



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía general y Digestiva
Facultad de Medicina

CORTE DE PREVALENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO Y ANÁLISIS DE LA LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE NEUTRÓFILOS EN EL PACIENTE CRÍTICO

Memoria presentada por CLARA MARTI MACIA, médico residente de Medicina Intensiva, para optar al grado de Suficiencia Investigadora.

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

Co-Director: Dra Teresa M^a Tomasa Irriguible
Facultativo Especialista
Servicio de Medicina Intensiva HUGTiP

Con la colaboración de la Dra. Amparo Galán Ortega y la Dra. Anna Sancho Ferro del Servicio de Bioquímica HUGTiP

Badalona, Septiembre 2011

A Víctor, Tere y a mis padres

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.

Quiero expresar 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 2 años. Por su inmensa paciencia y minuciosidad.

Al Dr. Jaume Fernández-Llamazares, mi director, por atender mis dudas y darme consejo en la realización del trabajo.

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 intrínquilis de la estadística, y hacer entendible lo inentendible.

A Víctor que estuvo presente en cada momento, siendo el mástil que soporta la tormenta.

1. PRESENTACIÓN

Presentación

1.1 INDICE

1. PRESENTACIÓN.....	IV
1.1 INDICE	V
1.2 LISTA DE FIGURAS:.....	VIII
1.3 LISTA DE TABLAS.....	IX
1.4 RESUMEN.....	XI
1.5 RELACIÓN DE ABREVIATURAS	XIII
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL.....	2
2.1.1 RIÑÓN, ESTRUCTURA Y VASCULARIZACIÓN	3
2.1.2 UNIDAD FUNCIONAL: LA NEFRONA	5
2.1.3 GLOMÉRULO O CORPÚSCULO RENAL.....	6
2.1.4 APARATO YUXTAGLOMERULAR.....	7
2.1.5 TÚBULO RENAL	8
2.1.6 FUNCIÓN TUBULAR.....	9
2.1.7 FILTRACIÓN GLOMERULAR	11
2.1.8 MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL.....	12
2.2 FRACASO RENAL AGUDO	15
2.3 BIOMARCADORES RENALES.....	22
2.4 BIOLOGÍA, ROL Y DESENCADENANTES FISIOPATOLÓGICOS DEL NGAL.....	26
3. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	32
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	42

4.1 HIPÓTESIS	43
4.2 OBJETIVOS	43
4.2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES	43
4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	43
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	44
5.1 DISEÑO.....	45
5.1.1 TIPO DEL ESTUDIO.....	45
5.1.2 PERIODO DE ESTUDIO	46
5.2 PACIENTES	46
5.2.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	46
5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	47
5.3.1 DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE.....	47
5.3.2 VARIABLES INDEPENDIENTES	47
5.3.3 VARIABLES DEPENDIENTES	49
5.4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
6. RESULTADOS.....	51
6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	52
6.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES	52
6.1.2 VARIABLES DEPENDIENTES:.....	55
6.2 ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA:.....	65
6.2.1 MORTALIDAD Y LAS DIFERENTES VARIABLES	65
6.2.2 FRACASO RENAL AGUDO Y LAS DIFERENTES VARIABLES	68
6.2.3 NGAL>150 ng/mL Y LAS DIFERENTES VARIABLES	70
7. DISCUSIÓN	80

7.1 Discusión de la validez del método	81
7.1 Discusión del análisis de los pacientes críticos afectos de fracaso renal agudo	83
7.2 Discusión del análisis de la mortalidad.....	87
7.3 Discusión de la utilidad de la determinación de NGAL para la precocidad en el diagnóstico y en la evolución de los pacientes críticos con fracaso renal agudo	88
8.1 CONCLUSIONES.....	94
8.1.1 OBJETIVOS PRINCIPALES	94
8.1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	94
9.BIBLIOGRAFIA	96
7. APENDICE.....	103
Anexo 1: Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)	104
Anexo 2: Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).....	105

1.2 LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Anatomía aparato urinario	2
Figura 2: Anatomía del riñón	4
Figura 3: Vascularización renal	5
Figura 4: La nefrona	6
Figura 5: Corpúsculo renal (glomérulo)	7
Figura 6: Aparato yuxtaglomerular	8
Figura 7: Túbulo renal	9
Figura 8: Función tubular	11
Figura 9: Clasificación RIFLE para la lesión renal aguda.	20
Figura 10: Mortalidad asociada a cambios en la creatinina según Chertow et al (18)	21
Figura 11: En esta figura se observa la localización renal de los diferentes biomarcadores renales.	24
Figura 12: Síntesis proteica.	27
Figura 13: Representación de la estructura de NGAL	28
Figura 14: Representación de la lesión renal y su detección mediante NGAL o creatinina/FG.	30
Figura 15: HSROC plot de NGAL para predecir FRA en cualquier contexto.	38
Figura 16: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según el número de sujetos.	62
Figura 17: Porcentajes de pacientes según el NGAL y el FRA	63
Figura 18: Proporción de pacientes que desarrollan FRA	64
Figura 19: Distribución de pacientes al alta	65

Figura 20: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según las diferentes determinaciones.....	71
Figura 21: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica y NGAL.....	79
Figura 22: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica > 0,5mg/dL y NGAL	79

1.3 LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación AKIN para la lesión renal aguda.	20
Tabla 2. Características de los estudios del Meta-análisis.....	35
Tabla 3: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) de NGAL para predecir FRA en cada estudio analizado.	37
Tabla 4: Clasificación según el motivo de ingreso	52
Tabla 5: Descriptiva de las variables edad, peso y talla	54
Tabla 6: Descripción de las variables “APACHE “ y “SOFA”	55
Tabla 7: Descripción de variables cualitativas en relación al valor de NGAL.....	61
Tabla 8: Descripción de variables cuantitativas en relación al NGAL	62
Tabla 9: Porcentaje de pacientes que desarrollan FRA en cada estadio AKIN	64
Tabla 10: Análisis estadístico de la asociación entre la mortalidad y las variables cuantitativas.....	67
Tabla 11: Análisis estadístico de la asociación entre el FRA y las variables cuantitativas.....	69
Tabla 12: Tabla de contingencia NGAL y AKIN	71
Tabla 13: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y FRA.....	72
Tabla 14: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y FRA eliminando las variables con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL	74

Tabla 15: Análisis estadístico de la asociación entre NGAL y las variables cuantitativas.....	77
--	----

1.4 RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El fracaso renal agudo (FRA) constituye una complicación relativamente frecuente en los pacientes críticos, suele ser asintomático en sus fases iniciales y se diagnostica al realizar pruebas bioquímicas que revelan un incremento reciente de la creatinina sérica. El FRA es un factor de riesgo independiente para la mortalidad y se asocia con una prolongación significativa en la estancia hospitalaria y los costes asociados. El tipo más frecuente de FRA en el paciente crítico es de causa parenquimatosa y prerenal, y probablemente un diagnóstico precoz en el FRA permitiría optimizar el tratamiento y ayudaría a minimizar la gravedad de la lesión renal y facilitaría la recuperación de la misma. Con este fin se ha postulado la hipótesis de que el biomarcador renal lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) podría ser utilizado como una prueba de detección precoz de la lesión renal, antes de que se produzca alteración en la función renal, siendo un buen marcador de lesión renal aguda. Los estudios realizados hasta el momento apoyan la hipótesis que NGAL es un buen marcador de la función renal en todos los contextos de FRA y que es necesario continuar investigando en su influencia sobre la comorbilidad, la naturaleza de NGAL, y su rol en la fisiopatología y características del FRA.

OBJETIVOS: Ampliar el conocimiento del FRA en los pacientes críticos y analizar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es una buena prueba diagnóstica para detectar FRA de forma precoz..

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizaron dos cortes de prevalencia incluyendo en el estudio todos los pacientes ingresados ese día en la UCI polivalente de nuestro centro y 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 su posterior determinación del 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 del grupo de trabajo “Acute Kidney Injury Network” (AKIN) de fracaso renal agudo.

RESULTADOS: El 28,26% de los pacientes presentaron FRA. 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 observó asociación entre la creatinina basal, la creatinina en el momento de ingreso en UCI y la creatinina en el día de corte con el desarrollo de FRA. La mortalidad global fue del 28,26%. La mortalidad de los pacientes con FRA fue del 54% y la mortalidad de los pacientes con NGAL > 150 ng/mL fue del 58,8%. Se observó una relación significativa entre el valor de NGAL y la creatinina sérica pero con poca fuerza de asociación ($p=0,024$ y coeficiente de correlación de Pearson de 0,099). De una parte, de todos los pacientes que presentaron un NGAL elevado, hasta un 47% no tenían FRA. De otra parte, de todos los pacientes con FRA el 69% tenían un NGAL elevado. El valor predictivo positivo (VPP) de NGAL para diagnosticar FRA fue del 36,1% mientras que el valor predictivo negativo (VPN) fue del 92,6%.

CONCLUSIONES: El FRA 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. El diagnóstico de FRA debería establecerse en fases iniciales. Los pacientes clasificados en estadio AKIN 1 son pacientes con una probable lesión renal incipiente. Diagnosticarlos precozmente podría minimizar la gravedad de esta lesión y facilitar su recuperación. Finalmente, NGAL podría ser útil para descartar aquellos pacientes que no tienen FRA si el valor de NGAL < 150 ng/mL.

1.5 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 en pacientes de Medicina Intensiva
- Curva ROC: Acrónimo de Receiver Operating Characteristic o característica operativa del receptor
- E: Especificidad del test
- FG: Filtrado glomerular
- FRA: Fracaso renal agudo
- FRAMI: Grupo de trabajo “Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI”
- HSROC: Hierarchical summary receiver operating characteristic
- IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- 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
- ODR: Odds ratio diagnóstica
- PCC: Postoperados en cirugía cardíaca.
- RIFLE: Escala de clasificación del fracaso renal agudo en R: Risk, I: Injury, F: Failure, L: Loss, E: End stage kidney disease
- 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
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- VPP: Valor predictivo positivo del test
- VPN: Valor predictivo negativo del test

2. INTRODUCCIÓN

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

2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA 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

2.1.1 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 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, las pirámides renales. La base de cada una se sitúa en el límite cortico 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).

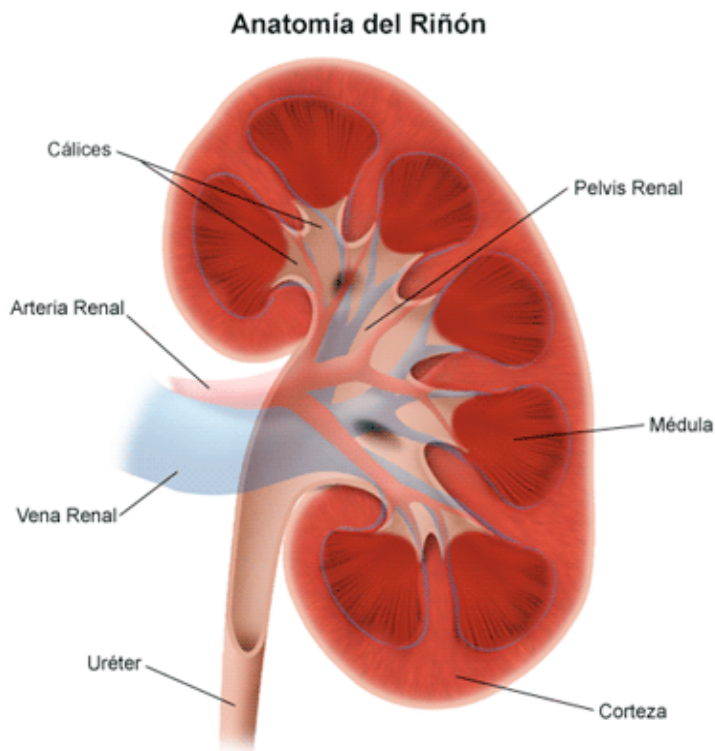


Figura 2: Anatomía del riñón

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 flujo cardiaco. 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)

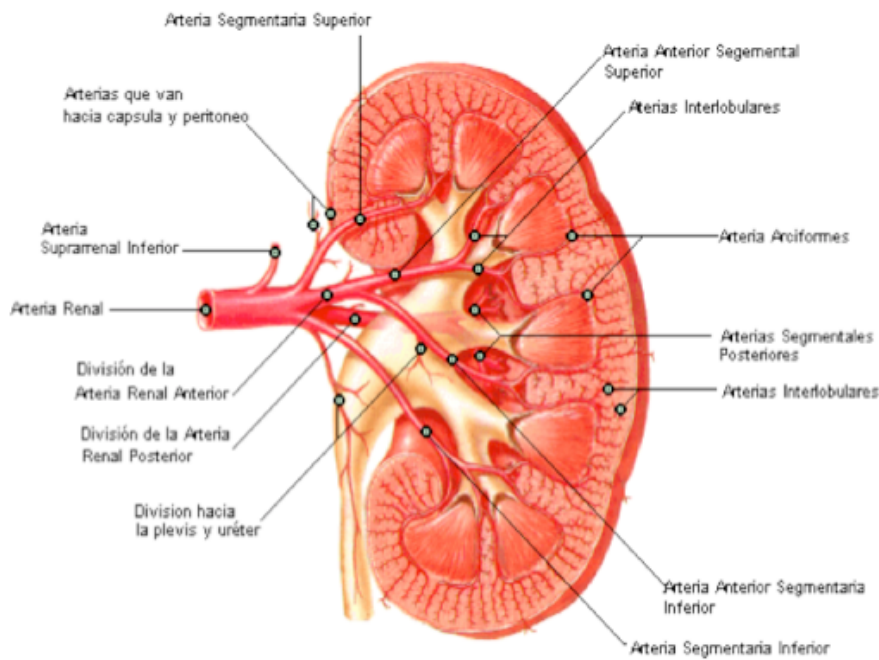


Figura 3: Vascularización renal

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.

2.1.2 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 proximal, las ramas delgadas, el túbulo 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.

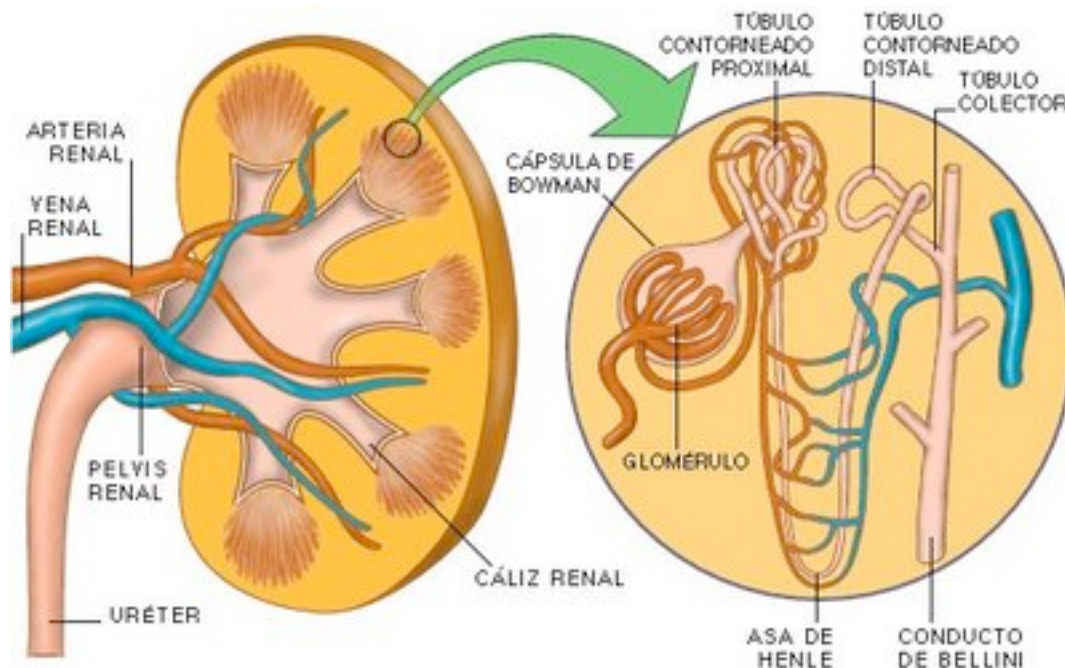


Figura 4:La nefrona

2.1.3 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).

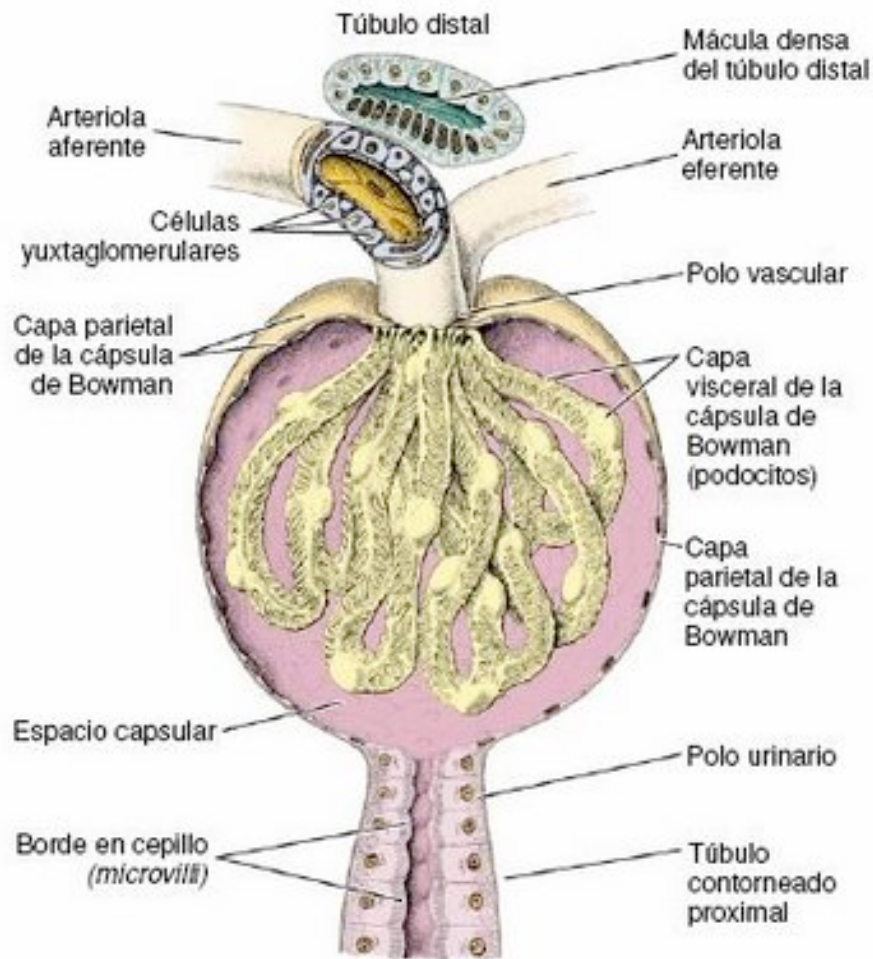


Figura 5: Corpúsculo renal (glomérulo)

2.1.4 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).

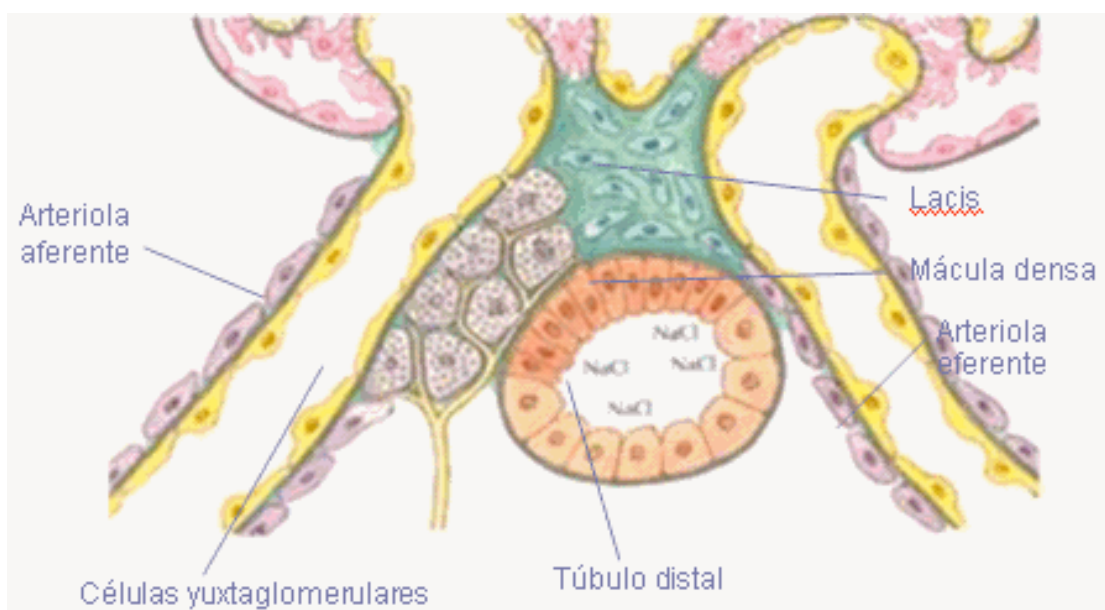


Figura 6: Aparato yuxtaglomerular

2.1.5 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).

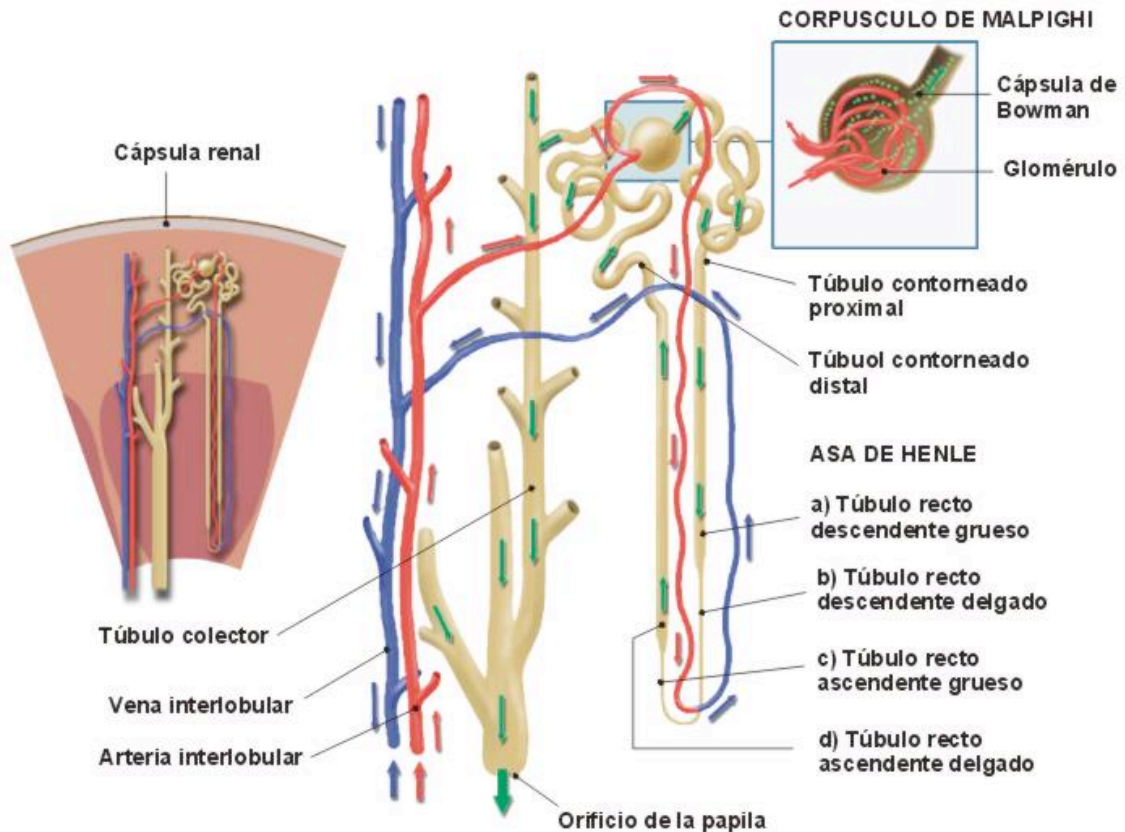


Figura 7: Túbulo renal

2.1.6 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. No obstante la creación de este gradiente, puede precisar un transporte activo previo). 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.

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).

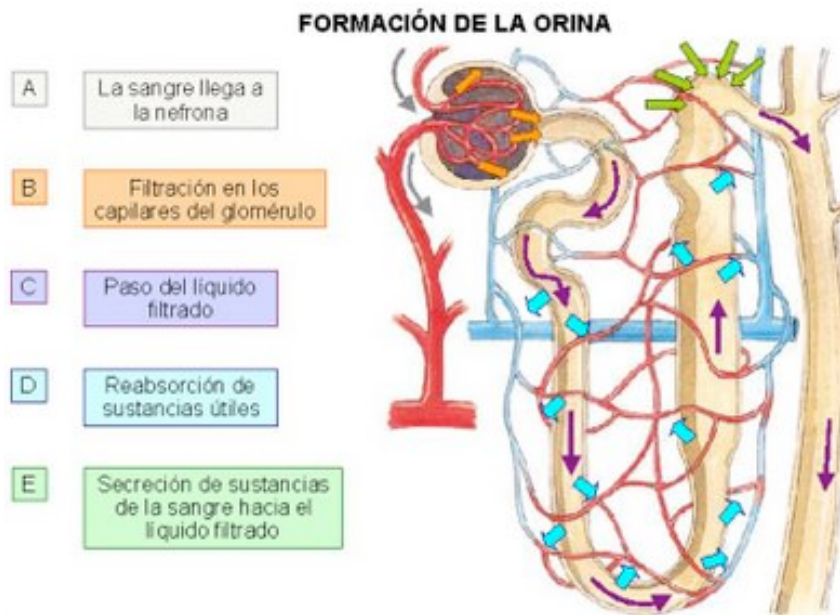


Figura 8: Función tubular

2.1.7 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: $P_{hc} - (P_{oc} + P_{hu})$

Donde:

Pf: presión de filtración (habitualmente 45 mmHg).

P_{hc}: presión hidrostática capilar.

P_{oc}: presión oncótica capilar.

P_{hu}: presión hidrostática de espacio urinario.

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

2.1.8 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 técnicas 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, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{mTc-DTPA}}$, $^{125}\text{I-iodalamato}$, $^{125}\text{I-iodalamato frío}$, $^{125}\text{I-iohexol}$) 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 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.

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 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.

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.

En la actualidad la tasa estimada de filtrado glomerular (TFG) se calcula mediante la fórmula abreviada "Modification of Diet in Renal Disease":

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

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 (1).

2.2 FRACASO RENAL AGUDO

Se define fracaso renal agudo como un síndrome clínico caracterizado por un descenso abrupto y mantenido de la función renal (2).

El fracaso renal agudo (FRA) 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.

El fracaso renal agudo suele ser asintomático y se diagnostica al realiza pruebas de detección selectiva bioquímica de rutina en pacientes hospitalizados, que revelan un incremento reciente en la concentración de creatinina sérica (3). La oliguria (diuresis inferior a <400 mL/día) es una característica clínica frecuente (se produce en cerca del 50% de los casos) pero no invariable (4). El riñón destaca entre los órganos corporales por su capacidad para recuperarse de una pérdida de funcionalidad casi total, y la mayoría de fracasos renales agudos son reversibles, aunque con defectos residuales subclínicos en la función glomerular y tubular.

El fracaso renal agudo 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 (5),(6).

Las causas del FRA se clasifican en tres categorías:

1.- Prerenal: Procesos caracterizados por hipoperfusión renal en los que se conserva la integridad del tejido parenquimatoso renal (un 55-60% de los pacientes con FRA).

2.- Parenquimatosas: Enfermedades que afectan al parénquima renal (del 35 al 40% de los pacientes con FRA). La mayoría se producen por isquemia o nefrotoxinas y por lo general se asocian a la necrosis tubular aguda (NTA).

3.- Posrenal: Enfermedades asociadas con una obstrucción aguda del tracto urinario (menos del 5% de los pacientes con FRA).

Las causas prerrenales son 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%.

Las causas parenquimatosas son la necrosis tubular aguda (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%.

Las patologías pelviureteral intrínseca o extrínseca, vesical o uretral son causas postrenales.

Ante la sospecha clínica de FRA 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 FRA 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 insensible de la función glomerular, y hay que hacer algunas advertencias al extrapolar sus niveles al FG. El FG puede descender más o menos 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 (7). 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, han escrito recientemente (8) 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, tienen menos creatinina por tener menos masa muscular (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, el 5-10% de la creatinina excretada en la orina proviene de esta secreción tubular. Además, la disminución del FG aumenta la secreción tubular de creatinina de forma muy significativa. Así, en situaciones de un grave deterioro de la función renal entre el 35% y el 50% de la excreción de creatinina puede ser por 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 FRA.

Hoy en día, a pesar de estas limitaciones, la medida de la creatinina sérica sigue siendo el principal método de diagnóstico de FRA.

La falta de marcadores más sensibles y específicos ha dado lugar a que existan más de 30 definiciones de FRA 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. (9), (10)

Así, dependiendo de la población estudiada y de los criterios usados para definir el FRA, éste afecta entre 1 y el 25% de pacientes críticos y la mortalidad varía entre el 28 y el 90%. (11),(12),(13), (14)

En nuestro país, en el año 1998, Liaño et al (6) apuntan que existen grandes diferencias entre el FRA observado 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 FRA llega a ser del 70%, mientras que en otras áreas del hospital es del 50%. Estas diferencias pueden ser debidas a que nos movemos del concepto de FRA contemplado como el fallo de un solo órgano a un síndrome de

fallo multiorgánico que incluye el riñón. Liaño et al apuntan también que existen demasiadas definiciones diferentes de FRA y que esto puede dar una excesiva subjetividad en la determinación del FRA.

Más recientemente el grupo de trabajo de nefrointensivismo de la sociedad española de medicina intensiva ha realizado 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 del FRA. (15)

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

Entre las causas de FRA el 38,4% era necrosis tubular aguda, el 36,6% prerrenal y el 21,2% mixta. Precisaron técnicas de depuración extracorpórea (TDE) un 38%. La mortalidad fue del 42,3% durante el episodio de FRA. La recuperación de la función renal se produjo en el 85,5% de los supervivientes. Se concluye que el FRA en la UCI no presenta una gran incidencia pero sí una elevada mortalidad, y que, sin embargo, los que sobreviven recuperan la función renal.

Ante la situación descrita de falta de consenso y de multitud de definiciones de FRA, se creó en el año 2000 un grupo de trabajo denominado ADQI (Adequate Dialysis Quality Initiative) (2), integrado por miembros de la American Society of Nephrology y de la Society of Critical Care Medicine, con el objetivo de buscar un consenso y crear guías basadas en la evidencia en el tema del FRA. 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 9) que nos permite definir y estratificar el FRA, únicamente con la determinación de la creatinina

sérica y el volumen de orina, que posteriormente fue modificada por el grupo AKIN (Acute Kidney Injury Network) (2), (16), (17). 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).

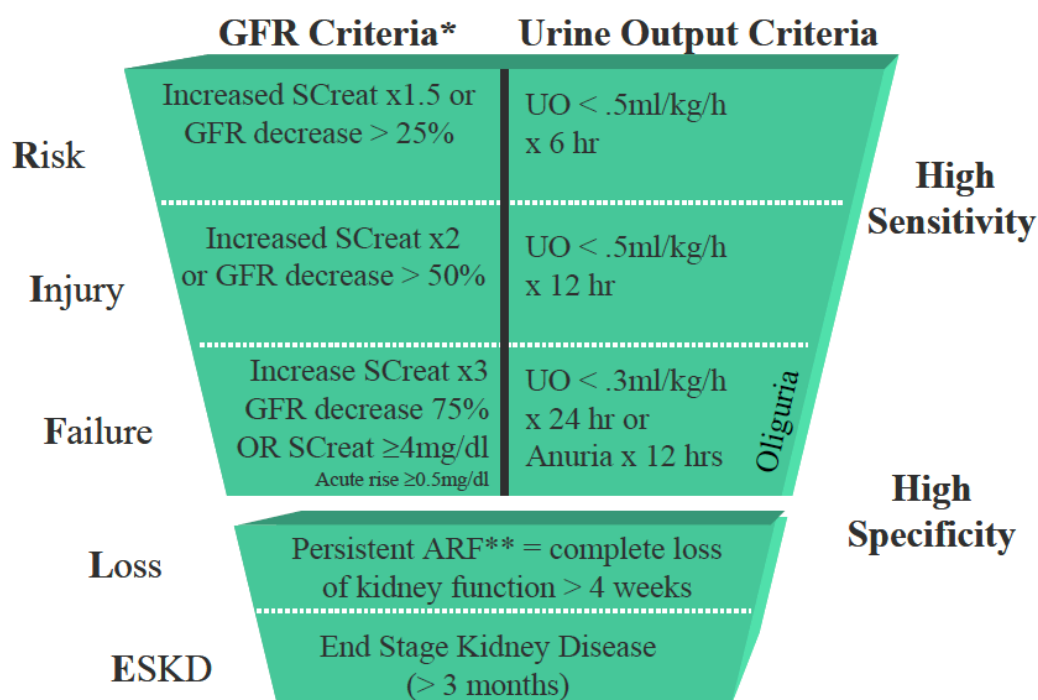


Figura 9: Clasificación RIFLE para la lesión renal aguda.

Tabla 1: Clasificación AKIN para la lesión renal aguda.

AKIN Estadio	Creatinina sérica	Volumen urinario
1	Incremento en la creatinina sérica 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 > 2 a 3 veces del 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 FRA y se ha conseguido que entre todos “hablemos el mismo idioma” y podamos comparar los distintos estudios publicados.

Varios estudios (18), (19), (20), (21), sugieren que incluso un cambio sutil en la creatinina sérica de 0,3mg/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 9).

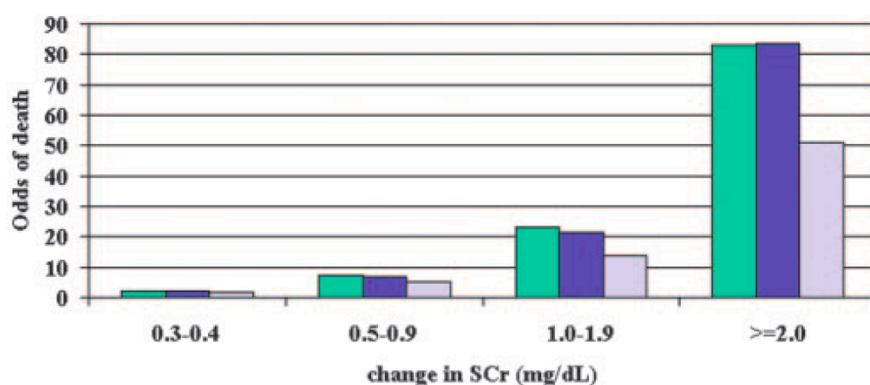


Figura 10: Mortalidad asociada a cambios en la creatinina según Chertow et al (18)
Les barras verdes no están ajustadas. Las azules están ajustadas por edad y sexo. Las grises están ajustadas por multivariables (edad, sexo, peso, IRC)

Por ejemplo, Lassnigg et al (19) realizaron un estudio prospectivo con 4118 pacientes sometidos a cirugía cardiaca 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 0,5mg/dL en comparación con aquellos en los que la creatinina no aumentaba (2,6%). El grupo de trabajo AKIN modificó los criterios RIFLE añadiendo un incremento de la creatinina igual o superior a 0,3mg/dL del valor basal dentro del estadio 1 (ver tabla 1).

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 en función de la masa muscular, la dieta, la medicación y el estado de hidratación. Además, la creatinina sérica aumenta tardíamente, tras horas o días desde el evento original, respecto a la disminución del FG. (22), (23).

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 (24).

La detección precoz de la lesión renal permitiría una correcta optimización de la hemodinámica y de la volemia, y así, minimizar la gravedad de la lesión renal y facilitar la recuperación de la misma. Se ha sugerido que la intervención temprana para optimizar la función renal puede conducir a una mejor supervivencia en el paciente crítico (25).

2.3 BIOMARCADORES RENALES

En los pacientes críticos el fracaso renal agudo se asocia a una elevada morbimortalidad. A lo largo de los años se ha intentado desarrollar terapias para prevenir o atenuar el fracaso 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 el ADQI, el AKIN y la Sociedad Americana de Nefrología tienen como prioridad el desarrollo y validación de nuevos biomarcadores de la función renal (26).

Ya en el año 1994 Silbergeld y Davis (27) 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 FRA los biomarcadores podrían ser útiles en la detección precoz del FRA, 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 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 FRA deberían ser las fácilmente determinables en la práctica diaria y únicamente renales (9).

Haase y Bellomo (26) 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 la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (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 11).

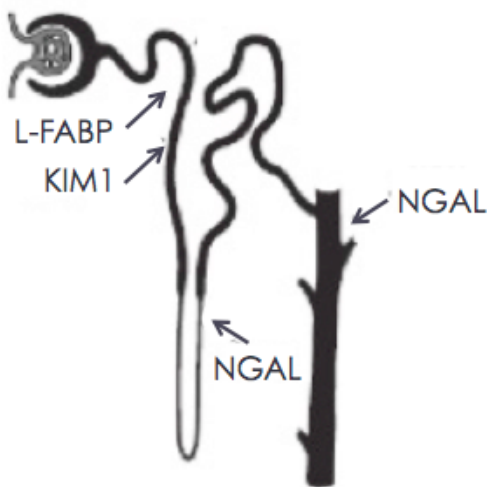


Figura 11: En esta figura se observa la localización renal de los diferentes biomarcadores renales.

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 (26). Además tanto el nivel de NGAL en plasma como en orina aumentan proporcionalmente a la gravedad y duración de la lesión renal (28), (29). 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 el FRA prerrenal de la enfermedad crónica renal en pacientes que acuden a urgencias y al ingreso tienen una creatinina elevada (30).

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 (26).

La cistatina C es un inhibidor de la cistein-proteasa de bajo peso molecular. Pertenece a la familia de proteínas que juegan un papel principal en el catabolismo intracelular de varios péptidos y proteínas (31). Es producida por todas las células nucleadas del cuerpo humano, se sintetiza a un ritmo constante, y aparece en el plasma. El 99% se filtra en el glomérulo y una vez filtrada se reabsorbe completamente en el túbulo proximal renal sano. Un nivel elevado de cistatina C en la orina podría indicar un daño epitelial tubular y se ha propuesto como biomarcador renal (32). 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 (33) que la cistatina C es un marcador de FG mejor que la creatinina, ambos marcadores comparten las mismas limitaciones.

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. 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 FRA más sensible que la creatinina y podría utilizarse en la nefropatía de contraste, aunque su elevación es más tardía que la de NGAL. Se necesitan todavía más estudios clínicos para demostrar su utilidad (24).

La glicoproteína transmembrana KIM1 no se expresa en riñones normales, en cambio después de una lesión renal isquémica o nefrotóxica aparece en las células del túbulo proximal (24). La proteína KIM1 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 KIM1 es un biomarcador renal sensible y específico para algunas formas de FRA, como la lesión nefrotóxica, la lesión renal inducida por cirugía cardíaca, el rechazo post trasplante y la enfermedad crónica renal. Faltan estudios que mejoren su nivel de evidencia (34).

2.4 BIOLOGÍA, ROL Y DESENCADENANTES FISIOPATOLÓGICOS DEL NGAL

La expresión génica (ver figura 12) es el proceso por medio del cual todos los organismos transforman la información codificada en el ADN en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento. El gen en sí mismo es típicamente un largo tramo de ADN y no realiza un papel activo. Mediante la transcripción el ADN es copiado a ARN mensajero (ARNm), posteriormente se inicia la traducción del ARNm en el citoplasma, donde se encuentran los ribosomas. Allí el ARNm se decodifica para producir un polipéptido específico (proteína) de acuerdo con las reglas especificadas por el código genético.

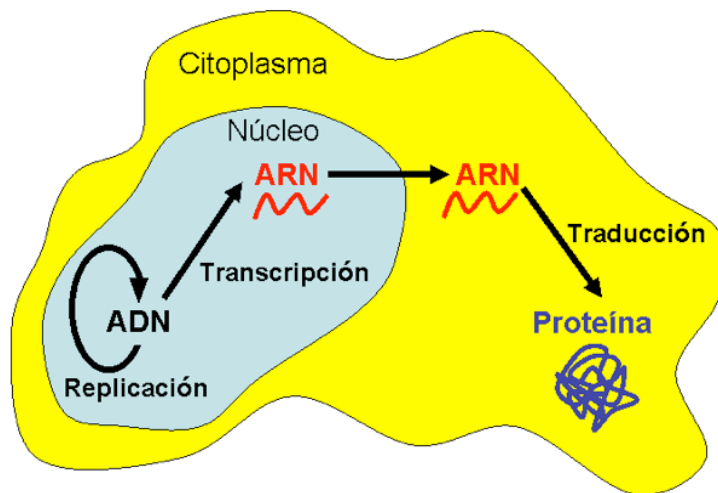


Figura 12: Síntesis proteica.

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 (35) (36), (37), (28). Fue descubierto buscando cambios en la expresión de genes de determinadas proteínas implicadas en el fracaso 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 que genes están siendo expresados por la célula.

En el estudio de los genes que se expresan tras una isquemia renal, Supavekin et al (36) observaron que el fracaso 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 25KDa 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” (38) (ver figura 13). Mas adelante Cowland et al (39) descubrieron que NGAL se expresa en los precursores granulocíticos así como en varios tipos de células epiteliales activadas en respuesta a lesiones.

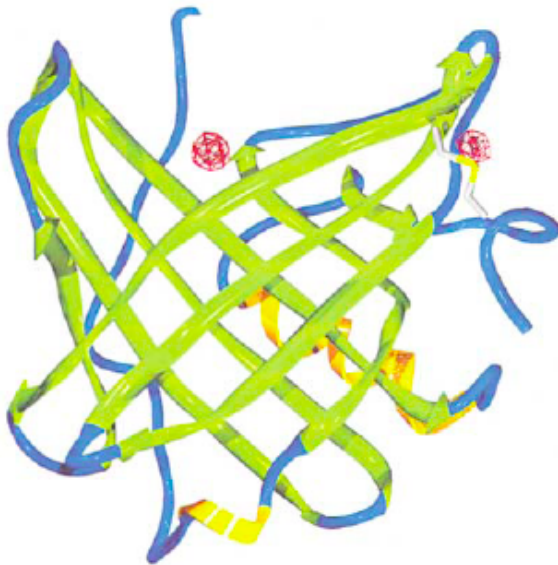


Figura 13: Representación de la estructura de NGAL

Las lipocalinas son una familia de proteínas que tienen ligandos hidrofóbicos y interactúan con receptores de la superficie celular (35), generalmente actúan como transportadores moviendo pequeñas moléculas para células específicas. NGAL, como la mayoría de las lipocalinas, se cree que modulan procesos celulares mediante su unión a un ligando y interactuando con receptores específicos de la superficie celular (40). 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 (35).

A partir del año 2002 surgieron los primeros ensayos de NGAL en los que se sugiere que podría estar involucrado en la defensa antibacteriana del huésped, pues lo que se observó es que limita el crecimiento bacteriano secuestrando el hierro soluble y privando así a la bacteria de este elemento importante para su crecimiento (40), (41), (42). Mishra et al (43) sugieren que además NGAL reduce

los procesos pro-apoptóticos 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 (26). 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 (42), (43). 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 et al (42) 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 (28), (37), (44). Schmidt et al 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 (45).

El interés de NGAL estriba en su potencial capacidad de detectar daño renal precozmente.(46), (47). Una de las principales características de NGAL es que su detección en plasma o 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 grafica Mori et al (48) 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 14).

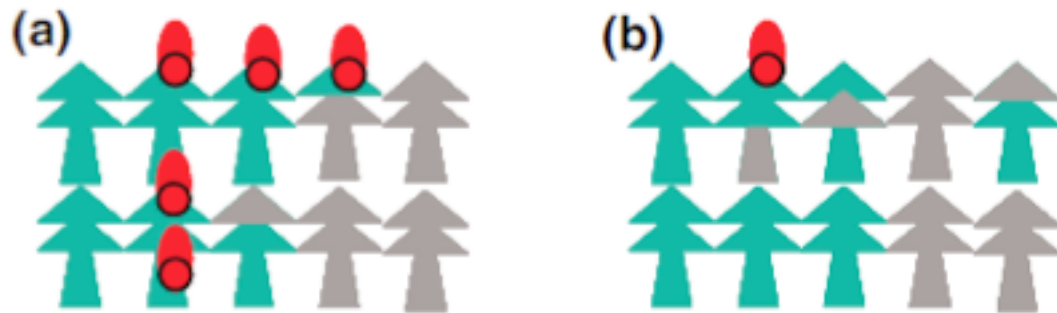


Figura 14: Representación de la lesión renal y su detección mediante NGAL o creatinina/FG. Donde el bosque representa el riñón, que se compone de árboles, nefronas. En el bosque aparece un fuego, lesión renal, que produce un daño con árboles quemados, los árboles grises o nefronas no funcionantes. Se 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 una 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 (48).

Hasta la actualidad los estudios encaminados a determinar el valor pronóstico de NGAL en la detección del fracaso renal agudo 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.(49), (37),(50), (51), (52), (53)

3. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tras una revisión y actualización bibliográfica sobre NGAL exponemos un meta-análisis realizado por M.Haase et al titulado “Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis”, y publicado en American Journal of Kidney Diseases en Diciembre 2009 (49). Detallamos a continuación los resultados más relevantes del meta-análisis.

El FRA es una complicación frecuente y seria de los pacientes hospitalizados, asociada a importante morbilidad y mortalidad. A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y características del FRA muchas de las intervenciones para mejorar el FRA no han demostrado ser efectivas. Esto tal vez sea debido en parte porque la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores actuales no nos dan una idea del daño renal en tiempo real y no nos permite un diagnóstico precoz del FRA. La detección temprana del FRA podría permitirnos la instauración de terapias de protección renal que asociadas a una monitorización de la respuesta renal a dichas terapias podrían preservar la función renal y evitar las técnicas de depuración extracorpórea (TDE) y tal vez, una menor morbimortalidad de los pacientes.

Las técnicas genómicas, transcriptómicas y proteómicas han identificado la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) como un marcador precoz de FRA. En varios estudios experimentales y clínicos sobre biomarcadores, NGAL es el biomarcador más investigado y más prometedor como marcador temprano de FRA. NGAL ha sido estudiado en diferentes situaciones clínicas tales como postoperatorio de cirugía cardíaca, pacientes críticos, pacientes que han recibido contraste intravenoso para angiografía coronaria y pacientes en urgencias. Se han realizado estudios tanto en adultos como en pediatría, y se ha analizado el NGAL tanto en orina como en plasma

usando el método *ELISA* o bien usando el *kit the ARCHITECT* (Abbott Diagnostics).

Sin embargo, con la evidencia que se va acumulando, se han generado observaciones contradictorias sobre la solidez de NGAL como biomarcador. 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 el FRA.

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 (54), (55) y (56)). 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 han estudiado 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 realizado en la sala de urgencias.

A continuación se muestra una tabla con las características de los diferentes estudios incluidos en el meta análisis.

Tabla 2. Características de los estudios del Meta-análisis

Referencia	N	Población	Edad	Media creat. basal (mg/dL)	Ámbito del paciente	Medición NGAL	País
Mishra et al, 2005 (37)	71	Pediatría	3	0,45	PCC	Plasma+ Orina	EEUU
Wagener et al, 2006 (57)	81	Adultos	64,7	1,10	PCC	Orina	EEUU
Dent et al, 2007 (58)	123	Pediatría	4,2	0,5	PCC	Plasma	EEUU
Zappitelli et al, 2007 (53)	39	Pediatría	7,1	0,44	UCI	Orina	EEUU
Hirsh et al, 2007 (59)	91	Pediatría	6,9	0,73	Contraste	Plasma+ Orina	EEUU
Wagener et al, 2008 (60)	426	Adultos	63,2	1,08	PCC	Orina	EEUU
Bennett et al, 2008 (61)	196	Pediatría	4	0,39	PCC	Orina	EEUU
Ling et al, 2008 (62)	40	Adultos	67,9	0,83	Contraste	Orina	China
Koyner et al, 2008 (63)	72	Adultos	61,3	1,24	PCC	Plasma+ Orina	EEUU
Nickolas et al, 2008 (30)	541	Adultos	59,2	1,2	Urgencias	Orina	EEUU
Lima et al, 2008 (54)	52	Adultos	54,7	1,2	PCC	Orina	Brasil
Wheeler et al, 2008 (64)	143	Pediatría	2,2	0,76	UCI	Plasma	EEUU
Xin et al, 2008 (65)	33	Pediatría+ Adultos	38	0,77	PCC	Orina	China
Cruz et al, 2009 (55)	301	Adultos	58,6	0,97	UCI	Plasma	Italia
Makris et al, 2009 (56)	60	Adultos	62,8	0,86	Contraste	Orina	Grecia
Makris et al, 2009 (66)	31	Adultos	41,9	0,97	UCI	Orina	Grecia
Tuladhar et al, 2009 (67)	50	Adultos	66,7	1,10	PCC	Plasma+ Orina	Inglaterra
Constantin et al, 2009 (68)	88	Adultos	57	0,81	UCI	Plasma	Francia
Haase-Fielitz et al, 2009 (44)	100	Adultos	69,5	1,04	PCC	Plasma	Australia

Se definió FRA según la clasificación RIFLE considerando FRA 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 FRA. 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 FRA era el valor que se usaba para realizar los cálculos.

Las muestras de plasma u orina de todos los estudios, excepto dos (Wagener et al (60) y Makris et al (66)), fueron congeladas a -70°C.

Tres estudios compararon directamente los valores de NGAL con los niveles de creatinina sérica ((30), (44), (66)). En el estudio de Nickolas et al (30) obtuvieron valores de área bajo la curva de la característica operativa del receptor (AUC-ROC similares entre NGAL y la creatinina sérica (0.95 vs 0.92) para el diagnóstico de FRA definido como un incremento de 1,5 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución del 25% del filtrado glomerular en una cohorte de 541 adultos admitidos en la sala de urgencias.

Makris et al (66) y Haase-Fielitz et al (44) encontraron un valor de AUC-ROC significativamente más alto para NGAL en el momento del ingreso en UCI (0.98 vs 0.79 y 0.80 vs 0.68 respectivamente) prediciendo el posterior fracaso renal agudo, comparado con el nivel de creatinina sérica.

En la tabla 3 se muestra los verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos, sensibilidad y especificidad junto con los valores de punto de corte de NGAL para predecir el FRA en cada estudio analizado.

Tabla 3: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) de NGAL para predecir FRA 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 al, 2005 (37)	28%	1%	1%	70%	>50	100	98	95	100
Wagener et al, 2006 (57)	14%	28%	6%	52%	>400	68,8	64,6	32	89
Dent et al, 2007 (58)	31%	4%	6%	59%	>150	84,4	93,6	88	91
Zappitelli et al, 2007 (53)	31%	18%	10%	41%	>10	75	69,6	63	80
Hirsh et al, 2007 (59)	9%	0%	3%	88%	>100	72,7	100	100	96
Wagener et al, 2008 (60)	10%	40%	6%	44%	>450	64,7	52	20	89
Bennett et al, 2008 (61)	40%	4%	11%	45%	>150	78,8	91,8	91	81
Ling et al, 2008 (62)	25%	20%	8%	47%	-	76,9	70,4	56	86
Koyner et al, 2008 (63)	17%	26%	8%	49%	>550	66,7	64,8	39	85
Nickolas et al, 2008 (30)	4%	3%	1%	92%	>80	87	96,9	56	99
Lima et al, 2008 (54)	10%	23%	2%	65%	-	83,3	73,9	29	97
Wheeler et al, 2008 (64)	13%	52%	2%	33%	>140	86,4	38,8	20	94
Xin et al, 2008 (65)	7%	24%	3%	66%	>250	66,7	73,3	20	96
Cruz et al, 2009 (55)	16%	15%	6%	63%	>150	73,4	80,6	51	92
Makris et al, 2009 (56)	15%	10%	2%	73%	>60	90	88	60	98
Makris et al, 2009 (66)	19%	23%	3%	55%	>190	85,7	70,8	46	94
Tuladhar et al, 2009 (67)	14%	26%	4%	56%	>420	77,8	68,3	35	93
Constantin et al, 2009 (68)	49%	1%	10%	40%	>155	82,7	97,2	98	80
Haase-Fielitz et al, 2009 (44)	18%	17%	5%	60%	>150	78,3	77,9	51	92

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 fracaso 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. 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%.

Según el contexto clínico en el que se desarrolla el FRA 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 15 donde vemos el *Hierarchical summary ROC* de NGAL para predecir la insuficiencia renal aguda en cualquier contexto.

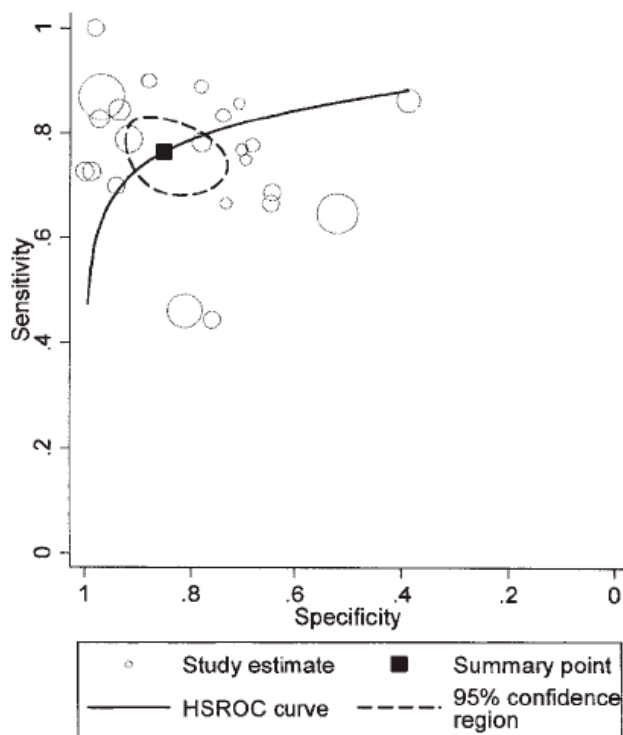


Figura 15: HSROC plot de NGAL para predecir FRA en cualquier contexto.

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 ORD y en los valores de AUC-ROC, así, el mejor rendimiento predictivo de NGAL era en el FRA post exposición a contraste (ORD 92,0, AUC-ROC 0,894).

La especificidad del valor del NGAL para predecir FRA 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 FRA.

Según el meta análisis, la ORD 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.

Si hablamos del punto de corte de NGAL para obtener una sensibilidad y especificidad óptimas para predecir el fracaso renal agudo 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.

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 (ORD 12,9, AUC-ROC

0,782), y con algunas limitaciones se podría predecir la mortalidad (ORD 8,8, AUC-ROC 0,706).

Las principales limitaciones que encontraron al realizar el meta análisis fue las diferentes definiciones de fracaso renal agudo, los diferentes contextos en los que aparecía el FRA, los 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 que NGAL es un buen biomarcador de la función renal en todos los contextos de FRA analizados, y que es necesario continuar investigando en la naturaleza o fuente de NGAL, y en su rol en la fisiopatología y características del fracaso renal agudo.

Moore y Bellomo escribieron recientemente un artículo donde se preguntaban si los nuevos biomarcadores renales están listos para ser aplicados en la clínica (24). 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, sobretudo 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 diagnóstico precoz de FRA.

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 (69), (70), además, la inflamación local del tejido renal es una fuente de desarrollo de lesión en órganos extra renales (71).

Martensson et al sugieren que NGAL se eleva en la sangre en respuesta a la infección bacteriana, así como por otras causas de inflamación. Además, han observado que NGAL se eleva en el plasma en pacientes críticos con SIRS, sepsis y shock séptico sin relación al desarrollo de FRA, aunque en estos casos no se eleva en orina (72).

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

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

Con el presente estudio se pretende ampliar el conocimiento del FRA en los pacientes críticos con distintas patologías y determinar el valor de NGAL en relación a la precocidad en el diagnóstico y en la evolución de los pacientes críticos afectados de fracaso renal agudo.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Análisis de los pacientes críticos afectados de fracaso renal agudo.
2. Determinar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es una buena prueba diagnóstica para detectar fracaso renal agudo de forma precoz.

4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Determinar el valor de NGAL para correlacionarlo con los distintos grados de FRA según la escala AKIN (1, 2 y 3).
- 2) Determinar la utilidad de NGAL en el diagnóstico de FRA en los pacientes con cifras de creatinina sérica inferior a 0,6 mg/dL (pérdida de masa muscular por miopatía de UCI, atrofia muscular, malnutrición, etc.).
- 3) Correlacionar los valores de NGAL con la estancia y mortalidad en UCI y en el hospital.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 DISEÑO

El estudio se ha realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Germans Trias y 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, analítico, observacional, de cohorte dinámica única, prospectivo, con comparaciones internas, fuente de datos primaria.

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

Anteriormente hemos participado en un estudio multicéntrico español (COFRADE) que tenía como objetivo analizar la prevalencia del FRA 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 a 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 PACIENTES

5.2.1 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.

5.2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

5.2.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes anúricos o con lavados vesicales continuos.

5.2.1.3 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.

5.2.1.4 TAMAÑO MUESTRAL

Se trata de un estudio observacional en el que se incluyeron 47 pacientes.

5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

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

5.3.1 DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

- Nombre y apellidos del paciente
- Número de Historia clínica

5.3.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

5.3.2.1 Variables cualitativas:

- Sexo
- Motivo de ingreso: médico, coronario, cirugía cardíaca, quirúrgico, traumatológico
- Antecedentes personales: se clasificaron en:
 - Factores de riesgo coronario si padecían de antecedentes insuficiencia cardíaca en tratamiento con cardiotónicos, vasodilatadores y/o diuréticos, insuficiencia coronaria con o sin tratamiento invasivo previo. O si padecían Hipertensión arterial en tratamiento médico
 - 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 con diagnóstico de enfermedad hematológica maligna.
- Diabetes Mellitus tipo I o II
- Inmunodepresión si padecían de alguna patología que requiera tratamiento inmunosupresor o SIDA.
- Insuficiencia renal crónica al tener una creatinina basal > 2 mg/dL.

5.3.2.2 Variables cuantitativas continuas:

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

5.3.2.3 Variables cuantitativas discretas:

- Fecha ingreso en el hospital
- Fecha ingreso en UCI
- Fecha alta de UCI
- Fecha alta hospitalaria

- Escala de severidad APACHE II (ver anexo 1)
- Escala de severidad SOFA (ver anexo 2)
- Escala de clasificación de AKIN

5.3.3 VARIABLES DEPENDIENTES

5.3.3.1 Variables cuantitativas continuas:

- Valor de NGAL 2 días a la semana

5.3.3.1 Variables cualitativas:

- Mortalidad
- Fracaso renal y clasificación AKIN

5.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del estudio se determinaron diariamente, las cifras de creatinina y urea sérica 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 h 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 realizaban análisis sanguíneo de urgencias a las 7:00 h, 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 h se medía rutinariamente mediante sondaje vesical anotando la cantidad total en 24 h. Las muestras de orina de 2 h se medían mediante sondaje vesical y urinéter de 7:00 h a 9:00 h, 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.

5.5 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; T de Student en el caso de dos variables cuantitativas simétricas; U de Mann-Whitney, con 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 sean cualitativas. Para determinar el tipo de distribución en las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

6. RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes después de completar los dos puntos de corte. Veintitrés pacientes fueron incluidos el día 22 de septiembre de 2009, 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.

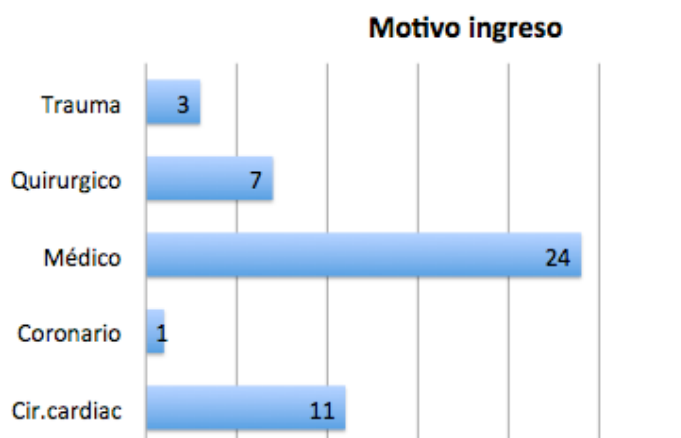
6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

6.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

6.1.1.1 Variables cualitativas:

- A. **Sexo:** En cuanto al sexo 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), coronario, y traumático según se puede observar en la tabla 4:

Tabla 4: Clasificación según el motivo de ingreso



C. **Antecedentes:** Presentaban factores de riesgo coronario 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 coronario sólo 2 tenían insuficiencia renal crónica.

6.1.1.2 Variables cuantitativas continuas: En las tablas 5 y 6 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:** En nuestra muestra 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 5: 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:** En la escala de gravedad de APACHE, analizada en las primeras 24 horas del ingreso en UCI, la media fue 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 6.

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 6.

Tabla 6: 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. Sexo: 13 hombres y 4 mujeres
- II. Motivo ingreso: 11 médicos, 3 quirúrgicos, 2 PCC y 1 traumático.
- III. Antecedentes de factores de riesgo coronario: 11 pacientes los tenían y 6 pacientes no los tenían
- IV. Otros antecedentes: 8 pacientes los tenían y 9 pacientes no los tenían
- V. Mortalidad: Fallecieron 10 pacientes (58,8%), 7 en la UCI y 3 en planta de hospitalización . Al considerar si estos pacientes habían presentado FRA, se observó

que 6 de los fallecidos habían presentado FRA y 4 no lo habían presentado.

- VI. Estadio AKIN: De los 17 pacientes con NGAL > 150 ng/mL, 8 pacientes no tenían fracaso renal agudo (AKIN 0); en 3 pacientes se objetivó un incremento de la creatinina en 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).
- VII. 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.
- VIII. 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.
- IX. 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.

- X. 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.
- XI. 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.
- XII. 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.
- XIII. 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.
- 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. Sexo: 12 hombres y 17 mujeres
 - II. Motivo ingreso: 14 médicos, 4 quirúrgicos, 9 PCC y 2 traumáticos.
 - III. Antecedentes de factores de riesgo coronario: 16 pacientes los tenían y 13 pacientes no los tenían
 - IV. Otros antecedentes: 13 pacientes los tenían y 16 pacientes no los tenían
 - V. Mortalidad: Fallecieron 3 pacientes, 1 en la UCI y 2 en planta de hospitalización. Al considerar si estos pacientes habían presentado FRA, se observó que 1 de los fallecidos había presentado FRA y 2 no lo habían presentado.
 - VI. Estadio AKIN: De los 29 pacientes con NGAL < 150 ng/mL, 25 pacientes no habían presentado fracaso renal agudo (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 0,3mg/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.

- VII. Edad: La edad media fue de 59,17 años con una desviación típica de 15,4 años. La mediana fue de 63 años con una edad mínima de 30 años y una edad máxima de 80 años.
- VIII. 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.
- IX. 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.
- X. 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.
- XI. 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.
- XII. 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.

- XIII. 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.
- 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.

Con tal de poder comparar mejor los datos descriptivos de ambos grupos, éstos se pueden ver en las siguientes tablas (ver tablas 7,y 8, ver figura 16):

Tabla 7: Descripción de variables cualitativas en relación al valor de NGAL

Variable	Subcategoría	NGAL > 150ng/mL	NGAL < 150 ng/mL
		N=17	N=29
Sexo	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 coronario	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	Hospitalaria	3 (17,6%)	2 (6,9%)
	UCI	7 (41,2%)	1 (3,7%)
Mortalidad	Con FRA	6 (35%)	1 (3,7%)
	Sin FRA	4 (23,5%)	2 (6,9%)

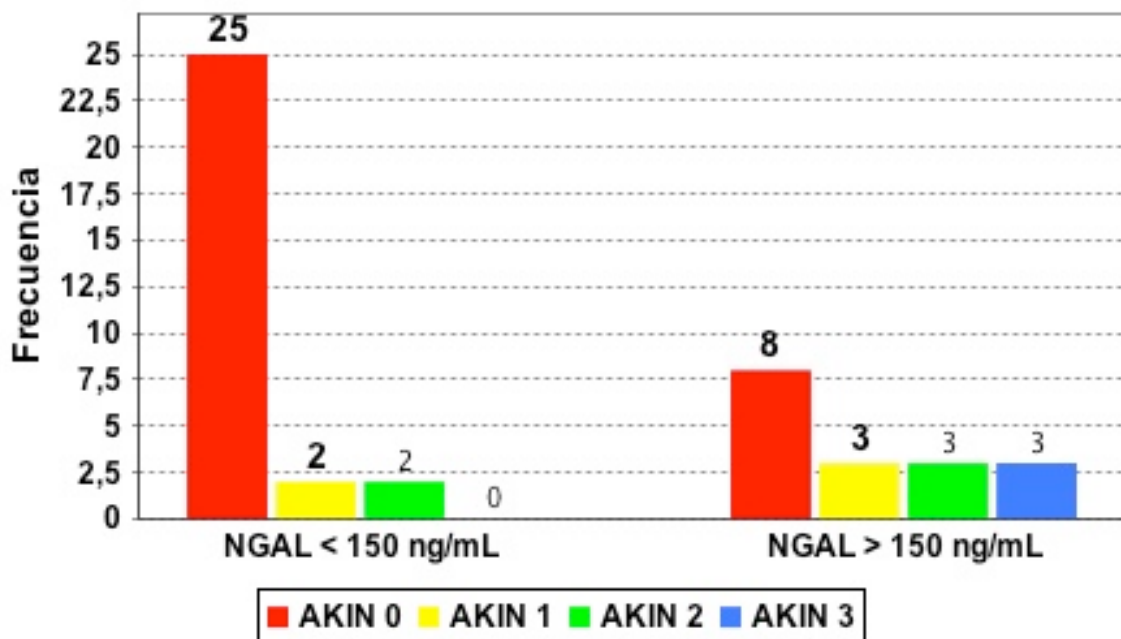


Figura 16: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según el número de sujetos.

Tabla 8: 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 17, de los pacientes que elevan el NGAL por encima de 150 ng/mL el 53% tienen fracaso renal agudo, mientras que el 47% no lo tienen. En cuanto a los pacientes que tienen el NGAL por encima de 150 ng/mL sólo el 14% presentan fracaso renal agudo. Del mismo modo, de todos los pacientes que tienen FRA, la mayoría (69%) tienen un NGAL elevado. Sin embargo, registramos un 24% sin FRA pero con un NGAL elevado.

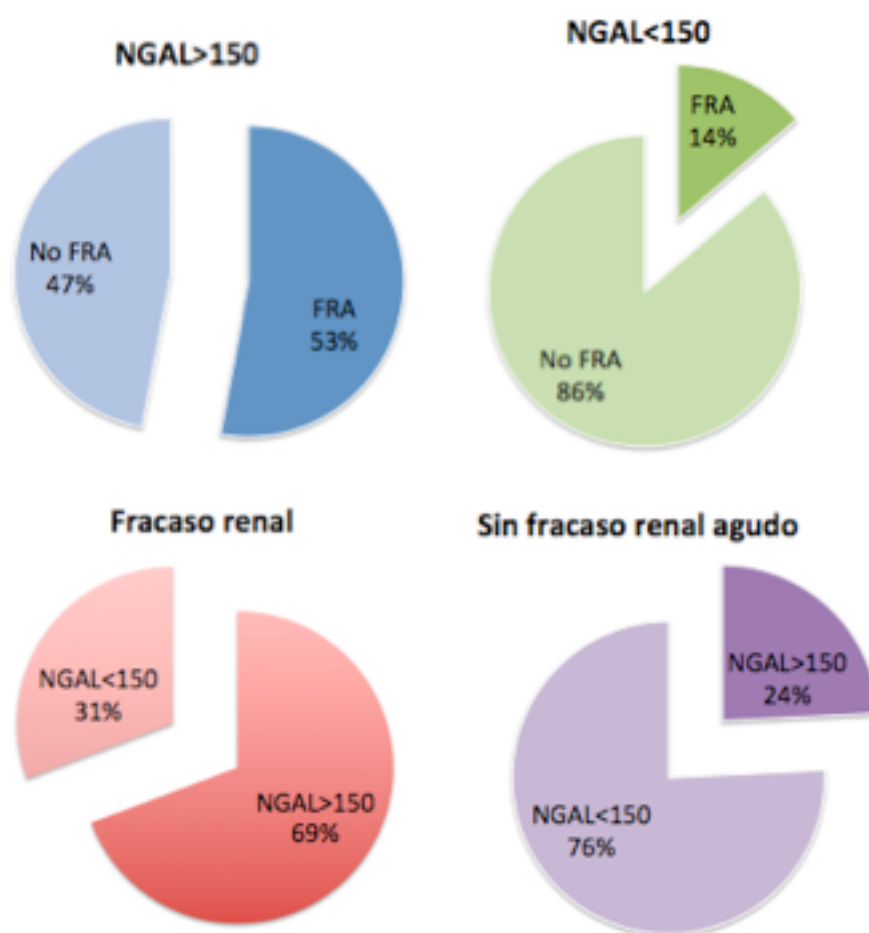


Figura 17: Porcentajes de pacientes según el NGAL y el FRA

B. Fracaso renal agudo: Al definir FRA 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 fracaso renal agudo durante el seguimiento. Ver figura 18.

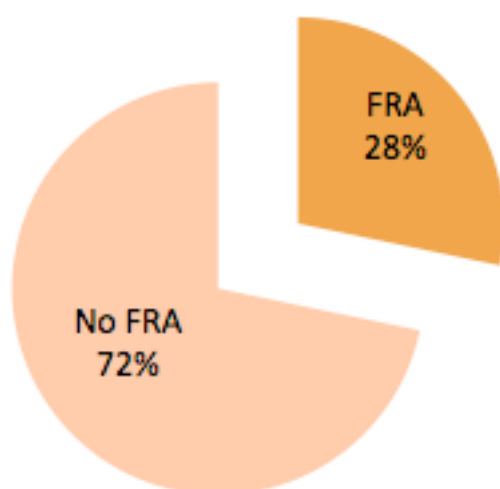


Figura 18: Proporción de pacientes que desarrollan FRA

En referencia a la clasificación AKIN observamos que un 11% de los pacientes desarrollan un FRA en un estadio 1 o “Risk de RIFLE”, un 11% en el estadio 2 o “Injury de RIFLE” y un 6,5% en el estadio 3 o “Failure de RIFLE” (ver tabla 9). 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 9: Porcentaje de pacientes que desarrollan FRA 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 FRA fue del 54%.

C. **Mortalidad:** La mortalidad global fue del 28,26%. 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 19). De los pacientes que fallecieron en la UCI el 62% habían tenido FRA, y de los pacientes que fallecieron en la planta de hospitalización el 40% habían tenido FRA.

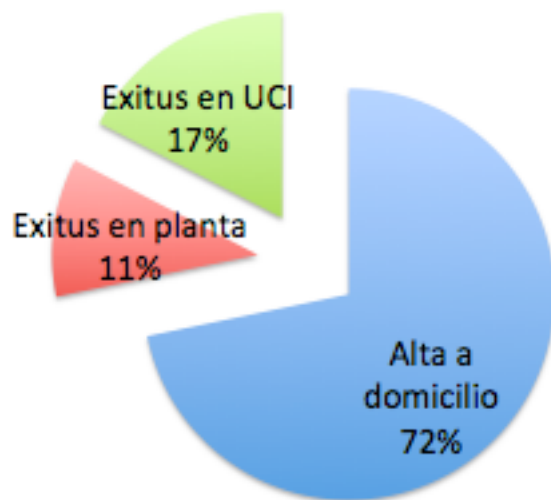


Figura 19: Distribución de pacientes al alta.

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 fracaso renal agudo tenían 5,25 veces más riesgo de morir en el hospital ($p=0,027$) que los pacientes que no presentaban fracaso renal agudo.
- B. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad.
- C. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre los antecedentes de nuestros pacientes y la mortalidad.

D. Al analizar la relación entre los diferentes motivos de ingreso y la mortalidad no 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: 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 en la escala de gravedad de APACHE no hallamos ninguna relación estadísticamente significativa.

C. No obstante, un valor más elevado en la escala de gravedad SOFA se asociaba de manera significativa con una probabilidad más alta de fallecer en el hospital ($p=0,02$).

El SOFA promedio de los pacientes que fallecían fue de 7 y el SOFA promedio de aquellos que sobrevivían fue de 4.

D. La estancia en UCI también se asociaba de manera significativa con la mortalidad hospitalaria ($p=0,037$). 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 se producía en la UCI polivalente, hallamos que los pacientes con fracaso renal agudo tenían 5,7 veces más riesgo de fallecer en la UCI ($p=0,044$). Sin hallar relación estadísticamente significativa con el resto de variables analizadas.

En la tabla 10 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 de la serie y las variables cuantitativas analizadas.

Tabla 10: 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 FRACASO RENAL AGUDO Y LAS DIFERENTES VARIABLES

6.2.2.1 Relación entre el fracaso renal agudo y las variables independientes cualitativas

- A. Para las variables sexo, antecedentes no coronarios y motivo de ingreso, no hallamos ninguna relación estadísticamente significativa con el desarrollo de FRA.
- B. En cambio, los pacientes que tenían antecedentes de factores de riesgo coronario tenían 5,8 veces más riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo ($p= 0,044$).

6.2.2.2 Relación entre el fracaso renal agudo y las variables independientes cuantitativas:

- A. Para las variables edad, talla, APACHE, SOFA, diuresis en 24h y días de estancia en UCI no hallamos relación estadísticamente significativa con el desarrollo de FRA.
- B. Hallamos una relación significativa entre el aumento de peso y la probabilidad de desarrollar FRA ($p=0,04$).
- C. Además, el valor de la creatinina tanto en el momento del ingreso en UCI como en el día del corte se asociaba de manera significativa con el desarrollo de FRA ($p=0,025$ y $p=0,0001$, respectivamente) y los pacientes con una creatinina basal más alta tenían una tendencia a presentar más riesgo de FRA ($p=0,092$).

En la tabla 11 se comparan las características de los 33 pacientes sin FRA con la de los 13 con FRA y se describe la asociación entre el FRA y las variables cuantitativas analizadas.

Tabla 11: Análisis estadístico de la asociación entre el FRA y las variables cuantitativas.

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 sexo se relaciona estadísticamente con el valor de NGAL. Las mujeres presentaban con mayor frecuencia valores más bajos de NGAL ($p=0,021$).
- B. No hallamos ninguna relación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y los antecedentes, ya fueran factores de riesgo coronario 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 ($p=0,0001$). 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. En la figura 20 y en la tabla 12 podemos observar los valores obtenidos con una $n= 519$.

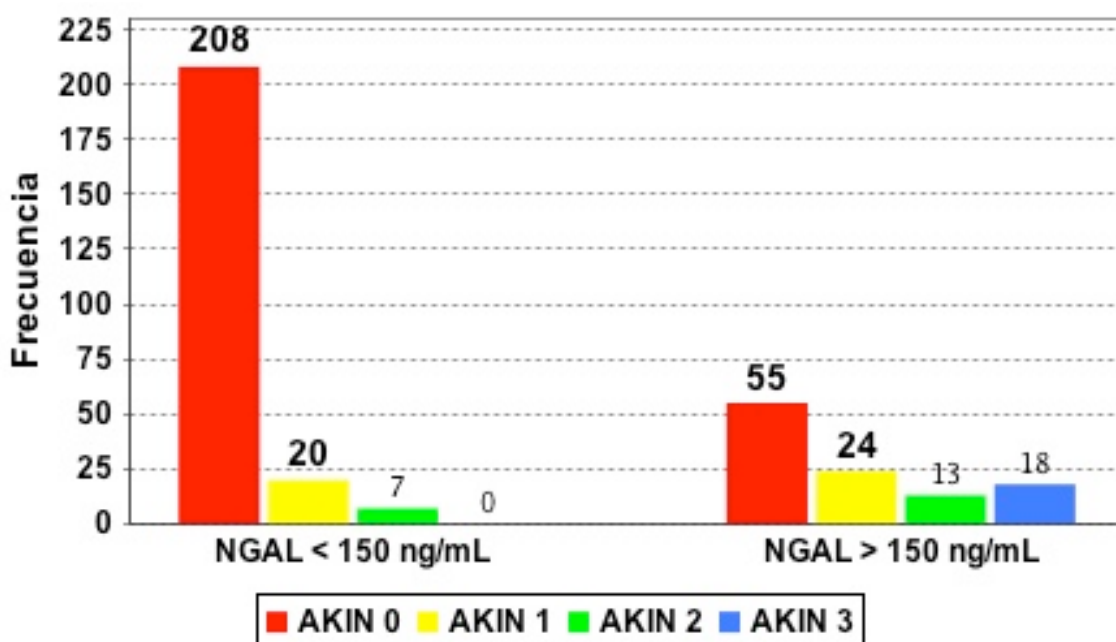


Figura 20: Relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN según las diferentes determinaciones

Tabla 12: 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

F. Al analizar la asociación estadística entre el valor de NGAL y FRA también hallamos relación estadísticamente significativa ($p= 0,0001$). La probabilidad de que teniendo FRA 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 tal de analizar la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN) realizamos la siguiente tabla 2x2 (ver tabla 13).

Tabla 13: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y FRA

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (FRA)	SANO (No FRA)	
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

- 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 67,5%.
- 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 detectar sanos. En nuestro estudio un valor de NGAL inferior a 150 ng/mL tiene una E del 77,3%.
- 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 36,1%.
- 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 92,6%.

- Los verdaderos positivos son los pacientes que tenían FRA y presentaban un valor de NGAL alto. En nuestro estudio fueron un 11%.
- Los falsos positivos son los pacientes que no tenían FRA y en cambio presentaban un valor de NGAL alto. En nuestro estudio fueron un 19%.
- Los falsos negativos son los pacientes que tenían FRA y en cambio presentaban un valor de NGAL bajo. En nuestro estudio fueron un 5%.
- Los verdaderos negativos son los pacientes que no tenían FRA y presentaban un valor de NGAL bajo. En nuestro estudio fueron un 65%

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. Sin embargo al realizar la tabla de contingencia observamos claramente que el VPP aumenta a un 50% y en cambio el VPN disminuye a un 57%.

En la tabla 14 podemos observar la tabla 2x2 donde se recogen los datos de los pacientes según el valor de NGAL y la presencia de FRA eliminando las determinaciones con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL.

Tabla 14: Tabla de contingencia entre el valor de NGAL y FRA eliminando las variables con creatinina $\leq 0,5$ mg/dL

Resultado prueba	Diagnostico verdadero		Total
	ENFERMO (FRA)	SANO (No FRA)	
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= 66%, la E= 79%, el VPP=50% y el VPN= 57%.

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 15) 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 ($p < 0,05$)

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 significativamente más ($p < 0,05$).

Tabla 15: Análisis de las variables cuantitativas de los pacientes con alguna determinación de creatinina $\leq 0,5$ mg/dL

Variable	NGAL		N	Media	Desv. Típica
	ALTO				
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 15 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 y estancia hospitalaria.
- B. Sin embargo, un valor más elevado en la escala de gravedad SOFA sí se asociaba un valor de NGAL ($p=0,006$). 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 más larga en UCI se asociaba de manera significativa con el valor de NGAL ($p=0,004$). La media de días de estancia en UCI en los pacientes con $NGAL > 150$ ng/mL fue de 36 días 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 días con una desviación típica de 19 días.
- D. Sin embargo, no observamos correlación entre la estancia hospitalaria y el valor de NGAL.

Tabla 16: Análisis estadístico de la asociación entre NGAL y las variables cuantitativas

Variable	NGAL		N	Media	Desv. Típica	
	> 150ng/mL					
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	

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

- Se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución de ambas variables y se constató que tanto el NGAL como la creatinina sérica siguen una distribución normal.
- 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. Así, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,099 indicando una fuerza de asociación baja.

En la figura 21 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 asocien de manera estadísticamente significativa ($p=0,024$).

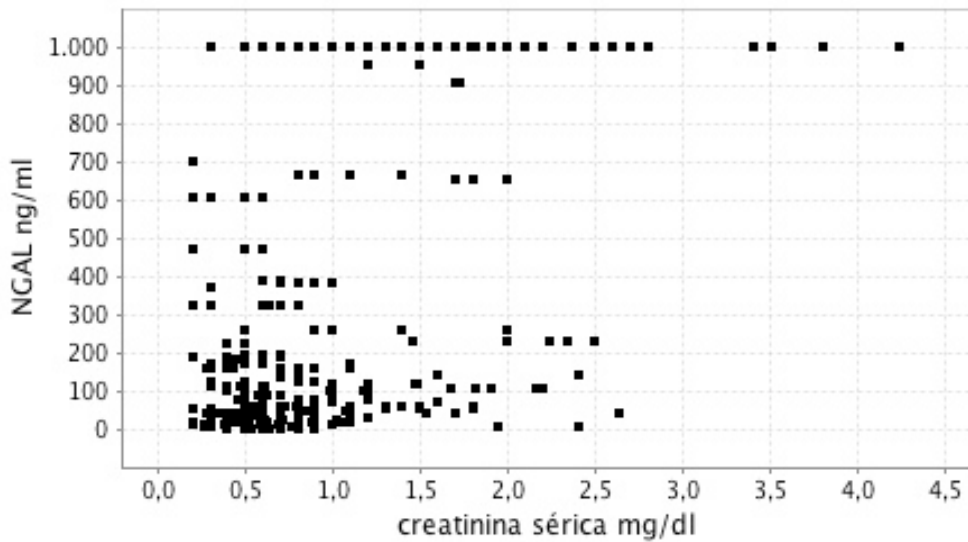


Figura 21: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica y NGAL

- 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 22 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 limite de 1.000 ng/mL para dar una mejor visión del conjunto.

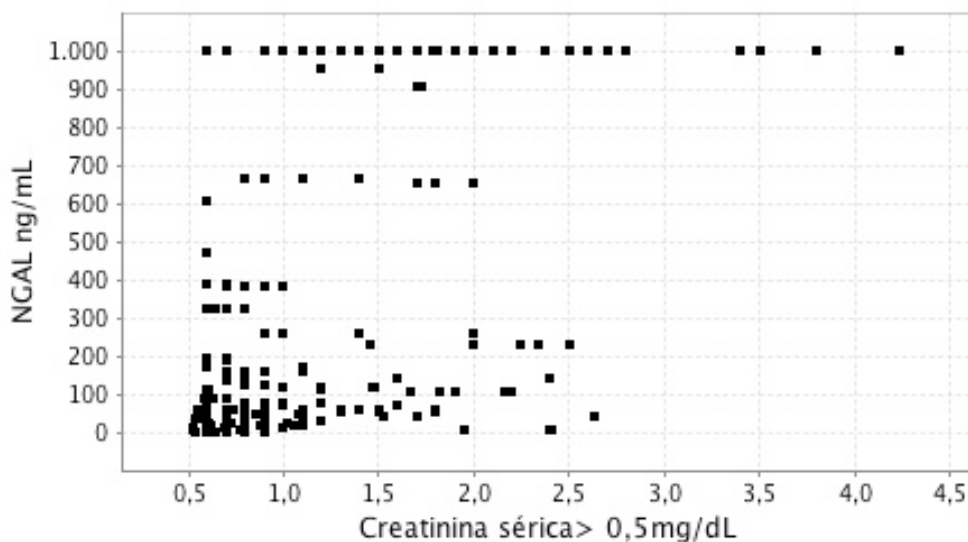


Figura 22: Gráfico de dispersión de las variables creatinina sérica > 0,5mg/dL y NGAL

7. DISCUSIÓN

7.1 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

El objetivo principal de nuestro estudio es el análisis de los pacientes críticos afectados de fracaso renal agudo y el análisis de la utilidad de NGAL para la precocidad en el diagnóstico y en la evolución de los pacientes críticos con fracaso renal agudo.

Se incluyeron pacientes que estaban ingresados en la UCI polivalente en los días seleccionados para el día de corte. Sólo se excluyó un paciente que presentaba anuria, motivo que imposibilitaba la recogida de orina y su posterior determinación de NGAL. Los días seleccionados para el corte venían determinados por la participación en otro estudio multicéntrico en el que se estaba participando 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. Posible 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 es debido a este sesgo que 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 fracaso renal agudo o con el valor de NGAL.

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 cardiaca, 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 el fracaso renal agudo. Por este motivo, algunos estudios como el de Nickolas et al (30) optan por hacer una sola determinación de NGAL y analizan su relación con el fracaso renal agudo ya conocido. En nuestro caso, nos ha parecido interesante incluir una muestra de pacientes ya ingresados en la UCI que nos permitiera obtener información de pacientes críticos sin fracaso renal agudo, otros con fracaso renal agudo establecido y otros que lo desarrollasen durante el seguimiento, y así poder analizar su relación con el biomarcador NGAL.

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. Nuestros resultados sobre el análisis del fracaso renal agudo 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.

7.1 Discusión del análisis de los pacientes críticos afectos de fracaso renal agudo

En nuestro estudio hemos observado que el fracaso renal agudo afecta al 28,26% de los pacientes críticos. Recordemos que en la literatura se describe una incidencia de FRA entre el 1 y el 25% de los pacientes críticos, dependiendo de la población estudiada y de los criterios usados para definir el FRA (11) (12) (13) (14). Si consideramos el estudio multicéntrico español FRAMI (15), podríamos sorprendernos de nuestras cifras dado que en este estudio se observó una incidencia de FRA del 5,7%. Sin embargo, al analizarlo más profundamente,

observamos que la definición utilizada para el FRA 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 FRA y en ese caso obtendríamos que el fracaso renal agudo considerado 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 muestra no se incluyen pacientes coronarios, que tienen una incidencia de FRA alrededor de 1%, y que habrían contribuido, sin duda, a disminuir la incidencia del FRA.

El fracaso renal agudo 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.

Esta definición surgió de una conferencia de consenso con el fin de que entre todos “hablemos el mismo idioma” y podamos comparar los distintos estudios publicados y esta es la razón de utilizarla en nuestro estudio.

El hecho de considerar el estadio AKIN 1 como fracaso renal agudo 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 (18) (19) (20) (21).

En nuestro estudio, de los 13 pacientes que desarrollan fracaso renal, 11 pacientes inician su fracaso renal en un estadio AKIN 1 y luego presentan un deterioro progresivo de la función renal pasando por diferentes estadios y obteniendo un máximo AKIN que puede variar entre 1 y 3.

Otro de nuestros objetivos es analizar el valor de NGAL como un biomarcador precoz de FRA, tal y como se describe en la literatura (referencia), con lo que debería elevarse en una fase precoz de disfunción renal. Este hecho, junto a la importancia de los cambios sutiles en la creatinina, se consideró más relevante a la hora de decidir en que estadio AKIN definíamos el FRA, por lo que acabamos decidiendo escoger el estadio 1.

Hemos observado que los pacientes con antecedentes coronarios tienen un riesgo 6 veces mayor de padecer FRA. Esta relación se podría explicar por la afectación de los vasos sanguíneos en general que se da en este tipo de pacientes y que podría dar como resultado un riesgo más alto de FRA (73).

Así mismo, hemos observado también una relación entre el sobrepeso y una mayor probabilidad de presentar FRA. En la literatura, algunos autores como Bucaloiu o Vincent hallaron una relación similar. Bucaloiu et al realizaron una actualización y revisión bibliográfica sobre la relación existente entre el sobrepeso y el FRA. La obesidad mórbida en el paciente crítico se asociaba con una mayor incidencia de FRA de forma significativa (74). Vincent et al 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 rol en el desarrollo de glomeruloesclerosis favoreciendo el FRA en los pacientes críticos obesos (75).

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, tienen más

riesgo de desarrollar FRA. Puesto que en la definición de FRA 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 FRA, o bien que ya vienen con FRA en estadios muy iniciales, como contempla el estadio 1 de la escala AKIN.

Los pacientes afectos de fracaso renal agudo tienen mayor riesgo de morir (11) (13) (15), y así lo hemos comprobado en nuestra muestra, donde los pacientes con FRA 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.

Pensamos que el fracaso renal agudo continúa siendo infravalorado 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 así procurar una disminución en la comorbilidad del paciente crítico.

Nuestra impresión es que con las herramientas actuales de diagnóstico (creatinina sérica y escalas de clasificación AKIN y RIFLE) se puede diagnosticar de FRA 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 "bueno, bonito y barato" 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.

7.2 Discusión del análisis de la mortalidad

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 28,26%. 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 (15) 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 el fracaso renal agudo en el estudio FRAMI se incluyeron pacientes coronarios que tienen una mortalidad baja disminuyendo la mortalidad global del estudio. La mortalidad asociada al FRA observada en la literatura (13), (14), (15),(73) fue del 42,3% al 60,3% según el estudio analizado y en nuestro estudio fue del 54%.

La escala de gravedad de SOFA se asoció a una mortalidad más alta, así los pacientes más graves tendrían más probabilidad de fallecer. En cambio no se demostró mayor mortalidad en los pacientes con un valor en la escala de APACHE más alto, probablemente esto es debido a que nuestro estudio puede adolecer de un sesgo de supervivencia.

Hemos observado que los pacientes que fallecen presentan una estancia más larga en UCI. Los motivos que podrían justificarlo serían el sesgo de supervivencia del corte de inclusión. Los pacientes más graves que tendrían una estancia corta ya habrían fallecido en el momento de la inclusión y los que se incluyen en el estudio o bien tienen menos gravedad y no fallecen o bien presentan una comorbilidad que va alargando su estancia en UCI y finalmente fallecen.

7.3 Discusión de la utilidad de la determinación de NGAL para la precocidad en el diagnóstico y en la evolución de los pacientes críticos con fracaso renal agudo

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

Un punto de discusión en la literatura, en la que todavía no existe consenso, es el punto de corte de NGAL utilizado. Así en el meta análisis realizado por M.Haase, R. Bellomo y P. Devarajan (49) podemos observar como los 19 estudios incluidos tienen puntos de corte de NGAL tan variables como >50 ng/mL o >550 ng/mL, esto supone un problema a la hora de determinar el mejor punto de corte a utilizar. Al profundizar en el tema, los autores del meta análisis apuntan que para obtener una sensibilidad y especificidad óptimas para predecir el FRA en cualquier contexto el punto de corte se sitúa entre 100 y 270 ng/mL. Además, en los estudios en que se midió NGAL con plataformas estandarizadas de laboratorio como el ARCHITECH, el punto de corte utilizado fue NGAL > 150 ng/mL. En nuestro estudio se utilizó la misma plataforma estandarizada de laboratorio ARCHITECH y dado que el valor 150 se encontraba dentro del rango de 100 a 270 ng/mL decidimos utilizar este punto de corte.

Al dicotomizar el valor de NGAL en > o < a 150 ng/mL hallamos que se relacionaba de manera estadísticamente significativa con el FRA y con la clasificación AKIN del FRA, tal y como esperábamos. De todos los pacientes que presentaron FRA el 69% tenían un NGAL elevado. Sin embargo, cabe destacar que los resultados obtenidos en la sensibilidad y especificidad nos indica que el NGAL no sería la mejor prueba diagnóstica, sino más bien una prueba que

descarta patología. Puesto que observamos que, de todos los pacientes que tenían un NGAL elevado, el 47% no tenían FRA. En todos estos casos, estaríamos diagnosticando de FRA a personas que no van a elevar la cifra de creatinina en todo el seguimiento, al utilizar el valor de NGAL como prueba diagnóstica. En cambio, de todos los pacientes que tenían un NGAL bajo sólo tenían FRA un 14%, con lo que se podría establecer que un NGAL bajo descartaría el FRA, ya que con un valor de NGAL bajo es poco probable desarrollar FRA.

Según nuestros resultados el valor de NGAL como prueba para diagnosticar un FRA tendría una sensibilidad del 67,5% y una especificidad del 77,3%. El VPP en nuestro estudio fue tan sólo del 36,1%. Sin embargo, observamos un VPN del 92,6%, con lo que parece que NGAL podría diferenciar bien a los pacientes que no tienen FRA cuando se obtiene un valor de NGAL < 150 ng/mL.

Nuestros resultados coinciden con los de varios estudios (ver tabla 3) 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 (57), (60), (63), (65) obtienen valores de S similares al nuestro entre 64,7 y 68,8; 5 estudios (62), (54), (65), (66), (44) 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 92,6%.

Encontramos un 19% de falsos positivos (FP), es decir, pacientes que tienen un NGAL alto y que en cambio no presentan FRA. Al analizar este dato pensamos que al haber utilizado como definición para FRA un incremento en la creatinina podríamos haber excluido pacientes que tal vez tuvieran FRA y que no se habían

considerado dentro del grupo de FRA por no elevar la creatinina. Nos referimos a los pacientes malnutridos 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 (8). 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. Así que 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 la relación que había entre NGAL y FRA cuando no se consideraban los pacientes que podían tener malnutrición o polineuropatía de UCI. En este análisis destaca la mejoría en el VPP del NGAL pasando de un VPP de 36% a un VPP del 50%, lo cual indica que mejora su rendimiento como prueba diagnóstica. Aunque al realizar la asociación estadística entre ambas no hallamos una relación estadísticamente significativa.

Al estudiar los pacientes que presentaban creatinina con valores igual o inferiores a 0,5mg/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 FRA 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

En nuestro estudio observamos también que las mujeres tienen menos frecuentemente NGAL elevados, sin poder dar una explicación a este hecho y sin

hallar similitudes en la literatura, lo que nos lleva a pensar que podría deberse al azar o al hecho de tener una muestra pequeña o a nuestro desconocimiento.

Un valor de NGAL > 150 ng/mL se relaciona con una estancia más larga en UCI, lo que podría explicarse por su relación con el FRA que se asocia con estancias más largas o bien que el valor de NGAL pudiera ser un indicador de gravedad en el paciente crítico. Sin embargo, no hemos observado que se asocie con un incremento de la estancia hospitalaria, pudiéndose explicar por el hecho de que los pacientes dados de alta ya no están críticos y que en nuestro estudio las determinaciones del valor de NGAL se realizaron sólo durante la estancia en UCI y que 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. De los 17 pacientes que presentaron un NGAL > 150 ng/mL, 10 fallecieron (58,8%). . En el meta análisis se concluyó que NGAL podría predecir mortalidad pero con algunas limitaciones.

Al analizar la relación entre el valor de NGAL y los diferentes estadios AKIN vemos que existe una asociación estadísticamente significativa. Un valor elevado de NGAL se relaciona con un estadio AKIN más elevado. Sin embargo, encontramos 8 pacientes con un valor de NGAL elevado sin presentar FRA.

Al analizar la relación entre el valor de NGAL y la creatinina sérica hallamos una asociación estadísticamente significativa pero con poca fuerza de asociación, esto puede ser debido a que la muestra es pequeña o bien a que existen otros factores no valorados que influyen en el valor de NGAL como podría ser la existencia de un proceso inflamatorio intercurrente como una sepsis.

Hacen falta más estudios que estudien la naturaleza de NGAL, que clarifiquen su rol dentro de la fisiopatología renal y que aclaren el papel que puede jugar en la inflamación dado que el gen NGAL es un gen regulado por la inmunidad innata con su máxima expresión en el tejido renal (69), (70). Martensson et al sugieren que NGAL se eleva en sangre en respuesta a la infección bacteriana, así como por otras causas de inflamación (72). Hacen falta más estudios que analicen la asociación entre el valor de NGAL y la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el shock séptico sin relación al desarrollo de FRA.

Para finalizar, concluiremos que el fracaso renal agudo es una entidad de gran importancia y una complicación grave en los pacientes ingresados en UCI, asociada a una elevada mortalidad. El interés de diagnosticar el FRA precozmente es el de procurar minimizar la gravedad de la lesión renal y facilitar su recuperación a través de mejorar la optimización de la hemodinámica y de la volemia, evitar el uso de nefrotóxicos en pacientes en riesgo de desarrollar un FRA o en fases incipientes del mismo.

El nuevo biomarcador renal NGAL surgió como la nueva “troponina” dentro del campo de la detección precoz del FRA, pero nuestros resultados no son concluyentes al respecto. Consideramos que una mayor atención a los marcadores ya existentes de FRA, como la creatinina, podrían ser suficientemente útiles para conseguir el objetivo de diagnosticar de forma precoz el FRA. Y, asimismo, que si se considerase a los pacientes en estadio AKIN 1 como pacientes en riesgo de sufrir una lesión renal se podría minimizar la gravedad de ésta y facilitar su recuperación.

8.

CONCLUSIONES

8.1 CONCLUSIONES

8.1.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Análisis de los pacientes críticos afectados de fracaso renal agudo:
 - a. Un 28,26% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron fracaso renal agudo.
 - b. La mortalidad asociada a FRA fue del 54%
 - c. Los factores de riesgo coronario se asociaron con un incremento del riesgo de presentar FRA en 5,8 veces.
 - d. El sobrepeso también se relacionó con mayor probabilidad de presentar FRA.
2. Determinar si un valor de NGAL > 150 ng/mL es una buena prueba diagnóstica para detectar fracaso renal agudo de forma precoz:
 - a. Un 37% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron un valor de NGAL > 150 ng/mL
 - b. Un NGAL > 150 ng/mL no parece ser una buena prueba diagnóstica para detectar FRA al presentar un alto porcentaje de falsos positivos.

8.1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar el valor de NGAL para correlacionarlo con los distintos grados de FRA según la escala AKIN (1, 2 y 3):
 - a. No se ha podido determinar el punto de corte de NGAL a partir del cual se asocie con cada estadio AKIN.

2. Determinar la utilidad de NGAL en el diagnóstico de FRA en los pacientes con cifras de creatinina sérica inferior a 0,6 mg/dL (pérdida de masa muscular por miopatía de UCI, atrofia muscular, malnutrición, etc.):
 - a. No hemos podido determinar la utilidad de NGAL en el diagnóstico de FRA en aquellos pacientes con cifra de creatinina sérica inferior o igual a 0,5 mg/dL.
3. Correlacionar los valores de NGAL con la estancia y mortalidad en UCI y en el hospital:
 - a. La mortalidad de los pacientes con NGAL elevado fue del 58,8%, aunque no hemos podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre el valor de NGAL y la mortalidad en el global de los pacientes.
 - b. Un valor de NGAL elevado se asocia a una estancia más larga en UCI.

9. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jun 8;354(23):2473-2483.
2. ADQI - Acute Dialysis Quality Initiative [Internet]. Available from: <http://www.adqi.net/>
3. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am. J. Med.* 1983 Feb;74(2):243-248.
4. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1977 May 19;296(20):1134-1138.
5. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996 May 15;275(19):1489-1494.
6. 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.* 1998 May;66:S16-24.
7. Bennett WM, Porter GA. Endogenous creatinine clearance as a clinical measure of glomerular filtration rate. *Br Med J.* 1971 Oct 9;4(5779):84-86.
8. Uchino S. Creatinine. *Current Opinion in Critical Care.* 2010;16(6):562-567.
9. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002 Dic;8(6):509-514.
10. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 Ago;14(8):2178-2187.
11. Vincent JL, Bota DP, De Backer D. Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs.* 2004 Dic;27(12):1013-1018.
12. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Dic;12(6):538-543.
13. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit. Care Med.* 2001 Oct;29(10):1910-1915.
14. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Ago 17;294(7):813-818.

15. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. *Med Intensiva*. 2006 Sep;30(6):260-267.
16. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med*. 2007 Ago;22(4):187-193.
17. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(4):c182-187.
18. 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*. 2005 Nov;16(11):3365-3370.
19. 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*. 2004 Jun;15(6):1597-1605.
20. 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.
21. 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*. 2008 Abr;36(4):1129-1137.
22. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*. 1985 Jun;27(6):928-937.
23. 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*. 2007 Oct;50(4):566-573.
24. Moore E, Bellomo R. Novel biomarkers of acute kidney injury: ready for clinical application? *Current Opinion in Critical Care*. 2010;16(6):523-525.
25. 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*. 2008 Jul;3(4):962-967.
26. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Current Opinion in Critical Care*. 2010;16(6):526-532.
27. Silbergeld EK, Davis DL. Role of biomarkers in identifying and understanding environmentally induced disease. *Clin. Chem*. 1994 Jul;40(7 Pt 2):1363-1367.
28. 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.* 2003 Oct;14(10):2534-2543.
29. 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.* 2010 May 11;55(19):2024-2033.
 30. 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.* 2008 Jun 3;148(11):810-819.
 31. 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.* 2005 Abr;9(2):R139-143.
 32. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care.* 2010;16(6):533-539.
 33. 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.* 2002 Ago;40(2):221-226.
 34. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Current Opinion in Critical Care.* 2010;16(6):556-561.
 35. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.* 1996 Ago 15;318 (Pt 1):1-14.
 36. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1714-1724.
 37. 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.* 2005 Abr 2;365(9466):1231-1238.
 38. 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.* 1993 May 15;268(14):10425-10432.
 39. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997 Oct 1;45(1):17-23.
 40. 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.* 2002 Nov;10(5):1033-1043.
 41. Devireddy LR, Hart DO, Goetz DH, Green MR. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell.* 2010 Jun 11;141(6):1006-1017.

42. 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.* 2005 Mar;115(3):610-621.
43. 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.* 2004 Dec;15(12):3073-3082.
44. 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.* 2009 Feb;37(2):553-560.
45. 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.* 2007 Feb;18(2):407-413.
46. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J. Biol. Chem.* 1995 Sep 22;270(38):22565-22570.
47. Barasch J, Mori K. Cell biology: iron thievery. *Nature.* 2004 Dec 16;432(7019):811-813.
48. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007 May;71(10):967-970.
49. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 Dec;54(6):1012-1024.
50. Ronco C. N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care.* 2007;11(6):173-173.
51. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med.* 2010 Abr;4(2):265-280.
52. 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 May 4;31(6):501-509.
53. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian 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.
54. Lima ED, Miranda R, Machado M, et al. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the early diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass [abstract tissue]. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:569A.

55. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):444-451.
56. 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.[abstract issue]. *American Association for Clinical Chemistry.* 2009;July 19-23.
57. 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.* 2006 Sep;105(3):485-491.
58. 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.
59. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007 Dic;22(12):2089-2095.
60. 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.* 2008 Sep;52(3):425-433.
61. 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.* 2008 May;3(3):665-673.
62. 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):c176-181.
63. 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.* 2008 Oct;74(8):1059-1069.
64. 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.* 2008 Abr;36(4):1297-1303.
65. 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):904-913.
66. 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.
67. 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.* 2009 Mar;53(3):261-266.
 68. 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.* 2010 Mar;25(1):176.e1-6.
 69. 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.* 2007 Mar;16(2):83-89.
 70. Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin. Immunol.* 2007 Abr;123(1):7-13.
 71. 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.* 2008 Mar;19(3):547-558.
 72. 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.* 2010 Ago;36(8):1333-1340.
 73. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996 Sep;50(3):811-818.
 74. 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.* 2010 Oct;26(4):607-624.
 75. Vincent F, El-Khoury N, Rondeau E. Renal function in critically ill, morbidly obese patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004 Jun 15;169(12):1332; author reply 1333.

7. APENDICE

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
T ^a 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 FIO ₂ ≥0.5 anotar P _a O ₂ b) Si FIO ₂ <0.5 anotar P _a O ₂	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH arterial (mejor) HCO ₃ sérico	≥7.7 ≥52	7.6-7.59 41-51.9		7.5-7.59 32-40.9	7.33-7.49 22-31.9		7.25-7.32 18-21.9	7.15-7.24 15-17.9	<7.1 5 <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...

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

Fallo orgánico/ Puntos	Respiratorio PaO2/FiO2	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	DA <5 ó DB	12-10	2-3,4
3	<200	<50.000	6-11,9	DA >5 ó A o NA ≤ 0.1	6-9	3,5-4,9 ó <500ml/día
4	<100	<20.000	>12	DA >15 ó A o NA > 0.1	<6	>5 ó <200 ml/día