos en el siguiente apartado, se han descrito como detectores precoces de DRA, predictores de desenlace e incluso podrían distinguir entre distintas etiologías, por lo que su aplicación a la práctica diaria podría suponer un gran cambio. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora engloban pacientes y situaciones clínicas específicas como la cirugía cardíaca, por lo que su impacto clínico real aún no está bien aclarado en el paciente crítico. Se precisan más estudios, bien diseñados y con grandes cohortes. Por tanto, a la espera de la validación y generalización de estos nuevos biomarcadores, debemos usar las

herramientas de las que disponemos (10). Y hoy en día, a pesar de estas limitaciones, la medida de la creatinina sérica sigue siendo el principal método de diagnóstico de DRA.

Además, la falta de marcadores más sensibles y específicos ha dado lugar a que existan más de 30 definiciones de DRA en la literatura. Esta falta de consenso en la definición ha dificultado su diagnóstico, el cálculo de su incidencia, el desarrollo de escalas pronósticas, la comparación de resultados, la toma de decisiones en el tratamiento y el diseño de estudios multicéntricos. (17),(18)

Así, dependiendo de la población estudiada y de los criterios usados para definir la DRA, ésta afecta entre el 1 y el 25% de pacientes críticos y la mortalidad varía entre el 28 y el 90%. (19), (20), (21), (22).

En nuestro país, en el año 1998, Liaño et al (23) ya apuntaban que existen grandes diferencias entre la DRA observada en la UCI comparado con el descrito en otras áreas del hospital, particularmente en la mortalidad. En la UCI, la mortalidad de los pacientes con DRA llegaba a ser del 70%, mientras que en otras áreas del hospital era del 50%. Estas diferencias pueden ser debidas a que nos movemos desde el concepto de DRA contemplado como el fallo de un solo órgano hasta un síndrome de fallo multiorgánico que incluye el riñón. Liaño y col. referían también que existían demasiadas definiciones diferentes de DRA y que esto podía dar una excesiva subjetividad en la determinación de la DRA.

Más recientemente, el grupo de trabajo de nefrointensivismo de la sociedad española de medicina intensiva publicó el estudio multicéntrico "Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI" (FRAMI), orientado a establecer la incidencia y el pronóstico de la DRA. (24)

En este estudio se observó una incidencia de DRA del 5,7%, de los cuales el 55% ya lo presentaban en el momento del ingreso. La definición utilizada para la DRA era creatinina igual o superior a 2mg/dL o diuresis inferior a 400 mL en 24h, y en los pacientes crónicos se definía DRA como un incremento del 100% de la creatinina previa excluyendo aquellos con creatinina basal superior a 4 mg/dL.

Entre las causas de DRA, el 38,4% era necrosis tubular aguda, el 36,6% pre-renal y el 21,2% mixta. Precisaron técnicas de depuración extracorpórea (TDE) un 38%. La mortalidad fue del 42,3% durante el episodio de DRA. Se concluye que la DRA en la UCI no presenta una gran incidencia pero sí una elevada mortalidad, y que, sin embargo, los que sobreviven recuperan la función renal en un 85%.

Ante la situación descrita de falta de consenso y de multitud de definiciones de DRA, se creó en el año 2000, un grupo de trabajo denominado ADQI (Adequate Dialysis Quality Initiative) (1), integrado por miembros de la American Society of Nephrology y de la Society of Critical Care Medicine, con el objetivo de llegar a un consenso y crear guías basadas en la evidencia en el tema de la DRA. En el año 2002 tuvo lugar una conferencia de consenso en la que se estableció la escala RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage*) (ver figura 10) que permite definir y estratificar la DRA, únicamente con la determinación de la creatinina sérica y el volumen de orina, y que posteriormente fue modificada por el grupo AKIN (Acute Kidney Injury Network) (1), (25), (26), (27). La principal modificación introducida por el grupo AKIN fue considerar en el primer estadio un incremento en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL (ver tabla 1).

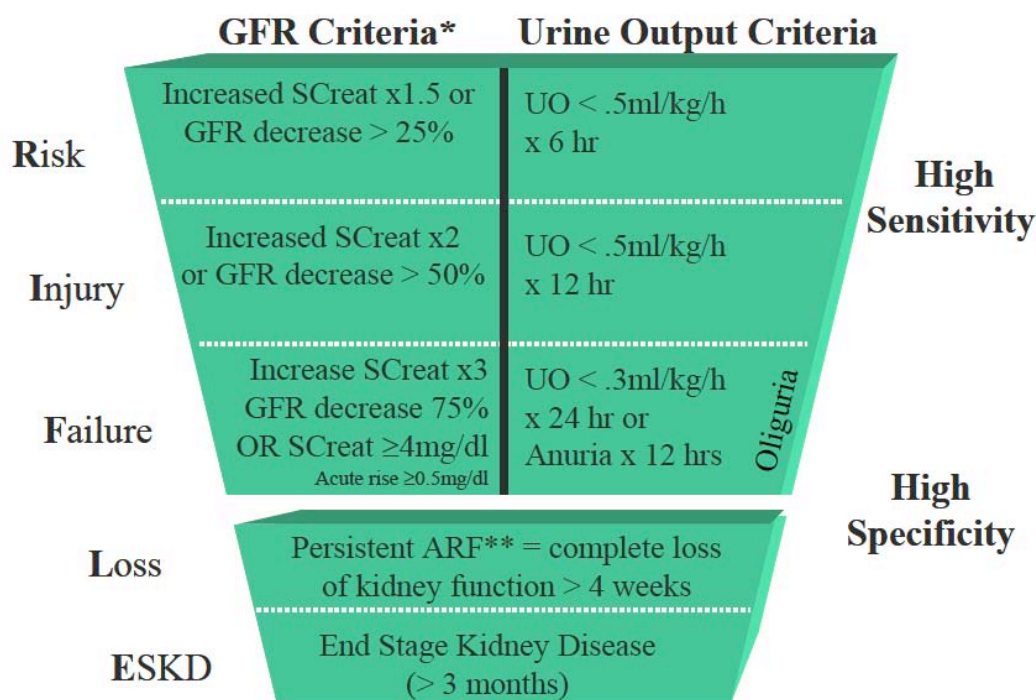


Figura 10: Clasificación RIFLE para la lesión renal aguda.

Tabla 1: Clasificación AKIN para la lesión renal aguda.

AKIN Estadio	Creatinina sérica	Volumen urinario
1	Incremento en la creatinina sérica de 1,5 a 2 veces del valor basal o un incremento en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL	< 0,5 mL/kg/h durante 6h
2	Incremento en la creatinina sérica entre 2 y 3 veces el valor basal	< 0,5 mL/kg/h durante 12h
3	Incremento en la creatinina sérica > 3 veces del valor basal, o creatinina sérica > 4mg/dL con un incremento agudo > 0,5 mg/dL, o inicio de TDE.	< 0,3 mL/kg/h durante 24h o anuria de 12h

Estas definiciones han supuesto una auténtica revolución en la definición de DRA y se ha conseguido que entre todos “hablemos el mismo idioma” y podamos comparar los distintos estudios publicados.

Varios estudios ((27), (28), (29), (30)) sugieren que incluso un cambio sutil en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL sobre la creatinina basal se asocia con un aumento

de la mortalidad de los pacientes de una forma más sensible que la categoría Risk de la escala RIFLE (ver figura 11).

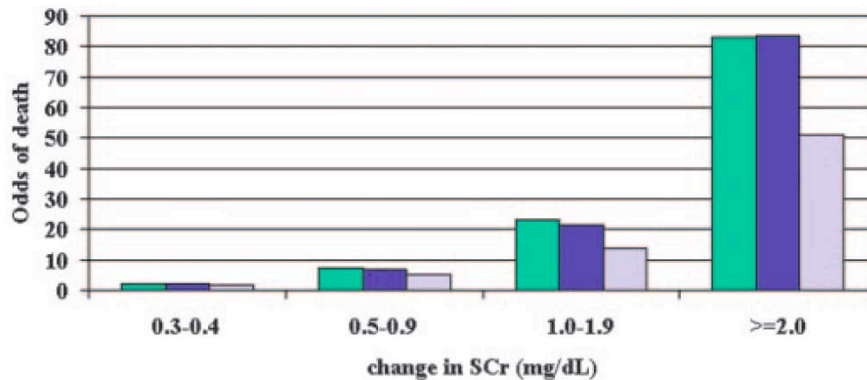


Figura 11: Mortalidad asociada a cambios en la creatinina según Chertow y col. (28)

Las barras verdes no están ajustadas. Las azules están ajustadas por edad y sexo. Las grises están ajustadas por multivariables (edad, sexo, peso, IRC)

Por ejemplo, Lassnigg y col. (29) realizaron un estudio prospectivo con 4118 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y de aorta torácica en el que se analizaba el efecto de pequeños cambios en la creatinina dentro de las primeras 48h del postoperatorio y la mortalidad a los 30 días. Encontraron que la mortalidad aumentaba hasta en un 6% en los pacientes en los que la creatinina aumentaba hasta 0,5 mg/dL en comparación con aquellos en los que la creatinina no aumentaba (2,6%).

Actualmente, la guía de práctica clínica para el diagnóstico y clasificación de la disfunción renal aguda de la “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO) y la “European Renal Best Practice” (ERBP) se posicionan en recomendar el uso de los criterios de la clasificación RIFLE y AKIN, que utilizan la creatinina sérica y la diuresis como índices de cambio agudo en la función renal (31). Los criterios diagnósticos recomendados establecen una base sólida para la

estandarización de la definición de DRA y su clasificación en la práctica clínica diaria, así como en la investigación.

La ERBP además quiere afinar en la clasificación por lo que subraya específicamente y aclara más ampliamente la necesidad de usar la primera creatinina sérica disponible (en el momento del ingreso del episodio actual) como creatinina basal y especifica que la diuresis debe ser expresada considerando el peso ideal en lugar del peso real para el cálculo en mL/kg/h. Efectivamente, después de la publicación de la clasificación RIFLE se hizo evidente que se seguían dando interpretaciones diferentes de la “creatinina basal”, algunos autores sugirieron utilizar una estimación de la creatinina sérica calculándola a partir de un supuesto FG “estándar” de 75 mL/min/1.73 m², otros sugirieron usar el último valor conocido. Este concepto de “creatinina basal universal” chocaba con la epidemiología actual de la DRA, donde una subpoblación considerable no partía de una función renal normal sino de un fracaso renal crónico subyacente. Siew y col. (32) demostraron que el uso del valor de creatinina al ingreso del episodio tenía más asociación de riesgo. Según el ERBP, incluso en los criterios AKIN, la intención es usar la evolución de la creatinina sérica en relación con el primer valor observado en ese mismo ingreso hospitalario. Varios estudios demostraron que el utilizar la creatinina del ingreso en lugar de la creatinina estimada a partir de un supuesto FG de 75 mL/min mejoraba la predicción de necesidad de técnicas de reemplazo renal y la mortalidad. El ERBP postula que el uso del FG estimado a partir de cualquier fórmula es obsoleto en pacientes con DRA, pues todas las fórmulas asumen que la función renal es estable (31).

Sin embargo, como hemos visto anteriormente, la creatinina tiene sus limitaciones en la valoración de la función renal en el enfermo crítico debido a su variabilidad y

a que aumenta tardíamente, tras horas o días desde el evento original, respecto a la disminución del FG (33), (34).

La creatinina es un marcador de función renal, pero no es un marcador de lesión renal, y no detecta la lesión en tiempo real. Los nuevos biomarcadores podrían ser más sensibles y específicos de lesión renal y, del mismo modo que lo ocurrido con la determinación de la troponina para el síndrome coronario agudo, ayudarían en el diagnóstico precoz y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, con el objetivo de poder mejorar el pronóstico que acompaña a este síndrome (35). Se ha sugerido que la intervención temprana para optimizar la función renal podría conducir a una mejor supervivencia en el paciente crítico (36).

3.2.1 *Disfunción renal aguda durante la sepsis*

Al hablar de DRA en el paciente crítico, hay que recordar que la sepsis y su forma más grave, el shock séptico, son las principales causas de DRA en las unidades de cuidados intensivos. De todos los casos de DRA en la UCI, el 50% ocurren durante un proceso séptico, en cambio en el resto de unidades asistenciales la mayoría de las DRA son de origen isquémico (6).

Durante años existieron varias definiciones de sepsis, provocando los mismos problemas de falta de consenso que se habían producido en otras áreas como ocurrió en la DRA. En 1991, la American College of Chest Physicians junto con la Society of Critical Care Medicine, llevaron a cabo la conferencia de consenso sobre la definición de sepsis y fallo orgánico de donde surgieron las definiciones que se siguen en la actualidad (37), así definimos:

- Infección: Respuesta inflamatoria debida a la presencia de microorganismos o la invasión por microorganismos de tejidos del huésped normalmente estériles.
- Bacteriemia: Presencia en sangre de bacterias viables.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): Respuesta inflamatoria sistémica debida a una variedad de agresiones clínicas graves. La respuesta se manifiesta por la presencia de dos o más de los síntomas o signos siguientes: temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C; frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto o PaCO₂ inferior a 32 mmHg; leucocitosis superior a 12000/cu mm o inferior a 4000/cu mm, o la presencia de más de 10% de bandas.
- Sepsis: Respuesta sistémica a la infección, manifestada por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas o signos: temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C, frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto o PaCO₂ inferior a 32 mmHg, leucocitosis superior a 12000/cu mm o inferior a 4000/cu mm, o la presencia de mas de 10% de bandas.
- Sepsis severa: sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.
- Shock séptico: sepsis que cursa con hipotensión (TAS<90 mmHg) a pesar de una correcta resucitación con fluidos.

Todavía, hoy en día, el estudio de los mecanismos que participan en el desarrollo de DRA en la sepsis está limitado por la escasez de estudios histológicos en

humanos, dado lo arriesgado del procedimiento y la frecuente reversibilidad de éste, y por la dificultad de medir los flujos microcirculatorios renales. Así, a lo largo del último medio siglo la DRA ha sido estudiada en modelos animales en los que se inducía la necrosis tubular aguda mediante clampaje de la arteria renal (mecanismo de isquemia-reperusión). Se consideraba que en la enfermedad aguda la disfunción renal tenía un componente básicamente hemodinámico que causaba isquemia renal y su consecuente NTA (38). Investigaciones recientes abren nuevos horizontes en la fisiopatología de la DRA en la sepsis.

Un artículo de revisión en el cual Regueira y col. (7) sostiene que el principal mecanismo de DRA en los pacientes sépticos no es la isquemia o hipoperfusión, sugiriendo que la caída en el flujo sanguíneo renal y la vasoconstricción renal no serían los únicos eventos característicos de la sepsis. Otros factores, distintos al puramente hemodinámico, participarían en la génesis de la DRA en la sepsis. Entre éstos estarían la apoptosis celular, los trastornos microcirculatorios glomerulares y medulares, los cambios celulares en respuestas a la cascada proinflamatoria propia de la sepsis, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el daño a distancia inducido por ventilación mecánica, entre otros.

Otros autores, tales como Wan y col. (6) sostienen igualmente que las células renales en la sepsis se dañan por mecanismos no hemodinámicos, estos mecanismos son una combinación de factores inmunológicos, tóxicos y inflamatorios que afectan la circulación microvascular y las células tubulares.

Efectivamente, según Regueira y col. (7), los procesos fisiopatológicos propios de la sepsis (como la hipovolemia absoluta y relativa por vasoplegia y fuga capilar, la disfunción miocárdica y el compromiso de la oxigenación, entre otros) sugieren que la caída en el transporte de oxígeno puede ser un mecanismo relevante de

DRA en la sepsis, principalmente en las etapas precoces o en la sepsis acompañada de shock cardiogénico.

En estos últimos años se están realizando estudios con animales en los que se induce la sepsis por inoculación de endotoxinas, aportando nuevos datos sobre la DRA séptica (7), (39). Los estudios en animales sépticos dan resultados contradictorios respecto al flujo sanguíneo renal. Algunos muestran que durante las fases tempranas de la sepsis o tras un bolo de endotoxina, el flujo sanguíneo renal disminuye. Estos modelos de endotoxemia inducen un estado proinflamatorio inicial que no se produce en la sepsis real, en la que el aumento de los mediadores inflamatorios es progresivo, y no explosivo como en estos modelos. Además, enfatizan el hecho de que en condiciones normales el flujo sanguíneo renal es varias veces mayor a las necesidades metabólicas renales, dado que el flujo sanguíneo está al servicio del filtrado glomerular más que del transporte de oxígeno renal. Estos estudios muestran que en la sepsis reanimada, en que característicamente se observa un gasto cardíaco normal o alto y vasodilatación sistémica, el flujo sanguíneo renal es normal o incluso aumentado, siendo irrelevantes la hipoperfusión o isquemia renal.

Los cambios histológicos renales que se observan en la sepsis son escasos e inespecíficos. La histología de la DRA séptica es heterogénea, siendo relevantes la infiltración leucocitaria, mayormente mononuclear, algún grado de vacuolización de células tubulares, pérdida de ribete en cepillo y apoptosis. Otros cambios descritos son la disfunción de las uniones estrechas intercelulares, que favorecen el reflujo de fluido tubular a través del epitelio, y la disfunción de la membrana basal con el consiguiente desprendimiento celular hacia el lumen tubular, lo que se asocia a aparición de células tubulares o cilindros en el sedimento de orina.

Estos cilindros celulares a su vez generan micro-obstrucción al flujo urinario tubular, provocando el cese de filtrado glomerular de dicha nefrona. La ausencia de necrosis en el 70% de los pacientes es compatible con la evidencia disponible que sugiere que otros mecanismos contribuyen al desarrollo de DRA durante la sepsis. La apoptosis o muerte celular programada ha sido descrita como uno de los fenómenos fisiopatológicos presentes durante la DRA de la sepsis (7).

La respuesta inflamatoria propia de la sepsis se ha estudiado como mecanismo directo de DRA. Diversos mediadores involucrados en la sepsis, junto a la respuesta neuroendocrina, participan en la génesis de la DRA séptica. Los riñones son particularmente sensibles al daño inducido por mediadores. Tanto las células mesangiales como las células tubulares son capaces de expresar citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tubular alfa ($\text{TNF}\alpha$). Tanto la IL-1 como el $\text{TNF}\alpha$ han sido catalogados como inductores de DRA en la sepsis. Ratones deficientes en el receptor de $\text{TNF}\alpha$ son resistentes al desarrollo de DRA mediado por endotoxina, y tienen menos apoptosis tubular y menos infiltración mononuclear. Sin embargo, el uso de anticuerpos anti- $\text{TNF}\alpha$ durante la sepsis no ha logrado mejorar la supervivencia ni prevenir al DRA. Entre los mecanismos propuestos para explicar cómo la IL-1 y el $\text{TNF}\alpha$ producen DRA durante la sepsis están inducir una mayor liberación de citocinas, amplificando la cascada inflamatoria; favorecer la expresión del factor tisular, lo que promueve la trombosis local; inducir apoptosis celular tubular, aumentando el estrés oxidativo regional al aumentar la producción de especies reactivas al oxígeno, capaces de generar daño en ADN, en proteínas y en membranas, aumentando la permeabilidad mitocondrial. La intensidad del

daño oxidativo se correlaciona con la intensidad del daño mitocondrial y con la supervivencia.

La sepsis se caracteriza también por ser un estado protrombótico y antifibrinolítico, y la disfunción microcirculatoria asociada se ha descrito como un mecanismo relevante en el desarrollo de fallo orgánico múltiple en la sepsis, asociándose a la mortalidad. La disfunción endotelial es inducida por la cascada inflamatoria y se caracteriza por un aumento en la expresión de factor tisular, que a su vez activa la cascada de la coagulación. A nivel renal, durante la sepsis se han descrito depósitos de fibrina a nivel de capilares glomerulares, pero un estudio reciente mostró que la trombosis arterial/arteriolar renal no es frecuente durante la sepsis y no se asocia con la presencia de coagulación intravascular diseminada (40).

Según Langenberg y col. (39) nuestro conocimiento sobre la DRA séptica sigue siendo muy limitado. En su estudio experimental sobre histopatología renal en animales sépticos concluyeron que la DRA durante un proceso séptico severo se podía desarrollar en ausencia de cambios histológicos o inmunológicos y se podía tratar de una DRA funcional.

Al profundizar en la fisiopatología de la sepsis y de la DRA durante la sepsis surgen nuevas dudas respecto al papel de los biomarcadores renales. Como veremos más adelante el NGAL es una proteína que se expresa en varios tejidos humanos (riñón, pulmón, estómago y colon) y está presente en gránulos secundarios de los neutrófilos, desde donde se libera cuando éstos se activan, especialmente frente a las infecciones bacterianas. Aunque su transcripción y liberación se induce marcadamente cuando existe lesión epitelial renal, hacen

falta más estudios que nos aclaren su papel en la sepsis y en la DRA durante la sepsis.

3.3 Biomarcadores renales

En los pacientes críticos la disfunción renal aguda se asocia a una elevada morbimortalidad. A lo largo de los años se ha intentado desarrollar terapias para prevenir o atenuar la disfunción renal sin mucho éxito. Esto podría deberse a la incapacidad de detectar la insuficiencia renal aguda de una manera suficientemente precoz. Los grupos de consenso como ADQI, AKIN y la Sociedad Americana de Nefrología tienen como prioridad el desarrollo y validación de nuevos biomarcadores de la función renal .

Ya en el año 1994 Silbergeld y Davis (41) se refieren a los marcadores biológicos como señales fisiológicas inducidas que reflejan una exposición, una respuesta celular precoz, proporcionando una estrategia para la resolución de estos problemas.

El propósito del biomarcador es que pueda ser utilizado como un “sistema de alarma precoz”. Si además, el biomarcador tiene valor diagnóstico, éste podría ser entonces utilizado de forma predictiva.

En el caso del paciente crítico con DRA los biomarcadores podrían ser útiles en la detección precoz de la DRA, en el diagnóstico diferencial entre una lesión renal estructural y una funcional, para el pronóstico y para predecir la necesidad de TDE.

A partir de la iniciativa ADQI (Adequate Dialysis Quality Initiative) en la conferencia de consenso de 2002 (1) se determinaron las características ideales

de un marcador renal como son: facilidad de uso; aplicable en cualquier centro; poder determinar los cambios desde el estado basal; contemplar todos los grados de afectación renal; incluir la reagudización en insuficiencia renal crónica y señalar si existe o no oliguria. Además, las funciones del riñón que deberían ser evaluadas en la definición de DRA deberían ser fácilmente determinables en la práctica diaria y únicamente renales (17).

Haase y Bellomo (42) añadieron recientemente que un biomarcador ideal debe inducirse por células dañadas pero no por las células intactas, debe tener un tiempo de respuesta corto con un aumento precoz, cuando el daño del órgano todavía es potencialmente reversible, y debe ser proporcional al daño existente. Para poder monitorizar los efectos terapéuticos el biomarcador debe disminuir rápidamente al atenuarse o disminuir el daño renal, debe ser no invasivo y fácilmente medible, estar implicado en la fisiopatología de la enfermedad y tener relevancia en el pronóstico.

Los avances tecnológicos en genómica y proteómica han facilitado la detección de varios biomarcadores renales prometedores como el NGAL, la cistatina C, la proteína ácido-obligatoria grasa del hígado (L-FABP: liver-type fatty acid binding protein), y la glicoproteína transmembrana (KIM-1)(ver figura 12).

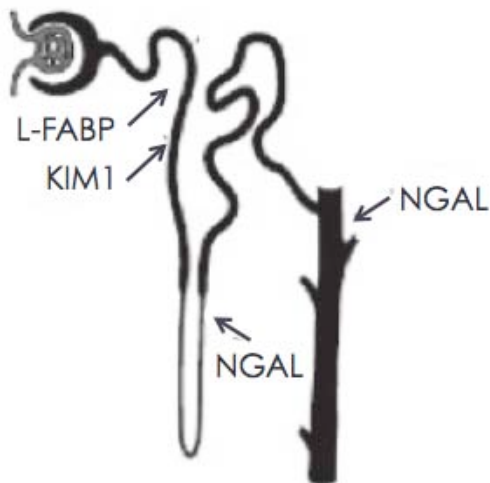


Figura 12: Localización renal de los diferentes biomarcadores renales.

NGAL cumple con muchas de las características propuestas para los biomarcadores renales. La mejoría en la lesión renal se acompaña de un descenso rápido en la concentración de NGAL, sugiriendo su utilidad para monitorizar la respuesta a la terapia (42). Además tanto el nivel de NGAL en plasma como en orina aumentan proporcionalmente a la gravedad y duración de la lesión renal (43), (44). Así, NGAL nos puede proporcionar una visión a “tiempo real” de la lesión renal. Aunque se necesitan más estudios para confirmarlo, una medición aislada de NGAL podría diferenciar adecuadamente la DRA prerenal de la enfermedad crónica renal en pacientes que acuden a urgencias y al ingreso tienen una creatinina elevada (45).

En la UCI, tanto la orina como el plasma se obtienen de forma rutinaria y se podría medir el NGAL en las muestras sin necesidad de intervenciones invasivas añadidas (42).

4 . HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

NGAL es un biomarcador válido en el diagnóstico y en la evolución de los pacientes críticos afectados de disfunción renal aguda.

4.2 Objetivos

4.2.1 *Objetivos principales*

1. Determinar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es una buena prueba diagnóstica para detectar disfunción renal aguda (DRA) en el paciente crítico.
2. Determinar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es un buen marcador pronóstico de la evolución de la disfunción renal aguda en el paciente crítico.
3. Determinar si existe relación entre un valor de NGAL > 1000 ng/mL y la presencia de sepsis/SIRS en el paciente crítico.

4.2.2 *Objetivos secundarios*

- 1) Analizar las características de los pacientes críticos afectados de disfunción renal aguda.
- 2) Determinar el valor de NGAL en relación a los distintos grados de DRA según la escala AKIN.

- 3) Determinar la utilidad de NGAL en el diagnóstico de DRA en los pacientes con cifras de creatinina sérica inferior a 0,5 mg/dL por disminución de masa muscular.
- 4) Analizar la utilidad de NGAL en el diagnóstico diferencial entre DRA de origen séptico y DRA de otros orígenes

5 . DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 Diseño

El estudio se ha realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Germans Trias i Pujol, en la Unidad de Cuidados Intensivos que atiende pacientes médicos, quirúrgicos, y en el postoperatorio de cirugía cardíaca, conjuntamente con el Servicio de Bioquímica.

5.1.1 Tipo del estudio

El trabajo se diseñó como un estudio epidemiológico:

1. Analítico, ya que su finalidad fue comprobar una hipótesis y no sólo la descripción de una situación. En el análisis del estudio se establecen relaciones entre las variables, de asociación o de causalidad.
2. Observacional, dado que no se controla la asignación del paciente a una determinada intervención sino que ésta se efectúa de acuerdo a la práctica clínica habitual, siendo el investigador un mero observador de lo que ocurre.
3. La cohorte fue única puesto que, desde el principio, los pacientes formaban un único grupo y sólo en el momento de analizar los datos se diferenciaban unos de otros. Las comparaciones se realizaron entre pacientes que formaban parte de la misma cohorte.
4. La fuente de datos fue primaria ya que la información se recogió directamente por el propio investigador y con la finalidad única de realizar este estudio.

5.1.2 Periodo de estudio

Hemos participado en un estudio multicéntrico español (COFRADE) que tenía como objetivo analizar la prevalencia de la DRA y el uso de las TDE. El estudio, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital, ha consistido en dos cortes de prevalencia de todos los pacientes ingresados en nuestro Servicio de Medicina Intensiva que se han realizado el 22 de Septiembre de 2009 y el 9 de Marzo de 2010, y se han seguido durante un periodo de tiempo de 4 semanas a partir de esa fecha, mientras permanecían ingresados en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos.

El presente estudio también ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital, y ha consistido en analizar las muestras de orina recogidas y congeladas en el estudio COFRADE y determinar el NGAL urinario.

5.2 Definiciones utilizadas en el estudio

Puesto que la DRA tiene multitud de definiciones y dada la necesidad y utilidad del empleo de criterios estandarizados para su diagnóstico en pacientes críticos, hemos utilizado las definiciones de la escala AKIN considerando DRA en los pacientes que presentan un incremento en la creatinina sérica 1,5 a 2 veces del valor basal o un incremento de 0,3 mg/dL sobre la creatinina sérica basal (AKIN1). La determinación de la creatinina basal se basó en datos obtenidos de un valor conocido en los meses previos en 30 de los pacientes, y en los 16 pacientes restantes se utilizaron los datos de creatinina sérica recogidos en los 7 días previos a la fecha de corte.

Para la definición de sepsis/SIRS hemos utilizado la definición propuesta en 1991 por la *American College of Chest Physicians* junto con la *Society of Critical Care Medicine*, tal y como se ha descrito en la introducción.

5.3 Pacientes

5.3.1 Selección de la muestra

Todos aquellos pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva a las 8:00h de los días designados para la realización del corte.

5.3.1.1 Criterios de inclusión

- Todos los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva los días designados para la realización del corte.

5.3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes anúricos o con lavados vesicales continuos.

5.3.1.3 Criterios de fin de seguimiento

- A las 4 semanas de seguimiento en el Servicio de Medicina Intensiva
- Cuando el paciente se daba de alta del Servicio de Medicina Intensiva
- Cuando el paciente fallecía.

5.3.1.4 Tamaño muestral

Se trata de un estudio observacional en el que se incluyeron 46 pacientes.

5.4 Descripción de las variables

Teniendo en cuenta los objetivos del estudio, las variables estudiadas se dividieron en los siguientes grupos:

5.4.1 Datos de identificación del paciente

Se estableció un sistema de trazabilidad para la gestión de datos de identificación del paciente y de identificación de muestras. En un documento se asociaba cada paciente a un número identificativo. A partir de ese momento se utilizó el número identificativo para identificar las muestras, o analizar datos del paciente en cuestión, protegiendo en todo momento la identidad del paciente con un registro anónimo.

5.4.2 Variables independientes

5.4.2.1 Variables cualitativas:

- Género
- Motivo de ingreso: médico, quirúrgico, postoperatorio de cirugía cardíaca (PCC) y traumático
- Antecedentes personales: se clasificaron en:
 - Factores de riesgo cardiovascular si padecían de antecedentes insuficiencia cardíaca en tratamiento con cardiotónicos, vasodilatadores y/o diuréticos, insuficiencia coronaria con o sin tratamiento invasivo previo. O si recibían tratamiento médico por hipertensión arterial
 - Otros antecedentes, si tenían alguna de los siguientes antecedentes:
 - Respiratorio, si tenían historia y/o pruebas funcionales respiratorias de limitación crónica del flujo aéreo y/o tratamiento específico.
 - Hepático, si se disponía de datos contrastados de hepatopatía crónica con ingresos asociados a esa causa (alcohólica, vírica, tóxica..)

- Hematológicos, si tenían el diagnóstico de enfermedad hematológica maligna.
- Diabetes Mellitus tipo I o II
- Inmunodepresión, si padecían alguna patología que requiriera tratamiento inmunosupresor o SIDA.
- Insuficiencia renal crónica, si tenían una creatinina basal > 2 mg/dL.

5.4.2.2 Variables cuantitativas continuas:

- Edad
- Talla
- Peso
- Creatinina sérica basal
- Creatinina sérica al ingreso en UCI
- Creatinina sérica diaria durante el periodo de seguimiento
- Creatinina en orina 2 días a la semana
- Diuresis en 24h diaria
- Días de estancia en UCI

5.4.2.3 Variables cuantitativas discretas:

- Fecha ingreso en el hospital
- Fecha ingreso en UCI
- Fecha alta de UCI
- Fecha alta hospitalaria
- Escala de gravedad APACHE II (ver anexo 1)
- Escala de gravedad SOFA (ver anexo 2) (98)
- Escala AKIN de estratificación de la DRA

5.4.3 Variables dependientes

5.4.3.1 Variables cuantitativas continuas:

- Valor de NGAL 2 días a la semana

5.4.3.2 Variables cualitativas:

- Sepsis/SIRS
- Mortalidad
- Disfunción renal y clasificación AKIN

5.5 Material y métodos

Para la realización del estudio se determinaron diariamente, las cifras de creatinina y urea séricas, y diuresis de 24h. Así mismo, se registraban prospectivamente los valores de creatinina y urea en orina, y la diuresis en 2h, el día de corte y dos veces por semana durante 4 semanas.

Las muestras séricas se determinaban mediante el análisis sanguíneo de rutina a las 7:00 a.m. los días laborables, en los que la urea se analizaba con el método de ureasa UV y la creatinina con el método del picrato alcalino cinético mediante el analizador Cobas 711 (*Roche Diagnostics*). Los días festivos se realizaba análisis sanguíneo de urgencias a las 7:00 a.m., en los que la urea se analizaba con el método de ureasa UV y la creatinina con el método del picrato alcalino cinético mediante el analizador Dimension RxL (*Siemens Diagnostics*).

El volumen de orina en 24 horas se medía rutinariamente mediante sondaje vesical anotando la cantidad total en 24 horas. Las muestras de orina de 2 horas se medían mediante sondaje vesical y uriméter de 7:00 a.m. a 9:00 a.m., se centrifugaban, se determinaba el valor de creatinina y urea, y se congelaba la muestra a -80°C para la determinación posterior de NGAL.

La determinación de NGAL se realizó mediante una prueba de orina, en muestra congelada, con el analizador ARCHITECT (*Abbott Diagnostics*) por inmunoanálisis de micropartículas por quimioluminiscencia rápida (30 min), sus valores están expresados en ng/mL.

5.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows. En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de todas las variables dependientes e independientes, describiéndose las variables continuas como media \pm desviación estándar de la media y las variables categóricas como un porcentaje (%). En segundo lugar, se realizó un análisis bivalente para explorar posibles asociaciones entre las variables dependientes e independientes. Se utilizó la prueba de X^2 en el caso de dos variables categóricas, o la prueba exacta de Fisher en el caso que la muestra fuera demasiado pequeña o las celdas contuvieran valores inferiores a 5; T de Student en el caso de dos variables cuantitativas simétricas; U de Mann-Whitney, para dos variables cuantitativas asimétricas; análisis de Varianza para una variable cuantitativa y otra categórica, con más de dos valores posibles, y la prueba de correlación de Pearson cuando ambas variables eran cualitativas..

6 . RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes después de completar los dos puntos de corte. El día 22 de septiembre de 2009 se incluyeron 23 pacientes, pero uno de ellos se excluyó por presentar anuria, con lo que quedaron un total de 22 pacientes. Los otros 24 pacientes fueron incluidos el día 9 de Marzo de 2010 y no hubo exclusiones.

El promedio de seguimiento fue de 10 días, con un seguimiento mínimo de 24 horas y un máximo de 31 días.

6.1 Estudio descriptivo

6.1.1 Variables independientes

6.1.1.1 Variables cualitativas:

- A. **Género:** El 54% eran hombres y el 46% mujeres.
- B. **Motivo ingreso:** El motivo de ingreso de los pacientes fue dividido en médico, quirúrgico, postoperatorio de cirugía cardíaca (PCC), y traumático
- C. **Antecedentes:** Presentaban factores de riesgo cardiovascular un 58% de los pacientes y un 50% presentaban otros factores de riesgo (respiratorio, hepático, hematológico, diabetes, inmunosupresión o insuficiencia renal crónica). De los 23 pacientes que presentaban estos factores de riesgo no cardiovascular sólo 2 tenían insuficiencia renal crónica.

6.1.1.2 Variables cuantitativas continuas:

En la tabla 2 se muestra una descriptiva de las variables cuantitativas continuas.

- A. **Edad:** La media de edad fue de 58,2 años con una desviación típica de 17,2 años. La mediana fue de 61 años con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 82 años.
- B. **Talla:** La media de la talla fue de 164,2 cm con una desviación típica de 10,2 cm. La mediana fue de 162 cm con una talla mínima de 145 cm y una talla máxima de 185 cm.
- C. **Peso:** La media de peso fue de 76,9 kg con una desviación típica de 21,5 kg. La mediana fue de 75 kg con un peso mínimo de 52 kg y un peso máximo de 160 kg.
- D. **Creatinina basal:** La media de la creatinina basal fue de 0,9 mg/dL con una desviación típica de 0,3 mg/dL. La mediana también fue de 0,9 mg/dL con una creatinina basal mínima de 0,2 mg/dL y una creatinina basal máxima de 1,7 mg/dL.
- E. **Creatinina al ingreso en UCI:** En el momento del ingreso en UCI los pacientes tenían una media de creatinina de 1,2 mg/dL con una desviación típica de 0,7 mg/dL. La mediana fue de 1,1 mg/dL con una creatinina mínima de 0,2 mg/dL y una creatinina máxima de 3,3 mg/dL.
- F. **Estancia:** La estancia media hospitalaria de los pacientes fue de 49 días con una desviación típica de 32,5 días. La mediana fue de 47,5 días con una estancia mínima hospitalaria de 5 días y una estancia máxima hospitalaria de 129 días. La estancia media en UCI fue de 25 días con una desviación típica de 20,2 días. La mediana fue de 20 días con una estancia mínima en UCI de 2 días y una estancia máxima en UCI de 100 días.

Tabla 2: Descriptiva de las variables edad, peso y talla

Variable	N	Media	Desv. Típica	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad	46	58,2	17,2	61	18	82
Talla	46	164,2	10,2	162	145	185
Peso	46	76,9	21,5	75	52	160
Creatinina basal	46	0,9	0,3	0,9	0,2	1,7
Creatinina al ingreso en UCI	46	1,2	0,7	1,1	0,2	3,3
Estancia Hospitalaria	46	49	32,5	47,5	5	129
Estancia UCI	46	25	20,2	20	2	100

6.1.1.3 Variables cuantitativas discretas:

- A. **APACHE:** La escala de gravedad de APACHE, analizada en las primeras 24 horas del ingreso en UCI, tuvo una media de 16 con una desviación típica de 15,5. La mediana fue de 7 con un APACHE mínimo de 6 y un máximo de 33. Ver tabla 5.
- B. **SOFA:** Al considerar la escala de gravedad SOFA, también analizada en las primeras 24 horas del ingreso, la media fue de 5,5 con una desviación típica de 3,4. La mediana fue de 4,5 con un SOFA mínimo de 1 y un máximo de 14. Ver tabla 3.
- C. **Mortalidad:** La mortalidad global fue del 28%. El 17% fallecieron en la UCI, el 11% fallecieron en planta de hospitalización y 72% de los pacientes fueron dados de alta a domicilio (ver figura 16)

Tabla 3: Descripción de las variables “APACHE “ y “SOFA”

Variable	N	Media	Desv típica	Mediana	Mínimo	Máximo
APACHE	46	16	15,5	7	6	33
SOFA	46	5,5	3,4	4,5	1	14

6.1.2 Variables dependientes:

A. **NGAL:** Se agruparon los pacientes según hubieran tenido un NGAL superior o inferior a 150 ng/mL, para hacer un análisis descriptivo de los dos grupos.

1. En el grupo de NGAL > 150 ng/mL se registraron 17 pacientes (37%) con las siguientes características:
 - I. Género: 13 hombres y 4 mujeres.
 - II. Motivo ingreso: 11 médicos, 3 quirúrgicos, 2 PCC y 1 traumático.
 - III. Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular: 11 pacientes los tenían y 6 pacientes no los tenían.
 - IV. Otros antecedentes: 8 pacientes los tenían y 9 pacientes no los tenían.
 - V. Edad: La edad media fue de 56,4 años con una desviación típica de 20,33 años. La mediana fue de 59 años con una edad mínima de 18 años y una edad máxima 82 años.
 - VI. Talla: La talla media fue de 165,4 cm con una desviación típica de 12,57 cm. La mediana fue de 165 cm con una talla mínima de 145 cm y una talla máxima de 185 cm.
 - VII. Peso: La media de peso fue de 79 kg con una desviación típica de 18,89 kg. La mediana fue de 78 kg con un peso mínimo de 52 Kg y un peso máximo de 119 Kg.

- VIII. Creatinina basal: La media de la creatinina basal fue de 1,05 mg/dL con una desviación típica de 0,31 mg/dL. La mediana fue de 1 mg/dL con una creatinina basal mínima de 0,55 mg/dL y una creatinina basal máxima de 1,7 mg/dL.
- IX. Creatinina al ingreso en UCI: La media de la creatinina al ingreso en UCI fue de 1,4 mg/dL con una desviación típica de 0,76 mg/dL. La mediana fue de 1,2 mg/dL con un mínimo de creatinina de 0,49 mg/dL y un máximo de creatinina de 3,2 mg/dL.
- X. Estadio AKIN: De los 17 pacientes con NGAL > 150 ng/mL, 8 pacientes no tenían disfunción renal aguda (AKIN 0); en 3 pacientes se objetivó un incremento de la creatinina de 0,3 mg/dL o un incremento en la creatinina de 1,5 a 2 veces el valor basal (AKIN 1); en 3 pacientes se objetivó un incremento en la creatinina de 2 a 3 veces el valor basal (AKIN 2), y en 3 pacientes se objetivó un incremento en la creatinina sérica 3 veces superior al valor basal, o una creatinina sérica superior a 4 mg/dL con un incremento agudo superior a 0,5 mg/dL o precisaron TDE (AKIN 3). (En la tabla 8 podemos observar como se distribuyen los pacientes según el valor de NGAL y el estadio AKIN).
- Durante el estudio dos pacientes presentaron DRA con necesidad de TDE; en ambos casos coincide el inicio de TDE con un aumento brusco de NGAL > 10.000 ng/mL, uno de ellos alcanzó la cifra de 126.804 ng/mL. En ningún otro caso el NGAL tiene un valor tan elevado.
- XI. APACHE: La media de APACHE fue de 18 con una desviación típica de 7. La mediana fue de 16 con un APACHE mínimo de 7 y un APACHE máximo de 33.

- XII. SOFA: La media de SOFA fue de 7 con una desviación típica de 3,4. La mediana fue también de 7 con un SOFA mínimo de 2 y un SOFA máximo de 14.
 - XIII. Mortalidad: Fallecieron 10 pacientes (58,8%), 7 en la UCI y 3 en planta de hospitalización . Al considerar si estos pacientes habían presentado DRA, se observó que 6 de los fallecidos habían presentado DRA y 4 no lo habían presentado.
 - XIV. Estancia en el hospital: La media de estancia hospitalaria fue de 54,4 días con una desviación típica de 26,7 días. La mediana fue de 52 días con una estancia mínima de 16 días y una estancia máxima de 108 días.
 - XV. Estancia en UCI: La media de estancia en UCI fue de 36 días con una desviación típica de 18 días. La mediana fue de 32 días con una estancia mínima de 13 días y una estancia máxima de 78 días.
2. En el grupo de NGAL < 150 ng/mL se registraron 29 pacientes con las siguientes características:
- I. Género: 12 hombres y 17 mujeres
 - II. Motivo ingreso: 14 médicos, 4 quirúrgicos, 9 PCC y 2 traumáticos.
 - III. Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular: 16 pacientes los tenían y 13 pacientes no los tenían
 - IV. Otros antecedentes: 13 pacientes los tenían y 16 pacientes no los tenían
 - V. Edad: La edad media fue de 59,17 años con una desviación típica de 15,4años. La mediana fue de 63 años con una edad mínima de 30 años y una edad máxima de 80 años.

- VI. Talla: La talla media fue de 163,5 cm con una desviación típica de 8,7 cm. La mediana fue de 161 cm con una talla mínima de 146 cm y una talla máxima de 181 cm.
- VII. Peso: La media de peso fue de 75,6 kg con una desviación típica de 23,14 kg. La mediana fue de 74 kg con un peso mínimo de 52 Kg y un peso máximo de 160 Kg.
- VIII. Creatinina basal: La media de la creatinina basal fue de 0,88 mg/dL con una desviación típica de 0,27 mg/dL. La mediana fue de 0,8 mg/dL con una creatinina basal mínima de 0,2 mg/dL y una creatinina basal máxima de 1,5 mg/dL.
- IX. Creatinina al ingreso en UCI: La media de la creatinina al ingreso en UCI fue de 1,13 mg/dL con una desviación típica de 0,66 mg/dL. La mediana fue de 0,9 mg/dL con un mínimo de creatinina de 0,2 mg/dL y un máximo de creatinina de 3,1 mg/dL.
- X. Estadio AKIN: De los 29 pacientes con NGAL < 150 ng/mL, 25 pacientes no habían presentado disfunción renal aguda (AKIN 0); 2 pacientes habían presentado un incremento en la creatinina sérica de 1,5 a 2 veces el valor basal o un incremento en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL (AKIN1); 2 pacientes habían presentado un incremento en la creatinina sérica de 2 a 3 veces el valor basal (AKIN 2), y ninguno de los pacientes que se encontraban en un estadio AKIN 3 tenía el NGAL < 150 ng/mL.
- XI. APACHE: La media de APACHE fue de 14,5 con una desviación típica de 6,6. La mediana fue de 17 con un APACHE mínimo de 6 y un APACHE máximo de 29.

- XII. SOFA: La media de SOFA fue de 4,5 con una desviación típica de 3. La mediana fue de 4 con un SOFA mínimo de 1 y un SOFA máximo de 13.
- XIII. Mortalidad: Fallecieron 3 pacientes, 1 en la UCI y 2 en planta de hospitalización. Al considerar si estos pacientes habían presentado DRA, se observó que 1 de los fallecidos había presentado DRA y 2 no lo habían presentado.
- XIV. Estancia en el hospital: La media de estancia hospitalaria fue de 45,69 días con una desviación típica de 35,6 días. La mediana fue de 32 días con una estancia mínima de 5 días y una estancia máxima de 129 días.
- XV. Estancia en UCI: La media de estancia en UCI fue de 18,59 días con una desviación típica de 19 días. La mediana fue de 17 días con una estancia mínima de 2 días y una estancia máxima de 100 días.
3. En referencia al valor de NGAL en el contexto evolutivo de la DRA (fase inicio, extensión, mantenimiento y resolución), se observó que dos pacientes estaban en la fase de inicio de la DRA, el día del corte cuatro pacientes estaban en la fase de mantenimiento de la DRA (80% con NGAL alto desde el día del corte y se mantuvo alto durante la evolución) y tres pacientes estaban en la fase de resolución (33% con NGAL alto desde el día de corte hasta el alta).
4. A continuación se describen las características del subgrupo de pacientes que tienen determinaciones iniciales de NGAL < 150 ng/mL y que se elevan posteriormente, dando una idea del comportamiento del biomarcador en cuanto a la precocidad del NGAL respecto a la DRA. De

los 17 pacientes con NGAL alto, 8 lo elevan durante el estudio. De éstos, 3 pacientes no incrementan la creatinina en ningún momento, 3 pacientes tienen una elevación simultánea de creatinina y NGAL el mismo día, un paciente eleva primero la creatinina y después el NGAL y un paciente tiene elevación de creatinina sin relación temporal con el NGAL.

Con tal de poder comparar mejor los datos descriptivos de ambos grupos, éstos se ilustran en las siguientes tablas (ver tablas 4 y 5), y figura 13:

Tabla 4: Descripción de variables cualitativas en relación al valor de NGAL

Variable	Subcategoría	NGAL > 150ng/mL N=17	NGAL < 150 ng/mL N=29
Género	Hombres	13 (76,5%)	12 (41,4%)
	Mujeres	4 (23,5%)	17 (58,6%)
Motivo ingreso	Médico	11 (64,7%)	14 (48,3%)
	Traumático	1 (5,9%)	2 (6,9%)
	Quirúrgico	3 (17,6%)	4 (13,8%)
	PCC	2 (11,8%)	9 (31%)
Antecedentes factor de riesgo cardiovascular	Si	11 (64,7%)	16 (55%)
	No	6 (35,3%)	13 (45%)
Otros antecedentes	Si	8 (47%)	13 (45%)
	No	9 (53%)	16 (55%)
Mortalidad	Planta	3 (17,6%)	2 (6,9%)
	UCI	7 (41,2%)	1 (3,7%)
Mortalidad	Con DRA	6 (35%)	1 (3,7%)
	Sin DRA	4 (23,5%)	2 (6,9%)

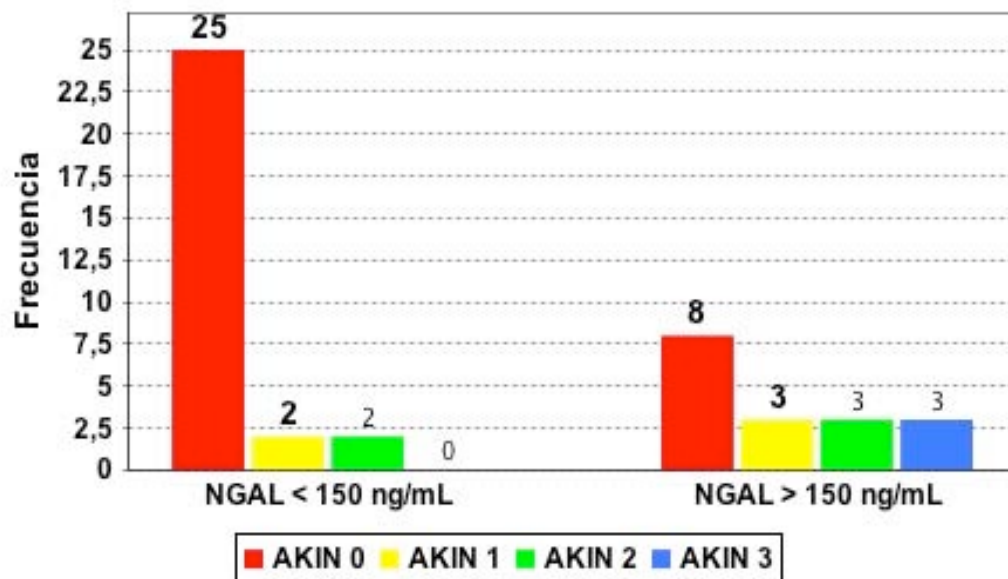


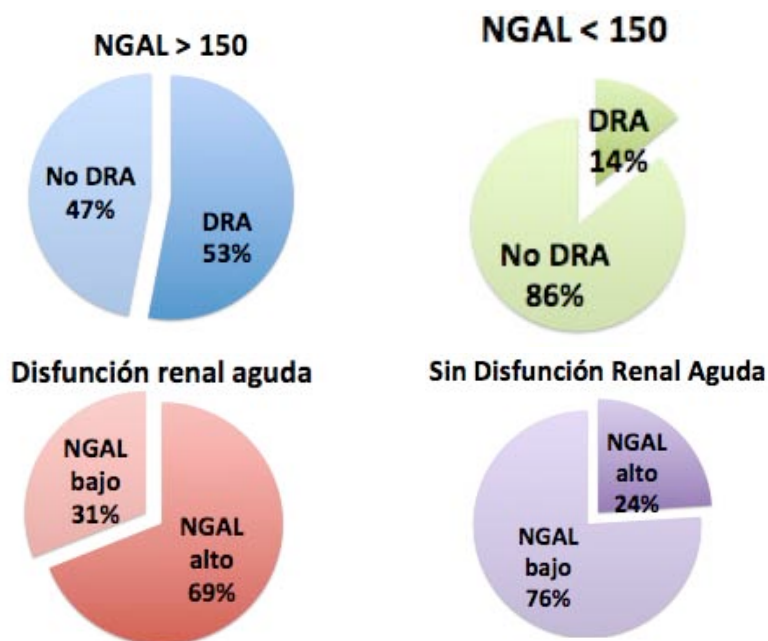
Figura 13: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según el número de sujetos.

Tabla 5: Descripción de variables cuantitativas en relación al NGAL

	NGAL > 150ng/mL			NGAL < 150ng/mL		
	Media	Mediana	Desv. Típica	Media	Mediana	Desv. Típica
Edad (años)	56,4	59	20,33	59,17	63	15,4
Talla(cm)	165,4	165	12,57	163,3	161	8,7
Peso (kg)	79	78	18,89	75,6	74	23,14
Creatinina basal (mg/dL)	1,05	1	0,31	0,88	0,8	0,22
Creatinina al ingreso en UCI (mg/dL)	1,4	1,2	0,76	1,13	0,9	0,66
Estancia hospital (días)	54,4	52	26,7	45,69	32	35,6
Estancia en UCI (días)	36	32	18	18,59	17	19

Tal y como podemos ver en la figura 14, de los pacientes que elevan el NGAL por encima de 150 ng/mL, el 53% tienen disfunción renal aguda, mientras que el 47% no lo tienen. En cuanto a los pacientes que tienen el NGAL por debajo de 150 ng/mL, sólo el 14% presentan disfunción renal aguda. Del mismo modo, de todos

los pacientes que tienen DRA, la mayoría (69%) tienen un NGAL elevado. Sin embargo, registramos un 24% sin DRA pero con un NGAL elevado.



Figur14: a Relación de pacientes según el NGAL y el DRA

B. Disfunción renal aguda: Al definir DRA como el presentar un incremento de creatinina suficiente como para clasificar al individuo en cualquier de los estadios AKIN 1, 2 o 3 observamos que el 28,26% de los pacientes presentaron disfunción renal aguda durante el seguimiento. Ver figura 15.

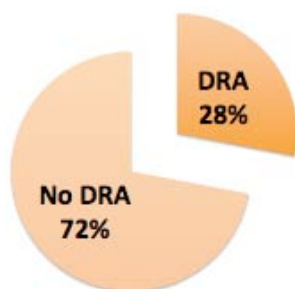


Figura 15: Proporción de pacientes que desarrollan DRA

En relación a la clasificación AKIN, observamos que un 11% de los pacientes desarrollan una DRA en un AKIN 1 o “Risk de RIFLE”, un 11% en AKIN 2 o “Injury de RIFLE” y un 6,5% en AKIN 3 o “Failure de RIFLE” (ver tabla 6). En nuestra serie sólo 2 individuos tienen un incremento de la creatinina de 0,3 mg/dL sin presentar un incremento de la creatinina de 1,5 sobre el valor basal. Es decir, sólo 2 individuos no entrarían en la estratificación Risk de RIFLE.

Tabla 6: Porcentaje de pacientes que desarrollan DRA en cada estadio AKIN

AKIN máximo	Frecuencia	Porcentaje
0	33	71,74
1	5	10,87
2	5	10,87
3	3	6,52

La mortalidad en los pacientes que presentaron DRA fue del 54%.

C. **Sepsis/SIRS:** En cuanto a la posible interferencia de procesos sépticos y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) observamos que 9 pacientes habían presentado sepsis/SIRS al ingresar en UCI pero ya se había resuelto el día del corte. De éstos, 5 pacientes tuvieron un NGAL bajo durante el estudio y no presentaron DRA, 3 pacientes tuvieron un NGAL > 150 ng/mL desde el día del corte y durante el estudio sin presentar DRA en ningún momento, y un paciente elevó el NGAL desde el día del corte y durante el estudio presentó DRA.

Observamos que 6 pacientes presentaron sepsis/SIRS durante el estudio, permitiéndonos observar mejor el comportamiento del NGAL frente a este suceso. Todos ellos tenían un NGAL > 150 ng/mL. En 5 pacientes coincide que el mismo día que presentaron DRA de origen séptico/SIRS también elevaron

el NGAL. Y el sexto paciente tiene el NGAL alto mientras dura el SIRS pero no desarrolla DRA.

1. NGAL > 1.000 ng/mL y sepsis/SIRS: Al recopilar los datos sobre los pacientes que habían presentado sepsis/SIRS hemos observado que un total de 7 pacientes habían tenido valores de NGAL superiores a 1.000 ng/mL, de éstos 5 lo elevaron en el momento en que cumplieron criterios diagnósticos de sepsis/SIRS, uno había sido ingresado en UCI por SIRS pero ya se había resuelto el día de corte, y otro no presentó sepsis ni SIRS pero en cambio desarrolló una DRA que precisó TDE. Detallaremos estos datos en una tabla de contingencia 2x2 en el apartado de significación estadística. (Ver página 92, tabla 15).

2. NGAL > 1.000 ng/mL y DRA de origen séptico: Si analizamos el subgrupo de 13 pacientes que presentó DRA, podemos observar:

- 5 pacientes presentaron una DRA de origen séptico, y 4 de ellos tenían un NGAL > 1.000 ng/mL.
- 8 pacientes presentaron una DRA de probable origen isquémico, y de éstos sólo 2 pacientes elevaron el NGAL > 1.000 ng/ml pero el resto no. De los dos pacientes que elevaron el NGAL > 1.000 ng/mL: uno presentó una reagudización de una DRA que ya se había resuelto y coincide con una nueva elevación del NGAL; y el otro paciente tenía un empeoramiento de su DRA que le llevó al inicio de TDE el mismo día

que su NGAL también aumenta por encima de 1.000 ng/mL sin presentar criterios de sepsis o SIRS.

Detallaremos estos datos en una tabla de contingencia 2x2 en el apartado de significación estadística (Ver página 93, tabla16).

D. **Mortalidad:** La mortalidad global fue del 28%. El 17% fallecieron en la UCI, el 11% fallecieron en planta de hospitalización y 72% de los pacientes fueron dados de alta a domicilio (ver figura 23). De los pacientes que fallecieron en la UCI el 62% habían tenido DRA, y de los pacientes que fallecieron en la planta de hospitalización el 40% habían tenido DRA.

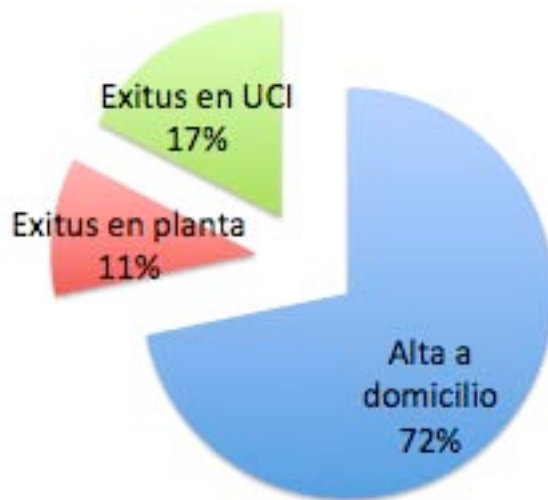


Figura 16: Distribución de pacientes al alta.

6.2 Estudio de la asociación estadística:

6.2.1 Mortalidad y las diferentes variables

6.2.1.1 Relación entre la mortalidad hospitalaria y las variables independientes cualitativas:

- A. Los pacientes con DRA tenían más riesgo de morir en el hospital (OR= 5,25, IC95% (1,32-22,7), $p=0,027$) que los pacientes que no presentaban DRA.
- B. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre el género y la mortalidad.
- C. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre los antecedentes de los pacientes y la mortalidad.
- D. Al analizar la relación entre los diferentes motivos de ingreso y la mortalidad tampoco hallamos ninguna relación estadísticamente significativa.

6.2.1.2 Relación entre la mortalidad hospitalaria y las variables independientes cuantitativas.

- A. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las variables continuas: edad, talla, peso, creatinina basal sérica, creatinina al ingreso en UCI ni volumen de diuresis en 24h.
- B. Al analizar la relación entre la mortalidad y el valor de APACHE no hallamos ninguna relación estadísticamente significativa.
- C. Un valor más elevado en la escala de gravedad SOFA se asociaba con una probabilidad más alta de fallecer en el hospital (OR =1,2 , IC95% 0,99-1,47,

p=0,02). El SOFA promedio de los pacientes que fallecían fue de 7 y el de aquellos que sobrevivían fue de 4.

D. La estancia en UCI también se asociaba con la mortalidad hospitalaria (OR= 0,99 , IC95% (0,95-1,039) y p=0,037). Los pacientes con una estancia en UCI más larga tenían más riesgo de morir. La mediana de días de estancia en UCI fue de 6 para los pacientes que eran dados de alta, en comparación con los pacientes que fallecían los cuales tenían una mediana de 11 días de estancia en UCI.

E. Al excluir los pacientes postoperados de cirugía cardíaca y analizar la mortalidad que acontecida en la UCI polivalente, hallamos que los pacientes con DRA tenían 5,7 veces más riesgo de fallecer en la UCI (OR= 5,7 , IC95% 1,19-31,2 , p=0,044).

En la tabla 7 se comparan las características de los 33 pacientes vivos en el momento del alta hospitalaria con la de los 13 fallecidos durante el ingreso (ya sea en la UCI o en la planta de hospitalización) y se describe la asociación entre la mortalidad y las variables cuantitativas analizadas.

Tabla 7: Análisis estadístico de la asociación entre la mortalidad y las variables cuantitativas.

Variable	Mortalidad	N	Media	Desv. Típica	
Edad	No	33	59,12	16,9	p= 0,62
	Si	13	55,7	18,4	
Talla	No	33	163,78	8,8	p= 0,84
	Si	13	165,23	13,5	
Peso	No	33	75,7	22	p= 0,59
	Si	13	79,8	20,73	
APACHE	No	33	15	7	p= 0,11
	Si	13	18,5	6,24	
SOFA	No	33	4,9	3,4	p= 0,02
	Si	13	7	3	
Creatinina basal	No	33	0,94	0,25	p=0,83
	Si	13	0,97	0,4	
Creatinina al ingreso en UCI	No	33	1,16	0,58	p=0,52
	Si	13	1,4	0,94	
Creatinina el día de corte	No	33	0,82	0,53	p=0,21
	Si	13	1,2	2	
Estancia UCI en días	No	33	21,85	20,5	p=0,037
	Si	13	33,15	18	

6.2.2 Disfunción renal aguda y las diferentes variables

6.2.2.1 Relación entre la disfunción renal aguda y las variables independientes cualitativas:

- A. Para las variables sexo, otros antecedentes diferentes a factores de riesgo cardiovascular y motivo de ingreso, no hallamos ninguna relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DRA.

- B. En cambio, los pacientes que tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular tenían 5,8 veces más riesgo de desarrollar DRA (OR= 5,84 , IC95% (1,3-41,7) y p= 0,044).

6.2.2.2 Relación entre la disfunción renal aguda y las variables independientes cuantitativas:

- A. Para las variables edad, talla, APACHE, SOFA, diuresis en 24h y días de estancia en UCI no hallamos ninguna relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DRA.
- B. Hallamos una relación significativa entre el peso y la probabilidad de desarrollar DRA (OR= 1,04 , IC95% (1-1,08) y p=0,04).
- C. Además, el valor de la creatinina en el momento del ingreso en UCI se asociaba de manera significativa con el desarrollo de DRA (OR=3,4 , IC95% (1,32-10,96), p=0,025).

En la tabla 8 se comparan las características de los 33 pacientes sin DRA con la de los 13 con DRA y se describe la asociación entre la DRA y las variables cuantitativas analizadas.

Tabla 8: Análisis estadístico de la asociación entre la DRA y las variables cuantitativas.

Variable	DRA	N	Media	Desv. Típica	
Edad	No	33	57	17,4	p= 0,47
	Si	13	61	17,2	
Talla	No	33	164,7	9,5	p= 0,42
	Si	13	163	12	
Peso	No	33	72,1	16	p= 0,04
	Si	13	89	28,5	
APACHE	No	33	15,57	6,87	p= 0,54
	Si	13	17	7,36	
SOFA	No	33	5,2	3,4	p= 0,36
	Si	13	6,1	3,4	
Creatinina basal	No	33	0,89	0,26	p=0,09
	Si	13	1	0,33	
Creatinina al ingreso en UCI	No	33	1	0,51	p=0,025
	Si	13	1,6	0,92	
Creatinina el día de corte	No	33	0,62	0,21	p<0,0001
	Si	13	1,7	0,96	
Estancia UCI en días	No	33	23,6	21,7	p=0,35
	Si	13	28,77	16	

6.2.3 NGAL>150 ng/mL y las diferentes variables

6.2.3.1 Relación entre NGAL dicotomizado en superior o inferior a 150 ng/mL y las variables cualitativas:

- A. El género se relaciona estadísticamente con el valor de NGAL. Las mujeres presentaban con mayor frecuencia valores más bajos de NGAL (OR= 2,49 , IC95% 1,003-6,189 , p=0,021).
- B. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y los antecedentes, ya fueran factores de riesgo cardiovascular u otros antecedentes.
- C. Tampoco hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y el motivo de ingreso.

D. No hemos podido demostrar mayor incidencia de mortalidad en los pacientes con un valor de NGAL ni al agruparlo según el punto de corte en 150 ng/mL, ni al analizarlo como cuantitativa continua.

E. Al analizar la asociación estadística entre NGAL agrupado con un punto de corte de 150 ng/mL y los pacientes agrupados según el estadio AKIN sí que hallamos una relación significativa (OR= 7,06 , IC95% 4,236-11,769) y $p=0,0001$). Para realizar este punto se cambió la unidad de análisis, la variable a estudiar fue la muestra analizada de NGAL y su relación con la creatinina, independientemente del sujeto analizado, así se tomó cada determinación como una variable. Los datos obtenidos se muestran en la figura 17 y en las tablas 9 y 10 donde podemos observar los valores obtenidos con una muestra de 519 valores de NGAL. Un total de 436 muestras obtenidas de NGAL en orina correspondían a pacientes sin DRA. De éstas, 337 muestras de orina dieron valores de NGAL inferiores a 150 ng/mL y 99 muestras de orina dieron valores de NGAL superiores a 150 ng/mL.

Un total de 54 muestras obtenidas de NGAL correspondían a pacientes que presentaban DRA en estadio AKIN 1, de éstas, 20 muestras de orina dieron valores bajos de NGAL y 24 muestras de orina dieron valores altos de NGAL.

Un total de 20 muestras obtenidas de NGAL correspondían a pacientes con una DRA en AKIN 2, de éstas, 7 muestras de orina tenían valores inferiores a 150 ng/mL y 13 muestras de orina tenían valores de NGAL superiores a 150 ng/mL.

Un total de 19 muestras obtenidas de NGAL correspondían a pacientes con una DRA en AKIN 3, todas ellas dieron valores de NGAL superiores a 150 ng/mL. A mayor estadio AKIN, menos falsos positivos encontramos.

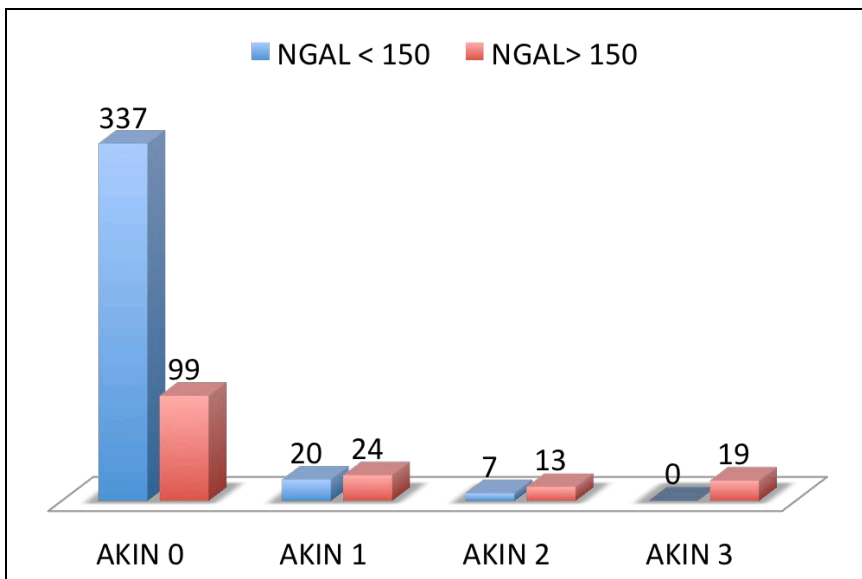


Figura 17: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según las diferentes determinaciones

Tabla 9: Tabla de contingencia NGAL y AKIN

	NGAL<150 ng/mL	NGAL>150 ng/mL	Total
AKIN 0	337	99	436
AKIN 1	20	24	44
AKIN 2	7	13	19
AKIN 3	0	19	20
Total	364	155	519

Tabla 10: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL en las 519 muestras de orina analizadas y DRA

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (DRA)	SANO (No DRA)	
POSITIVO (NGAL>150ng/mL)	Verdaderos positivos 56	Falsos positivos 99	155
NEGATIVO (NGAL<150ng/mL)	Falsos negativos 27	Verdaderos negativos 337	364
Total	83	436	519

F. Al analizar la asociación entre el valor de NGAL y DRA también hallamos relación estadísticamente significativa (OR= 7,06 , IC95% (4,236-11,769) y $p= 0,0001$). La probabilidad de que teniendo DRA se tenga un valor de NGAL > 150 ng/mL es 2,1 veces mayor que al tener un valor de NGAL < 150 ng/mL.

Con el objetivo de analizar la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN) realizamos la siguiente tabla 2x2 (ver tabla 11).

Tabla 11: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y DRA en los 46 pacientes de nuestro estudio

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (DRA)	SANO (No DRA)	
POSITIVO (NGAL>150ng/mL)	Verdaderos positivos 9	Falsos positivos 8	17
NEGATIVO (NGAL<150ng/mL)	Falsos negativos 4	Verdaderos negativos 25	29
Total	13	33	46

- La S es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. Es la capacidad del test para detectar la enfermedad. En nuestro estudio, un valor de NGAL superior a 150 ng/mL tiene una S del 69%.

- La E es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Es la capacidad para descartar la enfermedad. En nuestro estudio un valor de NGAL inferior a 150 ng/mL tiene una E del 75,7%.
 - El VPP es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. En nuestro estudio NGAL con el punto de corte en 150 ng/mL tiene un VPP de 53%.
 - El VPN es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. En nuestro estudio NGAL con el punto de corte en 150 ng/mL tiene un VPN de 86,2%.
 - Los verdaderos positivos son los pacientes que tenían DRA y presentaban un valor de NGAL alto. En nuestro estudio fueron un 20%.
 - Los falsos positivos son los pacientes que no tenían DRA y en cambio presentaban un valor de NGAL alto. En nuestro estudio fueron un 17%.
 - Los falsos negativos son los pacientes que tenían DRA y en cambio presentaban un valor de NGAL bajo. En nuestro estudio fueron un 9%.
 - Los verdaderos negativos son los pacientes que no tenían DRA y presentaban un valor de NGAL bajo. En nuestro estudio fueron un 54%
- G. En el análisis de asociación entre el NGAL y la creatinina sérica, eliminando las variables con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL, no hallamos relación estadísticamente significativa. Al realizar la tabla de contingencia observamos que el VPP es similar con un 50% y en cambio el VPN disminuye a un 57%.

En la tabla 12 podemos observar la tabla 2x2 donde se recogen los datos de los pacientes según el valor de NGAL y la presencia de DRA eliminando las determinaciones con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL.

Tabla 12: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y DRA eliminando las variables con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (DRA)	SANO (No DRA)	
POSITIVO (NGAL>150ng/mL)	Verdaderos positivos 55	Falsos positivos 55	110
NEGATIVO (NGAL<150ng/mL)	Falsos negativos 27	Verdaderos negativos 208	235
Total	82	263	345

En este caso, en que se excluyen los pacientes con creatininas inferiores a 0,5 mg/dL, la S es del 66%, la E del 79%, el VPP del 50% y el VPN del 57%.

H. Al analizar las características de los pacientes con creatinina igual o inferior a 0,5mg/dL y dicotomizarlos según el NGAL alto o bajo (ver tabla 13) observamos que los pacientes con NGAL alto tenían más edad, un valor en la escala de gravedad de APACHE y SOFA más alto. Así como una estancia hospitalaria y en UCI significativamente más alta (OR= 5,67, IC95% (6,039 – 28,9) y $p < 0,05$).

La mortalidad fue del 33% en los pacientes con NGAL alto, y del 6% en los pacientes con NGAL bajo. Los pacientes con NGAL alto y creatinina baja fallecían más ($p < 0,05$).

Tabla 13: Análisis de las variables cuantitativas de los pacientes con alguna determinación de creatinina $\leq 0,5$ mg/dL.

Variable	NGAL ALTO	N	Media	Desv. Típica
Edad	No	15	51,9	15
	Si	9	54,55	19
Talla	No	15	165	9
	Si	9	162,3	11,4
Peso	No	15	76,13	26,7
	Si	9	77,4	18,5
APACHE	No	15	14,73	6,6
	Si	9	19	8,2
SOFA	No	15	5	3,6
	Si	9	7	3,6
Creatinina basal	No	15	0,8	0,27
	Si	9	0,94	0,21
Creatinina al ingreso en UCI	No	15	0,94	0,56
	Si	9	1	0,94
Creatinina el día de corte	No	15	0,56	0,29
	Si	9	0,88	0,67
Estancia hospitalaria en días	No	15	55,53	33
	Si	9	62,77	25
Estancia UCI en días	No	15	27,3	22
	Si	9	41,6	18,48

6.2.3.2 Relación entre NGAL dicotomizado en superior o inferior a 150 ng/mL y las variables cuantitativas.

En la tabla 14 se puede observar la relación de resultados obtenidos.

- A. No hallamos relación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y las variables edad, talla, peso, APACHE ni estancia hospitalaria.
- B. La escala de gravedad SOFA sí se asociaba con el NGAL (OR 0,957, IC95% 0,823-4,682 , $p=0,006$). La media del valor de SOFA de los pacientes que tenían NGAL > 150 ng/mL fue de 7,2 con una desviación típica de 3,4, y la media del valor de SOFA de los pacientes que tenían un NGAL < 150 ng/mL fue de 4,5 con una desviación típica de 2,9.

- C. Una estancia en UCI también se asociaba de manera significativa con el valor de NGAL (OR= 5,67, IC95% 6,039-28,9 , p=0,004). La media de días de estancia en UCI en los pacientes con NGAL > 150 ng/mL fue de 36 con una desviación típica de 18 días mientras que la media de días de estancia en UCI de los pacientes con NGAL < 150 ng/mL fue de 18,6 con una desviación típica de 19 días.
- D. Sin embargo, no observamos relación entre la estancia hospitalaria y el valor de NGAL.

Tabla 14: Análisis estadístico de la asociación entre NGAL y las variables cuantitativas.

Variable	NGAL > 150ng/mL	N	Media	Desv. Típica	
Edad	No	29	59,2	15,4	p= 0,6
	Si	17	56,4	20,3	
Talla	No	29	163,5	8,7	p= 0,58
	Si	17	165,4	12,5	
Peso	No	29	75,6	23,1	p= 0,61
	Si	17	79	18,9	
APACHE	No	29	14,5	6,6	p= 0,06
	Si	17	18,5	7	
SOFA	No	29	4,5	2,9	p= 0,006
	Si	17	7,2	3,4	
Estancia hospital en días	No	29	45,7	35,6	p=0,39
	Si	17	54,4	26,7	
Estancia UCI en días	No	29	18,6	19	p= 0,004
	Si	17	36	18	

6.2.3.3 Relación entre NGAL como variable continua y la creatinina sérica:

- En el análisis descriptivo observamos que:
 - **NGAL:** La media del valor de NGAL fue de 656,84 ng/mL con una desviación típica de 5.710 ng/mL. La mediana fue de 51,6 ng/mL con un valor de NGAL mínimo de 0,5 ng/mL y un valor de NGAL máximo de 126.804 ng/mL.
 - **Creatinina sérica:** La media de la creatinina sérica fue de 0,82 mg/dL con una desviación típica de 0,58 mg/dL. La mediana fue de 0,6 mg/dL con una creatinina sérica mínima de 0,2 mg/dL y una creatinina sérica máxima de 4,24 mg/dL.

- En el análisis de asociación hallamos que un aumento en el valor de la creatinina sérica se relacionaba de manera estadísticamente significativa con un aumento en el valor del NGAL ($p=0,024$). Para medir la fuerza de asociación se utilizó el test de correlación de Pearson que fue de 0,099 indicando una fuerza de asociación baja.

En la figura 18 podemos observar el gráfico de dispersión de las variables creatinina y NGAL, donde los valores de NGAL > 1.000 ng/mL se agrupan en el límite de 1.000 ng/mL para dar una mejor visión del conjunto. Vemos que existe poca correlación entre ambas variables aunque se asocian de manera estadísticamente significativa ($p=0,024$).

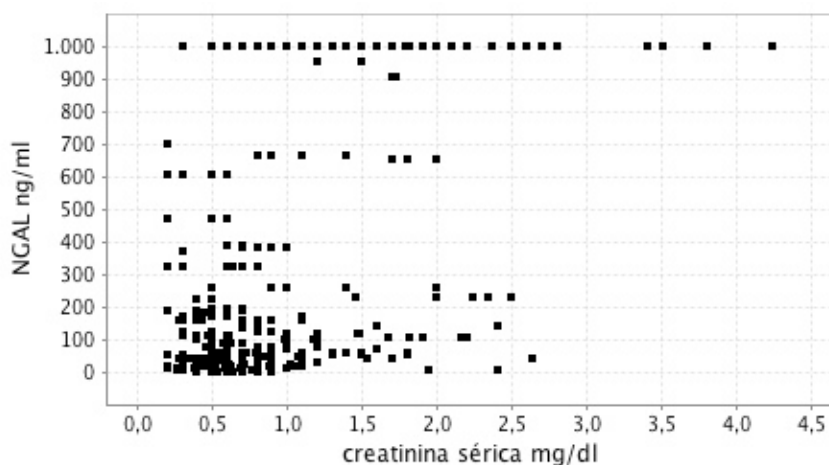


Figura 18: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica y NGAL.

- Para analizar el valor diagnóstico de NGAL (como variable continua) para la detección de DRA definida como AKIN >1 se midió el área bajo la curva ROC que fue de 0,775 (valores del IC 95% 0,638 – 0,913) tal y como se puede ver en la figura 19.

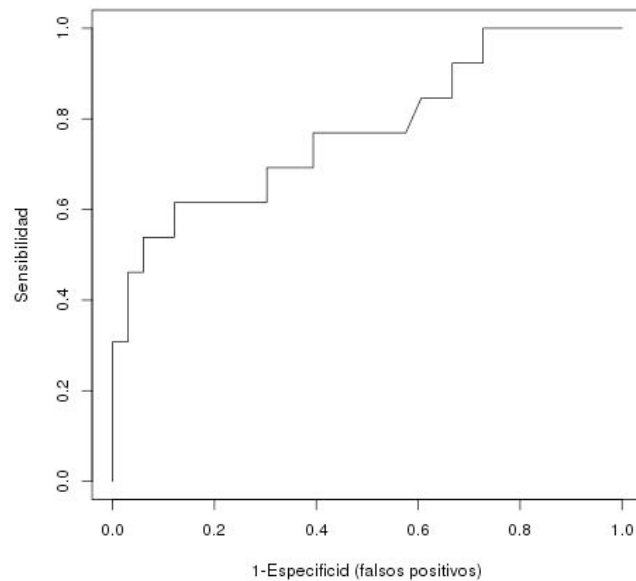


Figura 19: Curva ROC, para analizar el valor diagnóstico de NGAL (como variable continua) para la detección de DRA.

- En el análisis de asociación entre el NGAL y el subgrupo de creatinina sérica > de 0,5 mg/dL no hallamos relación estadísticamente significativa.

En la figura 20 podemos observar el gráfico de dispersión de las variables creatinina > 0,5 mg/dL y NGAL, donde los valores de NGAL > 1.000 ng/mL se agrupan en el límite de 1.000 ng/mL para dar una mejor visión del conjunto.

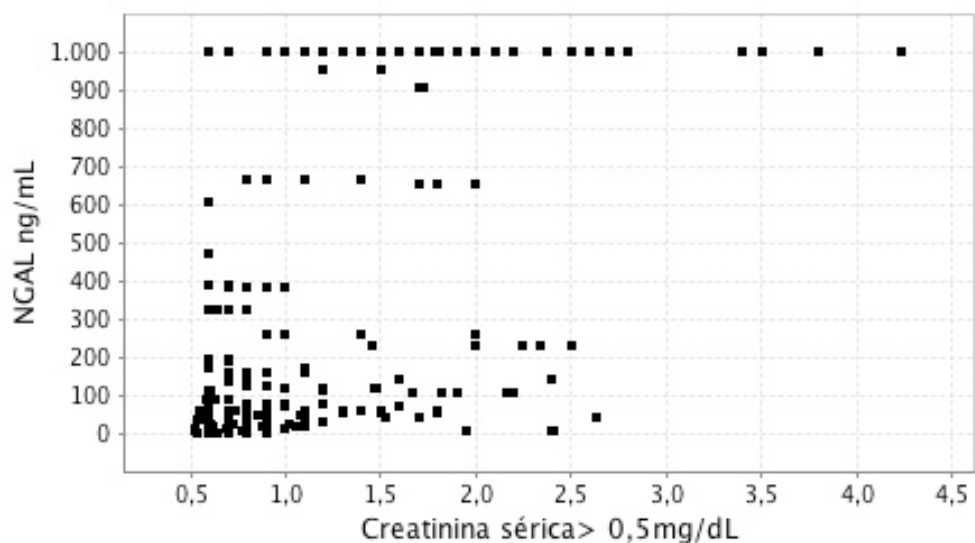


Figura 20: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica > 0,5 mg/dL y NGAL.

6.2.4 NGAL superior a 1.000 ng/mL:

6.2.4.1 NGAL > 1.000 ng/mL y su relación con la sepsis/SIRS:

Para el análisis de asociación entre un valor de NGAL > 1.000 ng/mL y la presencia de sepsis/SIRS hemos realizado una tabla 2x2. (ver tabla 15).

Tabla 15: Tabla de contingencia entre un valor de NGAL > 1.000 ng/mL y Sepsis/SIRS

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (SEPSIS)	SANO (No SEPSIS)	
POSITIVO (NGAL>1.000ng/mL)	Verdaderos positivos 5	Falsos positivos 2	7
NEGATIVO (NGAL<1.000ng/mL)	Falsos negativos 1	Verdaderos negativos 38	39
Total	6	40	46

Así, podemos observar que entre los pacientes con sepsis/SIRS hay más probabilidad de tener un valor de NGAL > 1.000 ng/mL que entre los no sépticos. En el análisis de asociación la presencia de sepsis/SIRS se relacionaba de manera estadísticamente significativa con un valor de NGAL > 1.000 ng/mL (p=

0,001), con una OR de 95 y un IC95% (7,23 – 1247,7). Para este valor tan alto de NGAL, la prueba tendría una S del 83,3%, una E del 95%, un VPP del 71,4% y un VPN 97,4%.

6.2.4.2 NGAL > 1.000 ng/mL y su relación con la DRA séptica:

Analizamos también los 13 pacientes que habían presentado DRA en el estudio. Los dividimos en dos grupos según el origen de la DRA, en DRA séptica y DRA de probable origen isquémico, y analizamos su relación con un valor de NGAL > 1.000 ng/mL. Observamos los resultados en la tabla 16.

Tabla 16: Tabla de contingencia entre un valor de NGAL > 1.000 ng/mL y DRA.

Resultado prueba	Diagnostico		Total
	DRA séptica	DRA isquémica	
POSITIVO (NGAL>1.000ng/mL)	Verdaderos positivos 4	Falsos positivos 2	6
NEGATIVO (NGAL<1.000ng/mL)	Falsos negativos 1	Verdaderos negativos 6	7
Total	5	8	13

En el análisis de asociación hallamos una tendencia entre tener una DRA séptica y un valor de NGAL > 1.000 ng/mL (OR 12 IC95% (0,79 – 180,97), $p = 0,08$), sin alcanzar la significación estadística, probablemente por tener una muestra demasiado pequeña, ya que al calcular la odds ratio observamos que los pacientes con DRA séptica tienen 12 veces más probabilidad de tener un valor de NGAL > 1.000 ng/mL que los pacientes con DRA no séptica. En este caso, la S = 80%, E = 75%, VPP = 66% y VPN = 85%.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio es el de determinar la utilidad de NGAL para detectar disfunción renal aguda, si es un buen marcador pronóstico de la evolución de la DRA en el paciente crítico y, finalmente, intentar aclarar si existe una relación entre un valor muy alto de NGAL y la presencia de sepsis/SIRS .

Los resultados del presente trabajo aportan datos interesantes sobre el presente y futuro en el diagnóstico de la DRA. La DRA representa un factor independiente de mortalidad en el paciente crítico y desde antaño se conocen las limitaciones de la creatinina sérica para su diagnóstico. A lo largo de los años que nos ha llevado el estudio de este trabajo hemos observado como el interés de la sociedad científica nos acompañaba en el proceso de intentar mejorar el diagnóstico y manejo de la DRA. Previamente a la realización del estudio vivimos una época en la que se consiguió unificar los criterios diagnósticos de DRA (1), posteriormente aparecieron los nuevos biomarcadores, entre ellos el NGAL. Con los primeros estudios del NGAL-DRA en pacientes de cirugía cardíaca en los años 2005 – 2008 (58), (76), (80) en los que se conocía la causa y el momento de aparición de la DRA, aparecieron los primeros resultados esperanzadores. Pero se conocía poco sobre el NGAL en el paciente crítico en general. Realizamos nuestro estudio de cohortes con el objetivo de determinar si el NGAL era una buena prueba diagnóstica para DRA. Para analizar la relación entre el NGAL y la función renal abordamos la cuestión desde diferentes ángulos: Por un lado, observamos una asociación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y la creatinina sérica como variables continuas pero con poca fuerza de asociación; Por otro lado, al analizar la relación entre el valor de NGAL dicotomizado ($>$ o $<$ 150ng/mL) y los diferentes estadios AKIN vimos que existía una asociación estadísticamente significativa, de manera que un valor de NGAL $>$ 150 se relacionaba con un estadio

AKIN más avanzado. De aquellos pacientes que presentaron DRA, el 69% tenían un NGAL elevado. Sin embargo, cabe destacar que los resultados obtenidos en cuanto al VPP nos indican que el NGAL no sería la mejor prueba diagnóstica para DRA, puesto que de aquellos que tenían un NGAL elevado, el 47% no tenían DRA, y en todos estos casos estaríamos diagnosticando de DRA a personas que no iban a elevar la cifra de creatinina en ningún momento del seguimiento.

Nuestros resultados coinciden con los de varios estudios publicados (ver tabla 18) (5), pero discrepamos en la interpretación de los mismos, pues no consideramos que un VPP del 53% sea suficiente para defender que este nuevo biomarcador sea superior al método de diagnóstico tradicional. La ERBP (European Renal Best Practice) nos da la razón y reconoce que el beneficio adicional de los nuevos biomarcadores, como el NGAL, no ha sido demostrado y sigue siendo motivo de debate (31). A la luz de nuestros resultados consideramos a la creatinina como el mejor método diagnóstico y estratificación de la DRA. Además, en los estadios iniciales de la DRA, en AKIN 1, el NGAL probablemente no nos aportará ningún beneficio extra.

En los últimos años el interés científico del NGAL se ha dirigido en descubrir si podía aportar datos nuevos en el contexto de la sepsis/SIRS, y en si podría tener un papel en el diagnóstico de la DRA de origen séptico. En el presente trabajo analizamos también esta posible relación revelando una asociación estadísticamente significativa entre niveles muy altos de NGAL (NGAL > 1.000 mg/dL) y la presencia de sepsis. Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía actual (92), (95) pero difieren en el punto de corte de NGAL empleado.

6.3 Discusión sobre los biomarcadores renales

6.3.1 *Cistatina C*

La cistatina C es un inhibidor de la cisteín-proteasa de bajo peso molecular. Pertenece a la familia de enzimas que juegan un papel principal en el catabolismo intracelular de varios péptidos y proteínas (46), (47). La cistatina C es un potente inhibidor de proteínas lisosomales y probablemente el inhibidor extracelular más importante de cisteín-proteasas. Es producida por todas las células nucleadas del cuerpo humano, se sintetiza a un ritmo constante, y aparece en el plasma. Debido a su bajo peso molecular y a la ausencia de unión a proteínas, el 99% de la cistatina C se filtra en el glomérulo y una vez filtrada se reabsorbe completamente en el túbulo proximal renal sano, donde se degrada y no vuelve al torrente sanguíneo. Dado que su eliminación es totalmente renal, su concentración plasmática es inversamente proporcional al filtrado glomerular. Los valores de referencia pueden variar según la población, sexo y edad. El valor de referencia medio (definido entre el percentil 5 y el 95) se sitúa entre 0.52 y 0.98 mg/L. En mujeres el intervalo de referencia es entre 0.52 y 0.90 mg/L con una media de 0.71 mg/L, mientras que para hombres el intervalo de referencia es entre 0.56 y 0.98 mg/L con una media de 0.77 mg/L. Los valores normales decrecen durante el primer año de vida, se mantienen estables durante un tiempo y vuelven a aumentar alrededor de los 50 años. Un nivel elevado de cistatina C en la orina podría indicar un daño epitelial tubular por lo que se ha propuesto como biomarcador renal. El nivel de cistatina C viene determinado por el filtrado glomerular (en contraste con NGAL que es una medida del estrés tubular). Y

aunque se ha descrito (48) que la cistatina C es un marcador de FG mejor que la creatinina, ambos marcadores comparten las mismas limitaciones. Los niveles de cistatina C en plasma no son diagnóstico específico de DRA porque es un marcador precoz de disfunción glomerular más que tubular (47). Tal y como escriben E. Tsigou y sus colaboradores (47) en un artículo de revisión reciente de los nuevos biomarcadores, en varios de los estudios revisados se concluye que el uso de la cistatina C como detector precoz de disfunción renal no es mejor que el uso de la creatinina. Observaron que niveles altos de cistatina C se asociaban con numerosos factores no renales como edad elevada, sexo masculino, obesidad, fumadores, función tiroidea alterada, uso de corticoides... En referencia a la habilidad de cistatina C para detectar DRA en pacientes de UCI se encontraron con resultados contradictorios en varios estudios, mientras que algunos estudios concluyeron que la creatinina sérica detectaba más casos de DRA que la cistatina C, otros concluyeron que la cistatina C era un buen biomarcador con valor diagnóstico moderado. Lo que nos lleva a ser cautos con este nuevo biomarcador a la espera de nuevos estudios que nos den más luz.

6.3.2 L_FABP

La proteína L-FABP (L-type fatty acid-binding protein), o proteína de la unión de los ácidos grasos, se expresa en varios órganos, incluido el hígado y los riñones. Su función en el riñón es similar a la que tiene en el hígado, introducir en la célula ácidos grasos del plasma y facilitar su metabolismo intracelular. En condiciones normales, en el riñón, la albúmina se filtra desde el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal junto con los ácidos grasos. Después, la albúmina se transfiere

dentro de los lisosomas y los ácidos grasos se liberan al citosol donde se unen a la L-FABP. La unión L-FABP con ácidos grasos va a los peroxisomas (orgánulos con forma de vesícula que contienen enzimas para reducir los ácidos grasos a cadenas más cortas). En condiciones de isquemia renal, los productos de los peroxisomas se acumulan en el túbulo proximal y lo lesionan. Parece ser que la L-FABP sería capaz de unirse a estos productos y los transferiría al espacio urinario, secretándose en orina, donde se podría detectar para el diagnóstico de DRA (ver figura 21).

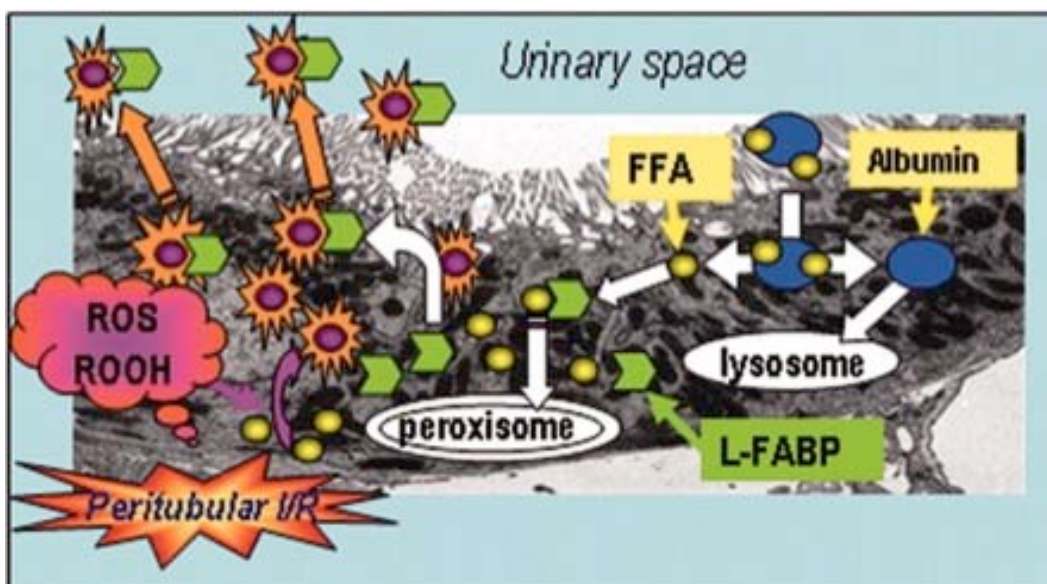


Figura 21: Mecanismo acción L-FABP

Así, L-FABP podría inhibir el acúmulo intracelular de ácidos grasos y prevenir la oxidación de ácidos grasos libres, se trataría de un antioxidante celular. En el riñón L-FABP ayuda a mantener niveles bajos de ácidos grasos libres en el citoplasma a través de facilitar su metabolismo intracelular y su excreción en orina. Podría ser un predictor de DRA más sensible que la creatinina y podría utilizarse en la nefropatía por contraste, aunque su elevación es más tardía que la

de NGAL (35). La utilidad de la L-FABP para detectar DRA en pacientes de UCI ha sido estudiada en pequeñas series de pacientes con resultados prometedores, tal y como refieren Tsigou y col. (47). Así, el L-FABP urinario fue medido en 145 pacientes de UCI con shock séptico complicado con DRA. Los niveles de L-FABP urinarios en el momento del ingreso fueron significativamente más elevados en los muertos que en los supervivientes con una AUC para la predicción de mortalidad de 0.99 (49). En otro estudio pequeño (50), con 25 pacientes de UCI; 14 de los cuales habían desarrollado DRA, el valor de L-FABP predecía DRA con una AUC de 0.95. Otro estudio reciente en 77 pacientes de cirugía cardíaca (51) de los cuales 28 pacientes presentaban DRA después de la cirugía, los niveles de L-FABP estaban más elevados en los pacientes con DRA. Sin embargo el análisis de la curva ROC mostró que estos hallazgos tienen una significación clínica limitada. Así de nuevo, nos encontramos que hacen falta más estudios para determinar la validez de este nuevo biomarcador en la práctica diaria de nuestros pacientes de UCI.

6.3.3 KIM-1

La molécula KIM-1 “Kidney injury molecule-1” es una glicoproteína transmembrana que no se expresa en riñones normales, en cambio después de una lesión renal isquémica o nefrotóxica aparece en las células del túbulo proximal (35). La proteína KIM-1 ha suscitado mucho interés por su posible rol en la fisiopatología de la modulación y reparación del daño renal. Estudios en modelos animales y estudios clínicos describen que KIM-1 es un biomarcador renal sensible y específico para algunas formas de DRA, como la lesión nefrotóxica, la lesión renal inducida por cirugía cardíaca, el rechazo post

trasplante y la enfermedad crónica renal (52). La utilidad de KIM-1 como biomarcador de DRA fue demostrado inicialmente en 2002 (53), cuando se detectó un incremento marcado de la expresión de KIM-1 en la biopsia de los riñones de los ratones con necrosis tubular aguda confirmada. Los niveles urinarios de KIM-1 fueron significativamente más altos la DRA isquémica comparado con otras causas de DRA (nefropatía inducida por contraste o fracaso renal crónico) y concluyeron que KIM-1 podía ser un biomarcador precoz, no-invasivo, para la DRA isquémica. Liangos y col. (54) evaluaron 201 pacientes críticos con DRA y se observó que los niveles de KIM-1 urinarios se asociaban con el grado de severidad determinado con la escala APACHE II, y también sugirieron que los niveles urinarios de KIM-1 tenían valor predictivo en mortalidad y necesidad de terapias de reemplazo renal. Finalmente, el artículo de revisión de Tsigou y col. (47) concluye que KIM-1 se expresa no sólo en necrosis tubular aguda sino también en otras situaciones clínicas tales como DRA post trasplante renal, fracaso renal crónico y carcinoma de células renales. Los estudios disponibles hasta el momento son insuficientes para establecer un punto de corte válido que pueda predecir DRA en el paciente crítico. La mayoría de los estudios disponibles son relativamente pequeños, de un solo centro, y con una población estudiada significativamente heterogénea (47).

6.3.4 IGFBP7 y TIMP2

Recientemente, dos nuevos biomarcadores, el factor de crecimiento similar a la insulina de unión a proteína 7 (insuline-like growth factor binding protein 7 o IGFBP7) y el tejido inhibidor de metaloproteasas-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2 o TIMP-2) han demostrado ser significativamente superiores

a todos los biomarcadores descritos en DRA en un estudio observacional multicéntrico de pacientes críticos en riesgo de DRA (55). Para ello realizaron dos estudios observacionales multicéntricos con pacientes críticos en riesgo de DRA. En el primer estudio (fase de descubrimiento) incluyeron 522 adultos en varias cohortes diferentes: pacientes con sepsis; shock; cirugía mayor y trauma; y examinaron más de 300 marcadores. Escogieron los dos marcadores que se habían mostrado mejores para detectar DRA y los validaron en un segundo estudio con 744 pacientes adultos críticos sin evidencia de lesión renal aguda al ingreso. La incidencia de DRA en estadio AKIN 3 fue del 14%. Los marcadores escogidos fueron el IGFBP7 y el TIMP2, ambos parán el ciclo celular en la fase G1 (fase en la que hay crecimiento celular con síntesis de proteínas y ARN). Cuando se produce una lesión, o daño celular renal, o en respuesta al estrés y al ADN dañado, se expresan IGFBP7 y TIMP2 en las células renales. Se unen a la célula a través de receptores de forma autocrina y paracrina. Es decir, que la célula secreta IGFBP7 y TIMP2, y a la vez tiene los receptores necesarios para que puedan entrar en la célula (liberación autocrina) y en las células adyacentes (liberación paracrina). Una vez dentro de la célula la IGFBP7 estimula directamente la expresión de p53 y p21, y la TIMP2 estimula la expresión de p27. Las proteínas p bloquean el efecto de los complejos proteino-quinasa ciclina dependientes (CyclD-CDK4 y CydE-CDK2) en el ciclo celular, como resultado, el ciclo celular se detiene por periodos cortos de tiempo, presumiblemente para evitar que las células dañadas se dividan (55) (ver figura 22).

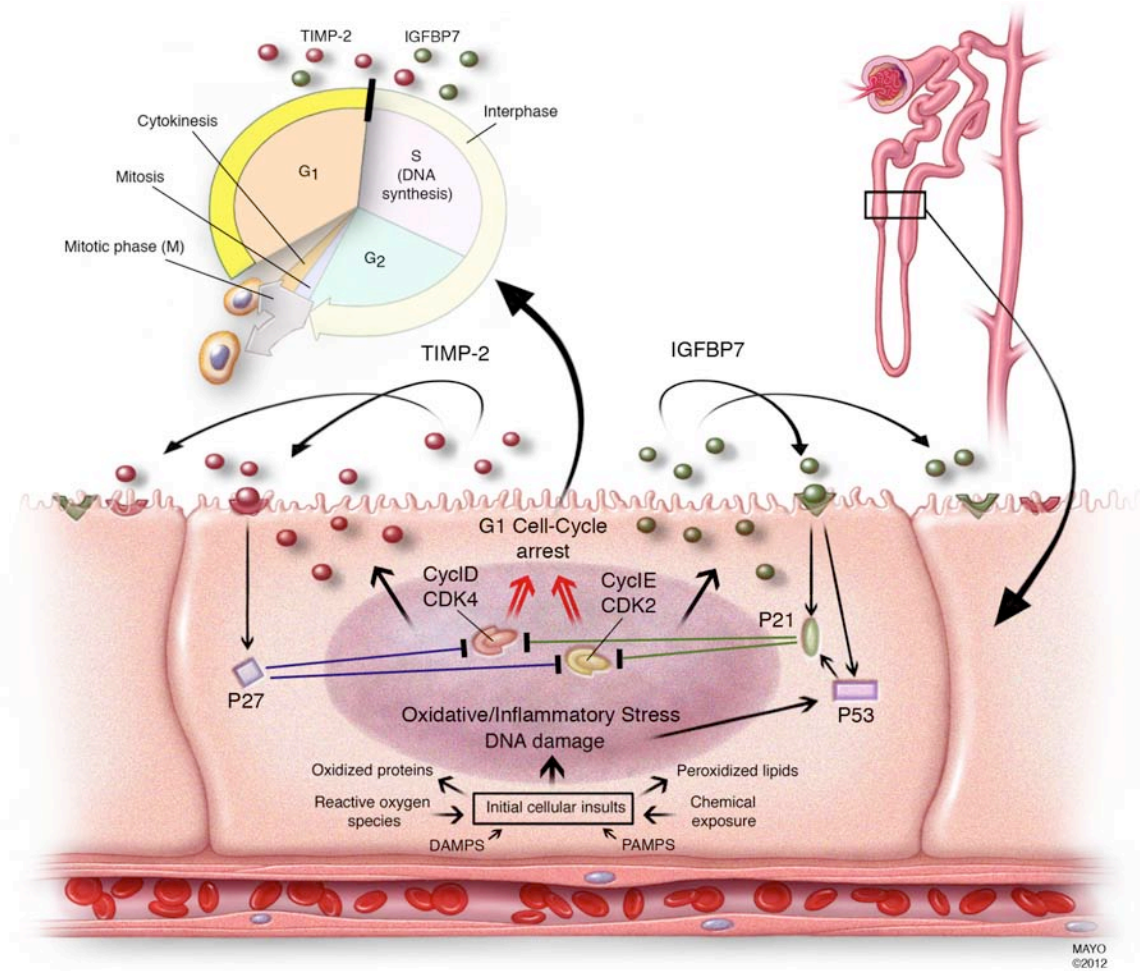


Figura 22: Mecanismo acción IGFBP7 y TIMP2

La detección de ambos marcadores en orina fue significativamente superior a todos los marcadores anteriormente descritos para la detección de DRA (NGAL, Cistatina C, KIM1, IL-18, FABP) ($p < 0,002$). Tal y como se puede observar en la figura 23, el área bajo la curva (AUC) fue para el IGFBP7 de 0,76, para el TIMP2 0,79, mientras que para el resto de marcadores el AUC no era superior a 0,72.

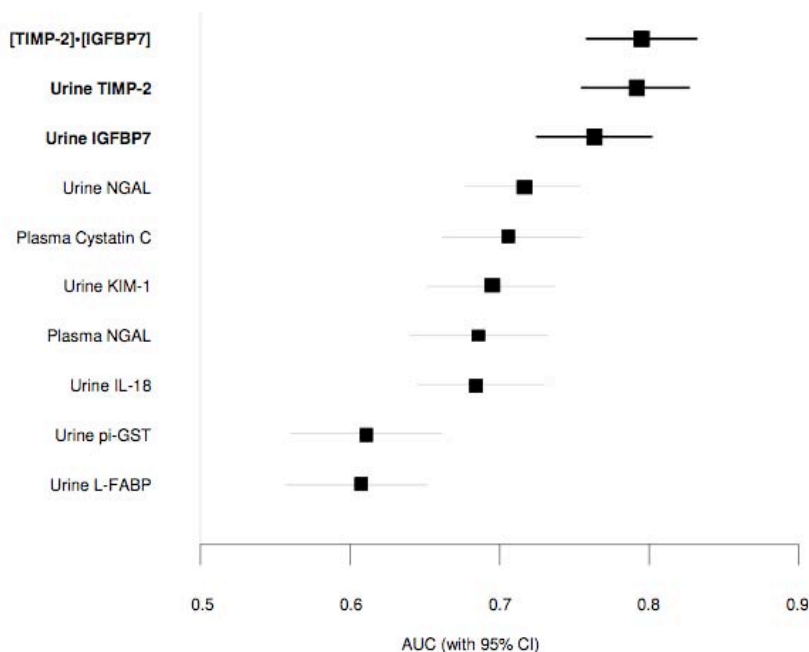


Figura 23: Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores en el estudio de Kashani y col. para la detección del DRA.

6.3.5 NGAL

NGAL es un polipéptido que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas. Es resistente a las proteasas y es inducido por las nefronas distales lesionadas en unos minutos o pocas horas después de la lesión renal (56), (57), (58), (43). Fue descubierto buscando cambios en la expresión de genes de determinadas proteínas implicadas en la disfunción renal mediante un enfoque transcriptómico. El transcriptoma es el conjunto completo de ARNm que ha sido transcrito a partir de ADN y sus niveles relativos de expresión en determinadas células o tejidos bajo las condiciones definidas. Así, la idea es medir la cantidad de ARNm para determinar qué genes están siendo expresados por la célula.

En el estudio de los genes que se expresan tras una isquemia renal, Supavekin y col. (57) observaron que la disfunción renal por lesión isquémica se asocia a apoptosis de la célula tubular. En este estudio se propone identificar los genes

relacionados con esta apoptosis que se expresan de forma diferenciada en el periodo inicial que sigue a la isquemia renal. NGAL fue identificado como el gen con un nivel más alto de ARNm y de proteína liberada en la isquemia renal, siendo el que aumentaba más y tenía un pico más precoz.

Esta proteína de 25 KDa fue descrita por primera vez en 1993 por Kjeldsen como una proteína ligada de forma covalente a la gelatinasa de los neutrófilos, de ahí su nombre “lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos” (59) (ver figura 24). Más adelante Cowland y col. (60) descubrieron que NGAL se expresa en los precursores granulocíticos así como en varios tipos de células epiteliales activadas en respuesta a lesiones.

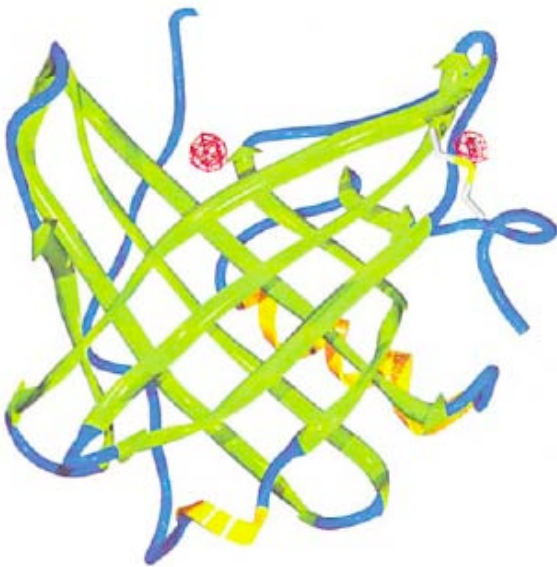


Figura 24: Representación de la estructura de NGAL

Las lipocalinas son una familia de proteínas que tienen ligandos hidrofóbicos, interaccionan con receptores de la superficie celular (56), y generalmente actúan como transportadores moviendo pequeñas moléculas para células específicas. NGAL, como la mayoría de las lipocalinas, se cree que modula procesos celulares

mediante su unión a un ligando e interaccionando con receptores específicos de la superficie celular (61). Entre sus ligandos, NGAL se une a los complejos sideróforo-hierro producidos por las bacterias, los captura e impide a la bacteria adquirir hierro soluble dificultando así su supervivencia (56).

Mishra y col. (62) sugieren que además NGAL reduce los procesos proapoptóticos y en este sentido parece limitar el daño en el túbulo proximal. Específicamente NGAL induce la formación de epitelio polarizado y el desarrollo de túbulos en el mesénquima de los riñones embrionarios en un mecanismo dependiente de hierro (42). Se ha especulado que el incremento en el nivel de NGAL después de una lesión tubular renal limitaría la lesión de insultos recurrentes o incluso disminuiría el grado de daño del insulto (63), (62). Aparentemente, NGAL está involucrado en la recuperación tubular renal que sigue inmediatamente a la agresión isquémica o inflamatoria. Usando un modelo experimental de lesión renal aguda severa por isquemia-reperfusión en ratas. Mori y col. (63) encontraron que una dosis única de NGAL administrada durante la fase inicial de la enfermedad protegía el riñón y mitigaba la azoemia. Observaron que el riñón normal expresa una mínima concentración de NGAL en el epitelio del túbulo distal y en los túbulos colectores medulares, siendo los túbulos el lugar donde se sintetiza el NGAL en el riñón normal. El NGAL se secreta desde la célula del túbulo distal a la orina y llega al plasma presumiblemente por reabsorción tubular.

Varios estudios describen que el epitelio renal expresa y secreta cantidades masivas de NGAL cuando es dañado por isquemia, nefrotoxinas o sepsis, tal y como se ha comprobado inicialmente en ratas, ratones y cerdos, y posteriormente en niños y adultos (43), (58), (64). Schmidt y col. también describen en el año

2007 que el asa de Henle y los túbulos colectores sintetizan rápidamente NGAL en respuesta al estrés celular y lo excretan por la orina (65).

El interés de NGAL estriba en su potencial capacidad de detectar daño renal precozmente (66), (67). Una de las principales características de NGAL es que su detección en plasma u orina es un indicador en tiempo real del daño renal producido a diferencia de la creatinina o el FG que nos indican daño a partir del deterioro de la función renal. Así, para comprenderlo de forma gráfica Mori y col. (68) sugieren imaginar que el riñón es un bosque que se compone de árboles, las nefronas, y vamos a comparar la visión que nos ofrece el NGAL y la creatinina sobre un incendio en el bosque, isquemia renal (ver figura 25).

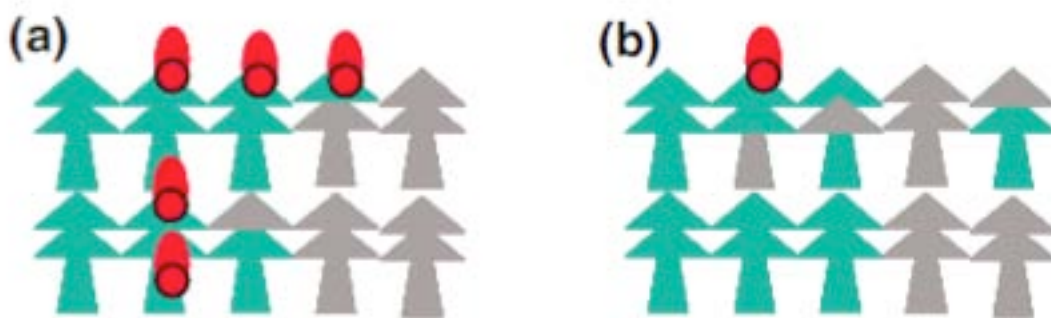


Figura 25: Representación de la lesión renal y su detección mediante NGAL o creatinina/FG. Donde el bosque representa el riñón, que se compone de árboles, nefronas. En el bosque aparece un fuego, lesión renal, que produce un daño con árboles quemados, los árboles grises o nefronas no funcionantes. Se puede observar como en los dos modelos (a y b) el número de árboles viables (en verde) es similar, pero en el modelo (a) el fuego continua y puede seguir quemando árboles mientras en el (b) el fuego es menor. NGAL detectaría el fuego mientras que la creatinina nos hablaría de los árboles verdes que tenemos.

Ambos modelos (a) y (b) tienen un 60% de los árboles viables (en verde) y el 40% de los árboles se queman (en gris), lo que corresponde a la esclerosis de los glomérulos y la atrofia de los túbulos. Sin embargo, el modelo (a) tiene un fuego

mucho más fuerte (en rojo, que es el daño nefrona en curso) que el modelo (b). Se propone que el nivel de creatinina sérica o la tasa de filtración glomerular es un marcador de números de nefronas funcionales (árboles verdes), mientras que el nivel de NGAL indica el alcance de la lesión activa en el riñón (rojo, fuego en el bosque). Así ambos modelos tienen un mismo nivel de creatinina (60% de árboles verdes), pero el modelo (a) tiene más riesgo de continuar perdiendo árboles pues tiene más fuegos encendidos que el modelo (b). NGAL detectaría esta situación mucho antes que la creatinina, con la que deberíamos esperar a que los árboles ya se hubieran quemado para detectarlos (68).

Hasta la actualidad los estudios encaminados a determinar el valor pronóstico de NGAL en la detección de la disfunción renal aguda se han realizado en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca o en pacientes pediátricos y apenas existe en la actualidad información sobre pacientes ingresados en un servicio polivalente de medicina intensiva (58), (5), (69), (70), (71), (72).

Al igual que ha sucedido con otros biomarcadores que parecían muy prometedores pero que finalmente no han demostrado ser mejores marcadores que la creatinina (KIM1, L-FABP, cistatina C), pensamos que el NGAL no es suficientemente superior a la creatinina como para reemplazarla como marcador diagnóstico de DRA.

6.4 Discusión de los objetivos principales del estudio

6.4.1 *El NGAL como biomarcador de DRA*

La DRA es una complicación frecuente y seria de los pacientes hospitalizados, asociada a una sustancial morbilidad y mortalidad. A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y características de la DRA muchas de las intervenciones para mejorar la DRA no han demostrado ser efectivas. Esto tal vez sea debido en parte porque los biomarcadores actuales no nos dan una idea del daño renal en tiempo real y no nos permite un diagnóstico precoz de la DRA. Tal y como hemos visto en apartados anteriores la creatinina es un marcador de función renal que nos indica como funciona el riñón pero no nos habla del daño producido, además no detecta la lesión en el momento en el que aparece la lesión sino que debe acumularse.

El interés en diagnosticar la DRA precozmente es procurar minimizar la gravedad de la lesión y facilitar su recuperación a través de mejorar la optimización de la hemodinámica y de la volemia, y evitar el uso de nefrotóxicos en pacientes en riesgo de desarrollar DRA o en fases incipientes del mismo, de ahí el gran interés reciente por los biomarcadores renales.

Las técnicas genómicas, transcriptómicas y proteómicas han identificado la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) como un marcador precoz de DRA. En varios estudios experimentales y clínicos sobre biomarcadores, NGAL es el biomarcador más investigado y más prometedor como marcador temprano de DRA. Hasta la actualidad los estudios encaminados

a determinar el valor pronóstico de NGAL en la detección de la disfunción renal aguda se han realizado en pacientes postoperados de cirugía cardíaca, en el que se conoce con exactitud el mecanismo de DRA (necrosis tubular aguda por isquemia) y el tiempo de isquemia que corresponde al tiempo de clampaje de la Aorta (58), (5), (69), (70), (71), (72). Apenas existen estudios realizados en pacientes críticos en unidades de medicina intensiva (UCI) en los que la DRA ocurre en un 50% durante un proceso séptico (6) de ahí el interés científico de nuestro estudio.

Tras una revisión y actualización bibliográfica sobre NGAL exponemos un meta-análisis realizado por M. Haase (5) y detallamos a continuación los resultados más relevantes. Este meta-análisis pretende hacer una revisión sistemática de los estudios observacionales para estimar la precisión diagnóstica y pronóstica de NGAL y identificar posibles factores de confusión sobre la eficacia de NGAL en la DRA.

Inicialmente, identificaron 244 citas de estudios y *abstracts* en la literatura. Después de evaluar cada una de las citas incluyeron en el meta-análisis 19 estudios, 3 de los cuales son *abstracts* de congresos (referencias (73), (74), (75)). A pesar de estar publicados todos en inglés, los estudios son representativos de la experiencia internacional, incluyendo 8 países. Todos los estudios eran ensayos de un solo centro y excluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis antes de la inclusión en el estudio.

En total se estudiaron 2.538 pacientes con una mediana de 72 pacientes por estudio, con un mínimo de 31 pacientes y un máximo de 541.

De los 19 estudios, 12 incluyeron población adulta con una media de edad de 60 años, 6 población pediátrica con una media de edad de 4,6 años, y un estudio

incluyó pacientes adultos y niños. En cuanto al ámbito en el que se desarrollaron: 10 se realizaron en el postoperatorio de cirugía cardíaca (PCC); 5 estudios en UCI; 3 estudios sobre la nefropatía de contraste y uno fue realizado en la sala de urgencias.

Se definió DRA según la clasificación RIFLE considerando DRA como un incremento de la creatinina sérica del 50% sobre el valor basal (RIFLE I) en 7 días, y en la nefropatía por contraste un incremento de la creatinina sérica del 25% (RIFLE R) o 0,5 mg/dL en adultos o un incremento del 50% (RIFLE I) en niños, en 48h. También se consideró el momento en el que se medía el NGAL en relación al desarrollo de DRA. Así, cuando se conocía el tiempo real del insulto renal, NGAL se medía dentro de las primeras 6h y, cuando se desconocía, la medida de NGAL en las 24-48h antes del diagnóstico de DRA era el valor que se usaba para realizar los cálculos.

Las muestras de plasma u orina de todos los estudios, excepto dos, Wagener y col. (79) y Makris y col. (85), fueron congeladas a -70°C. En nuestro estudio las muestras fueron igualmente congeladas a -70°C lo que nos permite comparar ambos estudios.

A continuación se muestra una tabla con las características de los diferentes estudios incluidos en el meta-análisis. (ver tabla 17).

Tabla 17. Características de los estudios del meta-análisis

Referencia	N	Población	Edad	Media creat. basal (mg/dL)	Ámbito del paciente	Medición NGAL	País
Mishra et col, 2005 (58)	71	Pediatría	3	0,45	PCC	Plasma+ Orina	EEUU
Wagener et col, 2006 (76)	81	Adultos	64,7	1,10	PCC	Orina	EEUU
Dent et col, 2007 (77)	123	Pediatría	4,2	0,5	PCC	Plasma	EEUU
Zappitelli et col, 2007 (72)	39	Pediatría	7,1	0,44	UCI	Orina	EEUU
Hirsch et a col, 2007 (78)	91	Pediatría	6,9	0,73	Contraste	Plasma+ Orina	EEUU
Wagener et col, 2008 (79)	426	Adultos	63,2	1,08	PCC	Orina	EEUU
Bennett et col, 2008 (80)	196	Pediatría	4	0,39	PCC	Orina	EEUU
Ling et col, 2008 (81)	40	Adultos	67,9	0,83	Contraste	Orina	China
Koyner et col, 2008 (82)	72	Adultos	61,3	1,24	PCC	Plasma+ Orina	EEUU
Nickolas et col, 2008 (45)	541	Adultos	59,2	1,2	Urgencias	Orina	EEUU
Lima et col, 2008 (73)	52	Adultos	54,7	1,2	PCC	Orina	Brasil
Wheeler et col, 2008 (83)	143	Pediatría	2,2	0,76	UCI	Plasma	EEUU
Xin et col, 2008 (84)	33	Pediatría+ Adultos	38	0,77	PCC	Orina	China
Cruz et col, 2009 (74)	301	Adultos	58,6	0,97	UCI	Plasma	Italia
Makris et col, 2009 (75)	60	Adultos	62,8	0,86	Contraste	Orina	Grecia
Makris et col, 2009 (85)	31	Adultos	41,9	0,97	UCI	Orina	Grecia
Tuladhar et col, 2009 (86)	50	Adultos	66,7	1,10	PCC	Plasma+ Orina	Inglatera
Constantin et col, 2009 (87)	88	Adultos	57	0,81	UCI	Plasma	Francia
Haase-Fielitz et col, 2009 (64)	100	Adultos	69,5	1,04	PCC	Plasma	Australia

Al analizar los distintos puntos de corte de NGAL utilizados en los estudios observamos que todavía no existe consenso en el punto de corte de NGAL óptimo para diagnosticar disfunción renal: en algunos estudios utilizan un punto de corte de NGAL > 50 ng/mL y en otros valores tan dispares como un NGAL > 550 ng/mL. Si hablamos del punto de corte de NGAL para obtener una sensibilidad y especificidad óptimas para predecir la disfunción renal aguda en cualquier contexto, diríamos que estaría entre 100 y 270 ng/mL.

En los estudios que se ha medido NGAL con plataformas estandarizadas de laboratorio como el ARCHITECH, el punto de corte utilizado es de NGAL > 150 ng/mL, mientras que los estudios que utilizan métodos de ensayo como el ELISA tienen una gran variabilidad en el punto de corte. En nuestro estudio utilizamos NGAL > 150 ng/mL como punto de corte y la plataforma estandarizada de laboratorio de ARCHITECH

En la tabla 18 se muestra los verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos, sensibilidad y especificidad junto con los valores de punto de corte de NGAL para predecir la DRA en cada estudio analizado.

Tabla 18: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) de NGAL para predecir DRA en cada estudio analizado. VP: Verdadero positivo. FP: Falso positivo. FN: Falso negativo. VN: Verdadero negativo. VPP: valor predictivo positivo VPN: valor predictivo negativo.

Referencia	VP	FP	FN	VN	Punto de corte NGAL (ng/mL)	S	E	VPP	VPN
Mishra et col, 2005 (58)	28%	1%	1%	70%	>50	100	98	95	100
Wagener et col, 2006 (76)	14%	28%	6%	52%	>400	68,8	64,6	32	89
Dent et col, 2007 (77)	31%	4%	6%	59%	>150	84,4	93,6	88	91
Zappitelli et col, 2007 (72)	31%	18%	10%	41%	>10	75	69,6	63	80
Hirsch et col, 2007 (78)	9%	0%	3%	88%	>100	72,7	100	100	96
Wagener et col, 2008 (79)	10%	40%	6%	44%	>450	64,7	52	20	89
Bennett et col, 2008 (80)	40%	4%	11%	45%	>150	78,8	91,8	91	81
Ling et col, 2008 (81)	25%	20%	8%	47%	-	76,9	70,4	56	86
Koyner et col, 2008 (82)	17%	26%	8%	49%	>550	66,7	64,8	39	85
Nickolas et col, 2008 (45)	4%	3%	1%	92%	>80	87	96,9	56	99
Lima et col, 2008 (73)	10%	23%	2%	65%	-	83,3	73,9	29	97
Wheeler et col, 2008 (83)	13%	52%	2%	33%	>140	86,4	38,8	20	94
Xin et col, 2008 (84)	7%	24%	3%	66%	>250	66,7	73,3	20	96
Cruz et col, 2009 (74)	16%	15%	6%	63%	>150	73,4	80,6	51	92
Makris et col, 2009 (75)	15%	10%	2%	73%	>60	90	88	60	98
Makris et col, 2009 (85)	19%	23%	3%	55%	>190	85,7	70,8	46	94
Tuladhar et col, 2009 (86)	14%	26%	4%	56%	>420	77,8	68,3	35	93
Constantin et col, 2009 (87)	49%	1%	10%	40%	>155	82,7	97,2	98	80
Haase-Fielitz et col, 2009 (64)	18%	17%	5%	60%	>150	78,3	77,9	51	92

En el presente estudio hemos observado que un 37% de los pacientes presentaban un valor de NGAL superior a 150 ng/mL, y considerando que la incidencia de DRA fue del 28,6% ya encontramos cierta discordancia.

Al analizar la relación entre el NGAL y la función renal observamos una asociación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y la creatinina sérica como variables continuas, pero con poca fuerza de asociación. Esto puede ser debido a que la muestra fuese pequeña o a que existieran otros factores no valorados que influyeran en el valor de NGAL, como podría ser la existencia de un proceso inflamatorio intercurrente como una sepsis, tal y como veremos en otro punto de la discusión.

Por otro lado, el valor de NGAL dicotomizado se asocia también de manera estadísticamente significativa con la DRA. De todos los pacientes que presentaron DRA, el 69% tenían un NGAL elevado. Sin embargo, cabe destacar que los resultados obtenidos en la sensibilidad (S 69%) y especificidad (E 75,7%) nos indican que el NGAL no sería la mejor prueba diagnóstica, sino más bien una prueba que descarta patología. De todos los pacientes que tenían un NGAL elevado, el 47% no desarrollaron DRA. En estos casos, al utilizar el valor de NGAL como prueba diagnóstica, estaríamos diagnosticando de DRA a personas que no van a elevar la cifra de creatinina en ningún momento del seguimiento. En cambio, de todos los pacientes que tenían un NGAL bajo, sólo tenían DRA un 14%, con lo que se podría establecer que un NGAL bajo descartaría la DRA, ya que con un valor de NGAL bajo es poco probable desarrollar DRA.

Observando la sensibilidad y especificidad de cada estudio podemos ver gran variabilidad entre los diferentes estudios, así encontramos estudios con una sensibilidad del 64,7% y otros del 100%, o estudios con una especificidad de tan sólo el 38,8%. Nuestros resultados coinciden con los de varios estudios (ver tabla 18) y sorprende que en la literatura se haya considerado el valor de NGAL como un buen biomarcador renal y como un buen marcador de función renal. Resumiendo, 4 estudios (76), (79), (82), (84) obtienen valores de S similares al nuestro entre 64,7% y 68,8%; 5 estudios (81), (73), (84), (85), (64) obtienen valores de E similares al nuestro entre 70,4% y 78%; el valor de VPP es muy variable y puede oscilar desde un VPP del 20% al 100% según el estudio observado; y el VPN coincide globalmente en todos los estudios que tiene valores muy altos desde el 80% al 100%. El nuestro es similar con un valor del 86,2%. Los autores interpretan los resultados desde un punto de vista diferente al nuestro y consideran que son unos resultados óptimos para un buen biomarcador. Nosotros, en cambio, hemos considerado que valores de VPP como los obtenidos en el meta-análisis y en nuestro estudio (VPP del 53%) no son óptimos para considerarlo un buen biomarcador.

Según el contexto clínico en el que se desarrolla la DRA se obtiene una odds ratio diagnóstica (ORD) de 18,6 para el NGAL con una sensibilidad del 76,4% y una especificidad del 85,1% y una AUC-ROC de 0,815, tal y como se observa en la figura 26 donde vemos el *Hierarchical summary ROC* de NGAL para predecir la insuficiencia renal aguda en cualquier contexto.

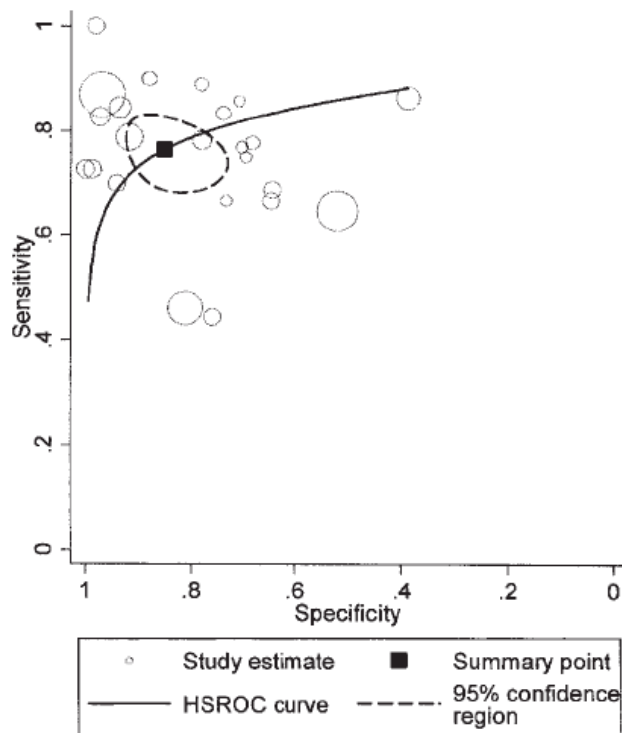


Figura 26: HSROC plot de NGAL para predecir DRA en cualquier contexto.

La HSROC está basada en la sensibilidad (IC 95%) combinada con la especificidad (IC 95%) ponderada según el peso por tamaño muestral de cada conjunto de datos, reflejado en el tamaño del círculo, que muestra el promedio estimado de sensibilidad y especificidad de los datos del estudio (cuadrado sólido) y una fiabilidad del 95% en la región que lo rodea.

El análisis en subgrupos muestra cierta variabilidad en la OR y en los valores de AUC-ROC, así, el mejor rendimiento predictivo de NGAL ocurría en la DRA post exposición a contraste (OR 0,92, AUC-ROC 0,894).

La especificidad del valor del NGAL para predecir DRA post exposición a contraste era $> 95\%$, mientras que para los pacientes críticos y los del postoperatorio de cirugía cardíaca era del 75%, con una sensibilidad del 70-75% en todos los contextos de DRA.

Según el meta-análisis, la OR y el AUC-ROC del NGAL en plasma fue similar a la de NGAL en orina para predecir la insuficiencia renal aguda, solo que con un valor de punto de corte ligeramente más alto para el NGAL en orina.

En el meta-análisis de M. Haase y sus col. (5) concluyen que según el contexto clínico en el que se desarrolla la DRA se obtiene una odds ratio diagnóstica de 18,6 para el NGAL con una S del 76,4%, una E del 85,1% y una AUC-ROC de 0,815 para predecir la insuficiencia renal aguda en cualquier contexto. Igualmente, en nuestro estudio analizamos el valor diagnóstico de NGAL como variable continua para la detección de DRA y se midió el AUC-ROC que fue de 0,775 (valores de IC 95% 0,638 - 0,913). Así, sólo para valores extremos el NGAL podría ser una buena prueba diagnóstica, pero para valores medios se obtienen muchos falsos positivos.

En nuestro estudio, el centro de la curva ROC está bastante alejado del extremo superior izquierdo del gráfico, lo cual nos lleva de nuevo al problema que hemos planteado anteriormente de la falta de consenso en el punto de corte de NGAL.

La incidencia de TDE en los estudios incluidos en el meta-análisis era de 4,3% y la mortalidad intrahospitalaria era del 5,4%. Se concluye que el NGAL podría ser una herramienta pronóstica para predecir el inicio de TDE (OR 12,9, AUC-ROC 0,782), y con algunas limitaciones se podría predecir la mortalidad (OR 8,8, AUC-ROC 0,706). En nuestro estudio sólo dos pacientes presentaron DRA con necesidad de TDE y sorprende observar que en ambos casos coincide el inicio de TDE con un aumento brusco de NGAL con valores superiores a 10.000 ng/mL. Uno de ellos alcanzó la cifra de 126.804 ng/mL. En ningún otro caso el NGAL tiene un valor tan elevado. No se ha hallado referencias bibliográficas al respecto.

Las principales limitaciones que encontraron al realizar el meta-análisis fue las diferentes definiciones de disfunción renal aguda, los diferentes contextos en los que aparecía la DRA, las diferencias en cuanto al momento en el que se había medido el NGAL en relación al insulto renal, y la no existencia de un punto de corte de NGAL descrito con anterioridad. A pesar de las limitaciones, los autores concluyen, a diferencia de nosotros, que NGAL es un buen biomarcador de la función renal en todos los contextos de DRA analizados, y que es necesario continuar investigando en la naturaleza o fuente de NGAL, así como su rol en la fisiopatología y características de la disfunción renal aguda.

Nos pareció muy interesante realizar un análisis del subgrupo de pacientes que tenían determinaciones iniciales de NGAL bajas y que se elevaron posteriormente a NGAL > 150 ng/mL durante el seguimiento, dando una idea del comportamiento del biomarcador en cuanto a la precocidad del NGAL respecto a la DRA. De los 17 pacientes con NGAL alto, ocho lo elevaron durante el estudio. Ninguno de los ocho pacientes elevó primero el NGAL y después la creatinina, como podemos ver en el apartado de resultados: Tres pacientes no incrementaron la creatinina en ningún momento; tres pacientes elevaron simultáneamente creatinina y NGAL el mismo día; un paciente elevó primero la creatinina y después el NGAL, y otro paciente elevó la creatinina sin relación temporal con el NGAL. Todo ello nos reafirma que una parte de los pacientes eleva el NGAL por otros motivos distintos a la DRA. En los estudios en los que NGAL se eleva antes que la creatinina, los autores han utilizado como definición de DRA un incremento en la creatinina sérica 1,5 a 2 veces del valor basal, obviando todos aquellos pacientes que incrementaron la creatinina sérica en 0,3 mg/dL. Así pues, si hubieran

considerado que estos cambios sutiles de creatinina denotan DRA, tal y como sugieren varios estudios, (27), (28), (29), (30) tal vez habrían hallado elevaciones de NGAL simultáneamente a los de creatinina, como encontramos en los pacientes de nuestro estudio.

En nuestro estudio observamos que las mujeres tienen menos frecuentemente NGAL elevado, sin poder dar una explicación a este hecho y sin hallar similitudes en la literatura donde no evidencian diferencias en el NGAL según el genero. (99).

Moore y Bellomo publicaron recientemente un artículo donde se preguntaban si los nuevos biomarcadores renales están listos para ser aplicados en la clínica (35). Refieren que NGAL es hoy en día el biomarcador de detección precoz de disfunción renal (tanto en plasma como en orina) más estudiado en los últimos años, sobretodo en cirugía cardiaca, pero también en pacientes de UCI y en pacientes que acuden a urgencias. Si se compara con los marcadores más utilizados, como la troponina, que tiene una AUC-ROC de 0,7, su rendimiento sería suficiente como para utilizarlo en la clínica y en el diagnostico precoz de DRA.

Los estudios clínicos de NGAL se han centrado principalmente en su rol dentro de la fisiopatología renal, pero se ha sugerido también que NGAL puede jugar un importante papel en la inflamación, dado que el gen NGAL es un gen regulado por la inmunidad innata con su máxima expresión en el tejido renal. La inflamación induce NGAL y es un gran componente en la iniciación y exacerbación de lesión renal aguda (88), (89). Además, la inflamación local del tejido renal es una fuente de desarrollo de lesión en órganos extra renales (90).

Martensson y col. sugieren que NGAL se eleva en la sangre en respuesta a la infección bacteriana, así como por otras causas de inflamación. Asimismo, han observado que NGAL se eleva en el plasma en pacientes críticos con SIRS, sepsis y shock séptico sin relación al desarrollo de DRA, aunque en estos casos no se eleva en orina (8).

Uno de los interrogantes que quedan por dilucidar es si NGAL es verdaderamente un biomarcador renal, o bien un marcador que se eleva en otras situaciones en las que se dañan las células epiteliales, tales como el SIRS, o la sepsis, difíciles de separar de la disfunción renal aguda en el paciente crítico.

6.4.2 *El NGAL como marcador pronóstico de la evolución de DRA*

De una parte, un valor de NGAL > 150 ng/mL se relaciona con una estancia más larga en UCI, lo que podría explicarse, o bien por su relación con la DRA, que a su vez se asocia con estancias más largas en UCI, o bien porque el NGAL pudiera ser un indicador de gravedad en el paciente crítico por sí mismo. De otra parte, hemos observado que NGAL no se asocia con un incremento de la estancia hospitalaria en planta, lo cual indica que una vez finalizado el episodio agudo, la estancia en planta depende de otros factores como la comorbilidad de los pacientes. Además, las determinaciones del valor de NGAL se realizaron sólo durante la estancia en UCI y desconocemos el comportamiento de NGAL en nuestros pacientes mientras continuó su estancia en el hospital.

No hemos podido demostrar que NGAL se relacione con la mortalidad, aunque este hecho también podría justificarse por el sesgo de inclusión que se comenta en las limitaciones del estudio, así como también por el tamaño muestral. De los

17 pacientes que presentaron un NGAL > 150 ng/mL, 10 fallecieron (58,8%). Otros autores tampoco pudieron demostrar la relación del NGAL con la mortalidad (5).

6.4.3 Relación entre NGAL >1000 mg/dL y sepsis

Desde los inicios del descubrimiento de NGAL, los estudios que se han realizado sobre el NGAL a nivel biomolecular, (56), (59), (60), (61), (100), (9) describen el NGAL como una proteína que se expresa y secreta cuando el epitelio renal es dañado, pero con el paso de los años el rol del NGAL no parece estar completamente claro, pues el NGAL es también un componente crítico de la inmunidad innata a la infección bacteriana, que también se expresa durante la inflamación sistémica y la sepsis, aumentando en el flujo sanguíneo y en la orina (9). Por otra parte, durante la inflamación sistémica y la sepsis, el NGAL en orina aumenta significativamente debido a la acumulación de neutrófilos dentro de la luz tubular. Por consiguiente, el NGAL en orina puede aumentar:

- Como resultado de una lesión tubular renal
- En el curso de una respuesta de fase aguda
- En presencia concomitante de sepsis y DRA

Asimismo, se han aislado tres isoformas de NGAL humano, un monómero de 25 KD, un homodímero de 45 KD unido a disulfuro, y un heterodímero de 135 KD, que consiste en un monómero covalentemente unido a la gelatinasa de neutrófilos, también llamado metaloproteinasa, a través de un puente intermolecular disulfuro. Los neutrófilos sintetizan el monómero y el homodímero,

mientras que las células epiteliales renales sintetizan el monómero y, en cierta medida, el heterodímero.

Teóricamente, un inmunoensayo “ideal”, capaz de distinguir diversas formas moleculares de NGAL urinario, debería permitir evaluar el origen del NGAL y, en última instancia, el proceso patológico que conduce a los cambios de concentración de NGAL urinario. Como consecuencia, podríamos distinguir entre el NGAL inducido por sepsis del NGAL inducido por DRA.

Desafortunadamente, este inmunoensayo “ideal” no existe. El cóctel de anticuerpos utilizados en los inmunoensayos actuales de NGAL no pueden distinguir entre las isoformas de la proteína, y por lo tanto existe la necesidad de desarrollar inmunoensayos con una combinación de anticuerpos policlonales y monoclonales que preferentemente reconozcan el NGAL monomérico procedente de los túbulos renales, lo que podría, por lo tanto, ser diferenciado del homodímero y, sobretodo, de la forma monomérica sintetizada por los neutrófilos, debido a la diferente estructura molecular y exposición al epítipo (9)

Dado que la reciente evidencia científica apunta que el NGAL también es un biomarcador global de inflamación, lesión tisular, severidad de enfermedad o fallo orgánico, se han llevado a cabo estudios con el objetivo de relacionar el NGAL con la sepsis, SIRS, DRA séptica (8), (94), (91), (92), (93), (95). A pesar de su importancia en el paciente crítico, conocemos muy poco sobre el papel del NGAL en la sepsis.

En el 2009, Shapiro y col. quisieron demostrar el rol de NGAL como biomarcador global de inflamación y realizaron un estudio multicéntrico observacional con 971

pacientes de urgencias en los que se sospechaba sepsis (91). Estos investigadores desarrollaron un panel de biomarcadores para el diagnóstico precoz de shock séptico y fallo multiorgánico. Analizaron nueve biomarcadores, y de éstos hallaron tres biomarcadores en plasma, incluyendo el NGAL, que predecían de manera óptima el shock séptico en las posteriores 72h.

En el año 2010, Märtenson y sus col. estudiaron las propiedades predictivas del NGAL tanto en plasma como en orina para la detección precoz de DRA en pacientes con shock séptico, concluyendo que se necesitan más estudios para clarificar si la sepsis afecta la especificidad del NGAL como marcador de DRA precoz. En el estudio incluyeron pacientes con SIRS, sepsis grave o shock séptico que cumplían criterios RIFLE o AKIN para DRA, y los compararon con pacientes con shock séptico sin DRA, y analizaron el NGAL en orina y en plasma. Concluyeron que el NGAL en plasma se eleva en los pacientes críticos con SIRS, sepsis grave o shock séptico sin una DRA aparente y la elevación del NGAL coincide con la activación de neutrófilos (granulocitos). En los pacientes sépticos, probablemente determinar el NGAL en orina, es mejor opción para valorar la DRA que el NGAL en plasma, dado que los niveles de NGAL en orina se mantienen dentro de los límites de la normalidad cuando los niveles de NGAL en plasma se elevan en sepsis y con ausencia de DRA.

Hay que señalar que en la bibliografía encontramos estudios que obtienen resultados contrapuestos. Así como Martensson y col. (8) concluyen que el NGAL en orina no se ve afectado por un proceso séptico, otros autores como Bagshaw y col. (94) concluyen que ambos NGAL, en orina y en plasma, son significativamente más altos en pacientes sépticos.

En el año 2011, Lentini y col. (92) decidieron investigar la posible relación entre los biomarcadores de daño orgánico (NGAL entre otros) y la endotoxina en pacientes sépticos de UCI, concluyendo que:

- El NGAL en sangre se eleva en presencia de DRA, independientemente de si éste se produce durante un proceso séptico o no.
- En la sepsis se eleva el NGAL en sangre, aunque se eleva más si el paciente presenta DRA durante la sepsis, pero también se eleva en ausencia de DRA, por lo que no sería un biomarcador exclusivamente de daño renal.

Recientemente en 2013, Otto y col. (93) realizaron un estudio en ratones para intentar aclarar el papel del NGAL en plasma, más como proteína inflamatoria que como marcador de daño renal. Para ello, estudiaron ratones a los que se indujo sepsis por inoculación de heces humanas. Los autores concluyen que el aumento precoz del NGAL en plasma durante la sepsis no es debido solamente a la inflamación y a su asociación con la tormenta de citoquinas sino al daño renal precoz. Como punto débil el estudio no detalla la definición de DRA utilizada, ni especifica los resultados para el subgrupo de ratones con sepsis sin DRA, por lo que es difícil interpretar con exactitud los resultados.

Asimismo, en 2013 otro grupo de investigadores, Wen-Hui Tsai y col. (95) realizaron un estudio para determinar los niveles plasmáticos de NGAL en la sepsis, junto con otros marcadores proinflamatorios. Describen el NGAL como una proteína bacteriostática endógena que se sintetiza en las células epiteliales tubulares renales, neutrófilos y macrófagos, además de ser un biomarcador precoz de DRA. Realizaron un estudio observacional prospectivo con 66

pacientes sépticos. Observaron que los valores de NGAL en plasma de los pacientes sépticos fueron significativamente más altos que los del grupo control, y concluyeron que las citoquinas proinflamatorias como el NGAL se elevan en el plasma de los pacientes sépticos en el momento de su ingreso en UCI, asociándose a fracaso multiorgánico, incluyendo el DRA; así un NGAL elevado en un paciente séptico podría ser indicador de un posterior DRA.

La revisión bibliográfica nos aclara que NGAL se expresa en muchos tejidos, incluidos el pulmón, el hígado y el tracto gastrointestinal. Igualmente, se ha observado que la expresión de NGAL aumenta durante los procesos inflamatorios agudos y/o procesos infecciosos. En la actualidad existen estudios sobre NGAL que lo señalan como marcador precoz de cáncer pancreático (96), otros que intentan aclarar el papel del NGAL en la leucemia mieloide crónica (97), y los que concluyen que el NGAL en plasma podría diferenciar entre infecciones agudas virales y bacterianas, así como reflejar exactamente la actividad y participación de los neutrófilos en una gran variedad de enfermedades (98). Estas observaciones sugieren que NGAL puede ser un biomarcador global de inflamación, lesión tisular, severidad de enfermedad o fallo orgánico y correlacionarse con la supervivencia en la sepsis (94).

Como hemos podido ver, la tendencia actual respecto al NGAL es no sólo investigar su rol en la DRA, sino intentar aclarar que papel juega en los procesos inflamatorios y en la sepsis, y qué papel tiene en los pacientes sépticos con DRA.

Por todo ello hemos querido analizar los datos de nuestros pacientes con sepsis y hemos observado una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con sepsis/SIRS y un NGAL > 1.000 ng/mL. Nuestros resultados concuerdan con

los referidos en la bibliografía en cuanto a la relación existente en los pacientes críticos entre sepsis y NGAL, pero se describen puntos de corte de NGAL muy diferentes. Lentini y sus col. (92) investigaron la relación entre el NGAL y los pacientes sépticos. En este estudio se usaron las mismas definiciones para sepsis y para DRA que en el nuestro, también congelaron las muestras a -80°C y utilizaron la misma técnica de inmunoanálisis que nosotros para determinar el valor de NGAL. Sus resultados son muy parecidos a los nuestros pero con puntos de corte para NGAL diferentes al nuestro. Determinaron un nivel de NGAL más alto en los pacientes sépticos respecto a los no sépticos, NGAL 459 ng/mL sépticos versus 120 ng/mL en no sépticos, y a su vez observaron una creatinina más alta en el grupo de los sépticos, lo que les llevó a concluir que quizás el NGAL se elevó por daño renal. Así, Lentini y sus col. llegaron a dos conclusiones: El NGAL se eleva en presencia de DRA, independientemente de si se produce durante un proceso séptico o no, y que el NGAL se eleva también en la sepsis, por lo que no sería un biomarcador exclusivamente de daño renal.

Harían falta más estudios que nos ayudaran a determinar nuevos puntos de corte de NGAL en su relación con la sepsis, y que nos permitieran aclarar si en el contexto de la sepsis el valor de NGAL aumenta por la inflamación sistémica, por la presencia de neutrófilos en los túbulos renales, o por un mayor daño renal.

6.5 Discusión de los objetivos secundarios del estudio

6.5.1 Características de los pacientes con DRA

Hemos observado que la disfunción renal aguda afecta al 28,26% de los pacientes críticos de la muestra analizada. Recordemos que en la literatura se describe una incidencia de DRA entre el 1 y el 25% de los pacientes críticos, dependiendo de la población estudiada y de los criterios usados para definir la DRA (19), (20), (21), (22). Si consideramos el estudio multicéntrico español FRAMI (24), podríamos sorprendernos de nuestras cifras dado que en este estudio se observó una incidencia de DRA del 5,7%. Sin embargo, al analizarlo más profundamente, observamos que la definición utilizada para la DRA era una creatinina igual o superior a 2 mg/dL o una diuresis inferior a 400 mL en 24 horas, que correspondería a un estadio AKIN 2 (o a un estadio RIFLE “injury”). Entonces, para poder comparar nuestros resultados con los del estudio FRAMI deberíamos utilizar una definición similar de DRA y en ese caso obtendríamos que la disfunción renal aguda considerada a partir del estadio AKIN 2 afectaría al 17,4% de los pacientes críticos de nuestra muestra. No obstante, habría que considerar que en nuestra serie no se incluyen pacientes coronarios, que tienen una incidencia de DRA alrededor de 1%, y que habrían contribuido, sin duda, a disminuir la incidencia del DRA.

La disfunción renal aguda tiene multitud de definiciones. En nuestro estudio, hemos utilizado las definiciones de la escala AKIN que surgió a partir de la modificación de la escala RIFLE y cuya principal modificación contempla incluir en

el estadio 1 a los pacientes que presentan un incremento de 0,3 mg/dL sobre la creatinina basal.

El hecho de considerar el estadio AKIN 1 como disfunción renal aguda viene dado por la evidencia reciente de la importancia de que pequeños cambios en la creatinina pueden influir en el pronóstico de los pacientes. Hay varios estudios que sugieren que incluso cambios en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL (estadio AKIN 1) se asocian con un aumento de la mortalidad de los pacientes de una forma más sensible que la categoría Risk de la escala de RIFLE (27), (28), (29), (30).

Para la determinación de la creatinina basal, la European Renal Best Practice del 2012 (31) recomienda el uso de la primera creatinina sérica documentada en el ingreso actual, en lugar de creatininas previas o de cálculos basados en el filtrado glomerular estimado. En nuestro estudio no se utilizaron fórmulas para estimar la creatinina basal. Consideramos más oportuno seguir estas recomendaciones y utilizamos en 16 pacientes los datos de creatinina sérica que se habían recogido en los 7 días previos a la fecha de corte, y en los 30 pacientes restantes la determinación de la creatinina basal se basó en datos obtenidos de un valor conocido en los meses previos al ingreso en UCI.

En cuanto al cálculo del clearance de creatinina, que como ya se ha comentado no se utilizó para los análisis, se registraron determinaciones de 49 NGAL > 150 mg/dL, y de ellas, solo 24 se correspondían con un clearance de creatinina < 60 ml/min, lo cual supone un 49% de discordancia; es decir que en el 50% de los casos NGAL no se relacionaba con el clearance de creatinina.

En nuestro estudio, de los 13 pacientes que desarrollaron disfunción renal, 11 pacientes iniciaron su disfunción renal en un estadio AKIN 1.

Hemos observado que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular tienen un riesgo 6 veces mayor de padecer DRA. Esta relación se podría explicar por la afectación de los vasos sanguíneos que en general se da en este tipo de pacientes y que podría comportar un riesgo más alto de DRA (4).

Asimismo, hemos observado también una relación entre el sobrepeso y una mayor probabilidad de presentar DRA ($p= 0,04$ y IC95% (1-1,08)), con una p significativa pero con un IC95% que incluye el 1 y por lo tanto no podríamos concluir que sea estadísticamente significativo. En la literatura, algunos autores como Bucaloiu o Vincent hallaron una relación similar. Bucaloiu y col. realizaron una actualización y revisión bibliográfica sobre la relación existente entre el sobrepeso y la DRA. La obesidad mórbida en el paciente crítico se asociaba con una mayor incidencia de DRA de forma significativa (101). Vincent y col. describen que la hipertensión, diabetes y otras complicaciones asociadas al sobrepeso pueden comprometer la función renal. El hiperfiltrado glomerular, la hiperlipidemia y las hormonas de los adipocitos pueden jugar un papel en el desarrollo de glomeruloesclerosis favoreciendo la DRA en los pacientes críticos obesos (102).

También constatamos, tal y como esperábamos, que los pacientes con una creatinina más alta en el momento del ingreso y en el día de corte, tenían más riesgo de desarrollar DRA. Puesto que en la definición de DRA está implícita la cifra de la creatinina sérica, parece razonable que exista una relación entre los pacientes que inicialmente ingresan en UCI con una creatinina más alta, o los

pacientes que el día del corte tienen una creatinina más alta, y aquellos pacientes que acaban incrementando su creatinina durante el seguimiento. Son los pacientes que en la escala RIFLE estarían en un estadio de riesgo (RIFLE-R) de contraer DRA, o bien que ya vienen con DRA en estadios muy iniciales, como contempla el estadio 1 de la escala AKIN.

Los pacientes afectos de disfunción renal aguda tienen mayor riesgo de morir (19), (21), (24) , y así lo hemos comprobado en nuestra muestra, donde los pacientes con DRA tienen un riesgo 5,7 veces superior de fallecer en la UCI y un riesgo 5 veces más alto de fallecer en la planta de hospitalización.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 28%. El 17% de los pacientes fallecieron en la UCI mientras que el 11% restante falleció en la planta de hospitalización. Al comparar nuestros resultados con los del estudio FRAMI realizado en España (24) observamos que nuestra mortalidad global es más alta que la que observaron en su estudio multicéntrico que fue del 14,2 %, pero tal y como mencionamos al analizar la disfunción renal aguda en el estudio FRAMI se incluyeron pacientes coronarios que tienen una mortalidad baja disminuyendo la mortalidad global del estudio. La mortalidad asociada a la DRA descrita en la literatura (21), (22), (24), (4) fue del 42,3% al 60,3% según el estudio analizado y en nuestro estudio fue del 54%.

6.5.2 *El NGAL según los grados AKIN*

Al analizar la relación entre el valor de NGAL dicotomizado ($>$ o $<$ 150 ng/mL) y los diferentes estadios AKIN vimos que existe una asociación estadísticamente significativa con la DRA y con la clasificación AKIN de la DRA, tal y como

esperábamos, de manera que un valor de NGAL > 150 ng/mL se relaciona con un estadio AKIN más elevado. En la literatura no hemos encontrado referencias explícitas sobre el NGAL y su relación con los diferentes grados AKIN.

6.5.3 Utilidad del NGAL en pacientes con creatinina < 0,5 mg/dL

Para explicarnos el hallazgo de un 17% de falsos positivos (FP), es decir, pacientes que tienen un NGAL alto y que en cambio no presentan DRA, cavilamos que al haber utilizado como definición de DRA un incremento en la creatinina podríamos haber excluido pacientes que tal vez tuvieran DRA y que no se habían considerado dentro del grupo de DRA por no poder elevar la creatinina. Nos referimos a los pacientes con disminución de la masa muscular o con polineuropatía de UCI en los que el FG puede disminuir sin una clara elevación de la creatinina sérica por atrofia muscular, pues tienen menos creatinina por tener menos masa muscular (10).

En nuestro estudio hallamos 9 pacientes con una creatinina igual o inferior a 0,5 mg/dL que presentaban un NGAL elevado y que podrían considerarse dentro de este grupo.

Al estudiar los pacientes que presentaban creatinina con valores igual o inferiores a 0,5 mg/dL observamos que los pacientes con un NGAL elevado tenían un valor en la escala de APACHE y SOFA más alto, tenían una estancia en UCI y en el hospital más larga y fallecían más que los pacientes con NGAL bajo.

Pensamos que hacen falta más estudios que determinen la naturaleza de NGAL y su valor como biomarcador renal, pues quizás tendría importancia en el diagnóstico de DRA en pacientes donde la creatinina no es un buen marcador del

filtrado glomerular, como por ejemplo pacientes con pérdida de masa muscular, polineuropatía de UCI o malnutridos.

Asimismo, realizamos un análisis de asociación entre NGAL y creatinina eliminando las determinaciones que tenían una creatinina inferior o igual a 0,5 mg/dL para así ver si estos pacientes podrían ser la razón de la existencia de tantos falsos positivos, pero no obtuvimos grandes cambios, el VPP fue similar (VPP 50%), lo cual indica que no mejora su rendimiento como prueba diagnóstica.

6.5.4 Utilidad del NGAL en el diagnóstico diferencial del DRA séptico versus otro origen

Hasta ahora hemos hablado principalmente del papel del NGAL en la DRA de origen isquémico, probablemente la DRA más estudiada y bien documentada, pero el paciente crítico tiene unas características especiales que le diferencian de otros pacientes. En el paciente crítico el 30-50% de todas las DRA son de origen séptico con una fisiopatología diferente a la isquémica. Además, según Bagshaw y sus col. (94), la DRA de origen séptico presagia un peor pronóstico vital pero una tasa más alta de recuperación renal, en comparación con la DRA de origen no séptico o isquémico. Considerando estas diferencias, la identificación precoz de la DRA séptica frente a la no séptica podría tener relevancia clínica e importancia pronóstica. Además, la aplicación de pruebas tradicionales de bioquímica urinaria o basados en microscopia para la detección de la DRA podrían no ser válidos o inducir a error en la DRA séptica, por lo que sería interesante disponer de patrones únicos de biomarcadores en plasma y orina para diagnosticar la DRA séptica.

La importancia reside en que si la evidencia acumulada resulta cierta (7), (6), (39), los paradigmas actuales utilizados para explicar la DRA en la sepsis cambiarían de isquemia y vasoconstricción, a hiperemia y vasodilatación, y pasarían de NTA a apoptosis tubular aguda o simplemente disfunción celular tubular o exfoliación. Y si eso sucediera, nuestras aproximaciones terapéuticas deberían ser revisadas, así como el papel de los biomarcadores.

Entonces, si el 50% de las DRA en el paciente crítico son de origen séptico y tienen una fisiopatología diferente a las DRA isquémicas, ¿cómo se comporta el NGAL en estos casos? ¿Sería el NGAL un biomarcador útil para diagnosticar la DRA séptica? ¿Se comporta el NGAL de una manera diferente en la DRA séptica que en la DRA isquémica? Si el NGAL se eleva en la DRA séptica por mecanismos diferentes a la DRA isquémica, ¿es ésta elevación consecuencia de la DRA o es por la propia inflamación sistémica o en respuesta de la infección bacteriana?

Todas estas preguntas van tomando relevancia en los últimos años y varios autores intentan darles respuesta.

En el 2010, Bagshaw y col. (94) pensaron en la hipótesis que el NGAL plasmático y en orina sería diferente en los pacientes con DRA séptica de los no sépticos, y acorde con su hipótesis realizaron un estudio observacional prospectivo con una cohorte de pacientes críticos con DRA. Sus objetivos eran: investigar las diferencias temporales entre los pacientes con DRA séptica y no séptica en cuanto a NGAL plasmático y urinario, investigar las diferencias entre los valores pico de NGAL plasmático y urinario en los pacientes con DRA séptica y no séptica, evaluar si el NGAL podía discriminar entre la DRA séptica y la no séptica

y, finalmente, investigar si existen diferencias significativas en el NGAL que se asocien a mal pronóstico de la DRA o a inicio de TDE.

El estudio concluía que la DRA séptica se asociaba a valores iniciales más elevados de NGAL en plasma y orina, los pacientes con DRA y sepsis tenían valores pico de NGAL más altos y que el valor pico de NGAL permitía discriminar entre el diagnóstico de DRA séptica y no séptica. En conjunto, no había diferencias significativas entre el pronóstico de ambos DRA o el inicio de TRR. Sin embargo, un valor pico más alto de NGAL sí se asociaba a peor pronóstico y/o inicio de TRR. Estos resultados podrían tener relación con el hecho de que los pacientes con DRA y sepsis tienen de por sí peor pronóstico y mayor probabilidad de TRR y son estos mismos pacientes los que presentan un valor pico de NGAL más alto. Los autores explican el resultado de sus observaciones con el NGAL argumentando que en la sepsis se induce un mayor daño renal en comparación con otros factores. No obstante, tal y como ellos mismos apuntan, una explicación alternativa puede ser que NGAL tiene mayor expresión en los estados inflamatorios como la sepsis o en algunas neoplasias.

En el estudio de Bagshaw y sus col. (94) se analizó un grupo de pacientes sépticos con DRA y se comparó con otro grupo de pacientes no sépticos con DRA. Aunque la muestra es diferente a la nuestra, sorprende los resultados que presentan, ya que los pacientes con DRA séptica tienen valores de NGAL de 204 ng/mL, siendo los nuestros superiores a 1.000 ng/mL, y los pacientes con DRA no séptica tienen valores de 39 ng/mL, muy por debajo del punto de corte de 150 ng/mL escogido en nuestro estudio. Problema expuesto anteriormente en relación a la disparidad en los puntos de corte de los distintos estudios publicados. En

nuestro estudio la mayor parte de los pacientes con NGAL > 1.000 ng/mL presentaron DRA de origen séptico, y aunque los resultados no son estadísticamente significativos, probablemente la razón sea que la muestra era muy pequeña. Bagshaw y col. argumentan que en la sepsis se induce un mayor daño renal en comparación con otros factores, y que NGAL tiene una mayor expresión en los estados inflamatorios como la sepsis. Ambas teorías nos parecen plausibles a la luz de nuestros resultados.

Los resultados del presente trabajo plantean unas cuantas dudas sin dilucidar respecto del NGAL, por lo que se podría considerar plantear nuevos estudios con el objetivo de estudiar mejor la naturaleza de este biomarcador y su importancia en el paciente crítico.

El biomarcador renal NGAL surgió como la nueva “troponina” dentro de la detección precoz de la DRA, aunque nuestros resultados no son concluyentes al respecto. En la actualidad dos nuevos biomarcadores (IGFBP7 y TIMP-2) parecen ser superiores a todos los biomarcadores descritos de DRA en un estudio observacional multicéntrico de pacientes críticos en riesgo de DRA (55).

Para finalizar, concluiremos que la disfunción renal aguda es una entidad de gran importancia y una complicación grave en los pacientes ingresados en UCI, asociada a una elevada mortalidad.

Pensamos que la disfunción renal aguda continúa siendo infravalorada por parte de los profesionales de la salud, y que una detección precoz de la lesión renal puede conducir a una intervención temprana para optimizar la función renal y procurar evitar un mayor daño.

Nuestra impresión es que con las herramientas actuales de diagnóstico (creatinina sérica y escalas de clasificación AKIN y RIFLE) se puede diagnosticar de DRA a los pacientes en fases precoces. Tomar en consideración el estadio 1 de la AKIN o “R” de RIFLE con el fin de detectar precozmente la lesión renal permitiría una mejor optimización hemodinámica y de la volemia, y ayudaría a evitar los fármacos nefrotóxicos y el uso de contrastes nefrotóxicos, con el fin de minimizar la gravedad de la lesión renal y facilitar la recuperación de la misma.

Recordemos que la creatinina sérica es un marcador accesible y económico de la función renal y que su uso rutinario, junto con la aplicación de la escala AKIN, nos permite clasificar al paciente en un estadio precoz de lesión renal.

Las líneas de estudio futuras deberían encaminarse a profundizar en el estudio de las diversas tres isoformas moleculares de NGAL urinario. Los neutrófilos sintetizan dos de ellas, mientras que las células epiteliales renales sintetizan básicamente una de ellas, hecho que nos podría ayudar a distinguir el origen del NGAL (renal versus séptico). El futuro pasa por diseñar un inmunoensayo “ideal” capaz de distinguir las diversas formas moleculares de NGAL urinario y así distinguir entre el NGAL inducido por sepsis del NGAL inducido por DRA.

6.6 Discusión de la validez del método

Los estudios de cohorte prospectivos empiezan con la selección de un grupo de individuos, que son examinados y clasificados de acuerdo con ciertas características que podrían estar relacionadas con el resultado, y son seguidos para determinar qué sujetos desarrollan la enfermedad, efectos secundarios u otros resultados de interés. Se compara de este modo la incidencia de la enfermedad u otros resultados entre grupos que tienen o no unos factores de riesgo particulares.

Ventajas:

- Los sujetos pueden ser ajustados en base a posibles variables de confusión
- Permite estimar riesgos relativos
- Se pueden hacer reflexiones acerca de la etiología de ciertos eventos

Desventajas:

- Los resultados pueden estar relacionados con factores no identificados
- Puede ser necesario un seguimiento de muchos meses o años para un número suficiente de pacientes hasta que se manifiesten los eventos de interés
- La mayoría de las asociaciones son meras hipótesis a no ser que la asociación sea muy fuerte

Creemos que un punto fuerte del estudio es la homogeneidad en el procedimiento. El seguimiento de los pacientes fue estricto sin pérdida de datos ni

de pacientes durante el estudio. No concurrieron criterios diferentes ni existe variabilidad inter-observador al haber sido revisado por un sólo investigador.

En definitiva, las observaciones previamente expuestas defenderían la validez del método empleado y los resultados obtenidos para el caso concreto objeto de nuestro estudio. Los resultados obtenidos sobre el análisis de la disfunción renal aguda en el paciente crítico se sitúan entre los publicados en la bibliografía y, en cambio, los resultados sobre el NGAL como biomarcador de función renal difieren, en parte, de los publicados en la bibliografía. Creemos que esta aportación puede considerarse para plantear nuevos estudios que aclaren un poco más la naturaleza de este biomarcador y su interés e importancia en el paciente crítico.

Se incluyeron pacientes que estaban ingresados en la UCI polivalente en los días seleccionados para el día de corte. Los días seleccionados para el corte venían determinados por la participación en otro estudio multicéntrico en el que se estaba colaborando y este hecho ha llevado a que el estudio adolezca de algunas limitaciones:

1. Estudio no aleatorizado: Un estudio aleatorizado es el mejor método para evaluar una hipótesis sobre si una prueba diagnóstica es el mejor método para detectar una enfermedad. Permite que los grupos sean balanceados para variables conocidas y desconocidas que puedan afectar al resultado del proceso. En nuestro caso se realizó un estudio de cohorte dado que participábamos en un estudio multicéntrico español (el estudio COFRADE: Grupo de estudio del Corte de prevalencia del fracaso renal agudo y técnicas

de depuración en pacientes de Medicina Intensiva) y compartíamos parte de las variables.

2. Sesgo de supervivencia : Los casos observados pueden tener una mayor supervivencia y un menor grado de gravedad en las escalas de APACHE y SOFA, puesto que los fallecidos pueden no entrar en el estudio, y este sesgo alteraría los resultados referentes a la gravedad de los grupos estudiados. Este sesgo se puede producir por el hecho de incluir a los pacientes en el estudio en un día de corte determinado y no incluirlos al ingreso del paciente en la UCI. Puede suceder que los pacientes que al ingreso estaban más graves hayan fallecido el día de corte. Este sesgo afecta principalmente a las variables APACHE y SOFA que son variables que miden la gravedad del paciente a las 24 horas del ingreso en la UCI, y seguramente debido a este mismo sesgo, en nuestro estudio no existe relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el valor en las escalas de gravedad de APACHE y SOFA. Del mismo modo, no existe relación estadísticamente significativa entre el valor de APACHE y SOFA con el desarrollo de disfunción renal aguda o con el valor de NGAL.
3. Otras limitaciones de las que puede adolecer nuestro estudio es la gran diferencia entre los diferentes seguimientos de nuestros sujetos. Puesto que nuestro servicio es una UCI polivalente que incluye pacientes médicos, quirúrgicos, traumáticos y de cirugía cardíaca, la estancia media de los pacientes es muy variable. Esta es una cuestión con la que lidian otros estudios cuyo objetivo es analizar la precocidad de NGAL en diagnosticar la disfunción renal aguda. Por este motivo, algunos estudios como el de Nickolas y col. (45) optan por hacer una sola determinación de NGAL y analizan su

relación con la disfunción renal aguda ya conocida. No obstante, nos ha parecido interesante incluir una muestra de pacientes ya ingresados en la UCI que nos permitiera obtener información de pacientes críticos sin disfunción renal aguda, otros con disfunción renal aguda establecido y otros que la desarrollasen durante el seguimiento, y así poder analizar su relación con el biomarcador NGAL.

7 .CONCLUSIONES

7.1 CONCLUSIONES

1. La incidencia de disfunción renal aguda (AKIN \geq 1) fue del 28,26%.
2. Los factores de riesgo cardiovascular y el sobrepeso se asociaron con un incremento del riesgo de presentar DRA.
3. No se ha podido determinar la utilidad de NGAL en el diagnóstico de DRA en aquellos pacientes con cifra de creatinina sérica inferior o igual a 0,5 mg/dL.
4. Un NGAL más alto se asocia con un grado de AKIN más avanzado. Sin embargo, no se ha podido determinar un punto de corte de NGAL a partir del cual se asocie con cada estadio AKIN.
5. Un valor de NGAL > 150 ng/mL no parece ser una buena prueba diagnóstica para detectar DRA al presentar un alto porcentaje de falsos positivos.
6. No obstante, un valor de NGAL > 150 ng/mL parece ser un buen marcador pronóstico ya que se asocia a estancias más largas y mortalidad elevada del 58,8%.
7. Un NGAL > 1.000 ng/mL se asocia de manera estadísticamente significativa con la presencia de sepsis/SIRS.

Finalmente, la conclusión a la hipótesis principal del estudio es que el NGAL no es un biomarcador lo suficientemente bueno en el diagnóstico de DRA en el paciente crítico como para desbancar a la creatinina y, además, puede verse afectado por la presencia de sepsis.

Líneas futuras de investigación deberían encaminarse a diseñar un inmunoensayo “ideal”, capaz de distinguir las diversas formas moleculares de NGAL urinario, y así, podríamos distinguir entre el NGAL inducido por sepsis del NGAL inducido por DRA.

8 . BIBLIOGRAFÍA

1. ADQI - Acute Dialysis Quality Initiative [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.adqi.net/>
2. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* febrero de 1983;74(2):243-8.
3. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 15 de mayo de 1996;275(19):1489-94.
4. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* septiembre de 1996;50(3):811-8.
5. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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.* diciembre de 2009;54(6):1012-24.
6. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med.* abril de 2008;36(4 Suppl):S198-203.
7. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. [Physiopathology of acute renal failure during sepsis]. *Med Intensiva.* octubre de 2011;35(7):424-32.

8. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling C-R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* agosto de 2010;36(8):1333-40.
9. Noto A, Cibecchini F, Fanos V, Mussap M. NGAL and metabolomics: the single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury. *Biomed Res Int.* 2013;2013:612032.
10. Rodríguez López M, Roglan Piqueras A. [Early diagnosis of acute renal failure]. *Med Intensiva.* julio de 2010;34(5):291-3.
11. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* noviembre de 2007;33(11):1900-6.
12. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 8 de junio de 2006;354(23):2473-83.
13. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med.* 19 de mayo de 1977;296(20):1134-8.
14. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* noviembre de 2002;62(5):1539-49.

15. Bennett WM, Porter GA. Endogenous creatinine clearance as a clinical measure of glomerular filtration rate. *Br Med J.* 9 de octubre de 1971;4(5779):84-6.
16. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care.* diciembre de 2010;16(6):562-7.
17. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* diciembre de 2002;8(6):509-14.
18. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* agosto de 2003;14(8):2178-87.
19. Vincent JL, Bota DP, De Backer D. Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs.* diciembre de 2004;27(12):1013-8.
20. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* diciembre de 2006;12(6):538-43.
21. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.* octubre de 2001;29(10):1910-5.
22. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 17 de agosto de 2005;294(7):813-8.
23. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other

- settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* mayo de 1998;66:S16-24.
24. Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Grupo de trabajo «Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI». [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. *Med Intensiva.* septiembre de 2006;30(6):260-7.
 25. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med.* agosto de 2007;22(4):187-93.
 26. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(4):c182-7.
 27. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
 28. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* noviembre de 2005;16(11):3365-70.
 29. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* junio de 2004;15(6):1597-605.

30. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* abril de 2008;36(4):1129-37.
31. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* diciembre de 2012;27(12):4263-72.
32. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* marzo de 2010;77(6):536-42.
33. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* junio de 1985;27(6):928-37.
34. Pépin M-N, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis.* octubre de 2007;50(4):566-73.
35. Moore E, Bellomo R. Novel biomarkers of acute kidney injury: ready for clinical application? *Curr Opin Crit Care.* diciembre de 2010;16(6):523-5.

36. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. julio de 2008;3(4):962-7.
37. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. junio de 1992;101(6):1644-55.
38. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. diciembre de 2003;9(6):496-502.
39. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med*. enero de 2014;42(1):e58-67.
40. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. marzo de 2010;36(3):471-8.
41. Silbergeld EK, Davis DL. Role of biomarkers in identifying and understanding environmentally induced disease. *Clin Chem*. julio de 1994;40(7 Pt 2):1363-7.
42. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care*. diciembre de 2010;16(6):526-32.

43. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* octubre de 2003;14(10):2534-43.
44. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 11 de mayo de 2010;55(19):2024-33.
45. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 3 de junio de 2008;148(11):810-9.
46. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta.* 18 de octubre de 2000;1482(1-2):298-307.
47. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2 de abril de 2005;365(9466):1231-8.
48. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* septiembre de 2006;105(3):485-91.

49. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. mayo de 2008;3(3):665-73.
50. Lentini P, de Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C. Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:856401.
51. Tsai W-H, Shih C-H, Yu Y-B, Hsu H-C. Plasma levels in sepsis patients of annexin A1, lipoxin A4, macrophage inflammatory protein-3a, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Chin Med Assoc*. septiembre de 2013;76(9):486-90.
52. Villa P, Jiménez M, Soriano M-C, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. abril de 2005;9(2):R139-43.
53. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:361078.
54. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. agosto de 2002;40(2):221-6.
55. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis

- complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* octubre de 2010;38(10):2037-42.
56. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M, Sugaya T, Kodama T, Fujitani S, et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* abril de 2011;15(2):220-5.
57. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* febrero de 2012;93(2):577-83.
58. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* diciembre de 2010;16(6):556-61.
59. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 13 de febrero de 1998;273(7):4135-42.
60. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* marzo de 2007;18(3):904-12.
61. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R25.

62. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J.* 15 de agosto de 1996;318 (Pt 1):1-14.
63. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* mayo de 2003;63(5):1714-24.
64. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 15 de mayo de 1993;268(14):10425-32.
65. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1 de octubre de 1997;45(1):17-23.
66. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* noviembre de 2002;10(5):1033-43.
67. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* diciembre de 2004;15(12):3073-82.
68. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* marzo de 2005;115(3):610-21.

69. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med.* febrero de 2009;37(2):553-60.
70. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* febrero de 2007;18(2):407-13.
71. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem.* 22 de septiembre de 1995;270(38):22565-70.
72. Barasch J, Mori K. Cell biology: iron thievery. *Nature.* 16 de diciembre de 2004;432(7019):811-3.
73. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* mayo de 2007;71(10):967-70.
74. Ronco C. N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care.* 2007;11(6):173.
75. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med.* abril de 2010;4(2):265-80.
76. Yang HN, Boo CS, Kim M-G, Jo S-K, Cho WY, Kim H-K. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury. *Am J Nephrol.* 2010;31(6):501-9.

77. Zappitelli M, Washburn KK, Arian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(4):R84.
78. Lima ED, Miranda R, Machado M. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the early diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol*. 2008(19):569A.
79. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. marzo de 2010;36(3):444-51.
80. Makris K, Demponeras C, Zoubouloglou F et al. The role of urinary NGAL to urinary creatinine ratio in the early detection of contrast agent induced acute kidney injury after coronary artery angiography. *American Association for Clinical Chemistry*. 2009(July):19-23.
81. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. septiembre de 2008;52(3):425-33.
82. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(1):79-82.

83. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
84. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. diciembre de 2007;22(12):2089-95.
85. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(3):c176-81.
86. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. octubre de 2008;74(8):1059-69.
87. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. abril de 2008;36(4):1297-303.
88. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail*. 2008;30(9):904-13.

89. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* marzo de 2009;53(3):261-6.
90. Constantin J-M, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care.* marzo de 2010;25(1):176.e1-6.
91. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1505-17.
92. Lu CY, Hartono J, Senitko M, Chen J. The inflammatory response to ischemic acute kidney injury: a result of the «right stuff» in the «wrong place»? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* marzo de 2007;16(2):83-9.
93. Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol.* abril de 2007;123(1):7-13.
94. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* marzo de 2008;19(3):547-58.

95. Devireddy LR, Hart DO, Goetz DH, Green MR. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell*. 11 de junio de 2010;141(6):1006-17.
96. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. marzo de 2010;36(3):452-61.
97. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. enero de 2009;37(1):96-104.
98. Otto GP, Busch M, Sossdorf M, Claus RA. Impact of sepsis-associated cytokine storm on plasma NGAL during acute kidney injury in a model of polymicrobial sepsis. *Crit Care*. 2013;17(2):419.
99. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 6 de mayo de 2008;98(9):1540-7.
100. Villalva C, Sorel N, Bonnet M-L, Guilhot J, Mayeur-Rousse C, Guilhot F, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. mayo de 2008;49(5):984-8.

101. Bucaloiu ID, Perkins RM, DiFilippo W, Yahya T, Norfolk E. Acute kidney injury in the critically ill, morbidly obese patient: diagnostic and therapeutic challenges in a unique patient population. *Crit Care Clin.* octubre de 2010;26(4):607-24.
102. Vincent F, El-Khoury N, Rondeau E. Renal function in critically ill, morbidly obese patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2004;169(12):1332; author reply 1333.
103. Marti-Macia C, Tomasa TM, Sancho A, Galán A, Fernández-Llamazares J, Macias V, et al. [Analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the critical patient]. *Med Intensiva.* abril de 2014;38(3):146-53.

9 .ANEXOS

9.1 Anexo 1: Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

PUNTUACIÓN APACHE II (A+B+C)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

PUNTUACIÓN A → APS total (Acute Physiology Score) : suma de las 12 variables									
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Frecuencia cardíaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
TA media	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Tª rectal (axial +0.5°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Frecuencia respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Escala de Glasgow : puntuar 15- Glasgow actual									
Oxigenación...elegir a) Si FIO2≥0.5 anotar PA-aO2 b) Si FIO2<0.5 anotar PaO2	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH arterial (mejor)	≥7.7	7.6-7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO3 sérico	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Hematocrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos/mm ³ (miles)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Creatinina (ptos x2 si agudo)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Na sérico	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K sérico	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5

PUNTUACIÓN B → Edad: ≤ 44 (0), 45-54 (2), 55-54 (3), 65-74 (5), >75 (6)

PUNTUACIÓN C → ENFERMEDAD CRÓNICA	
Postcirugía urgente o no quirúrgicos: 5 puntos	
Postcirugía electiva: 2 puntos	
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA IV
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • EPOC, enfermedad restrictiva o vascular que limite actividad funcional • Hipoxia crónica y/o hipercapnia; dependencia respiratoria • Policitemia o hipertensión pulmonar severa (>40mmHg)
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis (por biopsia) • Encefalopatía previa • Hipertensión portal documentada • Historia de hemorragia digestiva debida a hipertensión portal
Inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacológico: quimioterapia, radioterapia, esteroides... • SIDA, linfoma, leucemias...

9.2 Anexo 2: Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Fallo orgánico/Puntos	Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	Coagulación Plaquetas/mm ³	Hepático Bilirrubina mg/dL	Hemodinámico TAM o aminas	SNG GSC	Renal (creatinina o diuresis)
0	≤400	≥150.000	<1,2	TAM ≥ 70	15	<1,2
1	<400	<150.000	1,2-1,9	TAM < 70	13-14	1,2-1,9
2	<300	<100.000	2-5,9	Dopamina < 5 o Dobutamina	12-10	2-3,4
3	<200	<50.000	6-11,9	Dopamina > 5 o Adrenalina o Noradrenalina ≤ 0.1	6-9	3,5-4,9 ó <500ml/día
4	<100	<20.000	>12	Dopamina >15 o Adrenalina o Noradrenalina > 0.1	<6	>5 ó <200 ml/día

**10.PUBLICACIONES
RELACIONADAS CON LA
TESIS DOCTORAL**

Publicaciones en revistas científicas

De esta tesis doctoral se ha publicado el artículo “Análisis de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en el paciente crítico” en la revista Medicina Intensiva en Abril 2014 (103).

Según la web <https://www.researchgate.net> el artículo ha sido visualizado, hasta la fecha, más de 200 veces.