

Tesis Doctoral:

**VALOR DE LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES (NGAL, IL-18)
EN ORINA AL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PARA PREDECIR FRACASO RENAL, NECESIDAD DE
TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA Y MORTALIDAD A 30 DÍAS.**



Doctorando: Marta Chicot Llano.

Directores: Prof. Dra. Carmen Bernis Carro.

Dr. Diego Aníbal Rodríguez Serrano.

Tutor: Prof. Dra. Cristina Sarriá Cepeda.

Madrid 2017

Dedicatoria:

A mis padres, Margo y Miguel Ángel, por ser un ejemplo.

A mis hermanos por ser mis compañeros.

A Pablo, Alba, Nilda y Diego. Sin palabras.

A Pablo Alonso con el que empezó todo.

A todos mis amigos.

A todos aquellos que hicieron este trabajo posible.

Agradecimientos:

A Carmen por guiarme y ofrecerme esta oportunidad.

A Cristina por ser siempre una ayuda.

A Jesús por su espectacular trabajo y su paciencia.

A Diego por estar ahí.

A Raquel y al servicio de Análisis Clínicos por su labor.

A Laura y al servicio de Nefrología.

A todo el equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Princesa por su paciencia y su ayuda para la realización de este trabajo.

A Enrique y María José.

ÍNDICE

1.) Introducción	11
1.1.) Reseña histórica	11
1.2.) Anatomía renal	15
1.3.) Fisiología renal	18
1.4.) Unidad funcional del riñón: La nefrona	19
1.5.) Filtrado, reabsorción y excreción	21
1.6.) Fracaso renal agudo	25
1.7.) Viejos y nuevos biomarcadores	43
2.) Justificación del estudio	59
3.) Hipótesis del estudio	61
4.) Objetivos del estudio	62
5.) Material y métodos	63
6.) Resultados	79
6.1.) Características de la muestra	80
6.2.) Resultados descriptivos y comparativos de los ingresos que presentaron FRA frente a los que no	91
6.3.) NGAL e IL-18 como marcadores precoces de FRA, técnicas de remplazo renal y mortalidad a los 30 días	102
6.4.) Relación de los marcadores con los índices de severidad SAPS II y APACHE II	127
6.5.) Factores asociados con el desarrollo de FRA en la muestra: desarrollo de un modelo predictivo	128
7.) Resumen de resultados	134
8.) Discusión	137
8.1.) Discusión sobre el análisis descriptivo	138
8.2.) NGAL en orina e IL-18 en orina como marcadores precoces de FRA, TRR y mortalidad a los 30 días	163
8.3.) Relación de los marcadores NGAL e IL-18 con la aparición de FRA definida según criterios AKIN Y KDIGO	190

8.4.) Relación de los marcadores con los índices de severidad SAPS II y APACHE	
II	192
8.5.) Factores asociados con el desarrollo de FRA: desarrollo de un modelo predictivo	193
9.) Fortalezas del estudio	196
10.) Limitaciones del estudio	197
11.) Conclusiones	199
12.) Referencias bibliográficas	201
13.) Glosario de tablas	221
14.) Glosario de figuras	223
15.) Glosario de abreviaturas	225
16.) Anexos	228

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RESEÑA HISTÓRICA

Hace casi 2000 años, en el siglo II d.c. Galeno (130 d.c.-216 d.c.) supuso, que la orina se formaba en los riñones y que era transportada a la vejiga por los uréteres. Sin embargo, fue Hipócrates (460 a.c.-370 a.c.) en el siglo V a.c, quien pertenecía a una familia de médicos de generaciones, quien describió las primeras características de la orina en los enfermos y las relacionó con su situación, llegando a predecir la evolución (figuras 1,2).

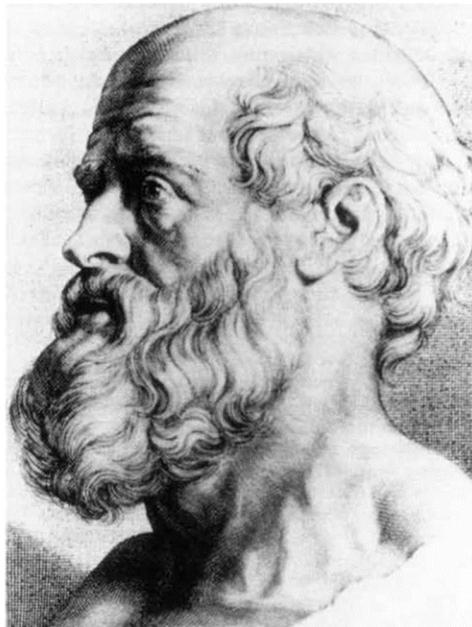


Figura 1: Hipócrates. Fuente: Eknoyan G. ⁽¹⁾

No. 31: 'When during fever the sediment of the urine resembles wheat-meal, it is a sign that the disease will be protracted.'

No. 32: 'Urine that is thin on the surface and exhibits bilious sediment indicates that the disease is acute.' ('Bilious' sediment probably refers to blood or in today's terminology 'Coca-Cola' coloured urine.)

No. 33: 'When the urine changes, there is a violent disturbance in the body.'

No. 34: 'Bubbles floating on the surface of the urine denote affections of the kidneys, and that the disease will be long.' (The classic bubbles of proteinuria.)

No. 35: 'When the urine is covered with a thick fatty coating, an affection of the kidneys and acuteness of the disease are indicated.' (Lipiduria detected without microscopy?)

No. 36: 'When a disease of the kidney occurs, indicated by the preceding signs, if pains are felt among the spinal muscles tending outwards, an abscess situated externally may be expected. But should the pains tend more internally, the abscess will rather be internal.' (There is a good differential diagnosis; when the abnormal sediment is accompanied by pain consider infection of the kidney.)

Figura 2: anotaciones de Hipócrates. Fuente: Eknoyan G. (1)

Siete siglos después, Galeno fue quien describió la anatomía renal y demostró mediante experimentos en animales que la orina se generaba en el riñón (figura 3 y 4).

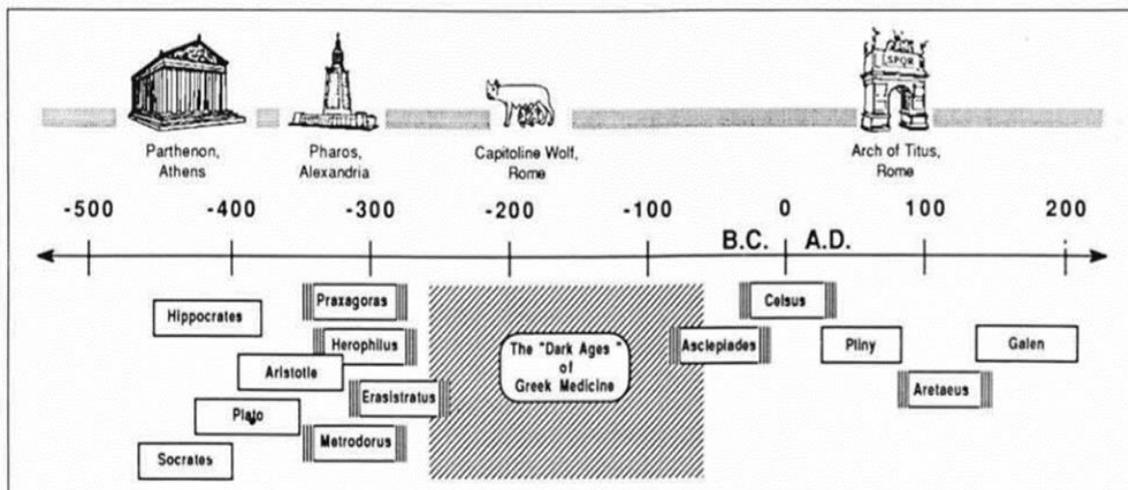


Figura 3: cronología médica de la antigua Grecia. Fuente: Eknoyan G. (2)

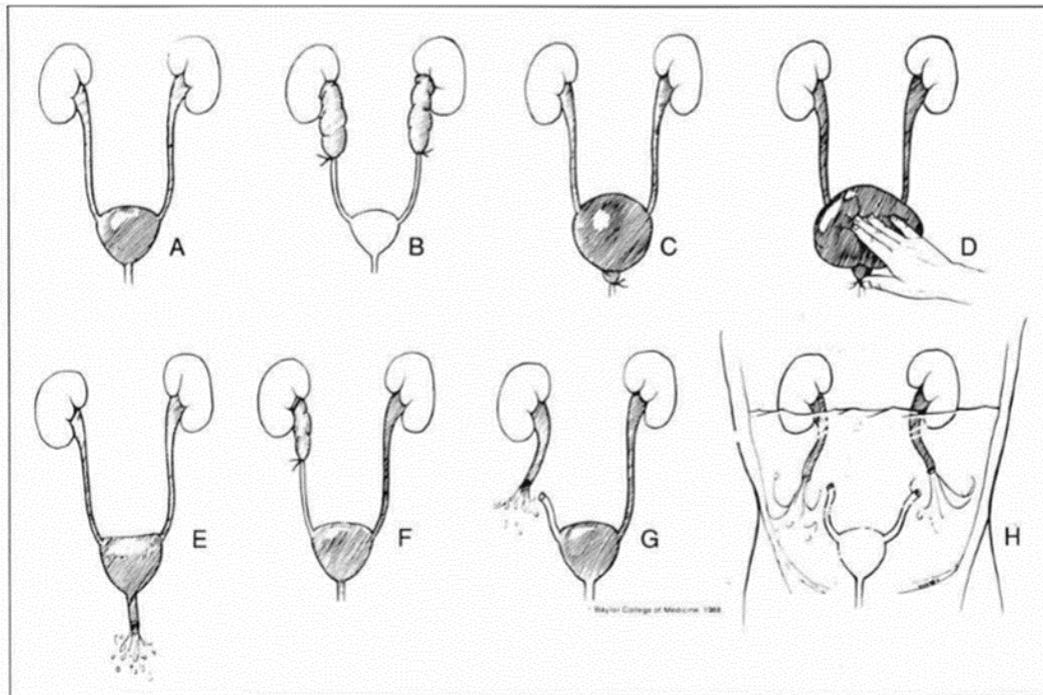


Figura 4: Experimentos de Galeno. Fuente: Eknoyan G. (2)

A pesar de que estos precursores de la Nefrología cometieron errores, tanto anatómicos como fisiopatológicos, son probablemente los primeros que describieron parte de la sintomatología de la insuficiencia renal.

Muchos siglos después, Lorenzo Bellini (1643-1704) describió en 1662 la estructura tubular del riñón y cuatro años más tarde, Malpighi, utilizando el microscopio, descubrió que la corteza renal estaba compuesta por unos tubitos que desembocaban en los túbulos de Bellini, y que había gran cantidad de estructuras como ovillos (glomérulos de Malpighi) diseminados por la corteza, cada uno unido a un túbulo renal.

Casi dos siglos más tarde, en 1842, William Bowman (1816-1892) describió la estructura de la vascularización renal y su relación con los túbulos. A su vez, Karl Ludwig (1861- 1895), consideró que la orina debía formarse en el capilar glomerular, donde se producía un ultrafiltrado.

En 1917 Arthur R. Cushny (1866-1926), emitió la que él llamó “teoría moderna del funcionamiento renal” en su libro “The secretion of the urine” (3). Cushny estaba de acuerdo con Ludwig en que los glomérulos eran unos ultrafiltros y con Claude Bernard en que los riñones regulaban el medio líquido interno. Sostuvo que los túbulos

reabsorbían un líquido de composición uniforme ideal y que todo lo restante se eliminaba como orina ⁽⁴⁾.

Los nombres asignados a las distintas partes de la nefrona, se deben a los científicos que han estudiado y descrito su estructura y función; como la cápsula de Bowman, o el asa de Henle, que debe su nombre a Friedrich Henle (1809-1885) que descubrió la “U” que forma el túbulo renal.

En 1827, Bright (1789-1959) publicó la descripción de la glomerulonefritis, término acuñado por Edwin Klebs (1834-1913) en 1875 y utilizado como sinónimo de "enfermedad de Bright" desde que F. Volhard (1872-1950) en 1914 lo introdujera en su clasificación de las enfermedades renales. En su trabajo titulado “Reports of medical cases”, describe las observaciones realizadas en pacientes que presentaron edema y albuminuria tras padecer escarlatina ⁽⁵⁾.

En 1770, el anatomista Doménico Cotugno (1736-1822) descubrió en la orina de un enfermo con edema, "una sustancia coagulable con el fuego". Bright fue el primero en relacionar la presencia simultánea de albuminuria, edema y lesión del parénquima renal y así identificar un nuevo tipo de enfermedad, que unía signos clínicos a alteraciones químicas y cambios estructurales. La necropsia, por último, permitía evidenciar las alteraciones estructurales del riñón, según el criterio anatomoclínico que Bright llevó a un nuevo escenario, el de la enfermedad renal.

Las primeras descripciones de la insuficiencia renal aguda en el siglo XX fueron durante el terremoto de Messina, Italia en 1908 y la “falla renal” causada por necrosis tubular aguda se identificó durante la segunda guerra mundial, durante los bombardeos sufridos por Inglaterra por parte de la fuerza aérea alemana, donde las víctimas de aplastamiento presentaban necrosis renal tubular aguda seguida de la pérdida aguda de la función renal ⁽⁶⁾.

Tras esta breve introducción, entramos en materia de uno de los órganos, a nuestro entender, más apasionante y complejo en su funcionamiento.

1.2. ANATOMÍA RENAL

El aparato urinario se compone de:

1. Dos riñones.
2. Conductos excretores, que para cada riñón son; cálices, pelvis renal y uréter.
3. Vejiga.
4. Uretra.

Los riñones son dos órganos retroperitoneales, que se apoyan sobre la pared abdominal posterior, a ambos lados de la columna vertebral. El riñón mide por término medio 12 cm de longitud, 6 cm de anchura y 3 cm de espesor. Pesa aproximadamente 140 gramos en el hombre y 125 gramos en la mujer ⁽⁷⁾.

Su borde interno, excavado y cóncavo, se denomina hilio. El hilio da acceso a una cavidad llamada seno del riñón, donde pasan los vasos, nervios y los primeros segmentos del aparato excretor (cálices y pelvis renal), que forman en su conjunto el pedículo renal.

El riñón está envuelto junto con la glándula suprarrenal por la fascia perirrenal o de Gerota, y se separa de ella por la cápsula adiposa.

El parénquima renal se compone de dos partes; una central, llamada médula y otra periférica o cortical.

La médula se compone de masas cónicas, de color rojo oscuro y estriadas, llamadas pirámides de Malpighi. Hay de ocho a diez en cada riñón. Su vértice hace prominencia en el seno y constituye las papilas.

La corteza, de color amarillo rojizo, rodea a las pirámides de Malpighi a excepción de las papilas. Por una parte, forma una gruesa capa periférica que separa la base de las pirámides de la superficie del riñón y, por otra parte, penetra entre las pirámides de Malpighi. Las prolongaciones que separan entre sí a las pirámides, se llaman columnas de Bertin.

Las vías de excreción del riñón comienzan, como hemos dicho, en el seno renal. Lo hacen por tubos cortos, que son los cálices menores, que son conductos que salen desde las papilas. Los cálices menores se vacían a troncos colectores llamados cálices mayores, los cuales se unen y de su confluencia resulta la formación de la pelvis renal

(figura 5). La pelvis se estrecha de arriba hacia abajo y se continúa hasta la vejiga por el uréter.

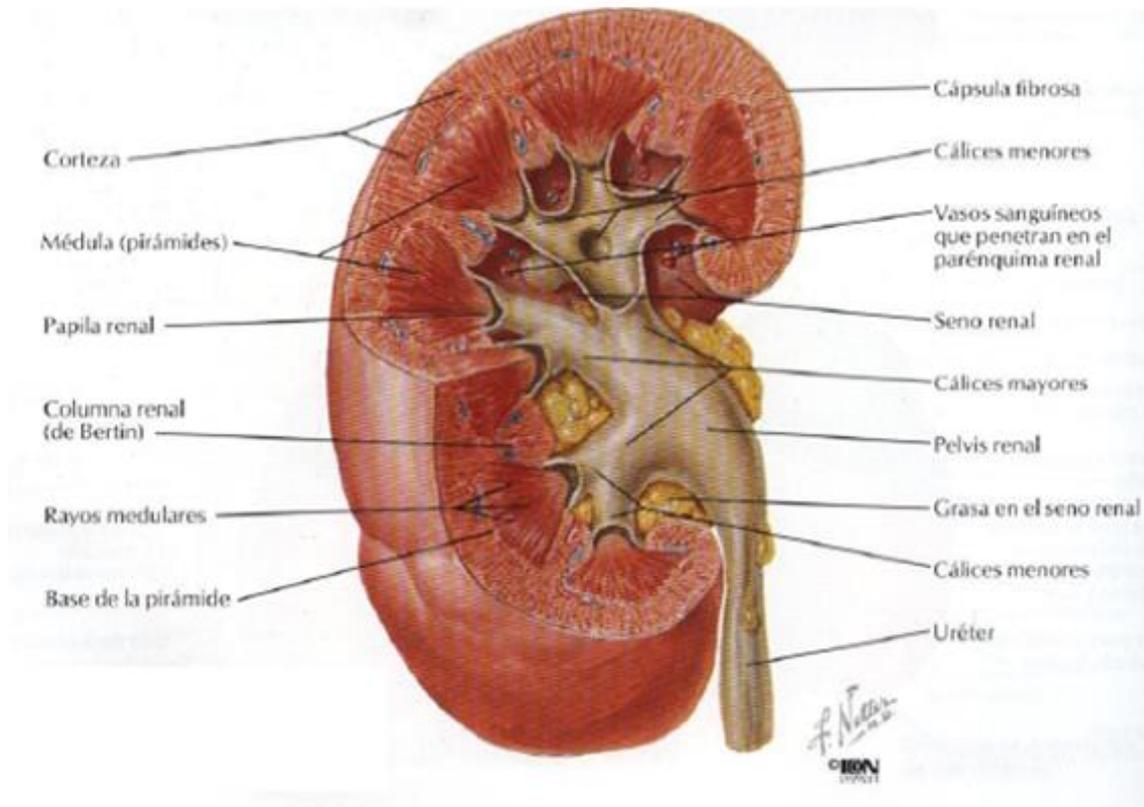


Figura 5: Anatomía del riñón. Fuente: Netter ⁽⁸⁾.

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco, o 1.100 ml/min ⁽⁹⁾.

El aporte sanguíneo llega al riñón a través de la arteria renal. Cada arteria renal se divide en la proximidad del hilio en dos ramas, una anterior y una posterior. Estas a su vez, se subdividen varias veces, y forman en el seno renal dos arborizaciones (anterior y posterior). Las últimas ramificaciones de la arteria penetran en el parénquima renal alrededor de cada papila y llegan hasta la base de las pirámides. Estas ramificaciones, llamadas arterias peripiramidales o arterias lobares, son terminales, es decir, no se anastomosan entre sí. Cada arteria lobar se divide a nivel de la base de la pirámide en numerosas arteriolas interlobulares, que a su vez darán lugar a las arterias arciformes, a las arterias interlobulillares (o radiales) y las arteriolas aferentes, que acaban en los capilares glomerulares. Las pirámides de Malpighi están recorridas desde la base hasta

su vértice por las arterias rectas. Estas nacen sobretodo de los ramos eferentes de los glomérulos y también de las arterias interlobulares.

Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares. Los vasos sanguíneos del sistema venoso forman ramas progresivamente más voluminosas; la vena interlobulillar, la vena arciforme, la vena interlobular y la vena renal, que deja el riñón junto a la arteria renal y el uréter (Figuras 6 y 7).

Los colectores linfáticos del riñón se diferencian en el pedículo renal en anteriores, medios y posteriores. Derivan a los ganglios del pedículo renal y a los ganglios lateroaórticos, comprendidos entre el origen de las arterias renales y el de la mesentérica inferior.

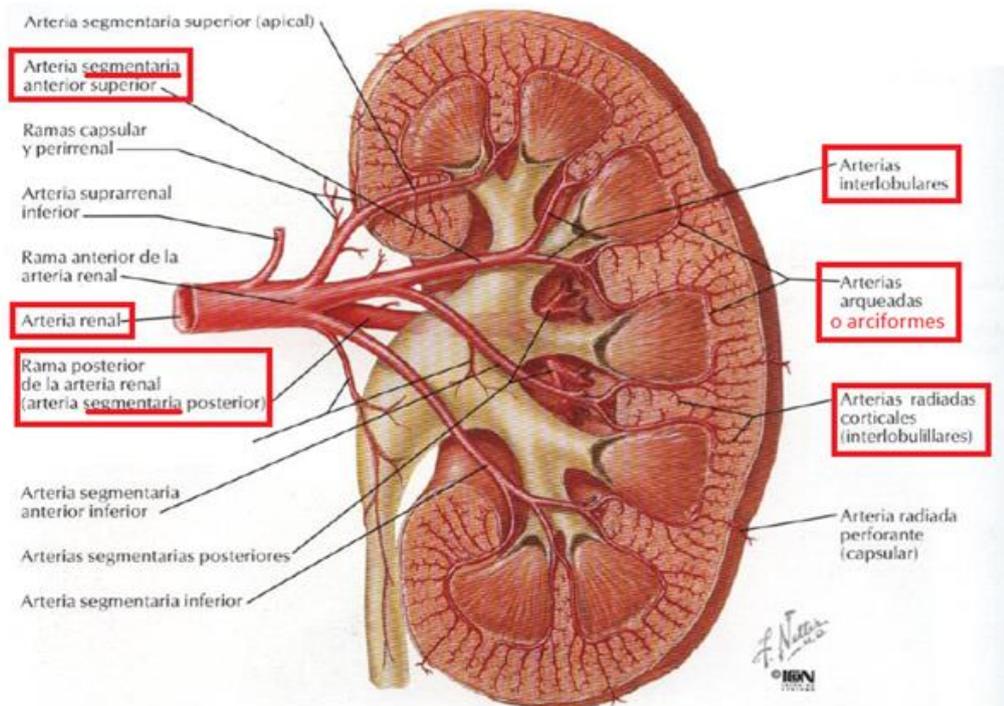


Figura 6: Vascularización del riñón. Fuente: Netter (8).

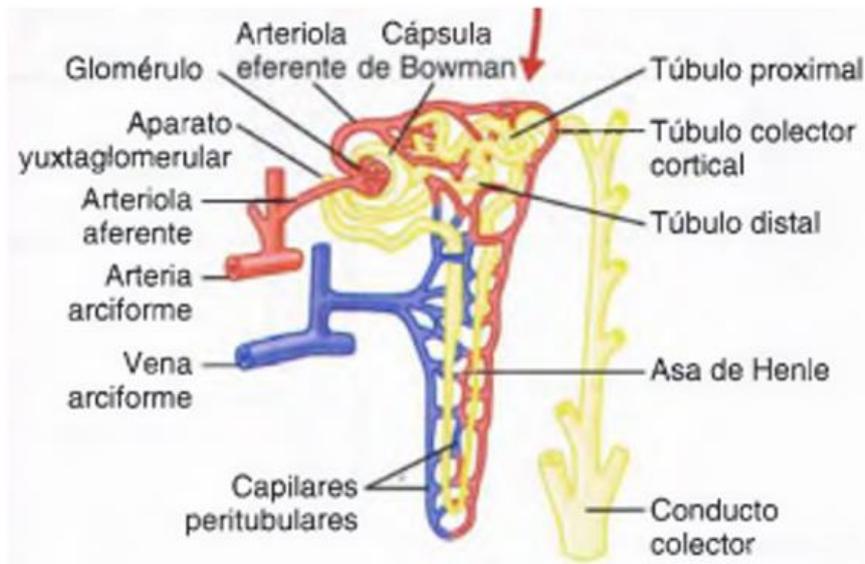


Figura 7: Microcirculación de la nefrona. Fuente: Guyton y Hall ⁽⁹⁾.

1.3. FISIOLÓGÍA RENAL

Los riñones tienen varias funciones homeostáticas ⁽⁹⁾:

- Eliminar del cuerpo los productos de desecho que se han ingerido o que ha producido el metabolismo. Como, por ejemplo; la urea (del metabolismo de los aminoácidos), la creatinina (de la creatina muscular), el ácido úrico (de los ácidos nucleicos), los productos finales del metabolismo de la hemoglobina (como la bilirrubina) y los metabolitos de varias hormonas.
- Controlar el volumen y la composición de los líquidos corporales. Mantienen el equilibrio entre los ingresos (por ingestión o producción metabólica) y las salidas (por la excreción o el consumo metabólico). Esta función reguladora mantiene el medio interno estable, necesario para la función celular.
- Regular la osmolaridad del líquido corporal y de las concentraciones de electrolitos.
- Regulación de la presión arterial. Los riñones desempeñan una función en la regulación a largo plazo de la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua. También contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de hormonas y sustancias vasoactivas, como la renina, que da lugar a la formación de productos vasoactivos (p. ej., la angiotensina II).

- Regulación del equilibrio ácido-básico. Los riñones son los únicos medios de eliminar ciertos tipos de ácidos, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que genera el metabolismo de las proteínas.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas. Los riñones secretan eritropoyetina y producen la forma activa de la vitamina D.
- Gluconeogénesis. Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado.

1.4. UNIDAD FUNCIONAL DEL RIÑÓN: LA NEFRONA

Cada riñón contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 de nefronas. El riñón no es capaz de generar nefronas nuevas, por lo que, en la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefronas. Después de los 40 años, el número de nefronas funcionantes suele reducirse alrededor de un 10% cada 10 años. Las nefronas que permanecen sufren cambios adaptativos que les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho.

Cada nefrona contiene:

- un penacho de capilares glomerulares llamado glomérulo, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre.
- un túbulo largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la pelvis del riñón.

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares que están revestidos de células epiteliales, y todo el glomérulo está cubierto por la cápsula de Bowman.

El líquido se filtra desde los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman y después pasa al túbulo proximal, que se encuentra en la corteza del riñón. Desde ahí, el líquido va hacia el asa de Henle, que desciende hasta la médula renal. El asa de Henle se compone de una rama descendente y otra ascendente. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente son muy finas y se denominan segmento fino del asa de Henle. A medida que la rama ascendente del asa de Henle vuelve a la corteza, se va engrosando su pared, y se denomina segmento grueso del asa ascendente. Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento

corto, que tiene en su pared una placa de células epiteliales especializadas conocida como mácula densa.

Pasada la mácula densa el líquido entra en el túbulo distal, que se encuentra en la corteza renal. El túbulo distal se continúa con el túbulo conector y el túbulo colector cortical, que conduce al conducto colector cortical.

Los conductos colectores se van uniendo para formar progresivamente conductos cada vez mayores que se vacían en la pelvis renal a través de las puntas de las papilas renales. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4.000 nefronas (figura 8).

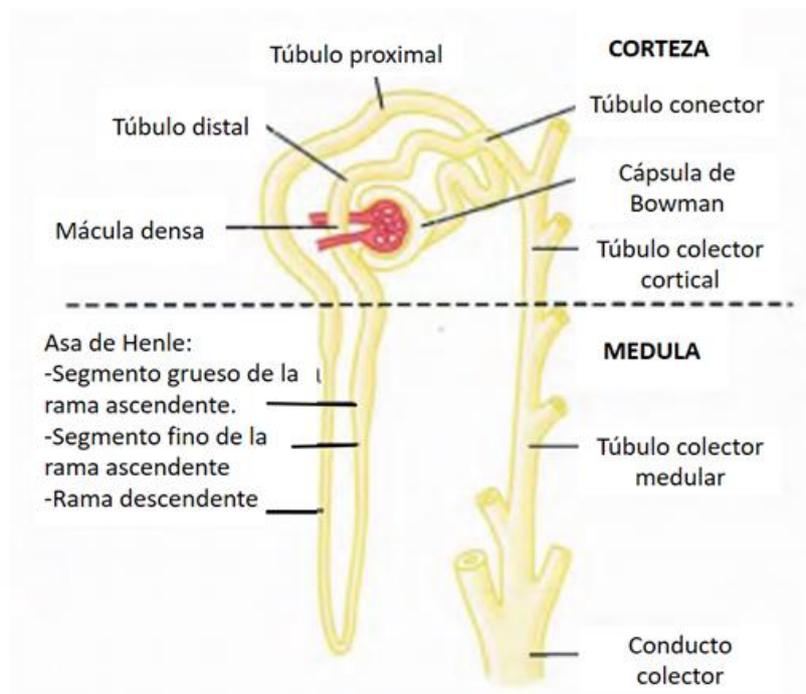


Figura 8: La nefrona. Fuente: Guyton y Hall ⁽⁹⁾.

Distinguimos dos tipos de nefronas (figura 9):

- las nefronas corticales, que tienen glomérulos localizados en la corteza externa, tienen asas de Henle cortas que penetran sólo una distancia corta en la médula.
- las nefronas yuxtamedulares, tienen glomérulos que se disponen en la profundidad de la corteza renal cerca de la médula. Estas nefronas tienen asas de Henle grandes, que discurren hasta la médula.

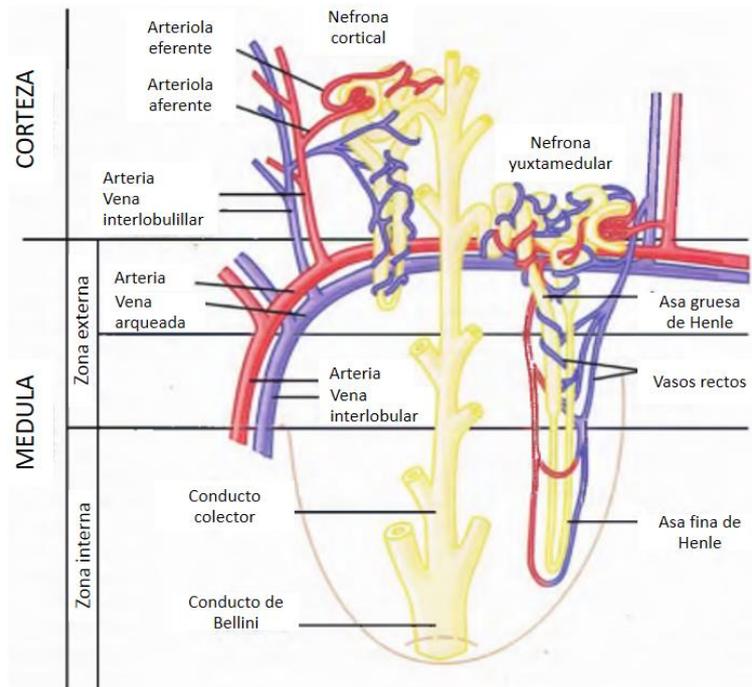


Figura 9: Vascularización y tipos de nefronas. Fuente: Guyton y Hall ⁽⁹⁾.

1.5. FILTRADO, REABSORCIÓN Y EXCRECIÓN

La excreción de orina representa la suma de tres procesos renales:

- 1) Filtración glomerular.
- 2) Reabsorción de sustancias de los túbulos renales hacia la sangre.
- 3) Secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales.

1.5.1. FILTRACIÓN GLOMERULAR

La formación de orina comienza con la filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman. La mayor parte de las sustancias del plasma, excepto las proteínas, se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular es casi la misma que en el plasma.

El filtrado glomerular (FG) está determinado por, el equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y coloidsmóticas que actúan a través de la membrana capilar, que da lugar a la presión de filtración neta, y el coeficiente de filtración capilar (K_f). Los capilares glomerulares tienen una filtración mucho mayor que la mayoría de los otros capilares por una presión hidrostática glomerular alta y un gran K_f .

En el adulto medio, el FG es de unos 125 ml/min, o 180 l/día. La fracción del flujo plasmático renal que se filtra (la fracción de filtración) es de media de 0,2; esto significa que alrededor del 20% del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares.

La presión de filtración neta es la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica (oncótica) que favorecen o se oponen a la filtración a través de los capilares glomerulares (figura 10). Estas fuerzas son:

- la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares (presión hidrostática glomerular) que favorece la filtración.
- la presión hidrostática en la cápsula de Bowman fuera de los capilares, que se opone a la filtración.
- la presión oncótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular, que se opone a la filtración.
- la presión oncótica de las proteínas en la cápsula de Bowman, que favorece la filtración (en condiciones normales se considera cero, al ser la concentración de proteínas en el filtrado glomerular prácticamente nula).

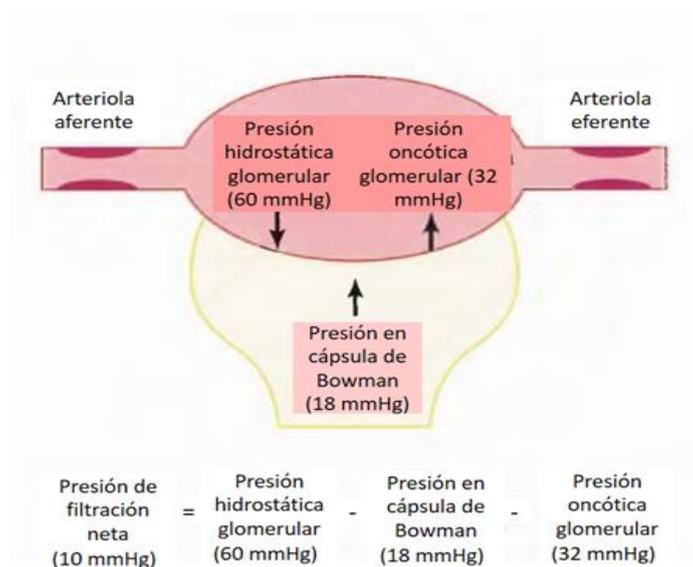


Figura 10: Fuerzas que provocan la filtración glomerular (Valores para individuos sanos). Fuente: Guyton y Hall (9).

Según esta fórmula, si disminuye la presión hidrostática glomerular, como ocurre en la hipotensión arterial, disminuye la presión de filtración neta y con ello el filtrado glomerular.

1.5.2. REABSORCIÓN TUBULAR

Los procesos de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular son cuantitativamente muy intensos en comparación con la excreción urinaria de muchas sustancias. Esto significa que un pequeño cambio en la filtración glomerular o en la reabsorción tubular podría causar un cambio relativamente importante en la excreción urinaria.

A diferencia de la filtración glomerular, la reabsorción tubular es muy selectiva. Algunas sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben del todo en los túbulos, por lo que su excreción urinaria es prácticamente nula. Muchos de los iones del plasma, como el sodio, el cloro y el bicarbonato, también se reabsorben en gran cantidad, aunque su reabsorción y excreción urinarias varían mucho dependiendo de las necesidades del organismo. Los productos de desecho, como la urea y la creatinina, se reabsorben mal en los túbulos y se excretan en cantidades relativamente grandes.

Para que una sustancia se reabsorba, primero debe ser transportada a través de las membranas del epitelio tubular hasta el líquido intersticial renal, y luego, a través de la membrana capilar peritubular hasta la sangre.

La mayor parte (el 65%) del agua, sodio y cloro filtrados, se reabsorbe en el túbulo proximal, antes de que el filtrado alcance el asa de Henle.

El asa de Henle consta de tres segmentos con funciones diferentes: el segmento descendente fino, el segmento ascendente fino y el segmento ascendente grueso. La parte descendente del segmento fino es muy permeable al agua y moderadamente a la mayoría de los solutos. La función de este segmento es sobre todo permitir la difusión simple de las sustancias a través de sus paredes. Alrededor del 20% del agua que se filtra, se reabsorbe en la rama descendente fina del asa de Henle. La rama ascendente, incluidas las porciones fina y gruesa, es casi impermeable al agua, importante para concentrar la orina.

Alrededor del 25% del sodio, cloro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, sobre todo en la rama ascendente gruesa. Aquí también se reabsorben cantidades

considerables de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio. La capacidad de reabsorción del segmento fino de la rama ascendente es menor que la del segmento grueso, y la rama descendente fina no reabsorbe cantidades significativas de ninguno de estos solutos.

El segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle se vacía en el túbulo distal. La porción inicial del túbulo distal conforma la mácula densa, un grupo de células epiteliales densamente empaquetadas que es parte del complejo yuxtaglomerular que proporciona un control de retro- alimentación del FG y del flujo sanguíneo. La siguiente porción del túbulo distal (túbulo contorneado distal) reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, incluidos el sodio, el potasio y el cloro, pero es casi totalmente impermeable al agua y a la urea.

La segunda mitad del túbulo distal y el túbulo colector cortical situado a continuación, tienen características funcionales similares. Están compuestos de dos tipos especiales de células, las células principales y células intercaladas. Las primeras, reabsorben sodio y agua de la luz y secretan iones potasio a la luz, y las células intercaladas reabsorben iones potasio y secretan iones hidrógeno a la luz tubular.

Los conductos colectores medulares reabsorben menos del 10% del agua y del sodio filtrados, a pesar de esto, son el lugar final de la formación de la orina, y desempeñan una función muy importante en la determinación de la eliminación final en la orina de agua y de solutos. Su permeabilidad al agua está controlada por la concentración de ADH, si está alta, el agua se reabsorbe intensamente en el intersticio medular, lo que reduce el volumen de orina y concentra la mayoría de los solutos en ella. El túbulo colector medular es permeable a la urea. Parte de la urea tubular se reabsorbe en el intersticio medular, lo que ayuda a aumentar la osmolalidad en esta región de los riñones y contribuye a la capacidad global de los riñones de formar una orina concentrada. Por otra parte, el túbulo colector medular, es capaz de secretar iones hidrógeno contra un gran gradiente de concentración, con lo que ayuda en la regulación del equilibrio ácido-base.

1.5.3. SECRECIÓN TUBULAR

A lo largo del recorrido del filtrado glomerular por los túbulos renales, algunas sustancias se secretan desde la sangre a la luz tubular. La secreción tubular es

responsable de las cantidades significativas de iones potasio e hidrógeno y de algunas otras sustancias que aparecen en la orina. En general, la reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina.

Los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, y el resto de sustancias que deben eliminarse de la sangre, se reabsorben mal y por ello se excretan en grandes cantidades en la orina. En el caso de los fármacos y toxinas, se reabsorben mal, pero, además, se secretan desde la sangre a los túbulos, consiguiendo su rápida eliminación. En el caso de ciertos fármacos, como la penicilina y los salicilatos, esta rápida depuración renal dificulta el mantenimiento de concentraciones eficaces de los fármacos.

Cada uno de los procesos (filtrado glomerular, reabsorción y secreción tubular) está regulado de acuerdo con las necesidades del organismo.

1.6. FRACASO RENAL AGUDO

1.6.1. DEFINICIÓN

El Fracaso renal agudo (FRA) fue definido por primera vez por Galeno posiblemente, pero no hemos tenido una definición de consenso hasta hace una década.

El FRA se define como una disminución abrupta del filtrado glomerular, con el consiguiente aumento de la concentración de productos nitrogenados en la sangre, que puede acompañarse o no de oliguria ⁽¹⁰⁾. Según la severidad y la duración de la disfunción renal, esta acumulación de productos de desecho, se acompaña de alteraciones metabólicas, como acidosis metabólica o hiperpotasemia, cambios en el balance de fluidos, y puede tener efectos en otros órganos ⁽¹¹⁾.

Antes del año 2004, el FRA se diagnosticaba basándose en una disminución abrupta del filtrado glomerular, que daba como resultado la retención de productos de desecho. El no tener una definición común de FRA, llevó a que hubiera más de 30 definiciones en la literatura médica, lo que hacía que la incidencia de FRA variase mucho de unos estudios a otros ⁽¹²⁾.

El FRA es una complicación común en los pacientes ingresados en la UCI, que puede tener secuelas importantes y producir lesiones en otros órganos. Además, el FRA

ejerce un efecto negativo en el curso y el pronóstico a corto y largo plazo de la enfermedad. Todas estas razones, motivaron la creación de grupos de expertos para buscar una definición de consenso del FRA.

En el año 2004, el grupo “Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI), propuso el sistema de clasificación de la función renal denominado RIFLE y su versión adaptada a pacientes pediátricos (pRIFLE), para clasificar a los pacientes con FRA ⁽¹³⁾. Se basaba en la variación de creatinina respecto a la creatinina basal, en la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada y en el débito urinario, a lo largo de 7 días. Considerando el FRA como un proceso dinámico. Se establecieron tres estadios en función del grado de deterioro de la función renal: R (risk), I (injury) y F (failure) y dos evolutivos; L (loss) y E (end stage renal disease) (Tabla 1).

Definieron el FRA como un aumento de Cr $\geq 50\%$ sobre la basal y/o un descenso en el filtrado glomerular $\geq 25\%$ y/o una diuresis $\leq 0,5$ ml/Kg/h ≥ 6 horas.

Tabla 1: Escala RIFLE para el diagnóstico de FRA ⁽¹³⁾

RIFLE		
	Criterios de FG	Diuresis
Risk	Aumento de Cr basal x1,5-1,9 ó ↓ de TFG _e >25%	<0,5 ml/Kg/h durante 6 hs
Injury	Aumento de Cr basal x2,0-2,9 ó ↓ de TFG _e >50%	<0,5 ml/Kg/h durante 12 hs
Failure	Aumento de Cr basal x3,0 ó ↓ de TFG _e >75% ó Cr ≥ 4 mg/dl con un ↑ agudo de 0,5 mg/dl	<0,3 ml/Kg/h durante 24 hs ó anuria durante 12 hs
Loss	Pérdida completa de FR durante >4 semanas	
ESKD	Pérdida completa de FR durante >3 meses	

FG: filtrado glomerular; Cr: Creatinina; TFG_e: Tasa de filtrado glomerular estimada; FR: función renal; ESKD: End-stage kidney disease: insuficiencia renal estadio terminal.

Posteriormente, en el año 2007, se constituyó el grupo Acute Kidney Injury Network, que propuso un nuevo sistema de clasificación del FRA ⁽¹⁴⁾. Basándose en la evidencia de que pequeños cambios en la creatinina (0,3-0,4 mg/dl) se asociaban con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria ⁽¹⁵⁾, redefinieron el criterio RIFLE y desarrollaron el criterio AKIN. Así los estadios R, I, F pasaron a llamarse 1, 2, 3, y las

categorías L y E, se eliminaron. La necesidad de técnicas de remplazo renal (TRR) se clasificó como estadio 3 (Tabla 2).

Tabla 2: Escala AKIN para el diagnóstico de FRA ⁽¹⁴⁾

AKIN		
	Creatinina sérica	Diuresis
Estadio 1	Aumento de Cr basal x 1,5 - 1,9 ó ↑Cr ≥ 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/Kg/h durante 6 hs
Estadio 2	Aumento de Cr basal x 2,0 - 2,9	< 0,5 ml/Kg/h durante 12 hs
Estadio 3	Aumento de Cr basal x 3 o creatinina ≥ 4,0 mg/dl con un aumento agudo de al menos 0,5 mg/dl o inicio de TRR	< 0,3 ml/Kg/h durante 24 hs ó anuria durante 12 hs

Cr: creatinina; TRR: terapia de reemplazo renal.

Las principales diferencias con la clasificación RIFLE fueron:

- se consideró como FRA aumentos de creatinina ≥ 0,3 mg/dl en las primeras 48 horas, aumentando así la sensibilidad del diagnóstico.
- se retiró el criterio basado en la TFG estimada.
- se redujo el periodo ventana a 48 horas, en lugar de los 7 días de la escala RIFLE.
- se eliminaron las dos últimas categorías RIFLE (Loss, End stage kidney disease).

Recientemente, en el año 2012, un grupo de expertos formado por intensivistas y nefrólogos, publicaron la guía internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para el FRA, donde se fusionaron los criterios RIFLE y AKIN ⁽¹⁶⁾. La principal diferencia fue que el criterio AKIN recomendaba una resucitación adecuada y descartar una obstrucción urinaria antes de hacer el diagnóstico de FRA, lo cual no se recomendó en KDIGO.

KDIGO modificó el estadio 3, de tal forma que pacientes con un incremento de Cr ≥ 0,3 mg/dl cuando su Cr basal era ≥ 4 mg/dl estarían en el estadio 3 y no en el 1. Los pacientes con una Cr > 4 mg/dl, directamente estarían en el estadio 3, sin requerir un aumento agudo ≥ 0,5 mg/dl, como ocurría en la escala AKIN (estadio AKIN 3). Se

restableció el periodo ventana de 7 días, y el criterio basado en la TFGe para los niños en el estadio 3 (Tabla 3).

Tabla 3: Escala KDIGO para el diagnóstico de FRA ⁽¹⁶⁾

KDIGO		
	Creatinina sérica	Diuresis
Estadio 1	Aumento de Cr basal x 1,5 - 1,9 ó ↑ Cr ≥0,3 mg/dl	< 0,5 ml/Kg/h durante 6 hs
Estadio 2	Aumento de Cr basal x 2,0 - 2,9	< 0,5 ml/Kg/h durante 12 hs
Estadio 3	Aumento de Cr basal x3 o creatinina ≥ 4,0 mg/dl o inicio de TRR	< 0,3 ml/Kg/h durante 24 hs ó anuria durante 12 hs

Cr: creatinina; TRR: terapia de reemplazo renal.

Diversos estudios han comparado la capacidad de las tres definiciones (AKIN, RIFLE y KDIGO) para diagnosticar y clasificar el FRA, así como para predecir un pronóstico adverso en adultos. Estudios como el de Salgado G. et al. ⁽¹⁷⁾, encontraron que el sistema RIFLE categorizó mayor cantidad de pacientes con FRA que AKIN, a diferencia de los trabajos de Xiong et al. ⁽¹⁸⁾, y de Brochard et al. ⁽¹⁹⁾. En otros estudios ⁽²⁰⁾, se ha encontrado una buena concordancia entre las tres clasificaciones, comportándose cada definición de manera similar a las otras en distintos contextos clínicos.

En la literatura anglosajona el término acute renal failure (fallo renal agudo) ha sido sustituido por el de acute kidney injury o AKI (lesión aguda del riñón), haciendo hincapié en la importancia de que incluso pequeños cambios en la creatinina sérica influyen de manera importante en el pronóstico. En la literatura en castellano no existe aún una traducción unánimemente aceptada para el término AKI por lo que en el texto seguiremos usando el de FRA.

1.6.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de FRA depende entre otros factores de la definición utilizada para su diagnóstico.

Antes del desarrollo de las definiciones de consenso, la incidencia de FRA hospitalario documentada en diferentes estudios epidemiológicos era entre un 2% y un 5% ⁽²¹⁻²⁴⁾.

Xue et al. ⁽²¹⁾, estudiaron la evolución de la incidencia del FRA definido por el código ICD9-CM como "función renal inadecuada de comienzo agudo y grave", entre los años 1992 y 2001. El análisis del 5% de los informes de alta hospitalaria del Medicare detectó 127.614 casos de FRA, lo que suponía un 2,5% del total de las altas analizadas.

La incidencia de FRA adquirido en el hospital es 5-10 veces más alta que el adquirido en la comunidad. Un estudio realizado a finales de los años 70 ⁽²³⁾, en el que se definió el FRA como el aumento de la creatinina sérica con respecto a los valores basales, reflejó una incidencia de FRA del 4,9%.

Ocurre algo similar con el FRA en UCI, antes de las definiciones su incidencia variaba entre un 5% y un 8% ⁽²⁵⁻³¹⁾.

El estudio español FRAMI ⁽²⁵⁾ estudió la incidencia y pronóstico del FRA en la UCI, con una muestra de 15.714 pacientes procedentes de 43 UCIs. La incidencia de FRA, definido como una elevación de la concentración sérica de creatinina ≥ 2 mg/dl o una diuresis < 400 ml/24hs (en pacientes crónicos, como un aumento de creatinina del 100% sobre las cifras basales excluyendo aquellos con creatinina basal mayor o igual a 4 mg/dl), fue del 5,7%.

El mayor estudio prospectivo hasta ahora publicado es el de Uchino et al. ⁽²⁶⁾, realizado en 54 centros de 23 países entre septiembre de 2000 y diciembre de 2001. En total 1.738 enfermos de 29.269 críticos (5,7%) desarrollaron FRA durante su estancia en la UCI.

El uso de las definiciones de consenso ha favorecido que sea más sencillo y eficaz el diagnóstico del FRA, asumiendo que pequeñas variaciones en los niveles de creatinina respecto a los niveles basales de la misma suponen un FRA. De esta manera, comprobamos que los estudios epidemiológicos que se realizaron usando estas definiciones describieron una incidencia de FRA en UCI mayor que los estudios previos, entre un 30-70% ^(17, 32-37) siendo la hospitalaria entre el 10-20% ^(33, 38).

Siguiendo la escala RIFLE, Hoste et al. ⁽³⁹⁾ en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en siete UCIs con 5.383 pacientes ingresados a lo largo de un año, observaron una incidencia de FRA del 67%.

Bagshaw et al. basándose en los datos de la Australian New Zealand Intensive Care Society evaluaron 120.123 pacientes procedentes de 57 UCIs entre el 1 de enero del año 2000 y el 31 de diciembre de 2005 ⁽⁴⁰⁾. Utilizando los criterios RIFLE para el diagnóstico de FRA observaron una incidencia de FRA del 36,1% el día del ingreso.

El estudio multinacional AKI-EPI ⁽³²⁾, incluyó 1.802 pacientes de 97 centros de 33 países. En este estudio hallaron una incidencia de FRA del 57,3%, clasificando el FRA según los criterios KDIGO. La incidencia ajustada fue similar en todo el mundo, aunque es cierto que ninguno de los centros se encontraba en países con bajos ingresos económicos.

Encontramos un meta-análisis realizado por el grupo de Susantitaphong et al. ⁽³³⁾, que realizó una revisión sistemática de estudios sobre FRA para estimar la incidencia mundial de FRA y sus estadios, así como la mortalidad asociada al FRA. Analizaron 312 estudios, de los que el 18% eran de pacientes ingresados en UCI. Agruparon los estudios en función de la definición de FRA que usaron, encontrando 154 estudios que usaban criterios basados en la creatinina sérica equivalente a KDIGO. De estos 154 estudios, 41 se realizaron en UCI, con una incidencia de FRA hospitalario de 23,2% y del 31,7% en la UCI.

El aumento en la incidencia del FRA se puede atribuir a otros factores además de la definición para su diagnóstico, como son:

- el envejecimiento de la población: la gente mayor tiene un riesgo mayor de FRA por la TFG disminuida y por la disminución de la reserva renal ⁽⁴¹⁾.
- el aumento de comorbilidades en esta población. La enfermedad renal crónica (ERC), la diabetes, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, son factores de riesgo para el desarrollo de FRA ⁽³⁸⁾.
- el aumento de otros factores de riesgo, como el progresivo aumento de los ingresos por sepsis, el uso de fármacos nefrotóxicos y de contrastes en pruebas diagnósticas, y la cirugía mayor.

En la tabla 4 enumeramos los factores de riesgo para FRA ⁽¹²⁾:

Tabla 4: Factores de riesgo para FRA

No modificables	Modificables
Edad avanzada	Anemia
Género masculino	Sepsis
Raza negra	Sobrecarga de volumen
Enfermedad renal crónica	Depleción de volumen
Hipertensión	Agentes nefrotóxicos (contrastes, antibióticos, quimioterapia)
Diabetes	Cirugía
Enfermedades crónicas (hepática, pulmonar, etc)	
Cáncer	
Hiperuricemia	

Las causas de FRA difieren en los países en desarrollo, donde las principales causas de FRA son las enfermedades infecciosas (malaria, leptospirosis, dengue y diarrea), las enfermedades obstétricas y las picaduras de insectos o serpientes ^(42, 43).

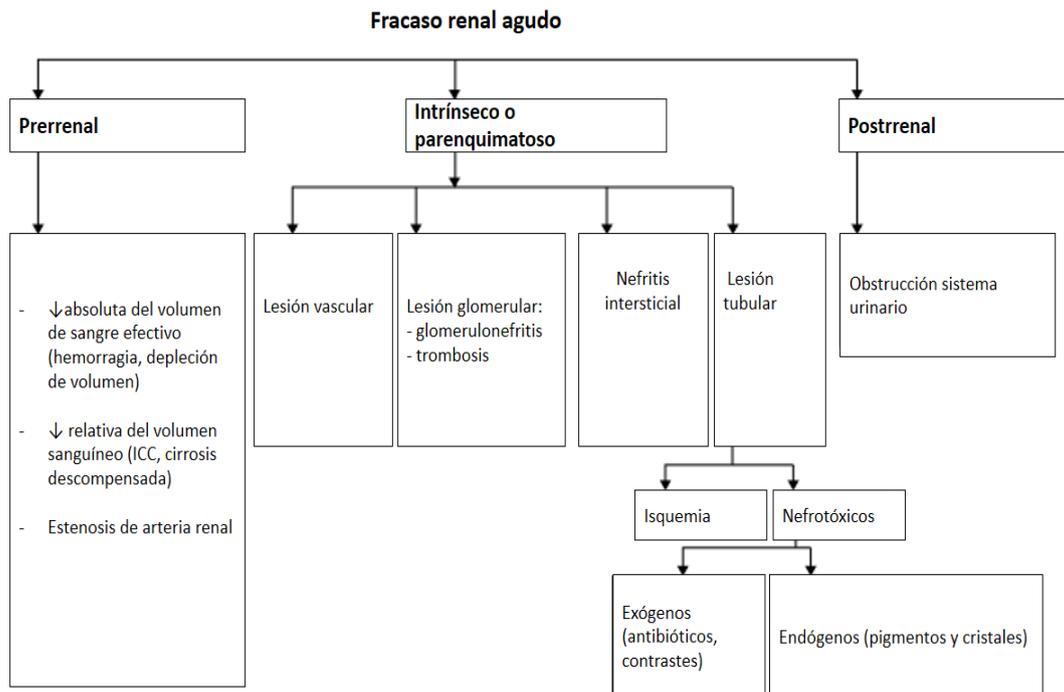
En resumen, el FRA es un problema frecuente y su incidencia está aumentando. Las intervenciones médicas y quirúrgicas más agresivas en una población envejecida que tiene más condiciones comórbidas preexistentes han alterado el espectro del FRA y explican la incidencia creciente.

La epidemiología del FRA ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas de modo que la comparación con series históricas debe ser realizada con prudencia. De la misma manera, la etiología ha sufrido profundos cambios: han desaparecido causas como las complicaciones obstétricas y las intoxicaciones con productos industriales, y han surgido causas como los medicamentos nefrotóxicos, los trasplantes de órganos y la gran cirugía.

Las causas del FRA se pueden dividir en tres categorías (figura 11) ^(11, 44, 45):

- Prerenal: en la forma prerenal hay un aumento reversible de las concentraciones de creatinina y urea en sangre. Es el resultado de un descenso en la perfusión renal que conduce a una reducción en la TFG.

- Postrenal: se debe a una obstrucción al flujo urinario, en algún punto desde la pelvis renal hasta la uretra, producido por una masa intrínseca o extrínseca.
- Renal o parenquimatosa: su causa más frecuente es la necrosis tubular aguda (NTA) causada por isquemia o toxicidad. La NTA aparece cuando la reducción del flujo renal es severa o lo suficientemente prolongada como para producir la muerte celular.



ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

Figura 11: Causas de FRA. Fuente: Lameire et al. (11).

La forma más frecuente del FRA en pacientes hospitalizados es la NTA seguida del FRA prerrenal.

1.6.3. FISIOPATOLOGÍA

Las causas principales de la NTA son isquemia, hipoxia y nefrotoxicidad. El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, que producen vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios.

Esta susceptibilidad nace en parte de la existencia de una presión parcial de oxígeno baja en la zona externa de la médula renal, incluso en condiciones basales, lo cual lo hace muy vulnerable a un descenso en el flujo de sangre renal.

En presencia de una disminución del filtrado glomerular secundario a hipoperfusión, la respuesta normal del riñón, es concentrar al máximo la orina y reabsorber sodio, en un intento de mantener/aumentar el volumen intravascular y normalizar la perfusión renal.

Un descenso prolongado de la perfusión renal, puede acabar en un daño isquémico irreversible que conduce al FRA isquémico o a una necrosis tubular aguda (NTA), que es la forma más severa de FRA. La NTA se caracteriza por un daño subletal y letal a las células tubulares, especialmente en las regiones distales del túbulo proximal y en el segmento grueso del asa ascendente de Henle.

Se pueden establecer 5 estadios fisiopatológicos durante la NTA isquémica ^(15, 46) (Figura 12):

1. Prerrenal: se continúa con el siguiente estadio, aparece cuando disminuye el flujo sanguíneo renal, pero todavía se mantiene la integridad celular.
2. Iniciación: se caracteriza por un descenso del FG debido a un descenso en la presión de ultrafiltración. La isquemia causa una depleción de ATP que conduce a la lesión celular, inhibición del transporte activo de sodio, formación de reactivos oxigenados, alteración del citoesqueleto que conlleva la pérdida de las microvellosidades del borde en cepillo y de las uniones intercelulares en el epitelio tubular y pérdida de la polaridad celular (relocalización de la Na⁺/K⁺ ATPasa) y la unión de las células a la membrana basal (integrinas). Las células dañadas y los restos necróticos se acumulan en la luz del túbulo produciendo una obstrucción y retroceso en la filtración glomerular. Este daño se puede reparar si se restablece el flujo sanguíneo pronto.
3. Extensión: la fase de extensión se inicia con dos acontecimientos importantes: hipoxia continuada tras el evento isquémico inicial y una respuesta inflamatoria. Aparecen cambios morfológicos y funcionales en las células del endotelio vascular y en el epitelio tubular, conduciendo al reclutamiento de células inflamatorias circulantes como neutrófilos, linfocitos y macrófagos, y la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas. Las células del túbulo

próximo producen citoquinas y además se liberan a la luz del túbulo IL-18 e IL-6 que se pueden usar como biomarcadores precoces de daño celular.

4. Mantenimiento: dura 1 o 2 semanas, y durante esta fase el FG se estabiliza en su nivel más bajo y ahora es cuando pueden aparecer la oliguria y las complicaciones urémicas. Durante esta fase, las células se someten a reparación, migración, apoptosis y proliferación en un intento de restablecer y mantener la integridad del túbulo y las células.
5. Recuperación: se caracteriza por la reparación y regeneración del epitelio tubular, y el retorno gradual del filtrado glomerular. Durante esta fase continúa la diferenciación celular, se restablece la polaridad y se recupera la función del órgano. Las células supervivientes sufren un proceso de de-diferenciación y migración para repoblar la membrana basal y regenerar el epitelio dañado (figura 13). La recuperación exitosa del FRA depende del grado en el que este proceso de reparación se haga y se puede ver comprometido en pacientes mayores o con enfermedad renal crónica. La recuperación tarda 1-2 semanas desde la normalización de la perfusión renal. Esta fase se puede complicar por una fase diurética debido a la falta de funcionalidad de las células del túbulo proximal para reabsorber agua y solutos (figura 14).

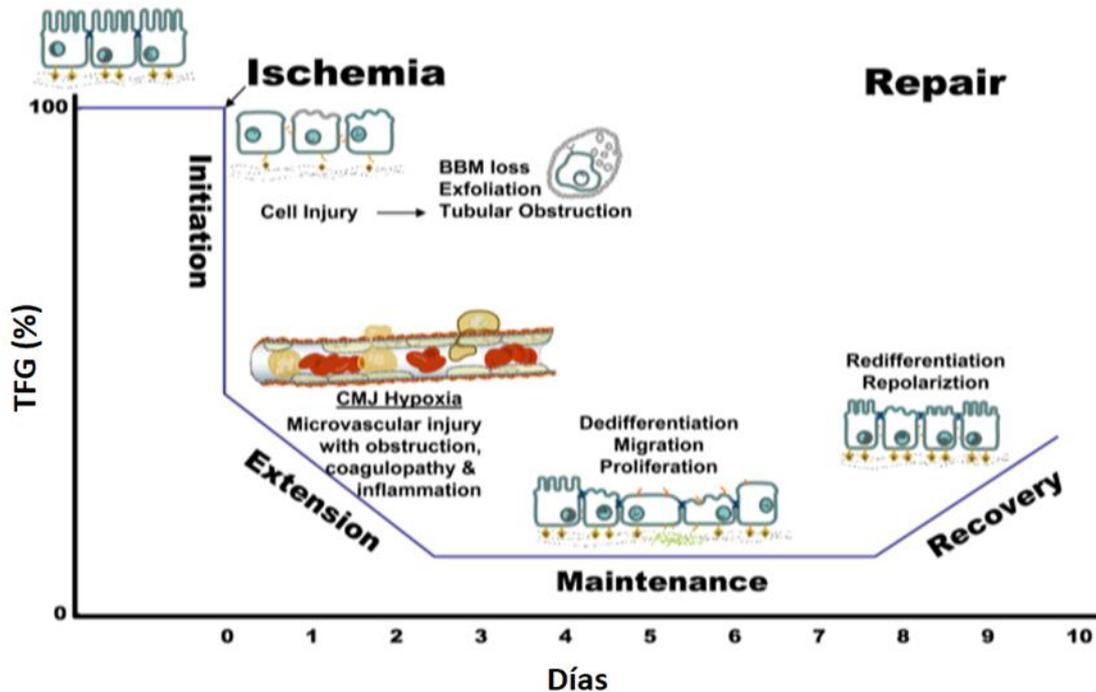


Figura 12: Relación entre las fases clínicas y las fases celulares de la NTA isquémica, y el impacto temporal en la tasa de filtración glomerular (TFG). Fuente Basile et al. ⁽⁴⁶⁾.

El mayor daño por hipoxia ocurre en el segmento S3 del túbulo proximal, pero también afecta al asa ascendente de Henle. Tras una exposición a agentes nefrotóxicos, los cambios morfológicos tienden a ser mayores en los túbulos proximales y la necrosis celular es menos pronunciada que en el caso de la isquemia.

A medida que se prolonga y se hace más severa la isquemia, se produce muerte celular por necrosis o apoptosis. Algunos de los restos necróticos se liberan a la luz del túbulo. Las células epiteliales viables migran y cubren áreas desnudas de la membrana basal. Estas células se dividen y reemplazan a las células perdidas. En última instancia, las células se van a diferenciar y restablecer la polaridad normal del epitelio.

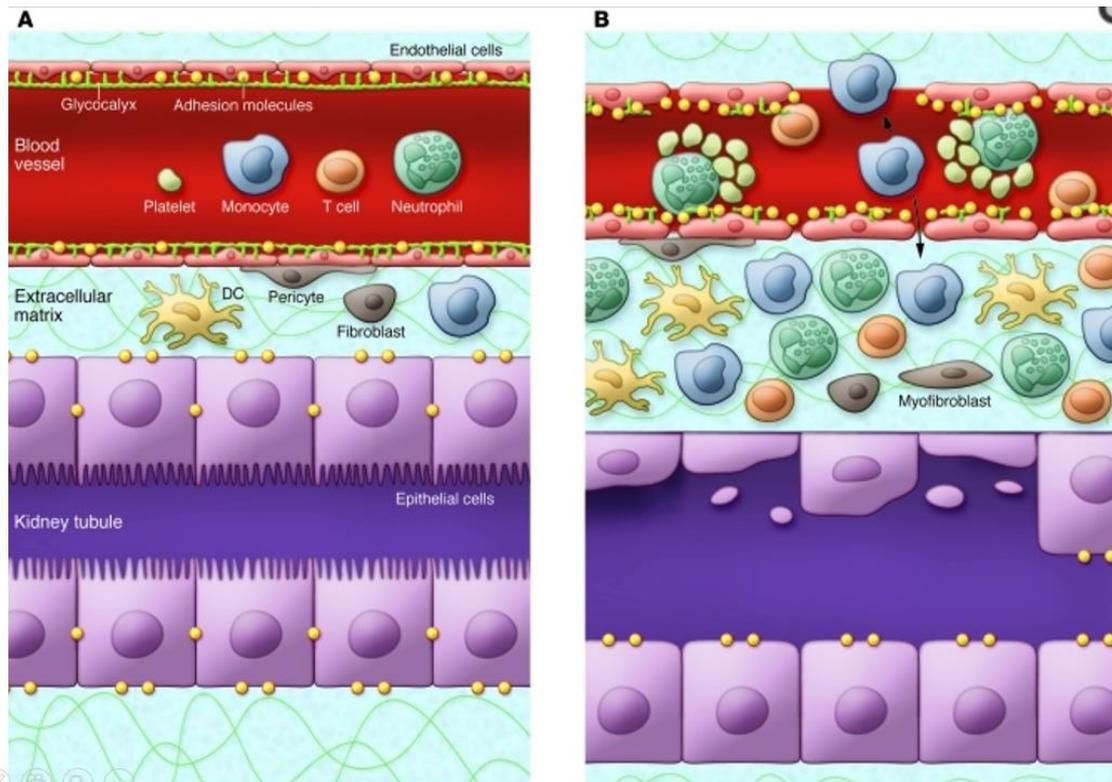


Figura 13: Lesión endotelial en la isquemia / reperfusión. Fuente Bonventre JV et al. (47).

(A) Epitelio normal y endotelio separados por un pequeño compartimento intersticial. **(B)** La isquemia / reperfusión provoca inflamación de las células endoteliales; Interrupciones del glicocálix y de la monocapa endotelial; Hay formación de microtrombos y algunos leucocitos migran a través de las células endoteliales hacia el compartimento intersticial. El compartimento intersticial se expande con un mayor número de células inflamatorias y la formación de edema intersticial.

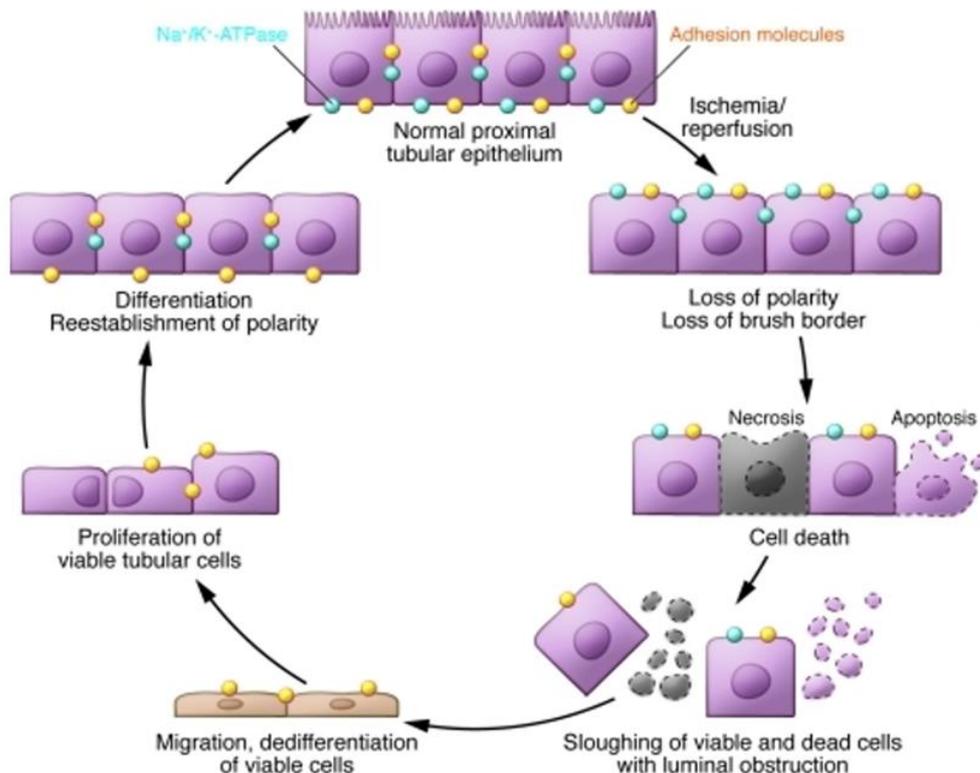


Figura 14: Reparación normal en el FRA isquémico. Fuente Bonventre JV et al. ⁽⁴⁷⁾.

1.6.4. PRONÓSTICO

Diversos estudios han descrito la asociación del FRA con el aumento de la mortalidad y el desarrollo de ERC. Incluso pequeños cambios agudos en la función renal pueden resultar en complicaciones a corto y largo plazo, incluyendo la ERC, enfermedad renal terminal y mortalidad ^(39, 48, 49).

El FRA que requiere terapias de reemplazo renal (TRR) en los pacientes ingresados en UCI, se asocia con una mortalidad elevada, que puede llegar hasta el 60-70% ^(22, 49).

En la literatura encontramos numerosos estudios que demuestran un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan FRA en diferentes ámbitos clínicos. En el estudio de Uchino et al. ⁽²⁶⁾, el 60% de los pacientes que presentaron FRA fallecieron durante su estancia en el hospital. En el estudio de Chertow et al. ⁽⁵⁰⁾, que incluyó a 9.205 pacientes hospitalizados, encontraron que los pacientes que presentaron un aumento de creatinina de 0,3 a 0,4 mg/dl respecto a su creatinina basal, experimentaron un aumento del 70% en el riesgo de muerte en relación con pacientes con poco o ningún cambio en Cr sérica. En un estudio multicéntrico realizado

en Suecia con casi 100.000 pacientes, sobre las consecuencias del FRA en UCI, observaron una mortalidad del 55% en aquellos pacientes que desarrollaron FRA ⁽⁵¹⁾.

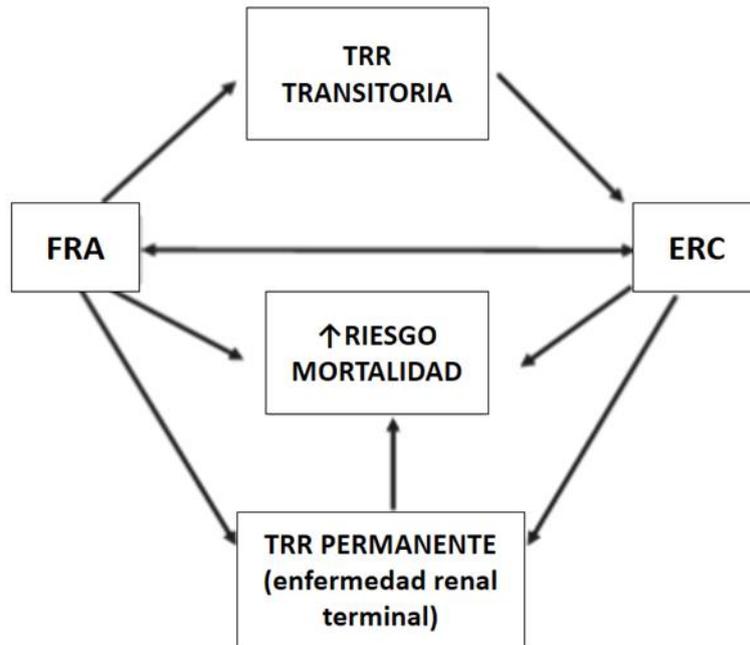
En otro estudio multicéntrico que incluyó 447 pacientes críticos, se evaluó el impacto pronóstico de la duración (FRA transitorio o persistente) y la severidad del FRA en los pacientes ⁽⁵²⁾, entendiendo FRA persistente como aquel que no presentó recuperación a los tres días. Después de ajustar por factores de confusión, el FRA persistente se reveló como un factor independiente asociado con una supervivencia hospitalaria más baja, no así el FRA transitorio. De manera contraria, encontramos un trabajo retrospectivo realizado por Uchino et al. ⁽⁵³⁾ en el que analizaron la epidemiología de la “azotemia transitoria” (AT) y su asociación con la mortalidad hospitalaria en una muestra de 20.126 pacientes, describiendo la “azotemia transitoria” como la recuperación de la función renal en los primeros tres días tras el diagnóstico de FRA sin necesidad de TRR. Demostraron que la AT, considerada habitualmente como un problema clínico menor sin asociación con el aumento de mortalidad, se asociaba de manera independiente al riesgo de muerte.

Incluso si los pacientes sobreviven a un episodio de FRA, pocos de ellos son capaces de lograr la recuperación completa de la función renal. Hallamos varios trabajos que demuestran una asociación entre el FRA y el riesgo de desarrollar ERC. El meta-análisis realizado por Coca et al. ⁽⁵⁴⁾ que incluyó 13 estudios, analizó el riesgo de ERC, enfermedad renal terminal, muerte y otros resultados no renales en pacientes con FRA, demostrando que los pacientes con FRA tenían mayor riesgo de desarrollar ERC que los que no desarrollaban FRA. Ishani et al. ⁽⁵⁵⁾ realizaron un estudio sobre 233.803 pacientes mayores de 66 años, hospitalizados en el año 2000 y beneficiarios del Medicare. El 3,1% de los casos fueron dados de alta con el diagnóstico de FRA. Tras ajustar por edad, género, raza, diabetes e hipertensión, el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal en los siguientes dos años era 41,2 veces superior para los pacientes que desarrollaron FRA y tenían ERC previa respecto a los pacientes sin FRA, 13 veces superior para los que desarrollaron FRA sin ERC previa y 8.4 para los pacientes con ERC previa sin FRA. Ponte et al. ⁽⁵⁶⁾, siguieron durante 10 años un grupo de 187 pacientes que habían sobrevivido a un episodio de FRA, y observaron que más del 50% de los pacientes, sin ERC previa, no conseguían recuperar a función renal.

En el estudio multicéntrico de Rimes-Stigare et al. ⁽⁵¹⁾, corroboraron esta asociación. En su estudio la incidencia de ERC fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con FRA (6% a un año y 10,5% a los 5 años) comparado con el grupo control (0,44% a un año y 1,8% a los 5 años).

Encontramos un estudio en el que se incluyeron 556.090 pacientes adultos miembros del Kaiser Permanente de California Norte hospitalizados durante un periodo de 8 años, en el que se evaluó el impacto del FRA que requirió TRR en aquellos con TFGe basales >45 mL/min/1,73 m² y que sobrevivieron al ingreso. Después de controlar los potenciales factores de confusión, el FRA que requirió TRR se asoció de manera independientemente con un riesgo 28 veces mayor de desarrollar ERC estadio 4 o 5 ⁽⁵⁷⁾.

Podemos decir que hay una relación bidireccional entre el FRA y la ERC. En los pacientes críticos el FRA y la ERC juegan un papel importante en un círculo vicioso que conduce a resultados adversos para el paciente (figura 15). El FRA se asocia con un aumento de la mortalidad y también puede conducir a la necesidad transitoria o permanente de TRR. Incluso cuando no requieren TRR, los pacientes pueden desarrollar ERC post-FRA, que conlleva un mayor riesgo de enfermedad renal terminal y muerte ⁽⁵⁸⁾.



FRA: Fracaso renal agudo; TRR: técnicas de remplazo renal; ERC: Enfermedad renal crónica.

Figura 15: Dinámica entre FRA, ERC y resultados adversos de los pacientes. Fuente Koyner et al. (58).

1.6.5. TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

Se han estudiado múltiples intervenciones farmacológicas para el tratamiento temprano del FRA, pero las TRR siguen siendo el tratamiento principal del FRA en la UCI. De la misma manera que falta consenso en la definición del FRA, no hay acuerdo sobre las indicaciones y el momento de iniciar las TRR en esta enfermedad (59).

Como hemos mencionado previamente, en los pacientes críticos, el FRA que requiere TRR, se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en las técnicas de reemplazo renal (25, 26, 60). Esto podría deberse al momento en el que se instauran las TRR. Si iniciamos las TRR de acuerdo con las indicaciones tradicionales, podría ser tarde y tener resultados adversos. Estas indicaciones serían (61-63); 1) Anuria (durante 6 horas). 2) Oliguria severa (débito urinario <200 ml en 12 horas). 3) Hiperpotasemia (potasio >6,5 mmol/l). 4) Acidosis metabólica (pH <7,2). 5) Sobrecarga de volumen (edema agudo de pulmón que no responde a diuréticos). 6) Urea >30 mmol/l o creatinina >300 µmol/l. 7) Manifestaciones clínicas de uremia (encefalopatía, neuropatía).

Por el contrario, si iniciamos las TRR muy pronto, supondría riesgos de tratamiento innecesarios ⁽⁶⁴⁾. Hay estudios que sugieren, que el inicio temprano de las TRR en los pacientes críticos que desarrollan FRA, puede atenuar tanto el daño renal como extrarrenal, producido por la uremia, acidemia, la sobrecarga de volumen y la inflamación sistémica ⁽⁶⁵⁾. Hay datos más recientes que indican que la aplicación temprana de las TRR (en las primeras 8 horas del diagnóstico de FRA=KDIGO estadio 2) en estos pacientes, reduce la mortalidad a los 90 días, así como la estancia hospitalaria ⁽⁶⁶⁾. Es cierto que, según lo rápidos que seamos en iniciar el tratamiento de depuración extrarrenal, podríamos tratar con TRR a pacientes que serían capaces de recuperar la función renal con tratamiento conservador, y les estaríamos exponiendo a unos riesgos innecesarios.

1.6.6. IMPLICACIONES ECONÓMICAS

Saber a ciencia cierta el coste del FRA es difícil, la realidad es que se han realizado varios estudios con diversas cifras ^(24, 49, 50, 67), pero coincidiendo todos en una cosa, a mayor deterioro de función renal mayor coste; dando un salto cualitativo en el coste en el momento en que se inician las TRR ⁽⁶⁸⁾.

Los costes atribuibles al FRA aumentan con la gravedad de la enfermedad. Los datos de 23 hospitales del estado de Massachussets en los Estados Unidos de Norteamérica nos mostraron en el estudio de Fischer et al. ⁽⁶⁷⁾ que el FRA dio lugar a un mayor uso de recursos hospitalarios, con un aumento de la mediana de los costes hospitalarios directos por paciente en torno a 2600 dólares americanos y la duración de la estancia hospitalaria de 5 días.

Tabla 5: Costes asociados con variaciones de creatinina sérica

Criterion	Mean Unadjusted Increase in Total Cost (\$)	Mean Adjusted (Marginal) Increase in Total Cost (\$)
↑ SCr ≥ 0.3 mg/dl	\$ 8,902	\$ 4,886
↑ SCr ≥ 0.5 mg/dl	\$12,656	\$ 7,499
↑ SCr ≥ 1.0 mg/dl	\$21,475	\$13,200
↑ SCr ≥ 2.0 mg/dl	\$33,161	\$22,023
↑ SCr by 25%	\$ 7,469	\$ 3,721
↑ SCr by 50%	\$10,125	\$ 5,510
↑ SCr by 100%	\$15,192	\$ 8,999
↑ SCr by 50% to a minimum peak of 2.0 mg/dl	\$19,517	\$11,719
↑ SCr ≥ 0.5 mg/dl with baseline SCr < 2.0 mg/dl or ↑ SCr > 1.0 mg/dl with baseline SCr > 2.0 and < 5.0 mg/dl	\$13,451	\$ 7,982

^an = 2892, 1236, 351, 105, 4060, 1967, 714, 352, and 1160 for respective AKI criteria from denominator sample n = 9205. Results are relative to those without the change indicated. Multivariable analyses were adjusted for age, gender, DRG weight, and ICD-9-CM categories of cardiovascular, respiratory, malignant, and infectious diseases.

Fuente: Tomada de Chertow et al. (50).

Chertow et al. (50) determinaron que aproximadamente el 5% de todo el gasto hospitalario se dedicaba a pacientes que habían desarrollado FRA y esto correspondería según sus cálculos a un gasto de 10 billones de dólares.

Si tenemos en cuenta, como hemos comentado previamente, el gran problema a nivel hospitalario que supone el FRA en términos de salud y prolongación de estancia media, con el consumo de recursos que conlleva esto, debemos hacer especial énfasis en el paciente crítico. Los pacientes que desarrollan FRA, sobre todo si están ingresados en una UCI, tienen una mayor mortalidad y estancia hospitalaria (24, 25, 49, 50). También consumen mayores recursos de personal, medicación, accesos arteriales y venosos centrales, monitorización y soporte con diversos métodos de depuración renal (25, 68). Además, debemos de tener en cuenta, que el FRA en el contexto de la UCI suele darse en una situación de fallo multiorgánico (FMO), lo que hace muy difícil saber el coste real atribuible al FRA por sí solo. El FRA, por sí mismo, incrementa el riesgo de desarrollar otras complicaciones, aumenta la estancia hospitalaria y los reingresos en UCI lo que aumenta el coste hospitalario (69, 70). Además, cada vez hay más evidencia, de que estos pacientes tienen mayor tendencia a la mortalidad tras el alta hospitalaria y desarrollan más ERC con el consiguiente gasto sanitario (50, 71).

Por todo lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que el FRA es un problema de enorme magnitud tanto en términos de morbilidad, mortalidad y costes.

1.7. VIEJOS Y NUEVOS BIOMARCADORES

Uno de los principales problemas del FRA además de lo expuesto previamente, incidencia, morbilidad, mortalidad, costes, etc. es que no disponemos a día de hoy de un marcador precoz para su detección. Eso condiciona, como hemos visto, todos los problemas acarreados antes descritos tanto clínicos como no clínicos. Si asumimos, que la mejoría de la morbi-mortalidad del FRA, depende fundamentalmente de un diagnóstico precoz, lo que nos llevaría a instaurar de manera temprana el tratamiento e intentar evitar el desarrollo y progresión del cuadro, limitando de esta manera, la pérdida de nefronas, entendemos la insistencia de diversos grupos por encontrar un biomarcador más precoz que el actual “patrón de oro”, la creatinina. Esta asunción se basa en estudios experimentales que han demostrado que, aunque el FRA se puede prevenir o tratar con diferentes intervenciones, éstas deben iniciarse tempranamente tras la lesión renal ^(72, 73), además de que en estudios clínicos también se ha demostrado que el retraso en el diagnóstico del FRA conlleva un aumento de complicaciones y un peor pronóstico ⁽⁷⁴⁾.

La identificación de pacientes hospitalizados en riesgo de desarrollar FRA es de gran interés. En un intento de diagnosticar el FRA de manera precoz Goldstein et al. ^(15, 75, 76) acuñaron el término angina renal, para predecir estadios tempranos de FRA. Este término incluye una combinación de factores de riesgo, cambios sutiles en Cr sérica y diuresis, y sobrecarga de volumen en ausencia de síntomas clínicos renales específicos. En dos estudios en los que se evaluó este término en pacientes pediátricos y adultos críticos se encontró que la angina renal tenía una gran sensibilidad (>90%) y un alto valor predictivo negativo (>95%) para FRA.

Según las guías KDIGO ⁽⁷⁷⁾ el biomarcador ideal es aquel que cumple los siguientes criterios:

- No invasivo.
- Fácilmente detectable en muestras accesibles como suero u orina.
- Muy sensible y específico para FRA, también en presencia de lesión concomitante que afecte a otros órganos.
- Medición rápida y fiable.

- Capaz de realizar una detección temprana del FRA.
- Capaz de dar una idea de la etiología, la naturaleza y la duración del insulto.
- Un marcador de lesión, además de marcador de función.
- Predictor de la severidad y reversibilidad de la FRA.
- Útil en el seguimiento del curso y la respuesta a las intervenciones.
- Útil como sustituto final para los estudios clínicos de intervención.
- No afectado por otras variables biológicas.
- Barato.

El grupo de Ortuño et al. lo resume muy bien en la siguiente frase: “el marcador ideal de filtrado glomerular sería endógeno, con una tasa de producción y niveles circulantes estables, y con nula asociación a proteínas circulantes. Se filtraría libremente por el glomérulo, y no presentaría fenómenos de reabsorción o secreción tubular”⁽⁶⁰⁾.

Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos de los médicos implicados en la atención del FRA, internistas, nefrólogos e intensivistas, el “patrón oro” sigue siendo la creatinina de momento y ese marcador ideal no se ha identificado.

1.7.1. LOS VIEJOS BIOMARCADORES

La creatinina sérica se produce y elimina de forma constante y se aclara exclusivamente por los riñones. Es el parámetro aceptado universalmente para el diagnóstico de FRA. Sin embargo, al evaluar la creatinina sérica, hay que tener en cuenta que los niveles de creatinina reflejan funcionalidad, pero no necesariamente el daño a tiempo real, y cambios en la creatinina no tienen una relación lineal con cambios en el FG hasta que se ha perdido la reserva renal, por lo que no se considera un buen indicador del deterioro leve de la función renal^(15, 60).

Como hemos dicho, una forma de evaluar la función renal es estudiar su capacidad para mantener el FG. En la práctica clínica diaria se utiliza la creatinina para calcular el FG mediante su aclaramiento; y este, se define como el volumen de plasma que es liberado de una sustancia por los riñones en la unidad de tiempo.

Si nos fijamos en las características de este marcador, entenderemos la dificultad de su interpretación directa o a través de las tasas de filtrado glomerular. La creatinina sérica es un derivado del metabolismo muscular, por lo que su aparición en la sangre depende de la masa muscular. Circula por el plasma sin unirse a proteínas y se filtra libremente por el glomérulo. El 10-40% es secretada por el túbulo, lo que le confiere una considerable variación interindividual ⁽⁶⁰⁾. Los principales problemas en el uso de la creatinina plasmática como marcador de función renal son: que existe una variabilidad según sexo, raza, masa muscular y dieta; que tiene una producción y liberación al plasma variables; que tiene eliminación en el túbulo variable y que existen drogas que afectan a su secreción tubular; que existen situaciones como la rabdomiolisis que pueden aumentar su concentración plasmática; que a medida que se incrementa la concentración en plasma aumenta su secreción, lo que conduce a una infraestimación del deterioro moderado-severo de la función renal ⁽⁷⁸⁾; y que la fiabilidad para monitorizar el curso del daño renal en el FRA se ve limitada por factores extra-renales, fundamentalmente su tasa de producción y su volumen de distribución.

Se han desarrollado diferentes ecuaciones para estimar la TFG basándose en muestras aisladas de creatinina plasmática o sérica, sin necesidad de recoger orina. Los métodos más utilizados para calcular el FG son las ecuaciones de Cockcroft-Gault, la de la Clínica Mayo y la de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) ⁽⁴⁵⁾. Todas estas ecuaciones tienen un bajo rendimiento en las UCIs, lo que es comprensible si nos fijamos en el párrafo anterior, por lo que no deberían ser utilizadas en este escenario. Sin embargo, sí son una guía útil para la dosificación de fármacos en la disfunción renal en pacientes de UCI ^(15, 79, 80).

La medición del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas es una prueba que tiene poca operatividad en la UCI, además, los niveles de creatinina en el FRA no son estables.

Por todo lo dicho anteriormente, es obligación de todos los médicos que tratamos FRA la búsqueda de estos nuevos marcadores que superen tanto en precocidad como fiabilidad al actual “patrón oro” la creatinina. Este nuevo camino se ha abierto en los últimos años con la aparición de nuevos y prometedores biomarcadores de los que hablaremos a continuación.

1.7.2. LOS NUEVOS BIOMARCADORES

Como hemos comentado previamente, la precocidad es una prioridad en el FRA, y esto conlleva, además de un tratamiento, para prevenir la progresión del FRA, un diagnóstico que posibilite la instauración de esas medidas. Hemos mencionado las características de un biomarcador ideal según KDIGO ⁽⁷⁷⁾ que se pueden resumir en el biomarcador ideal debe ser sensible, específico, precoz, no invasivo, predictivo, indicativo del lugar de la lesión, pronóstico y económico.

O lo que es lo mismo, realizar un diagnóstico precoz del daño renal para permitir anticipadamente una actuación; establecer un diagnóstico diferencial entre diferentes patologías; y establecer una estratificación pronóstica.

Con estos objetivos, se han estudiado en los últimos años diversas moléculas detectables en la sangre u orina.

Los nuevos biomarcadores de FRA se clasifican en ^(10, 81-84):

- Enzimas liberadas por las células tubulares dañadas (fosfatasa alcalina, γ -glutamyltranspeptidasa, alanin-aminopeptidasa, Ala-(Leu-Gly)-aminopeptidasa, fructosa-1-6-bifosfatasa, isoenzimas de la glutatión-S-transferasa α y π , N-acetil- β -D-glucosaminidasa).
- Moléculas de bajo peso molecular que se expresan en el FRA (α -1-microglobulina, β -2-microglobulina, proteína ligadora del retinol, cistatina C, proteína ligadora de la adenosindeaminasa).
- Proteínas específicamente producidas en el riñón en condiciones de FRA (proteína rica en cisteína 61, NGAL, KIM-1, citocinas y quemocinas como Gro- α , IL-18).
- Proteínas estructurales y funcionales tubulares (actina F, intercambiador Na^+/H^+ isoforma 3).
- Marcadores de filtrado glomerular (pro-ANP, cistatina C).

A continuación, describiremos las moléculas de mayor relevancia incluyendo las dos (NGAL e IL-18) sobre las que versa esta tesis.

1.7.2.1. L-FABP (LIVER-TYPE FATTY ACID-BINDING PROTEIN)

También conocida como proteína de unión a ácidos grasos 1 (FABP1), es una proteína de 14 kDa. de la gran superfamilia de las proteínas ligadoras de lípidos. L-FABP está codificada por el gen FABP1 en humanos. Su gen se expresa en condiciones normales en la corteza renal y la proteína se produce fundamentalmente en el túbulo proximal. Se refiere a una familia de proteínas transportadoras de ácidos grasos y participa tanto en la regulación de la absorción de ácidos grasos, como en su transporte intracelular. L-FABP se expresa en el hígado, estómago, intestino, pulmón y riñón. L-FABP se une y transporta ácidos grasos. En el riñón, L-FABP se localiza en el túbulo proximal y se excreta en el lumen tubular. La función principal de L-FABP se relaciona con el metabolismo de los ácidos grasos, pero actúa también como un agente renoprotector ^(10, 82, 83). En modelos animales de FRA se ha visto que su excreción urinaria aumenta antes que la creatinina sérica. Susantitaphong et al. ⁽⁸¹⁾ llevaron a cabo una evaluación del rendimiento de los L-FABP urinario en el FRA. La sensibilidad y especificidad estimadas fueron 75% y 78% para el diagnóstico de FRA, 69% y 43% para la predicción de la necesidad de diálisis y 93% y 79% para mortalidad intrahospitalaria, respectivamente.

En un estudio reciente de pacientes críticamente enfermos, La L-FABP urinaria mejoró la capacidad predictiva de un modelo de predicción clínica para la progresión del FRA, diálisis o muerte dentro de los 7 días primeros días ⁽⁸⁵⁾.

1.7.2.2. KIM-1 (KIDNEY INJURY MOLECULE-1)

KIM-1 es una glicoproteína transmembrana de 38.7 kDa que contiene mucina y dominios de inmunoglobulina. Su expresión basal es muy baja en el riñón normal pero aumenta de forma marcada en células tubulares tras daño isquémico o tóxico.

KIM-1 también se denomina receptor celular del virus de la hepatitis A, o T cell immunoglobulin and mucin-containing molecule (TIM-1). KIM-1 puede encontrarse en células epiteliales proliferativas desdiferenciadas del túbulo proximal pocas horas tras la lesión renal. La concentración urinaria de KIM-1 se ha propuesto como un biomarcador de daño tubular proximal. Diversos estudios arrojaron resultados

variables sobre KIM 1 y su capacidad como predictor de FRA aunque en general se considera un marcador útil. KIM-1 se relaciona en enfermos críticos con la gravedad de la enfermedad, la necesidad de terapia sustitutiva renal y la mortalidad ^(10, 82-84).

1.7.2.3. CISTATINA C

Como la creatinina y a diferencia de NGAL, IL-18, KIM-1 y L-FABP, cistatina-C no es un marcador de daño tubular sino de FG. La cistatina C es una proteína producida por todas las células nucleadas del organismo, que pertenece a la superfamilia de inhibidores de cistein-proteinasas. En condiciones fisiológicas, la cistatina C se filtra libremente (debido a su bajo peso molecular) ya que no se une a proteínas, y es reabsorbida en el túbulo proximal, donde se cataboliza casi totalmente, de manera que sólo una pequeña cantidad se excreta en orina, por tanto, el aumento de la concentración urinaria de cistatina C indica daño tubular renal. En condiciones en que disminuye el FG la concentración sérica de cistatina C también aumenta ^(10, 82-84). En los últimos años se ha explorado su utilidad como posible sustituto de la creatinina para la determinación del FG, tanto en ERC como en FRA, por su menor dependencia de la masa muscular. Sin embargo, los niveles séricos de cistatina C no son específicos de daño renal, pues se encuentran elevados en enfermos ancianos, en varones, obesidad, tabaquismo, alteraciones de la función tiroidea y tratamiento inmunosupresor ^(10, 81-84). La capacidad predictiva de cistatina C sérica es variable según el estudio, sin embargo, en la mayoría de ellos se considera útil para predecir FRA.

Varios estudios, aunque con resultados discrepantes, también predijeron el desarrollo de FRA así como la necesidad de terapia sustitutiva renal y la mortalidad ^(10, 81-84).

1.7.2.4. TIMP-2 (TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2)

Kashani et al. ⁽⁸¹⁾ en un estudio multicéntrico para predecir FRA, realizado en dos etapas, en las que probaron la capacidad de 340 proteínas, incluyendo conocidos biomarcadores, en una población de la UCI, llegaron a la conclusión de que TIMP-2 era un fuerte predictor del desarrollo de FRA estadios KDIGO 2 ó 3 en 12 horas (AUC = 0,79). TIMP-2 e IGFBP-7 son marcadores de progresión del ciclo celular en G1, y se

encuentran implicados en la respuesta a diferentes estímulos, como inflamación, radiación ultravioleta, fármacos, toxinas y daño celular ^(10, 81, 84).

1.7.2.5. IGFBP-7 (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-BINDING PROTEIN)

La IGFBP7, también conocida como proteína 1 relacionada con IGFBP, MAC 25, angiomodulina o factor de adherencia derivado de tumores. Es una proteína de 29 kDa expresada de forma ubicua, que se conoce principalmente como un supresor de tumores y regulador de senescencia celular. IGFBP7, al igual que TIMP-2, fue conocido como un biomarcador de FRA gracias a un estudio del grupo de Kashani et al. que propugnó que presentaban mejores propiedades como predictores de FRA moderado o grave (estadios KDIGO 2 o 3), medida por el área bajo la curva COR, en comparación con otros biomarcadores urinarios y plasmáticos ^(10, 84, 86).

1.7.2.6. NGAL (LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE LOS NEUTRÓFILOS)

NGAL, también conocida como siderocalina o lipocalina 2, es uno de los biomarcadores de FRA más estudiado. NGAL es una pequeña proteína de 178 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas, que consta de 20 proteínas. Estas proteínas comparten una estructura en barril beta que forma un cáliz que se une y transporta una serie de proteínas de bajo peso molecular que definen la actividad biológica de cada lipocalina. Un ejemplo sería la proteína ligadora del retinol, que transporta vitamina A. NGAL se descubrió inicialmente como una proteína unida a la gelatinasa de los neutrófilos, donde representa una de las proteínas de los gránulos secundarios ⁽¹⁰⁾.

Se expresa en bajas concentraciones en varios tipos de células, tales como el útero, próstata, glándula salival, pulmón, tráquea, estómago, colon y riñón. La concentración de NGAL no está elevada en individuos sanos, pero aumenta rápidamente en los túbulos proximales renales después de una lesión renal de origen isquémico, séptico, o tóxico en modelos animales y en neonatos, niños y adultos, y, como tal, ha sido ampliamente investigada como un nuevo biomarcador para FRA ^(82, 84, 87). Datos recientes sugieren que el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle y

las células del conducto colector son los sitios principales de la producción de NGAL en el riñón ⁽⁸¹⁾ (figura 16).

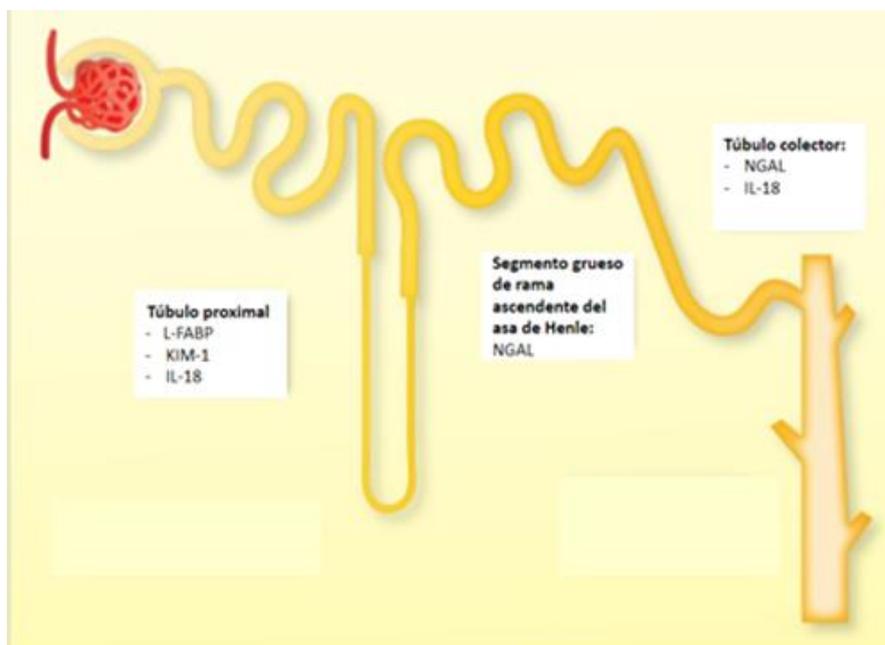


Figura 16: Sitios de origen de biomarcadores del FRA. Fuente: Scherezzenmeier et al ⁽⁸⁷⁾.

NGAL se filtra en el glomérulo y es reabsorbido por los túbulos proximales por un mecanismo dependiente de megalina ⁽⁸⁸⁾. Después del daño renal, la lesión del epitelio tubular proximal provoca una disminución de la reabsorción que puede conducir a un aumento de la concentración de NGAL en la orina. Con el daño renal, la expresión de NGAL en el epitelio tubular distal aumenta, particularmente en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector, como hemos mencionado previamente. Por lo tanto, la concentración urinaria de NGAL aumenta en condiciones de daño tubular, tanto por una menor reabsorción como por una mayor liberación a la luz tubular, indicando daño tubular tanto proximal como distal ⁽¹⁰⁾. La elevación de NGAL es detectable tan pronto como 3 hs después de la lesión tubular y alcanza su pico máximo a las 6-12 hs después de la lesión, dependiendo de la gravedad de esta ⁽⁸⁹⁾. Este aumento de NGAL precede al aumento de la creatinina sérica en 24-48 hs ⁽⁹⁰⁾. La elevación puede persistir hasta 5 días después de la lesión inicial, particularmente cuando la lesión es grave ⁽⁸¹⁾ (figura 17).

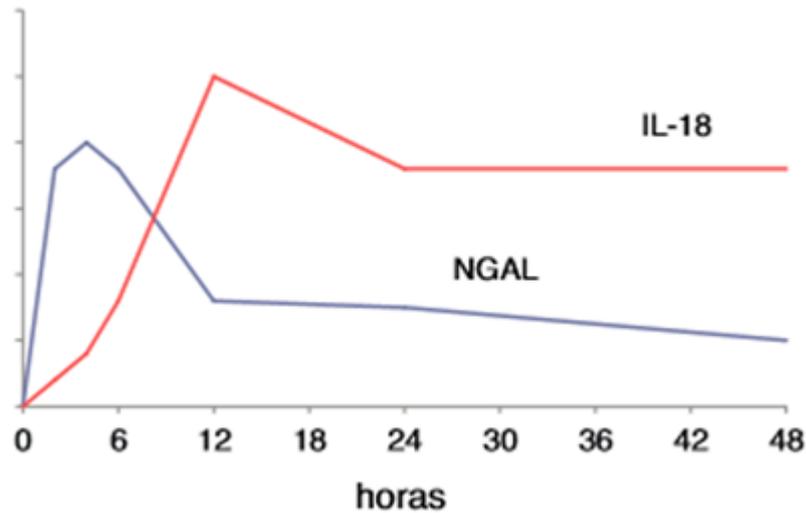


Figura 17: curso temporal de NGAL e IL-18 en el FRA. Fuente: Seijas et al ⁽¹⁰⁾.

NGAL es un agente bacteriostático que participa en la respuesta inmune innata. Las bacterias producen sideróforos que se unen al hierro extracelular. Fisiológicamente, NGAL se une a los complejos hierro-sideróforo, actúa secuestrando estos complejos evitando así su captación por las bacterias ^(87, 91-93). El complejo NGAL-sideróforo interacciona con receptores específicos de membrana y es internalizado en la célula, aumentando así la concentración intracelular de hierro ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, NGAL también se ha implicado en el tráfico de hierro durante el desarrollo del epitelio renal ⁽⁸³⁾. Estudios realizados en modelos animales de FRA han demostrado que la administración parenteral de NGAL cargado de hierrosideróforo protege el riñón del daño inducido por isquemia-reperfusión ^(87, 94). Además de su función bacteriostática, NGAL presenta efectos antiapoptóticos y aumenta la proliferación de las células tubulares renales, lo que explicaría su posible protección renal durante el FRA ^(81, 95). Esta función explicaría los resultados encontrados en los estudios que han informado de que la elevación en la orina NGAL se mantiene hasta 5 días después de la lesión renal ⁽⁸³⁾.

Para medir la concentración de NGAL en orina existen diferentes métodos ^(86, 96, 97):

- Enzimo-inmunoensayo en fase sólida (ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay).
- Inmunoanálisis quimioluminiscente (Chemiluminiscent microparticle immunoassay (CMIA)). Desarrollado por Abbott Diagnostics, adaptado al multianalizador ARCHITECT.
- Inmunoanálisis turbidimétrico (turbidimetric immunoassay) adaptable a diferentes multianalizadores.

Estos tres métodos han sido comparados en varios estudios, en los que se evidenció una clara discrepancia en los valores de NGAL en orina medidos por los diferentes métodos ⁽⁹⁸⁾. Así Krzeminska et al. ⁽⁹⁶⁾, compararon la medida de NGAL urinario con un método ELISA y con el inmunoensayo quimioluminiscente (CMIA) usando el multianalizador ARCHITECT de Abbott, en muestras de orina de 30 sujetos sanos. Observaron que la mediana y RIC de NGAL en orina medido por ELISA fue 3,5 ng/ml (1,2; 6,6) y con CMIA (ARCHITECT) fue 4,4 ng/ml (1,9; 9,4). Los niveles de NGAL en orina medidos con CMIA, fueron significativamente mayores que los determinados con ELISA.

El uso de anticuerpos tanto monoclonales como policlonales, que reconocen diferentes epítomos de la molécula NGAL, hace que pueda haber resultados dispares en la medición de NGAL incluso en una misma muestra de orina si utilizamos diferentes métodos para su medida. Diversos estudios han investigado el uso de anticuerpos en la determinación de NGAL en orina ^(99, 100), y demuestran que existen diferentes formas moleculares de NGAL en orina, y las identifican con técnicas de Western-Blot:

- NGAL monomérico, con un peso molecular de 25 kDa.
- NGAL homodimérico, de 45 kDa de peso molecular.
- NGAL heterodimérico, con un peso molecular de 135 kDa, unido covalentemente a la gelatinasa.

Estos estudios sugieren que la configuración de anticuerpos de los ensayos para determinar NGAL, tiene un efecto en el rendimiento clínico de los mismos, ya que se han identificado diferentes formas moleculares de NGAL en la orina de pacientes con FRA. Lo cual explicaría la variabilidad de los niveles reflejados que nos encontramos

entre estudios a la hora de analizar la capacidad del NGAL en orina para predecir FRA. Cada forma molecular es sintetizada principalmente por un tipo de célula. La forma homodimérica, parece que se sintetiza únicamente por los neutrófilos, mientras que la forma heterodimérica es producida principalmente por las células tubulares renales. La forma monomérica es sintetizada por ambos tipos de células. De esta forma nos encontramos que, al analizar la orina de pacientes con infección del tracto urinario, predomina la forma dimérica de NGAL, procedente de los neutrófilos activados (figura 18).

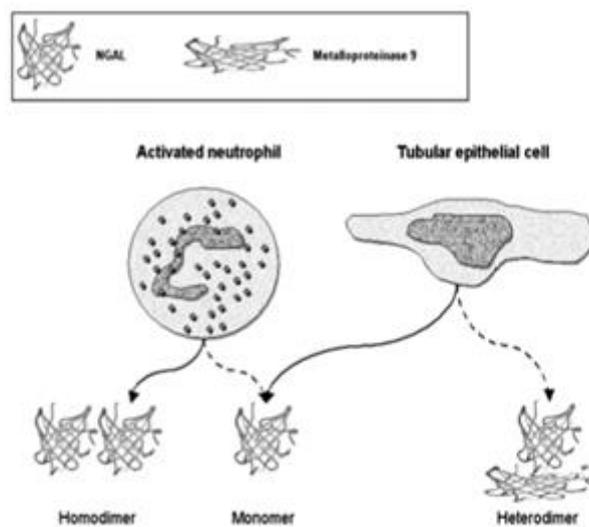


Figura 18: Formas de NGAL detectables en suero y orina. Fuente: Lippi et al. ⁽¹⁰¹⁾.

En su estudio Martensson *et al* ⁽¹⁰⁰⁾, analizaron las formas de NGAL detectadas en la orina de 83 pacientes admitidos en una UCI general. Al evaluarla con la técnica Western-blotting, clasificaron los patrones encontrados en tres clases:

- Clase 1: NGAL principalmente monomérico.
- Clase 2: NGAL monomérico y dimérico.
- Clase 3: NGAL principalmente dimérico.

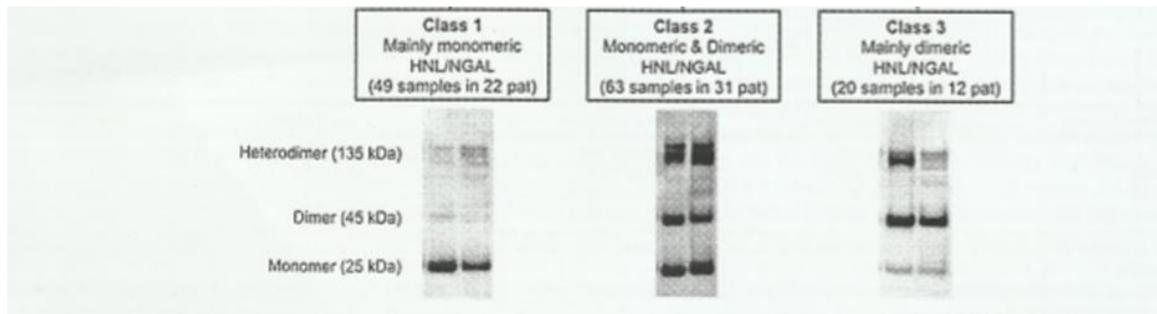


Figura 19: Clasificación de los patrones encontrados por la técnica de Western-Blotting.

Fuente: Mårtensson J et al. ⁽¹⁰⁰⁾.

Al analizar los pacientes, observaron tres grupos principales, que se correspondían con los tres patrones encontrados por Western-Blotting: Paciente con diagnóstico de FRA, paciente con diagnóstico de sepsis y FRA y paciente con diagnóstico de infección del tracto urinario.

En el primero se observa la forma monomérica procedente de células renales en respuesta al daño celular. En el segundo caso, la forma monomérica sería sintetizada “*de novo*” por las células renales en respuesta a un daño celular, y la forma homodimérica provendría de los neutrófilos circulantes en respuesta a la sepsis, y sería filtrado en el glomérulo. En el caso de los pacientes con una infección localizada del tracto urinario, la forma homodimérica sería liberada por neutrófilos presentes en el tracto urinario en respuesta a la bacteriuria.

Lo que concluyen estos estudios, es que al existir diferentes formas moleculares de NGAL en orina, habría que tener en cuenta esta diversidad, a la hora de desarrollar un método para detectar NGAL en orina. Así sería posible obtener un método más sensible y específico para el diagnóstico de FRA, que identificara el NGAL procedente del epitelio tubular renal o de los neutrófilos.

NGAL es uno de los biomarcadores de FRA más intensamente estudiados, sumando varios miles los pacientes estudiados en diferentes situaciones clínicas ⁽¹⁰²⁾, como cirugía cardíaca en población adulta ^(103, 104) y pediátrica ⁽¹⁰⁵⁾, unidades de cuidados intensivos (UCI) y urgencias ⁽¹⁰⁶⁾, y en el trasplante renal ^(107, 108).

No está claro hasta qué punto la producción de NGAL de origen extrarrenal puede afectar adversamente a su precisión diagnóstica. La falta de una definición estándar de FRA hasta hace bien poco, y de unos valores de corte consensuados para el diagnóstico

y las diferencias en los métodos para medir NGAL son limitaciones adicionales que impiden el uso generalizado de NGAL en la práctica clínica ⁽⁸⁴⁾.

Además del FRA, existen otras condiciones que pueden elevar las concentraciones de NGAL como son la edad ^(109, 110), la anemia ⁽¹¹¹⁾, el cáncer ⁽¹¹²⁾, la insuficiencia cardíaca ⁽¹¹³⁾, las condiciones inflamatorias ⁽¹¹⁴⁾ y la sepsis ⁽¹¹⁵⁾ y la preeclampsia ⁽¹¹⁶⁾, que hacen que el rendimiento de NGAL como biomarcador predictivo de FRA sea peor en pacientes con comorbilidades o en pacientes críticos.

El NGAL urinario también puede representar un biomarcador temprano para el grado de lesión crónica en pacientes con nefropatía por IgA y nefritis lúpica ⁽⁸²⁾, y puede aumentar en infecciones del tracto urinario ^(117, 118). Sin embargo, los niveles en orina de NGAL en estas situaciones son más bajos en comparación con los medidos en el FRA verdadero ⁽⁸²⁾.

De la misma manera que NGAL se puede elevar en estas situaciones extrarrenales, también se han investigado otras utilidades además del diagnóstico y pronóstico del FRA, como son; seguimiento de la función renal en pacientes diabéticos en consultas ⁽¹¹⁹⁾, marcador de resultados adversos en la enfermedad cardiovascular ⁽¹²⁰⁾, diagnóstico y pronóstico en diferentes tipos de cáncer ⁽¹²¹⁻¹²³⁾, marcador de severidad en la pancreatitis ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾, diagnóstico diferencial de infecciones bacterianas y víricas en niños ⁽¹²⁷⁾, marcador de nefrotoxicidad por cisplatino ⁽¹²⁸⁾ o como predictor de función del injerto renal ⁽¹²⁹⁾.

1.7.2.7. IL-18 (INTERLEUQUINA 18)

La IL-18, también conocida como factor inductor de interferón gamma, es una citocina proinflamatoria de 24 kDa, de la familia de la IL-1. La IL-18 es sintetizada por múltiples tejidos, incluyendo monocitos, macrófagos, células epiteliales tubulares proximales y las células intercaladas de los conductos colectores, como un precursor inactivo (figura 16). Reside dentro de la célula hasta su escisión por la caspasa 1 y su posterior secreción por monocitos y macrófagos (figura 20) ^(81, 87). La caspasa 1 actúa como un componente del llamado inflammasoma, un complejo de proteínas citosólicas que media la escisión y la liberación de interleuquinas en respuesta a estímulos

extrínsecos. La IL-18 escindida ejerce un efecto proinflamatorio activando células T y células linfoides innatas.

La concentración urinaria de IL-18 presenta un curso temporal (figura 17), teniendo un incremento inicial a las 4-6 hs y una concentración máxima a las 12 hs, permaneciendo elevada 48 hs aproximadamente ⁽¹⁰⁾.

La IL-18 juega un papel activo en diversas enfermedades renales como la enfermedad por isquemia-reperfusión y el rechazo de trasplante. En condiciones normales los niveles de IL-18 son muy bajos, y aumentan en pacientes que padecen un daño renal. Se ha demostrado en estudios en animales que la inhibición de IL-18 en ratones disminuye la gravedad de la IRA isquémica ⁽⁸⁴⁾. Los niveles de IL-18 se elevan en numerosos procesos inflamatorios endógenos, en la artritis reumatoide ⁽¹³⁰⁾ y en la sepsis ⁽¹³¹⁾, y múltiples estudios indican que la IL-18 es tanto mediador como biomarcador de FRA ^(81, 132).

En un estudio sobre IL-18 realizado por Parikh en humanos ⁽¹³³⁾, observaron que los niveles de IL-18 en orina eran significativamente mayores en pacientes con FRA comparados con aquellos que tenían una infección del tracto urinario, una ERC o un síndrome nefrótico.

Esto se podría explicar en parte por la íntima relación que hay entre la IL-18 y la inflamación ⁽¹³⁴⁾. Se ha visto que, en estas condiciones de inflamación, la IL-18 puede ser producida por otros tipos de células provocando una producción a nivel sistémico ⁽¹³⁵⁾. Esta producción sistémica es escasa en los casos de daño renal por isquemia-reperfusión en niños (CCA en niños), trasplante renal de donante vivo y en la nefropatía por contraste, que son las situaciones en las que observamos la mejor capacidad de la IL-18 para predecir FRA. Otros estudios demuestran que en los pacientes sépticos hay concentraciones más elevadas de IL-18, que en los que no presentan sepsis ⁽¹³¹⁾. De la misma manera, se ha comprobado que la IL-18 podría estimular la producción de IFN-gamma por las células del tejido sinovial de la artritis reumatoide ⁽¹³⁶⁾. Además, varios estudios nos muestran que la duración del clampaje aórtico durante la cirugía cardíaca se correlaciona con los niveles de IL-18 en el postoperatorio, observando pacientes sometidos a una cirugía cardíaca, que no desarrollaron FRA y tenían concentraciones elevadas de IL-18 en orina comparadas con las que tenían en el preoperatorio ⁽¹³⁷⁾. De la misma manera se ha visto que los

pacientes con insuficiencia cardiaca tienen niveles elevados de IL-18 en plasma, que tras filtrarse en el riñón se elimina en la orina ^(138, 139). También se han visto niveles elevados de IL-18 en la infección por *Mycobacterium tuberculosis* donde la IL-18 puede desempeñar un papel importante en la respuesta inmune ⁽¹⁴⁰⁾, en la enfermedad de Crohn ^(141, 142) y en la sarcoidosis pulmonar ^(143, 144). Todos estos factores pueden atenuar el valor de la IL-18 como predictor de FRA.

La determinación de IL-18 en muestras de orina se puede realizar mediante enzoinmunoensayo en fase sólida (ELISA), o bien mediante plataformas estandarizadas para IL-18, como ARCHITECT, desarrollado por Abbott Diagnostics.

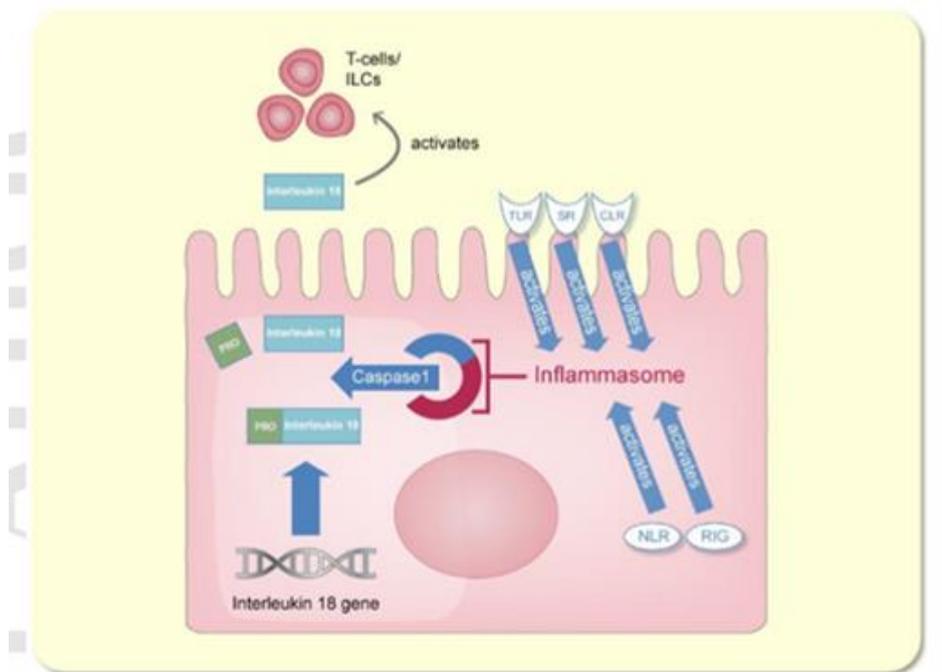


Figura 20: Escisión de la IL-18. Fuente: Schrezenmeier et al. ⁽⁸⁷⁾.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El FRA se ha identificado como uno de los mayores retos sanitarios, por el aumento constante de su incidencia, por sus graves implicaciones en mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo, así como, por la importancia de sus costes. Este incremento se explica en parte por la mejor definición de los criterios diagnósticos, pero sobre todo, por la mayor complejidad de los enfermos y de las intervenciones realizadas, el envejecimiento de la población, y la mejora de los tratamientos de soporte, que han aumentado la supervivencia de enfermos con FMO.

La mejoría y estandarización de los criterios diagnósticos en los últimos años permite establecer series comparables en cuanto a incidencia y mortalidad. Es preocupante que, a pesar de la mejoría de los cuidados, técnicas de sustitución renal y tratamiento, la mortalidad persiste muy elevada, por lo que buscar métodos de diagnóstico y/o tratamiento precoz parece fundamental.

Hasta ahora el diagnóstico de LR, DRA, FRA se basa en el aumento de un único marcador, la creatinina, un marcador imperfecto y tardío que posiblemente ha impedido valorar precozmente las intervenciones terapéuticas. Una detección más precoz permitiría una mejoría en la detección, el tratamiento y el pronóstico.

En los últimos años existe considerable evidencia de que en el FRA se produce una alteración vascular y de las células tubulares que expresan proteínas y marcadores medibles en sangre y orina. Estos marcadores (NGAL, IL-18, KIM-1, IGFBP-7, TIMP-2) son detectables ya 48 horas antes de que el síndrome clínico con aumento de creatinina se produzca.

El NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) y la IL-18 (interleuquina 18) se han estudiado en sangre y orina en diversas situaciones como la cirugía cardiovascular, la pancreatitis, la nefropatía por contraste, etc. existiendo datos escasos y en parte contradictorios en el contexto de los pacientes críticos.

Aunque el problema del FRA afecta a todas las especialidades, hemos visto que, tanto su incidencia como su gravedad, se hacen más presentes en las unidades de cuidados intensivos. La UCI del Hospital de la Princesa, tiene una larga trayectoria de colaboración en un proyecto de investigación centrado en el FRA que implica también

a los servicios de Nefrología y Bioquímica (Proyecto de investigación de la Comunidad de Madrid S2010/BMD2378 “utilización de modelos animales y celulares para caracterizar el fracaso renal agudo y multiorgánico”. Grupo CIFRA_CM)

Nos propusimos por ello, un estudio prospectivo de la incidencia, características y factores de riesgo del FRA, en el que validáramos la capacidad diagnóstica y pronóstica de los nuevos marcadores NGAL e IL-18.

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La determinación de NGAL e IL-18 al ingreso en la unidad de cuidados intensivos, podría predecir de forma más precoz que el diagnóstico clásico, basado en las variaciones de creatinina, la aparición de FRA, la necesidad de terapia renal sustitutiva y la mortalidad a los 30 días.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Primarios:

1- Validar la determinación de NGAL e IL-18 en orina en los pacientes al ingreso en la UCI como marcadores precoces del desarrollo posterior de fracaso renal agudo.

Secundarios:

1-Evaluar la relación de los marcadores con la aparición de FRA definida por criterios AKIN y KDIGO.

2- Explorar la relación entre los niveles de marcadores y la severidad del FRA definida en estadios (de menos a más gravedad) según AKIN y KDIGO así como con la necesidad de técnicas de reemplazo renal.

3- Evaluar la relación de los marcadores al ingreso en UCI con la mortalidad hospitalaria a 30 días.

4- Evaluar la relación de los niveles de marcadores con los índices de severidad utilizados en la UCI: APACHE II, SAPS II.

5- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes ingresados en la UCI durante el periodo estudiado, comparando los pacientes que desarrollan FRA con los que no.

6- Evaluar la relación del índice de comorbilidad del paciente (Charlson) con la aparición de FRA.

7- Realizar un estudio univariante y multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de FRA.

8- Comparar el poder predictivo de los nuevos marcadores (NGAL y IL-18) con los clásicos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Estudios de casos y controles con recogida y registro prospectivo de la información.

5.2. PERIODO Y ÁMBITO

Desde el mes de noviembre de 2013 hasta el mes de mayo de 2014 todos los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de La Princesa (HLPR) de Madrid-España.

5.3. SUJETOS Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que ingresaron por cualquier motivo en la UCI del HLPR.

Se incluyeron todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión, ingresaron en la UCI y aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Pacientes mayores de 18 años que ingresaron en la UCI del HLPR, con cualquier diagnóstico.

5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes que no cumplen los criterios de inclusión.

-Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

-Pacientes en hemodiálisis crónica.

-Pacientes trasplantados renales.

-Pacientes con fracaso renal agudo establecido ya en tratamiento con diálisis al ingresar en la UCI.

5.6. SELECCIÓN MUESTRAL

La selección de los pacientes se realizó de manera consecutiva. Los episodios fueron recogidos de forma prospectiva en un cuestionario informatizado y con variables definidas, en el que se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, etc.

5.7. TAMAÑO MUESTRAL

Se desea poner a prueba la capacidad del NGAL y/o IL18 como marcador precoz de FRA. Concretamente se desea demostrar que presentan una sensibilidad y especificidad de al menos el 85% con una precisión o error máximo del 10% del estimador puntual con un nivel de confianza del 95%.

Supuestos:

- Se estima que la sensibilidad de NGAL y/o IL18 como marcador precoz de FRA será al menos del 85% (proporción 0,85).
- Se estima que la especificidad de NGAL y/o IL18 como marcador precoz de FRA será al menos del 85% (proporción 0,85).
- Se estima que la prevalencia de FRA en el centro es del 30% de los ingresos en UCI.
- Se asume que la población de ingresos en la UCI es infinita.

Cálculo:

Se desea demostrar que en la población la sensibilidad y especificidad de la prueba es como mínimo del $0,85 - (1/10) \cdot 0,85 = 0,76$, es decir, que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% del estimador será como mínimo de 0,76. Para el cálculo del tamaño muestral asume un contraste unilateral, pues se trata de demostrar que la sensibilidad y especificidad superan el mínimo estipulado. Se ha utilizado el programa G*Power 3.1.

Sensibilidad:

Utilizando niveles alfa y beta estándar de 0,05 y 0,2 (potencia del contraste 0,8) se requiere una muestra de 126 pacientes con FRA para demostrar que una sensibilidad observada de 0,85 iguala o supera en la población el valor 0,76. Puesto que solo el 30% de los ingresos en UCI desarrollan FRA, se requerirán $126/0,3 = 420$ ingresos.

Especificidad:

Utilizando niveles alfa y beta estándar de 0,05 y 0,2 (potencia del contraste 0,8) se requiere una muestra de 126 pacientes sin FRA para demostrar que una especificidad observada de 0,85 iguala o supera en la población el valor 0,76. Puesto que el 70% de los ingresos en UCI no desarrollan FRA, se requerirán $126/0,7 = 180$ ingresos.

Se asume como tamaño muestral el mayor de los dos calculados, por lo que un tamaño muestral de 420 ingresos permitirá demostrar una sensibilidad y especificidad del 85% con una precisión del 10% y un nivel de confianza del 95%.

5.8. VARIABLES Y DEFINICIONES

5.8.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS DEL INGRESO

- **Edad:** variable cuantitativa discreta, edad del paciente en el momento de ingreso.
- **Sexo:** Variable cualitativa dicotómica. Hombre o mujer.

5.8.2. VARIABLES DE GRAVEDAD Y COMORBILIDAD AL INGRESO

- **SAPS II:** Variable cuantitativa discreta. "Simplified Acute Physiology Score". Consta de 12 variables fisiológicas, 3 variables del estado de salud previo, la edad, y una variable indicando la causa de admisión en la UCI (médica o quirúrgica-programada o urgente). Se determina en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI, escogiendo el peor valor de cada variable fisiológica durante ese periodo. Las enfermedades crónicas que puntúan en el estado de salud previo son SIDA, carcinoma metastásico y neoplasia hematológica⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ (Anexo III).
- **APACHE II:** "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation". Variable cuantitativa discreta. El sistema de puntuación APACHE II se divide en dos componentes. A 11 de estas variables se les asignan valores de 0-4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. La puntuación correspondiente a la variable restante, la escala de coma de Glasgow (GCS), se calcula restando a 15 puntos el valor de GCS para el paciente en estudio. La determinación tiene lugar en las primeras 24 horas del ingreso escogiendo el valor más desfavorable de cada variable. Con la suma de las puntuaciones de estas variables se obtiene el primer componente o "Acute Physiology Score" que se considera una medida de la

gravedad de la enfermedad del paciente. El segundo componente recoge la edad y el estado de salud previo (presencia de enfermedad crónica definida de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico) como variables a puntuar en una segunda escala denominada “Chronic Health Evaluation”. La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación APACHE II. La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71 ⁽¹⁴⁵⁻¹⁵⁰⁾ (Anexo II).

- **Índice de Charlson:** Variable cuantitativa discreta. El índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la patología crónica asociada que asigna una puntuación a aquella que ha demostrado ser predictiva de la mortalidad a medio plazo. Cada década de edad sobre los 40 años añadiría un punto al riesgo y los puntos por edad se añadirían a la puntuación obtenida del índice de comorbilidad (índice de Charlson ajustado por edad) ^(146, 151-154) (Anexo I).

5.8.3 VARIABLES CLÍNICAS AL INGRESO

- **Motivo ingreso:** variable cualitativa nominal. Motivo de ingreso en UCI durante el estudio. Se definieron 6 categorías:

1) **Cirugía cardíaca:** Se definieron 5 modalidades: valvular, coronaria, valvular y coronaria, cierre de comunicación interauricular (CIA), valvular y cierre de CIA.

2) **Sepsis grave/Shock séptico:** según las definiciones de la “Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis” 2001⁽¹⁵⁵⁾.

Sepsis grave: cuadro séptico con disfunción de uno o más órganos, se excluyó el daño pulmonar agudo con relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ en presencia de neumonía que se incluyó en los criterios de la categoría insuficiencia respiratoria (tabla 6).

Tabla 6: Criterios de Sepsis Grave

Síndrome	Criterios
Sepsis grave	<ul style="list-style-type: none"> -Hipotensión producida por sepsis -Lactato por encima de los niveles normales del laboratorio -Diuresis <0.5 mL/kg/h al menos 2 h pese a reanimación con fluidos -Daño pulmonar agudo con PaO₂/FiO₂<250 en ausencia de neumonía como foco de infección -Creatinina >2 mg/dL (176.8 μmol/L) -Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 μmol/L) -Recuento plaquetario <100000/μL -INR >1.5

Shock Séptico (SS): cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a fluidoterapia adecuada y que requiere drogas vasopresoras.

3) **Insuficiencia respiratoria:** definido como PO₂ menor a 60 mmHg o relación PaO₂/FiO₂ <300 ⁽¹⁵⁶⁾. También se incluyó en esta categoría la sepsis grave por neumonía (Daño pulmonar agudo con relación PaO₂/FiO₂ <200 en presencia de neumonía como foco de infección) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) (oclusión del lecho arterial pulmonar que puede producir una insuficiencia ventricular derecha aguda y es potencialmente reversible) que solo ingresó por insuficiencia respiratoria sin inestabilidad hemodinámica (definida más adelante).

4) **Patología Cerebral traumática y vascular aguda (PCTVA):** se incluyeron el accidente cerebrovascular agudo tanto isquémico como hemorrágico y el traumatismo craneoencefálico (TCE) con o sin politraumatismo asociado.

- Accidente cerebrovascular agudo o Ictus: se definió como un episodio agudo de disfunción del cerebro, la retina o la médula espinal con una duración de más de 24 hs, o de cualquier duración si la imagen (TAC o RMI) o la autopsia muestran un infarto focal o hemorragia relevantes a los síntomas. La definición incluye la hemorragia subaracnoidea ^(157, 158).
- TCE: se definió como cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica. Los

ingresos que tuvieron politraumatismo asociado se incluyeron en esta categoría ⁽¹⁵⁹⁾.

5) **Shock cardiogénico:** definido como la evidencia de hipoperfusión tisular inducida por insuficiencia cardíaca tras la adecuada corrección de la precarga y de arritmias importantes. Aunque no se han establecido parámetros hemodinámicos diagnósticos, el shock cardiogénico se caracteriza típicamente por una reducción de la presión sanguínea sistólica (< 90 mmHg) o una caída de la presión arterial media (> 30 mmHg) y por diuresis escasa (< 0,5 ml/kg/h) o nula. Se ha excluido el shock cardiogénico en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca de esta categoría ^(160, 161).

6) “Otros motivos de ingreso”:

Se definieron 13 modalidades:

- Alteraciones del metabolismo y equilibrio hidroelectrolítico.
- Politraumatismo (sin TCE): se definió como la lesión causada por la exposición aguda a una forma de energía como calor, electricidad o energía cinética que interviene en una colisión, caída o el impacto de un proyectil. Se excluyó aquellos ingresos que también presentaban TCE por estar incluidos en otra categoría dentro de la variable *Motivo de Ingreso* ⁽¹⁵⁹⁾.
- Estatus comicial: se definió como crisis epiléptica que dura más de 30 minutos o dos o más crisis epilépticas subintraentes entre las cuales no existe recuperación completa de la conciencia y con una duración mayor de 30 minutos o cualquier actividad epiléptica de más de 5 minutos de duración, caracterizada por una crisis duradera, o dos o más crisis durante las cuales el paciente no retorna a su situación previa de conciencia ⁽¹⁶²⁾.
- Encefalopatía anóxica y otros motivos de disminución del nivel de conciencia: se definió como una disminución del nivel de conciencia como una GCS menor de 13 puntos que requirió ingreso en UCI como motivo principal de ingreso (encefalopatías hepáticas, metabólicas, etc.). La encefalopatía anóxica es el resultado de un aporte insuficiente del oxígeno al cerebro. El espectro clínico varió desde un cuadro confusional leve hasta un coma profundo con abolición de reflejos del tronco cerebral ⁽¹⁶³⁾.
- Shock hemorrágico: se definió como el colapso circulatorio con intensa disminución de la perfusión tisular e inadecuada utilización celular de

oxígeno como consecuencia de una pérdida de sangre masiva que no se debió a un politraumatismo, que se acompañó de una reducción de la presión sanguínea sistólica (< 90 mmHg), o presión arterial media (< 65 mmHg) o una caída de la presión arterial basal (> 40 mmHg) o elevación de niveles de lactato o signos clínicos de hipoperfusión o diuresis escasa (< 0,5 ml/kg/h) ^(161, 164).

- Pancreatitis aguda: se definió como aquella “pancreatitis aguda moderada que se caracterizó por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática estéril o fracaso orgánico (FO) transitorio o la pancreatitis aguda grave que se caracterizó por la presencia de cualquier grado de necrosis (peri) pancreática infectada o FO persistente o la pancreatitis aguda crítica que se caracterizó por la presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y FO persistente” ⁽¹⁶⁵⁾ que requirió ingreso en UCI.
- Taponamiento cardiaco: definido como un síndrome clínico hemodinámico debido a una compresión lenta o rápida del corazón que pone en peligro la vida, debida a una acumulación pericárdica de líquido, pus, coágulos o gas como consecuencia de inflamación, traumatismo, rotura cardiaca o disección aórtica ^(166, 167).
- Otras cirugías diferentes a la cirugía cardiaca.
- TEP: se definió como aquel tromboembolismo pulmonar que ingresó sin inestabilidad hemodinámica definida como shock o hipotensión sistémica, definida por una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de al menos 40 mmHg de la basal durante por lo menos 15 min ⁽¹⁶⁸⁾.
- Shock anafiláctico: se definió como el shock que se presenta minutos u horas tras la exposición a un alérgeno posible o conocido para un paciente, que se acompañó de una reducción de la presión sanguínea sistólica (< 90 mmHg), o presión arterial media (< 65 mmHg) o una caída de la presión arterial basal (> 40 mmHg) o una elevación de niveles de lactato por encima del rango normal o signos clínicos de hipoperfusión o diuresis escasa (< 0,5 ml/kg/h) ^(161, 164).
- Shock distributivo no filiado: se definió como el colapso circulatorio con intensa disminución de la perfusión tisular e inadecuada utilización celular de oxígeno como consecuencia de una disminución marcada de la resistencia

vascular sistémica de origen no filiado, que se acompañó de una reducción de la presión sanguínea sistólica (< 90 mmHg), o presión arterial media (<65 mmHg) o una caída de la presión arterial basal (> 40 mmHg) o elevación de niveles de lactato o signos clínicos de hipoperfusión o diuresis escasa (< 0,5 ml/kg/h) ^(161, 164).

- Retirada de cable de marcapasos.
- Intoxicación medicamentosa.

- **Aclaramiento de creatinina:** variable cuantitativa continua. Medido por la fórmula MDRD abreviada) ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾.

MDRD-abreviada: $FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática(mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$

- **Insuficiencia renal crónica:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se definió la presencia de insuficiencia o enfermedad renal crónica con MDRD basal menor de 60 ml/min/m², utilizando los antecedentes descritos en la historia clínica del enfermo en formato papel, informático (“sistema de información Nostradamus”), en el “sistema de información Horus” de la Comunidad de Madrid o revisando la historia de atención primaria.

- **Creatinina previa al ingreso o basal:** variable cuantitativa continua. Se definió como la creatinina basal o previa al ingreso del enfermo, la determinación de creatinina en plasma o suero medida en mg/dl, en los 3 meses previos al ingreso hospitalario. En el caso de no existir una determinación de creatinina en plasma o suero en los 3 meses previos, se tomó la creatinina al ingreso en UCI como la basal o previa. En los enfermos que reingresaron se consideró como creatinina basal la del primer ingreso.

- **Creatinina al ingreso en UCI:** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación en UCI de creatinina medida en mg/dl en plasma o suero tras el ingreso. Independientemente de la hora de ingreso.

- **Creatinina al primer día:** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende entre 8 y 24 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.

- ***Creatinina al segundo día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 24 hs. hasta las 48 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina al tercer día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 48 hs. hasta las 72 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina al cuarto día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 72 hs. hasta las 96 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina al quinto día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 96 hs. hasta las 120 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina al sexto día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 120 hs. hasta las 144 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina al séptimo día:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la primera determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, en el periodo que comprende más allá de las primeras 144 hs. hasta las 168 hs. tras la determinación inicial de creatinina tras el ingreso en UCI.
- ***Creatinina máxima:*** variable cuantitativa continua. Se definió como la creatinina que se tomó respecto a la basal para definir el FRA: puede ser cualquiera desde el ingreso a los 7 días.
- ***NGAL:*** variable cuantitativa continua. Se determinó el valor de NGAL en ng/ml en orina, en una única determinación, en la primera diuresis recogida espontánea o en la primera tras sondaje.

- **IL-18:** variable cuantitativa continua. Se determinó el valor de IL en pg/ml en orina, en una única determinación, en la primera diuresis recogida espontánea o en la primera tras sondaje.

- **Fracaso Renal Agudo:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se definió como la presencia de fracaso renal según criterios AKIN y/o KDIGO.

Criterios AKIN ⁽¹⁴⁾: incremento de la creatinina sérica o plasmática mayor o igual a 1,5 veces el valor basal o un incremento de 0,3 mg/dl sobre la creatinina basal en las 48 horas sucesivas.

Criterios KDIGO ⁽¹⁶⁾: incremento en la creatinina sérica o plasmática mayor o igual a 1,5 veces el valor basal o un incremento de 0,3 mg/dl sobre la creatinina basal en 48 horas; o un aumento de creatinina sérica o plasmática mayor o igual 1,5 veces el valor basal, que se sabe o presume haber ocurrido dentro de los 7 días previos.

- **Estadio AKIN:** variable cualitativa nominal. Se definieron 3 estadios según los niveles de creatinina en plasma o suero en las siguientes 48 horas al ingreso en UCI o la necesidad de técnica de remplazo renal. No se utilizaron los criterios de diuresis (Tabla 7).

Tabla 7: Estadiaje por criterios AKIN de fracaso renal agudo

Estadiaje	Creatinina
1	Aumento 1,5 – 1,9 veces la creatinina basal o aumento de 0,3mg/dl
2	Aumento 2,0 – 2,9 veces la creatinina basal
3	Aumento 3 veces la creatinina basal o creatinina mayor o igual a 4,0 mg/dl con un aumento agudo de al menos 0,5 mg/dl o inicio de técnica de remplazo renal

- **Estadio KDIGO:** variable cualitativa nominal. Se definieron 3 estadios según los niveles de creatinina en plasma o suero en los siguientes 7 días al ingreso en UCI o la necesidad de técnica de remplazo renal. No se utilizaron los criterios de diuresis (Tabla 8).

Tabla 8: Estadiaje por criterios KDIGO de fracaso renal agudo

Estadiaje	Creatinina
1	Aumento 1,5 – 1,9 veces la creatinina basal o aumento de 0,3mg/dl
2	Aumento 2,0 – 2,9 veces la creatinina basal
3	Aumento 3 veces la creatinina basal o creatinina mayor o igual 4,0 mg/dl o inicio de técnica de remplazo renal

- **Creatinina alta hospitalaria:** variable cuantitativa continua. Se definió como la última determinación de creatinina en plasma o suero, medida en mg/dl, durante la estancia hospitalaria. En los pacientes que fallecieron durante el estudio se tomó la última creatinina reflejada en la historia.

- **Terapia de Remplazo Renal:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se definió como la realización de terapia de remplazo renal durante el ingreso hospitalario por criterios nefrológicos.

- **Tiempo de estancia en UCI:** variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.

- **Tiempo de estancia hospitalaria:** variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.

- **Necesidad de reingreso en UCI:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la necesidad de reingreso del paciente.

- **Mortalidad a los 30 días:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad durante los primeros 30 días.

- **Mortalidad en UCI:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad durante la estancia en UCI.

- **Mortalidad hospitalaria:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad durante la estancia hospitalaria.

5.9. PROCEDIMIENTOS

Tras el ingreso del paciente se solicitaba el consentimiento informado (CI) del estudio, si no era competente el enfermo se explicaba el estudio y se solicitaba el consentimiento subrogado a los familiares. Tras obtener el CI (Anexo IV) se obtenían

10 cc de orina de la primera diuresis por micción espontánea o 10 cc de los primeros 60 minutos tras sondaje, o en pacientes previamente sondados en los primeros 60 minutos tras el ingreso en UCI. En el caso de tener una diuresis inferior a 10 cc/hs se prolongaba el periodo de recogida hasta conseguir 10 cc. Al mismo tiempo que se recogía la orina se realizaba la extracción de una bioquímica incluida en la sistemática habitual de pruebas complementarias en la UCI.

Una vez obtenida la orina se centrifugaba y congelaba hasta menos 70 grados y almacenaba en el servicio de Análisis Clínicos del Hospital de La Princesa para la posterior realización de la determinación de NGAL e IL-18.

La determinación de NGAL se realizó mediante “Standardized Clinical Platform ARCHITECT assay”, de “Abbott diagnostics”. Es una técnica de dos pasos que utiliza tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes con un coeficiente de variación menor al 5% y seis puntos de calibración (de 0 a 1500ng/ml). Con protocolo automático de dilución para valores superiores a 1500 hasta 6000ng/ml. La determinación de IL-18 se realizó mediante técnica de ELISA con el “Human IL-18 INSTANT ELISA TM Kit” de “eBioscience”. Para las determinaciones se utilizó la plataforma “ZENIT UP de Menarini Diagnostics” que es un procesador automatizado de microplacas para enzima inmunoanálisis (ELISA). Con un coeficiente de variación menor al 6% y siete puntos de calibración (de 0 a 5000 pg/ml).

Al mismo tiempo se recogieron las variables del estudio en una base de datos.

5.10. CODIFICACION Y TABULACIÓN DE LOS DATOS

La codificación se realiza para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1=si 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir de 1. La información se registra en una base de datos de Excel diseñada a tal efecto, realizando un control de calidad de la información, verificando cada formulario en cuanto a la totalidad del llenado y la coherencia de los datos.

5.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se resumen como media, desviación típica (DT) mínimo, máximo, percentil 25 (P_{25}), mediana y percentil 75 (P_{75}). Las variables cualitativas se resumen como frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba t para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la asunción del supuesto de normalidad. Para la comparación de más de dos grupos se ha utilizado el ANOVA de un factor y la prueba post-hoc de Tukey para la determinación de los pares que discrepan, o la prueba de Kruskal-Wallis seguida del análisis post-hoc con la prueba de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cualitativas entre grupos se utilizó la prueba ji-cuadrado de Pearson. En tablas de 2X2 se han comparado directamente las proporciones de hallazgos en los grupos que desarrollaron o no FRA y en tablas de mayores dimensiones se han utilizado los residuos tipificados corregidos de Haberman para identificar las casillas que acumulaban más o menos casos de los esperados bajo la hipótesis de independencia. En las tablas de 2X2 se ha utilizado la prueba exacta de Fisher cuando no se daban las condiciones para aplicar la prueba de ji-cuadrado. En los análisis bivariados se ha calculado como estadístico de riesgo la odds ratio de FRA. Para la variable politémica “Motivo de ingreso” se tomó como categoría de referencia la cirugía cardíaca, por lo que las odds ratio presentadas para los demás motivos de ingreso se calculan respecto a la categoría de referencia. Para estudiar la correlación entre variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman.

Se ha desarrollado un modelo logístico con desenlace dicotómico FRA sí/no utilizando como variables independientes todas las que alcanzaron significación estadística en los modelos bivariados. Se ha utilizado la introducción forzada de variables y la selección por pasos hacia adelante utilizando como criterio la razón de verosimilitud con probabilidad de entrada 0,05 y de salida 0,10. Finalmente se han estudiado las posibles interacciones entre las variables del modelo final. Con objeto de determinar el mejor punto de corte para clasificar los pacientes se ha utilizado una curva COR determinando la probabilidad a partir de la cual los pacientes serán clasificados como FRA. Se ha determinado la sensibilidad, especificidad y otros parámetros epidemiológicos asociados a dicho punto de corte.

Para los potenciales predictores de FRA, NGAL e IL-18 se ha determinado mediante el análisis de una curva COR el punto de corte que da lugar a la mejor clasificación de los pacientes para los desenlaces FRA si/no, mortalidad a los 30 días si/no, y, utilización de técnicas de reemplazo renal si/no, así como y la sensibilidad y especificidad obtenida, que ha sido comparada con la obtenida para la creatinina sérica al ingreso en la UCI.

Los análisis paramétricos no se realizaron sobre las variables originales sino sobre sus transformadas logarítmicas con la intención de corregir la desviación de la normalidad de la variable original.

Se consideran significativos valores $p < 0,05$. Todos los análisis se han realizado con el programa IBM SPSS 21.0.

5.12. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El proyecto de investigación “Valor de la determinación de marcadores (NGAL, IL-18) en orina al ingreso en cuidados intensivos para predecir el fracaso renal agudo, la necesidad de terapia sustitutiva y la mortalidad a 30 días” con código de protocolo Marcadores de FRA 2013 ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo. Siendo el informe favorable sobre la realización de dicho proyecto. (Anexo VII)

5.13. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales y a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Todos los investigadores aceptaron las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

5.14. PROTECCIÓN DE DATOS

Se asignó un número de identificación (ID) a cada participante y no se incluyó en las bases de datos información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio. El acceso a las bases de datos estuvo restringido. Con ello, se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

5.15. ASPECTOS ECONÓMICOS

El proyecto fue financiado para la adquisición de los test diagnósticos por el grupo de investigación CIFRA_CM, Proyecto de investigación de la comunidad de Madrid S2010/BMD2378 “utilización de modelos animales y celulares para caracterizar el fracaso renal agudo y multiorgánico”; proyecto colaborativo entre Nefrología y Unidades de Cuidados Intensivos al que pertenecen la tesinanda y los directores. No existió compensación económica a los investigadores ni participantes.

5.16. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado (Anexo IV) previamente a la inclusión en este.

6. RESULTADOS

A continuación, se exponen la descripción, comparación y análisis de las variables previamente descritas, de acuerdo con la metodología estadística expuesta.

Los resultados se expresarán por apartados:

6.1. Características de la muestra.

6.1.1. Selección de la muestra.

6.1.2. Motivos de ingreso.

6.1.3. Tabla resumen de las características de la muestra.

6.2. Resultados descriptivos y comparativos de los ingresos que presentaron FRA frente a los que no.

6.2.1. Incidencia de FRA en la muestra, según criterios AKIN y/o KDIGO.

6.2.2. Motivos de ingreso y FRA.

6.2.3. Comparación de ingresos con y sin FRA.

6.2.4. Necesidad de técnicas de reemplazo renal.

6.2.5. Mortalidad y FRA.

6.3. NGAL e IL-18 como marcadores precoces de FRA, técnicas de reemplazo renal y mortalidad a los 30 días.

6.3.1 NGAL e IL18 como marcadores precoces de FRA.

6.3.1.1. Relación de los marcadores NGAL e IL-18 con la aparición de FRA definida según criterios AKIN y KDIGO.

6.3.2 NGAL e IL-18 como marcadores precoces de mortalidad a los 30 días.

6.3.2.1. Relación de los marcadores NGAL e IL18 con la mortalidad a los 30 días.

6.3.2.2. Relación de los marcadores con la mortalidad hospitalaria.

6.3.3 NGAL e IL-18 como predictores de la necesidad de técnicas de reemplazo renal.

6.3.3.1. Relación de los marcadores NGAL e IL-18 con la necesidad de técnicas de reemplazo renal.

6.4. Relación de los marcadores con los índices de severidad SAPS II y APACHE II.

6.5. Factores asociados con el desarrollo de FRA en la muestra: desarrollo de un modelo predictivo.

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

6.1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Desde noviembre de 2013 a mayo de 2014, ingresaron 477 pacientes en la UCI del Hospital Universitario de la Princesa. Fueron excluidos 80 pacientes (figura 1), siendo 397 pacientes los incluidos en el estudio, que correspondieron a 420 ingresos. De los 397 pacientes incluidos, 21 pacientes ingresaron en 2 ocasiones y 1 paciente en 3 ocasiones.

Se recogieron 420 muestras de orina de los 420 ingresos, siendo nuestra muestra n=420.

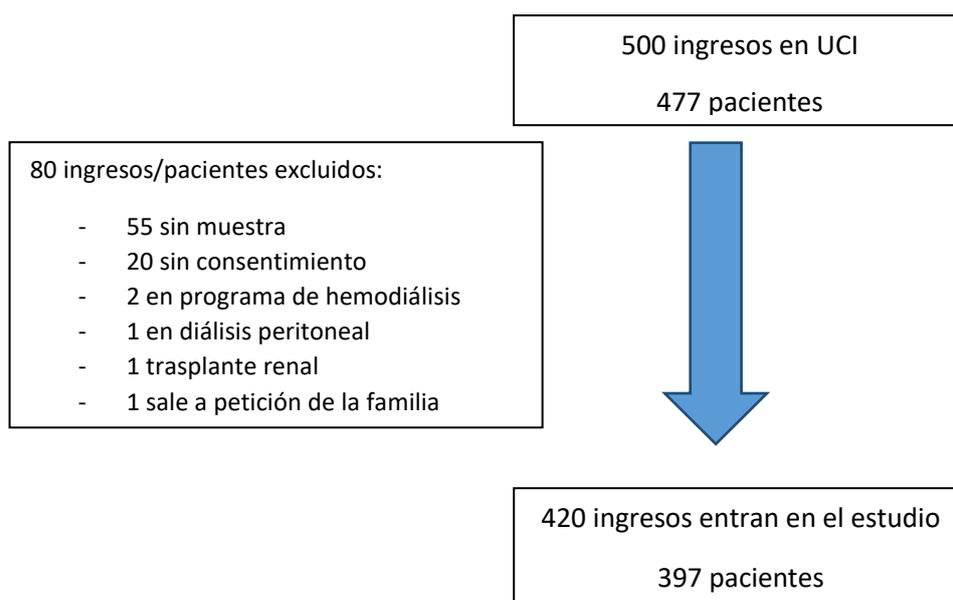
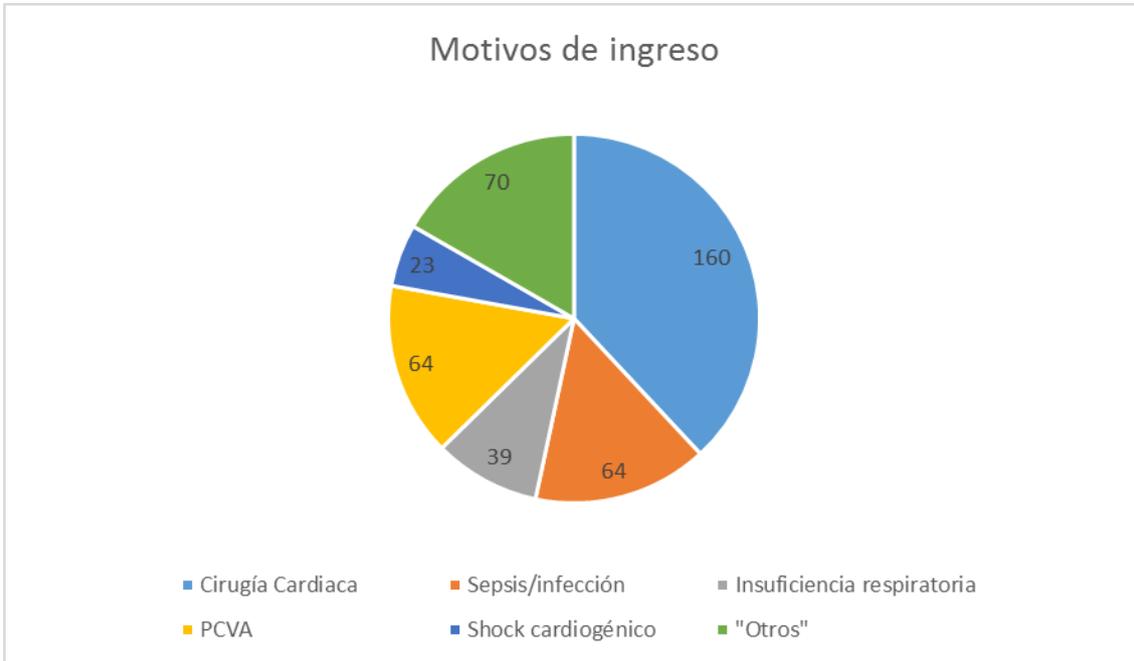


Figura 21: Diagrama de flujo de descripción del proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.

Se recogieron un total de 420 ingresos, de los cuales 266 (63,3%) eran hombres y 154 (36,7%) mujeres. La edad media fue de 63,5 (DT = 14,9) años, entre 18 y 90 años, con una mediana de 65 años (RIC: 56 - 75).

6.1.2. MOTIVOS DE INGRESO

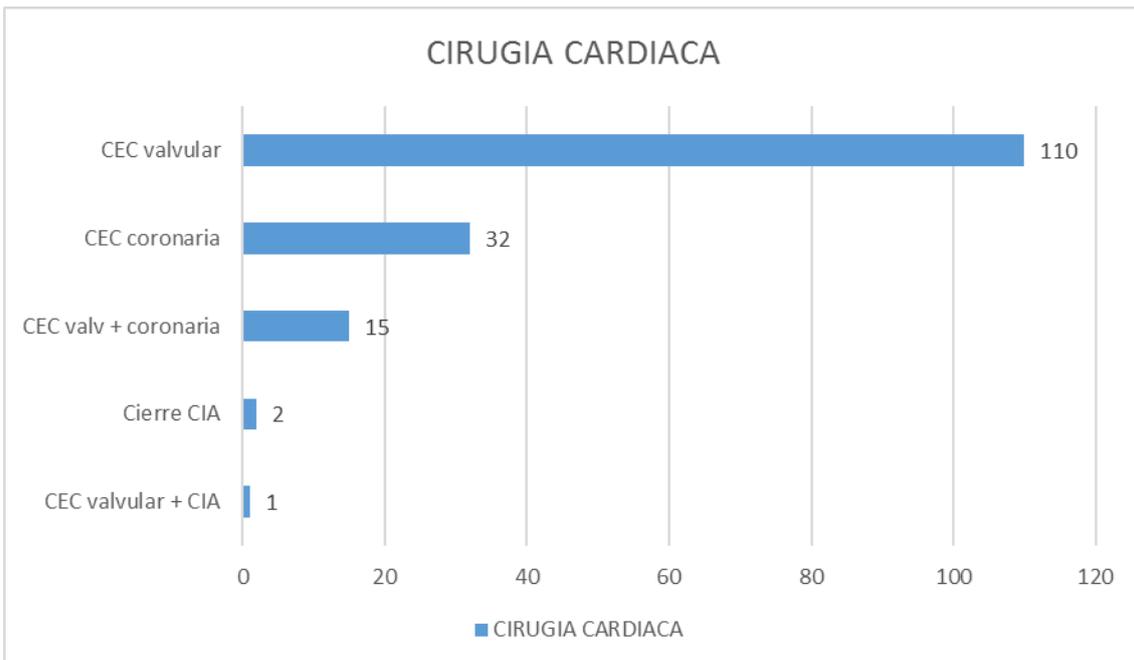
Los motivos de ingreso se muestran en la figura 22.



PCVA: patología cerebrovascular aguda; "Otros": otros motivos de ingreso.

Figura 22: motivos de ingreso en la UCI.

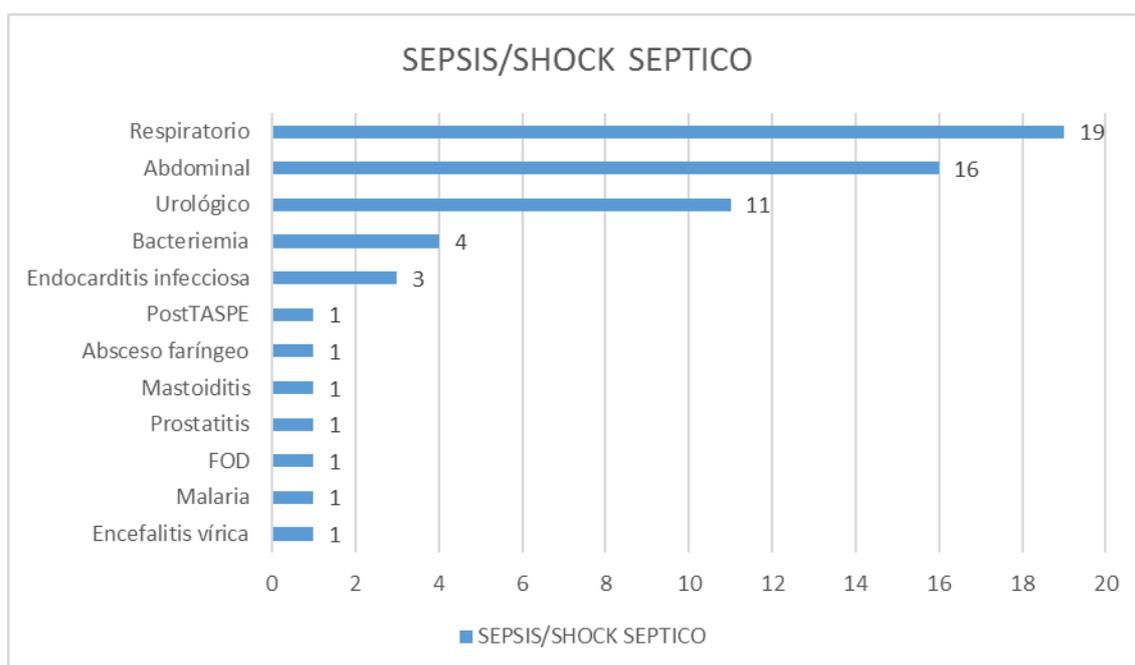
CIRUGÍA CARDIACA: El motivo más frecuente de ingreso fue el postoperatorio de cirugía cardíaca (n=160), siendo la cirugía valvular (n=110) la más frecuente (figura 23).



CEC: cirugía extracorpórea; valv: valvular; CIA: comunicación interauricular.

Figura 23: Ingresos por cirugía cardíaca.

SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO: 64 ingresos se produjeron en situación de sepsis grave o shock séptico, la mayoría de origen respiratorio (18 por neumonía, 1 por empiema) y abdominal (4 colangitis aguda, 3 gastroenteritis aguda, 2 pancreatitis, 3 peritonitis secundarias, 1 abscesos hepático y 1 esplénico). De las 4 bacteriemias que se encontraron, 2 eran secundarias a infección de catéter y dos sin foco. En la figura 24 se describen todas las causas de sepsis/shock séptico que motivaron el ingreso.



FOD: fiebre de origen desconocido, TASPE: trasplante autólogo de sangre periférica.

Figura 24: Ingresos por sepsis grave/shock séptico.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA: De los 39 ingresos por insuficiencia respiratoria, la neumonía y la gripe A fueron las causas más frecuentes, seguido del status asmático y la reagudización de pacientes con EPOC. En la figura 25 podemos ver el resto de causas de insuficiencia respiratoria.

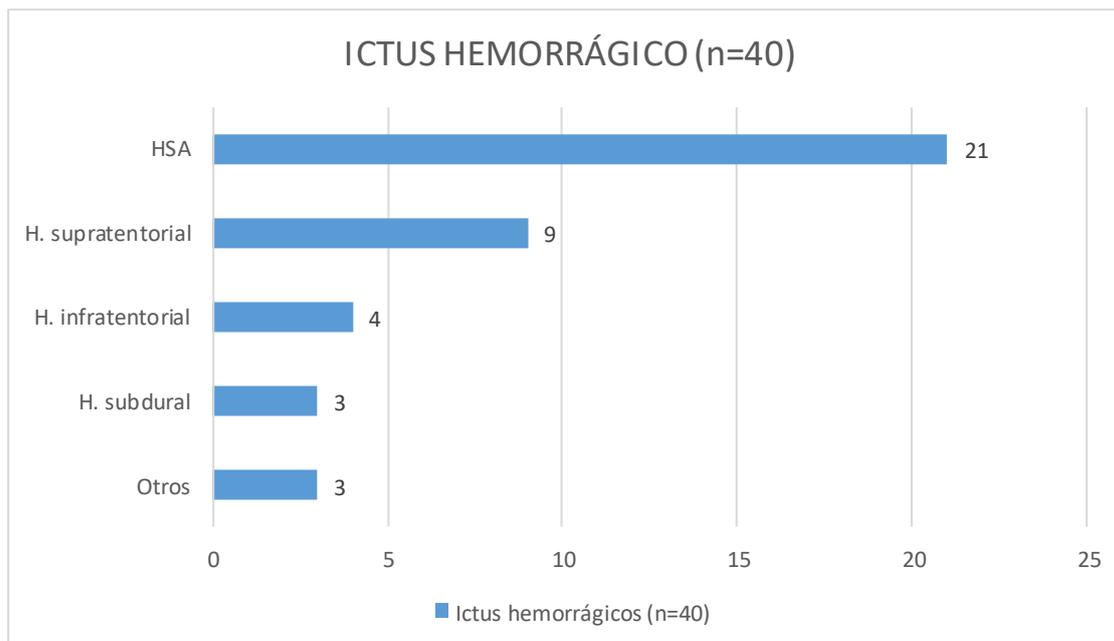


EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SDRA: Síndrome del distrés respiratorio agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Figura 25: Causas de ingresos por insuficiencia respiratoria.

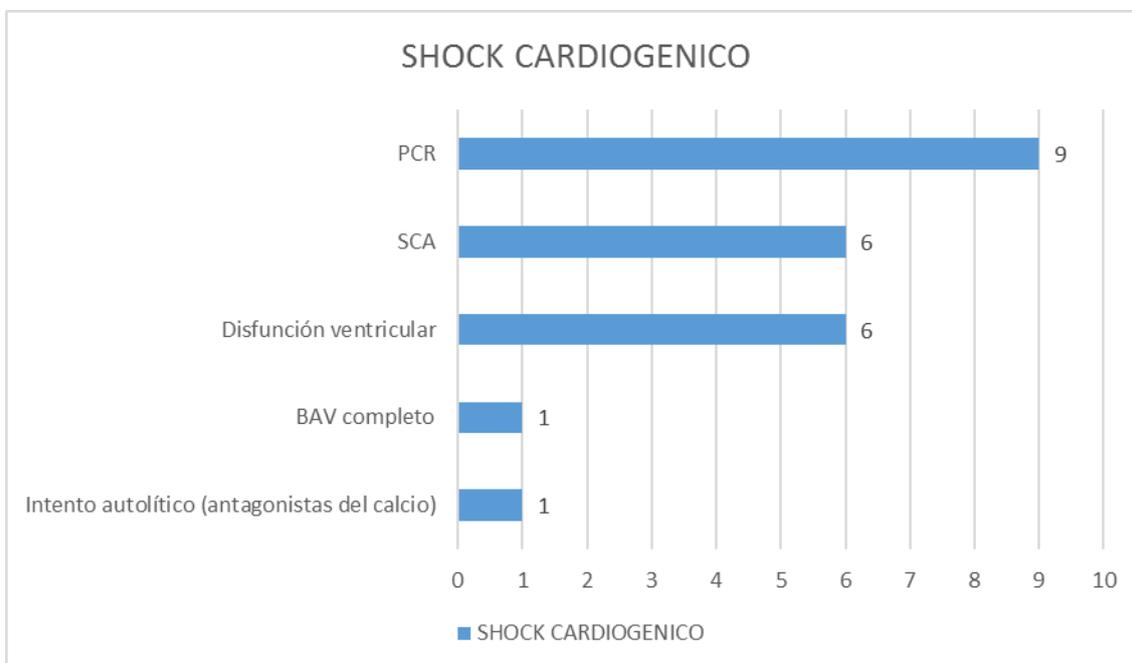
PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR: Durante el periodo de estudio, 64 ingresos fueron motivados por patología cerebrovascular aguda. En 40 ocasiones se produjo un accidente cerebrovascular hemorrágico y en 12 ocasiones isquémico. La causa más frecuente del ictus hemorrágico fue la HSA (n=21). En 12 ingresos el motivo fue el TCE (con o sin politraumatismo). En la figura 26 se desglosan las causas de ictus hemorrágico.

SHOCK CARDIOGÉNICO: De los 23 ingresos por shock cardiogénico, fue la parada cardiorrespiratoria (n=9) el motivo principal de ingreso (figura 27).



HSA: hemorragia subaracnoidea; H. supratentorial e infratentorial: hemorragia supratentorial e infratentorial; H. subdural: hematoma subdural.

Figura 26: Ingresos por ictus hemorrágicos.



BAV: bloqueo auriculoventricular; PCR: parada cardiorespiratoria; SCA: síndrome coronario agudo.

Figura 27: Ingresos por shock cardiogénico.

OTROS MOTIVOS DE INGRESO: El grupo de ingresos definido como “Otros motivos de ingreso” (n=70) fue muy heterogéneo. Las causas de ingreso fueron: shock hemorrágico de diferente causa al politraumatismo (n=12), politraumatismo sin TCE (n=10), alteraciones del metabolismo y equilibrio hidroelectrolítico (n=8), encefalopatía anóxica y otros motivos de disminución del nivel de consciencia (n=8), estatus comicial (n=6), intoxicación medicamentosa (n=6), otras cirugías diferentes a la cirugía cardíaca (n=6), taponamiento cardíaco (n=5), tromboembolismo pulmonar con inestabilidad hemodinámica (n=3), pancreatitis aguda sin infección demostrada (n=3), shock anafiláctico (n=1), shock distributivo no filiado (n=1) y retirada de cable de marcapasos (n=1).

6.1.3. TABLA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En la tabla 9 se describen las variables demográficas, clínicas y analíticas de la muestra.

Tabla 9: Características de los ingresos

	Total (n=420)	
	Media (DT)	n (%)
Sexo hombre		266 (63,3)
Mujer		154 (36,7)
Edad (años)		
Motivo Cirugía cardíaca		160 (38,1)
Sepsis/s. séptico		64 (15,2)
I. respiratoria		39 (9,3)
PCVA		64 (15,2)
Shock cardiogénico		23 (5,5)
“Otros”		71(16,9)
SAPSII (puntos)	36,7 (17,5)	
APACHEII (puntos)	17,5 (7,3)	
Indice de Charlson	3,95 (2,41)	
Insuficiencia renal crónica		48 (11,4)
Tasa filtrado MDRD	89,1 (38,6)	
Creatinina previa (mg/dL)	0,95 (0,35)	
Creatinina ingreso (mg/dL)	1,15 (0,76)	
NGAL	25,3 (8,8-122,7) ^{*A}	
IL18	13,5 (9,0-73,1) ^{*B}	
LN_ NGAL	3,557 (1,848) ^A	
LN_ IL18	3,383 (1,538) ^B	
Estancia UCI (días)	7,2 (10,3)	
Técnicas reemplazo		24 (5,7)
Mortalidad UCI		55(13,1)
Estancia hospital (días)	25,3 (28,9)	
Mortalidad hospitalaria		75 (17,9)
Mortalidad 30 días		54 (12,9)
Creatinina alta (mg/dL)	0,96(0,57)	

* Mediana y rango intercuartílico (Q₁-Q₃); ^A: n=419; ^B: n=414.

I. respiratoria: insuficiencia respiratoria; “Otros”: otros motivos de ingreso; PCVA: patología cerebrovascular aguda; s. séptico: shock séptico. FRA: fracaso renal agudo. IL-18: Interleuquina 18. NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos. DT: desviación típica; LN_ NGAL: transformación logarítmica del NGAL; FRA: Fracaso renal agudo; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

ESCALAS APACHE II Y SAPS II: La gravedad de los pacientes se midió mediante las escalas APACHEII y SAPSII. Las puntuaciones obtenidas en el APACHEII presentaron una media de 17,50 (DT = 7,36) puntos, entre 3 y 49, con una mediana de 16 puntos (RIC: 56 – 75 puntos). Las puntuaciones obtenidas en el SAPSII, presentaron una media de 36,74 (DT = 17,53) puntos, entre 3 y 105, con una mediana de 33 puntos (RIC: 24 - 46 puntos).

ÍNDICE DE CHARLSON: El índice de comorbilidad de Charlson, presentó un valor medio de 3,95 puntos (DT = 2,40), entre 0 y 14 puntos, con una mediana de 4 puntos (RIC: 2 – 6 puntos).

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA: 48 de los ingresos (11,4%), estaban diagnosticados de insuficiencia renal crónica.

MDRD: La tasa de filtrado glomerular previa se midió mediante la fórmula MDRD, presentando un valor medio de 89,1 (DT = 38,6) mL/min/m², entre 21,2 y 352,9 mL/min/m², con una mediana de 83,0 mL/min/m² (RIC: 67,1 - 103,7 mL/min/m²).

CREATININA PREVIA AL INGRESO (BASAL): La creatinina previa al ingreso presentó un valor medio de 0,95 (DT = 0,35) mg/dL, entre 0,30 y 3,10 mg/dL, con una mediana de 0,89 mg/dL (RIC: 0,74 - 1,08 mg/dL).

DETERMINACIONES DE CREATININA: En el momento de ingreso en la UCI, se midió la creatinina sérica en todos los pacientes. En los siguientes 7 días al ingreso, se realizaron determinaciones de la misma, aunque no todos los días se realizaron determinaciones a todos los pacientes, como se detalla en la tabla 10.

Tabla 10: Determinaciones de la creatinina durante el ingreso

Creatinina sérica al:	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	mediana	P ₇₅
Ingreso	420	1,15	0,76	0,26	7,43	0,74	0,95	1,32
dia1	417	1,08	0,63	0,20	4,59	0,66	0,91	1,36
dia2	358	1,02	0,64	0,16	5,48	0,60	0,79	1,21
dia3	324	0,97	0,57	0,16	3,78	0,59	0,80	1,19
dia4	286	0,97	0,56	0,19	4,58	0,61	0,80	1,18
dia5	217	0,95	0,55	0,24	4,73	0,60	0,80	1,17
dia6	204	0,97	0,58	0,17	5,20	0,60	0,82	1,15
dia7	194	0,95	0,60	0,19	5,99	0,61	0,81	1,09
Alta hospitalaria	420	0,96	0,57	0,00	6,00	0,65	0,82	1,12

DT: desviación típica; n= tamaño muestral; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

Al alta hospitalaria se determinaron 420 niveles de creatinina en sangre o plasma (tabla 10).

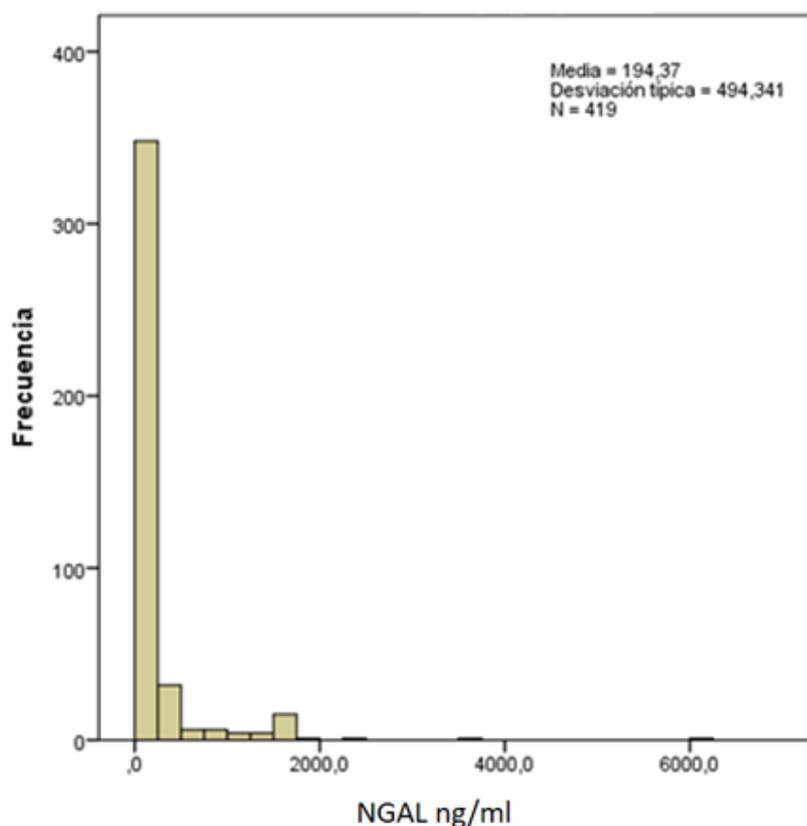
VALORES DE NGAL E IL-18: Los valores de NGAL e IL-18, medidos en la muestra de orina de ingreso, se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11: Determinaciones de NGAL e IL-18 en orina

	n	media	DT	mínimo	máximo	P ₂₅	mediana	P ₇₅
NGAL	419	194,4	494,3	0,1	6000,0	8,8	25,3	122,7
IL18	414	185,4	904,1	8,0	15953,7	9,0	13,4	73,1

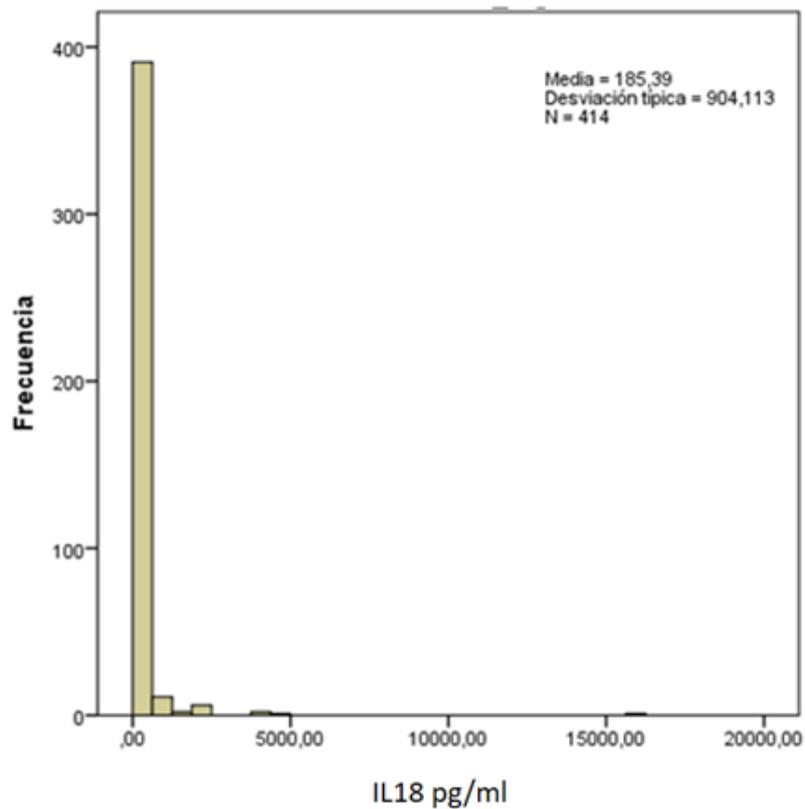
DT: desviación típica; n= tamaño muestral; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

Las variables NGAL e IL-18 presentaron una fuerte asimetría positiva (véanse las figuras 28 y 29), con índices de asimetría de 5,913 y 13,689, respectivamente. Con objeto de corregir dicha asimetría, en las comparaciones entre grupos se utilizaron las variables transformadas logarítmicamente (LN_NGAL y LN_IL18) o bien procedimientos no paramétricos.



NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos.

Figura 28: Distribución de los niveles de NGAL por ingresos.



IL-18: Interleuquina 18.

Figura 29: Distribución de los niveles de IL-18 por ingresos.

DÍAS DE INGRESO: La media de estancia en UCI fue de 7,2 (DT = 10,3) días, entre 1 y 74 días, con una mediana de 3 días (RIC: 1 - 8 días). La estancia hospitalaria fue de 25,3 (DT = 28,9) días, entre 1 y 254 días, con una mediana de 15 días (RIC: 9 - 29 días).

TRR: En 24 ingresos (5,7%), fue necesario iniciar terapia de reemplazo renal.

MORTALIDAD: A lo largo de la estancia hospitalaria se produjeron 75 fallecimientos (17,9% de los ingresos), 55 de los cuales (13,1% de los ingresos) se produjeron en la UCI. La mortalidad a los 30 días fue de 54 pacientes (12,9%).

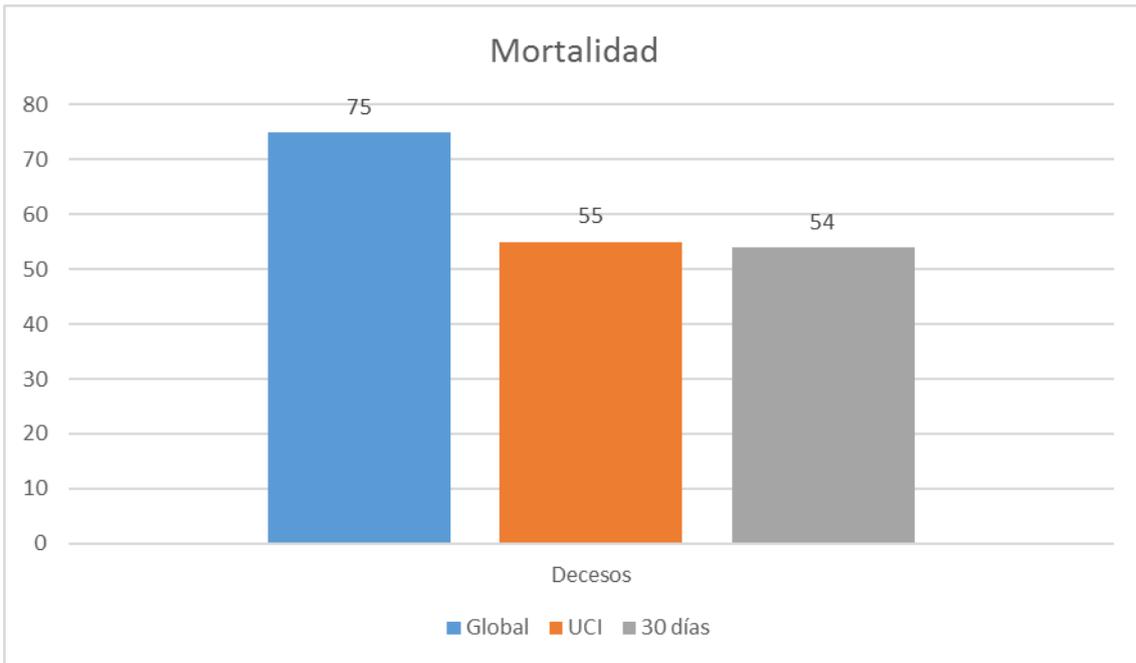
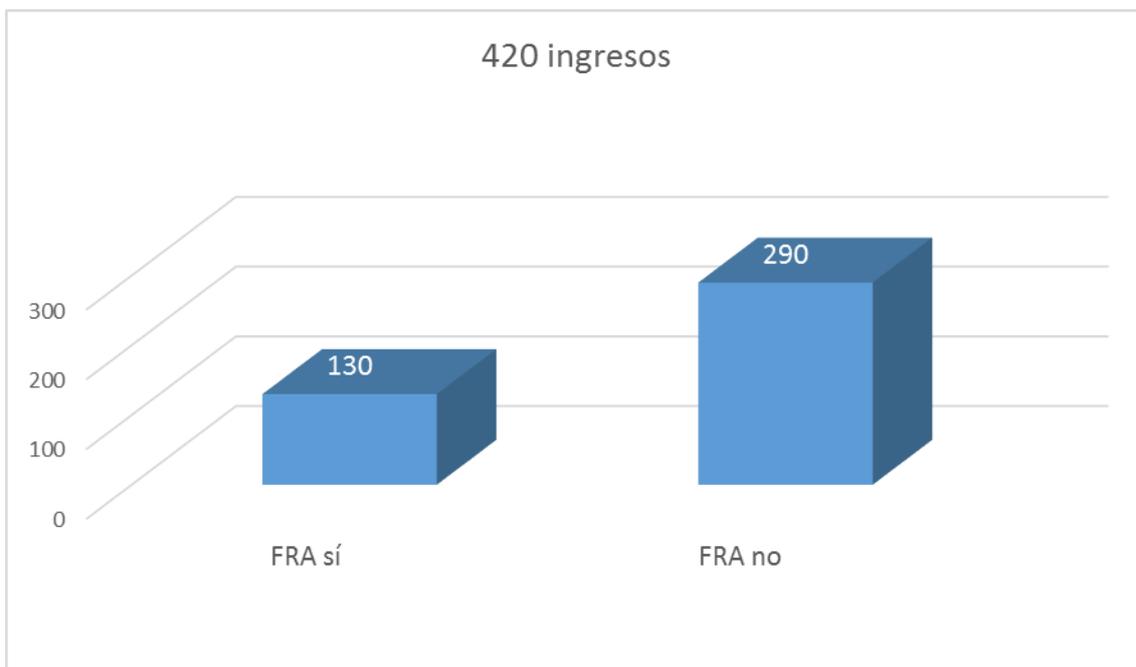


Figura 30: Mortalidad global, en UCI y a los 30 días.

6.2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS Y COMPARATIVOS DE LOS INGRESOS QUE PRESENTARON FRA FRENTE A LOS QUE NO

6.2.1. INCIDENCIA DE FRA EN LA MUESTRA, SEGÚN CRITERIOS AKIN Y/O KDIGO

Se produjo fracaso renal agudo (FRA) en 130 ingresos (31%), según criterios AKIN y/o KDIGO.



FRA: fracaso renal agudo.

Figura 31: Ingresos que desarrollan fracaso renal agudo.

En nuestra muestra cumplieron criterios de FRA 130 ingresos, de los cuales 127 los cumplieron por criterios AKIN y 130 por criterios KDIGO. La distribución de los ingresos con FRA según ambos criterios se expone en la siguiente figura.

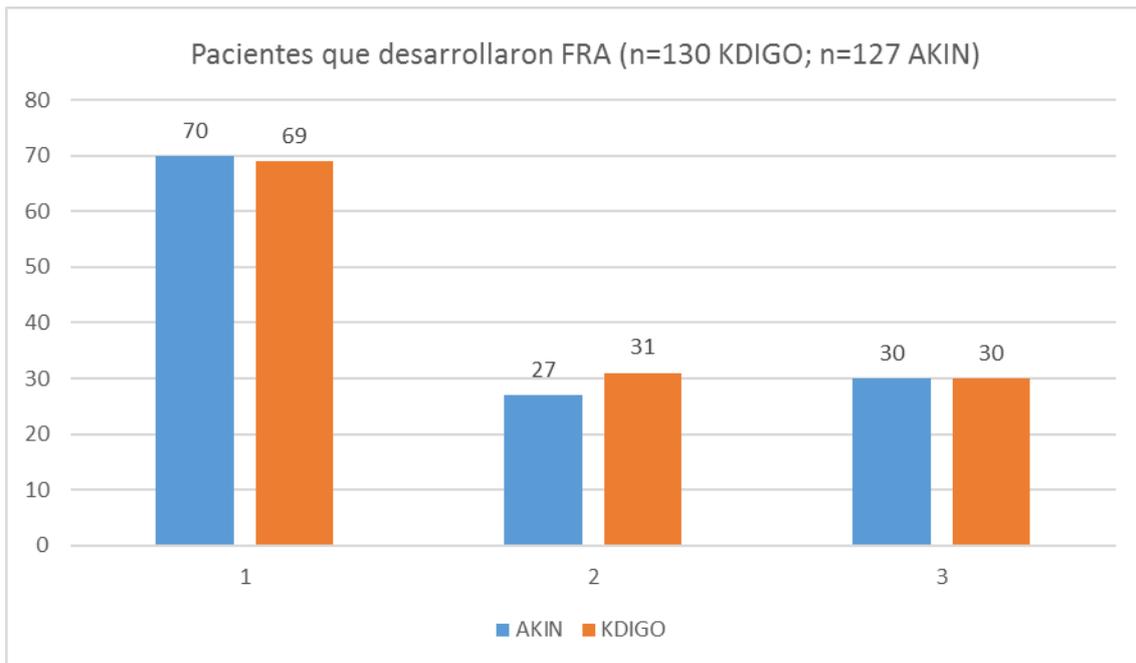


Figura 32: Distribución de los FRA según escalas AKIN y KDIGO.

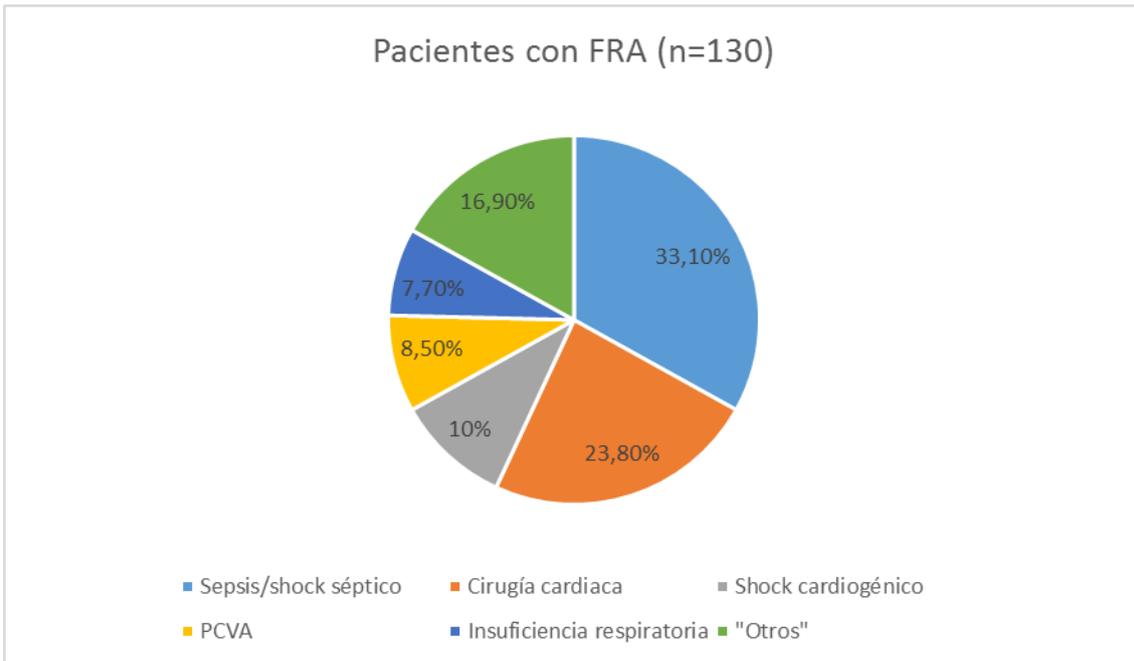
Tres ingresos no cumplieron criterios en la escala AKIN, ya que desarrollaron el FRA pasadas las 48 horas, y antes de los 7 días, cumpliendo por lo tanto criterios de FRA según la escala KDIGO.

En la clasificación AKIN, 70 ingresos (55,1%) estaban en el estadio 1 de FRA y 30 (23,6%) en el estadio 3. En la clasificación KDIGO, de los 130 ingresos, 69 (53,1%) se clasificaron como estadio 1 y 30 (23,1%) en el estadio 3.

Las puntuaciones obtenidas en las escalas AKIN y KDIGO por los 130 pacientes que hicieron un FRA fueron muy similares en ambas escalas (el grado de acuerdo entre ambas escalas medido por medio del kappa de Cohen fue de 0,935 [IC95%: 0,879 - 0,991]).

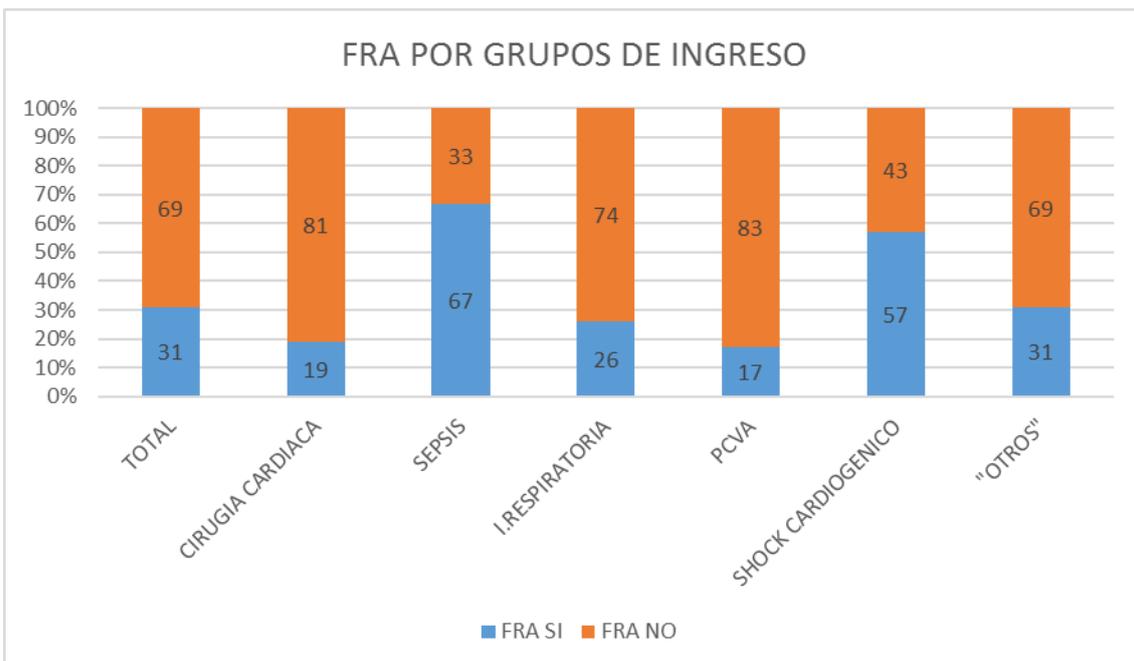
6.2.2. MOTIVOS DE INGRESO Y FRA

En las siguientes figuras se describen los motivos de ingreso de los 130 casos con FRA, y su distribución por grupos de ingreso.



PCVA: patología cerebrovascular aguda; "Otros": otros motivos de ingreso.

Figura 33: motivos de ingreso en la UCI de los ingresos que desarrollaron FRA.



I respiratoria: Insuficiencia respiratoria; PCVA: patología cerebrovascular aguda; "Otros": otros motivos de ingreso.

Figura 34: Distribución de FRA por grupos de ingreso.

6.2.3. COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN FRA

La tabla 12 compara los grupos con FRA y sin FRA en las variables demográficas (sexo y edad), características clínicas (motivo de ingreso, insuficiencia renal crónica), estado del paciente (SAPS II, APACHE II), comorbilidad (I. Charlson), analítica previa (TFG,

creatinina sérica) y analítica al ingreso (creatinina al ingreso, NGAL, IL-18), estudiando la asociación de FRA con las variables cualitativas y comparando las medias para las variables cuantitativas. Además, se presenta la regresión logística bivariada entre cada una de las variables y desarrollo de FRA, que será utilizado para la selección de variables en modelos multivariados.

Tabla 12: Características de los pacientes con y sin FRA

	Total (n=420)		FRA no (n=290)		FRA sí (n=130)		χ^2/t	p	OR	(IC95% OR)
	Media(DT)	n(%)	Media(DT)	n(%)	Media(DT)	n(%)				
Sexo hombre		266(63,3)		185(63,8)		81(62,3)		0,827	Referencia	
Mujer		154(36,7)		105(36,2)		49(37,7)			1,066	(0,695-1,635)
Edad (años)			61,9(15,3)		67,2(13,5)		-3,387	0,001	1,026	(1,011-1,042)
Motivo Cirugía cardiaca		160(38,1)		129(44,5) ↑		31(23,8) ↓			Referencia	
Sepsis/s. séptico		64(15,2)		21(7,2) ↓		43(33,1) ↑			8,521	(4,436-16,365)
I. respiratoria		39(9,3)		29(10,6)		10(7,7)	62,585	<0,001	1,435	(0,633-3,254)
PCVA		64(15,2)		53(18,3) ↑		11(8,5) ↓			0,864	(0,404-1,844)
Shock cardiogénico		23(5,5)		10(3,4) ↓		13(10,0) ↑			5,410	(2,171-13,478)
“Otros”		71(16,9)		48(16,9)		22(16,9)			1,907	(1,007-3,614)
SAPSII (puntos)	36,7(17,5)		32,1(14,5)		47,0(19,4)		-7,816	<0,001	1,054	(1,039-1,069)
APACHEII (puntos)	17,5(7,3)		15,5(6,1)		22,0(8,0)		-8,281	<0,001	1,143	(1,104-1,185)
Indice de Charlson	3,95(2,41)		3,67(2,45)		4,58(2,21)		-3,641	<0,001	1,172	(1,072-1,280)
Insuficiencia renal crónica		48(11,4)		22(7,6)		26(20,0)		<0,001	3,054	(1,653-5,612)
Tasa filtrado MDRD	89,1(38,6)		95,5(40,9)		74,8(27,9)		5,251	<0,001	0,980	(0,972-0,987)
Creatinina previa (mg/dL)	0,95(0,35)		0,89(0,32)		1,08(0,39)		-4,723	<0,001	4,426	(2,358-8,309)
Creatinina ingreso (mg/dL)	1,15(0,76)		0,87(0,32)		1,77(1,04)		-9,643	<0,001	45,970	(20,509-103,039)
NGAL	25,3(8,8-122,7) ^{*A}		15,9(6,7-46,0) ^{*C}		140,3(37,2-599,3) [*]		7301,5 ^E	<0,001	1,004	(1,003-1,006)
IL18	13,5(9,0-73,1) ^{*B}		9,0(9,0-37,0) ^{*D}		54,2(9,3-355,2) [*]		10550,5 ^E	<0,001	1,002	(1,001-1,003)
LN_ NGAL	3,557(1,848) ^A		2,923(1,491) ^C		4,965(1,789)		-11,358	<0,001	2,077	(1,777-2,427)
LN_ IL18	3,383(1,538) ^B		2,978(1,166) ^D		4,269(1,853)		-7,311	<0,001	1,743	(1,499-2,027)

* Mediana y rango intercuartílico (Q₁-Q₃); ^A: n=419; ^B: n=414; ^C: n=289; ^D: n=284; ^E: U de Mann-Whitney; ↑↓ Residuos de Haberman. Casillas que presentan frecuencias observadas significativamente mayores (↑) o menores (↓) a nivel 0,05 que las esperadas bajo la hipótesis de independencia de variables.

I. respiratoria: insuficiencia respiratoria; “Otros”: otros motivos de ingreso; PCVA: patología cerebrovascular aguda; s. séptico: shock séptico. FRA: fracaso renal agudo. IL-18: Interleuquina 18. NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos. DT: desviación típica; OR: odds ratio; χ^2/t : ji cuadrado y t de student, IC95% OR: intervalo de confianza al 95%. LN_ NGAL: transformación logarítmica del NGAL. LN_ IL18: transformación logarítmica de la IL-18.

Tabla 12: Características de los pacientes con y sin FRA (continuación)

	Total (n=420)		FRA no (n=290)		FRA sí (n=130)		t	p	OR	(IC95% OR)
	Media(DT)	n(%)	Media(DT)	n(%)	Media(DT)	n(%)				
Estancia UCI (días)	7,2(10,3)		5,8(8,4)		10,3(13,2)		-3,572	0,001	1,041	(1,020-1,063)
Técnicas reemplazo		24(5,7)		0(0,0)		24(18,5)		<0,001	-----	-----
Mortalidad UCI		55(13,1)		23(7,9)		32(24,6)		<0,001	3,791	(2,115-6,795)
Estancia hospital (días)	25,3(28,9)		23,9(29,3)		28,5(28,0)		-1,506	0,133	1,005	(0,998-1,012)
Mortalidad hospitalaria		75(17,9)		33(11,4)		42(32,3)		<0,001	3,717	(2,218-6,228)
Mortalidad 30 días		54(12,9)		23(7,9)		31(23,8)		<0,001	3,635	(2,022-6,535)
Creatinina alta (mg/dL)	0,96(0,57)		0,82(0,382)		1,27(0,764)		-6,354	<0,001	6,768	(3,850-11,899)

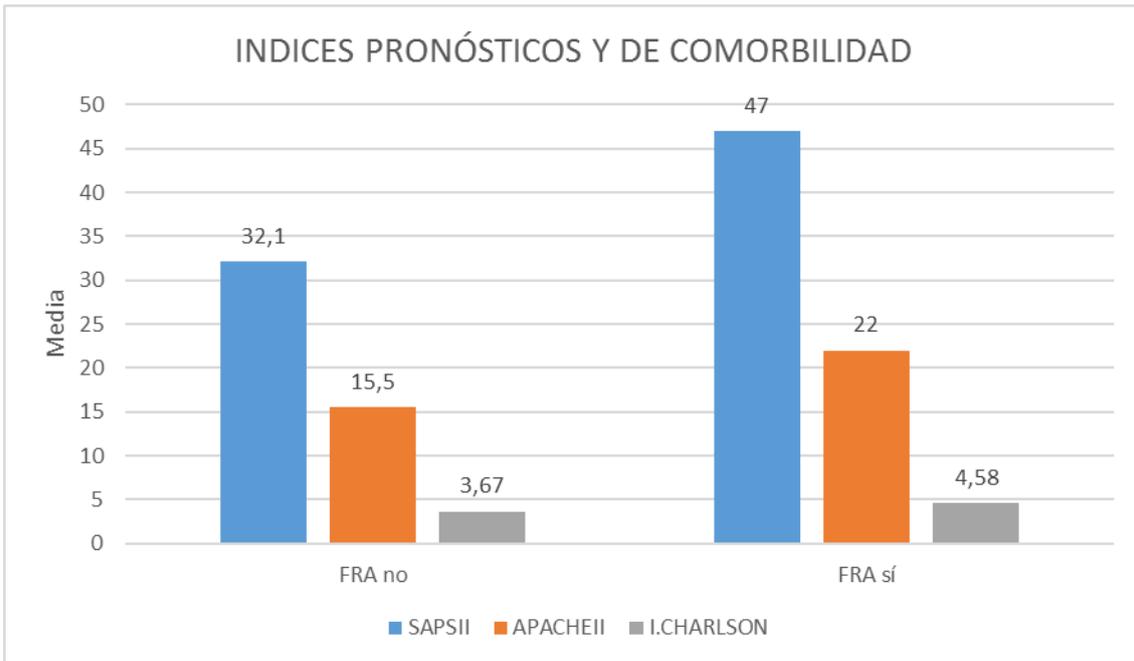
FRA: Fracaso renal agudo; DT: desviación típica; OR: odds ratio; t: t de student; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

EDAD Y SEXO: En el momento del ingreso en la UCI, los pacientes que acabaron desarrollando un FRA presentaban mayor edad, con una media de 67,2 (DT = 13,5) años frente a 61,9 (DT = 15,3) años en los que no hicieron FRA ($p = 0,001$). Cuando se utiliza la edad como único predictor de FRA, el riesgo de dicho desenlace, expresado como odds ratio, se incrementa 1,026 (IC95%: 1,011 - 1,042) por cada año más de edad. No se encontraron diferencias entre sexos.

MOTIVOS DE INGRESO: Se encontró una asociación significativa entre el motivo de ingreso cirugía cardíaca y el desarrollo de FRA ($p < 0,001$). Cuando se analizó, por medio de los residuos de Haberman que diagnósticos contribuían a dicha asociación, se encontró que los ingresos por sepsis/shock séptico y shock cardiogénico desarrollaron FRA (33,1% y 10,0%, respectivamente) más frecuentemente de lo esperado (15,2% y 5,5%, respectivamente), mientras que los ingresos por cirugía cardíaca e ictus desarrollaron FRA (23,8% y 8,5%) menos frecuentemente de lo esperado (38,1% y 15,2%, respectivamente), no encontrándose diferencias significativas en el resto de diagnósticos, “insuficiencia respiratoria” y “otros motivos de ingreso.”

ÍNDICES PRONOSTICOS: Los pacientes que desarrollaron FRA presentaban un índice de SAPS II y de APACHE II más elevado ($p < 0,001$), así como un índice de comorbilidad de Charlson más alto ($p < 0,001$) (Tabla 12 y Figura 35).

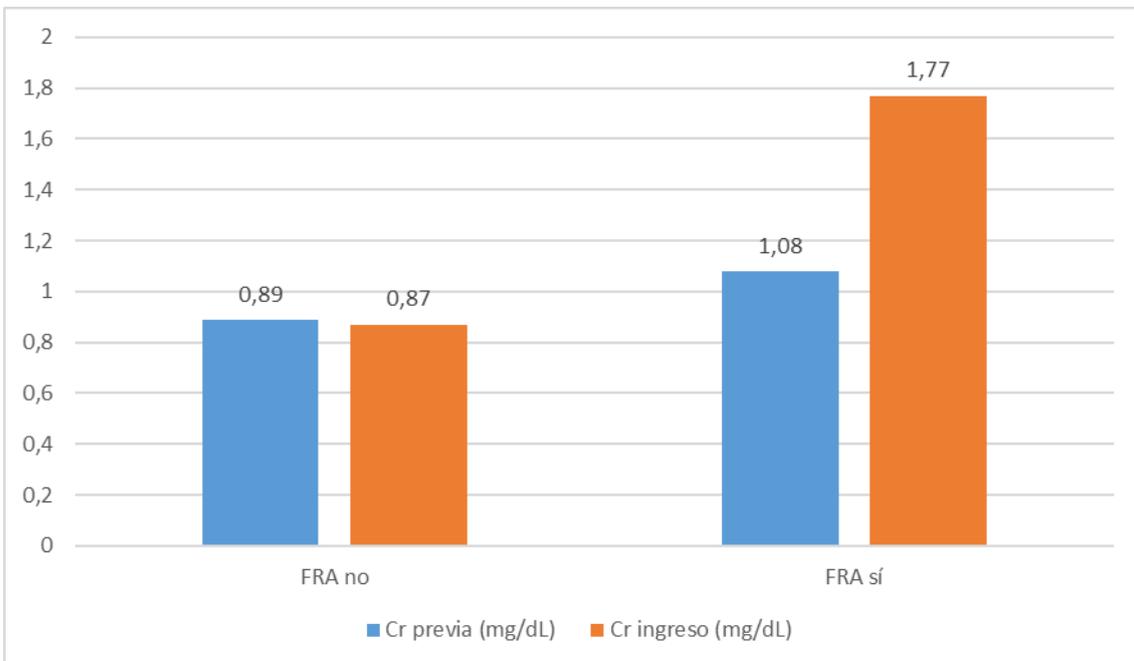
ERC PREVIA: De los ingresos que presentaron FRA, el 20% presentaban ERC, mientras que tan solo el 7,6% de los ingresos que no presentaron FRA la padecían ($p < 0,001$).



SAPS: Simplified Acute Physiology Score; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; FRA: fracaso renal agudo.

Figura 35: Índices pronósticos en pacientes con y sin FRA.

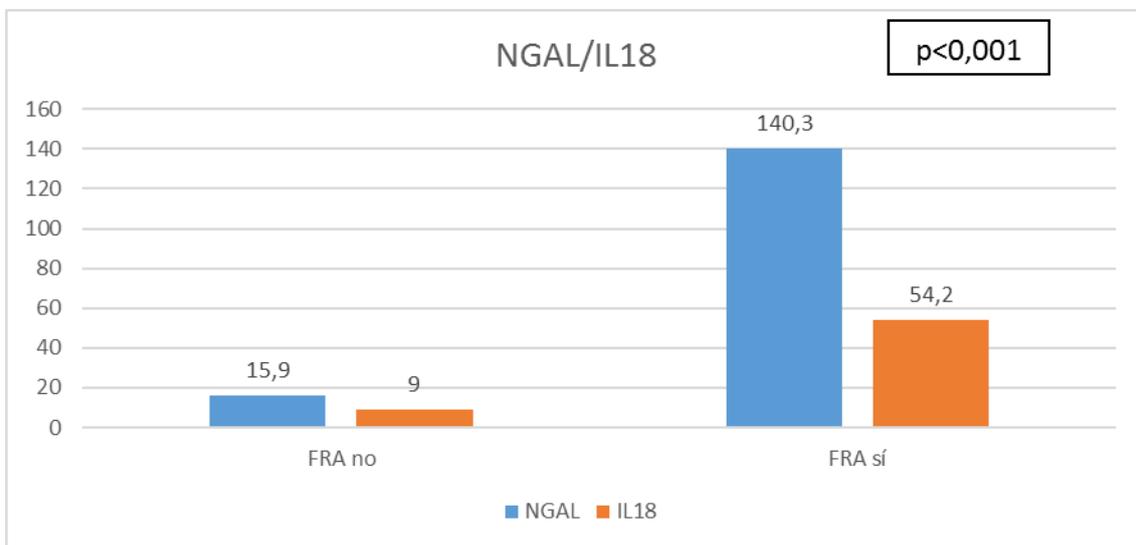
MDRD BASAL Y CREATININA: La tasa de filtrado glomerular medida por la ecuación MDRD era menor en aquellos con FRA ($p < 0,001$), presentando una creatinina sérica más elevada ($p < 0,001$), tanto medida previamente como a la entrada en la UCI ($p < 0,001$). (Tabla 12 y figura 36)



Cr: creatinina; FRA: fracaso renal agudo.

Figura 36: Nivel de creatinina sérica o plasmática basal y al ingreso en UCI de los pacientes con y sin FRA.

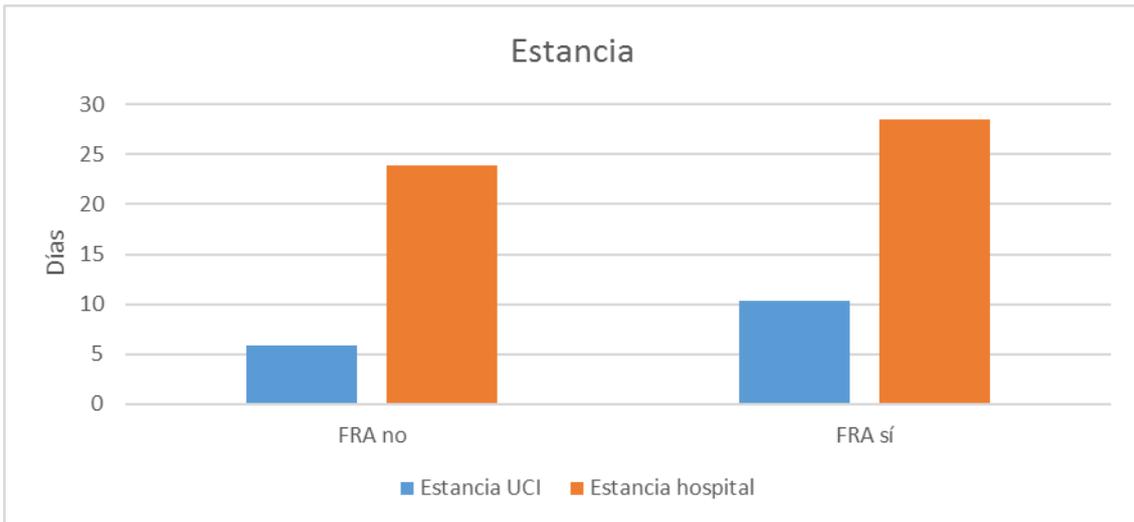
NGAL E IL-18: La comparación no paramétrica de NGAL e IL-18 entre los ingresos con FRA y sin FRA con la prueba U de Mann-Whitney arrojó diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,005$ en ambas comparaciones). Con objeto de realizar una comparación paramétrica, se transformaron logarítmicamente ambas variables, encontrándose diferencias significativas entre las medias de las variables transformadas LN_NGAL y LN_IL18 entre los grupos FRA y no-FRA ($p < 0,005$ en ambas comparaciones). En el análisis bivariado el riesgo de FRA, expresado como odds ratio, se incrementa en 1,004 (IC95%: 1,003 - 1,006) por cada unidad más de NGAL y en 1,002 (IC95%: 1,001 - 1,003) por cada unidad de IL-18.



IL-18: Interleuquina 18; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; FRA: Fracaso renal agudo.

Figura 37: Mediana de los niveles de NGAL e IL-18 en pacientes con y sin FRA.

DÍAS DE INGRESO: Los casos que desarrollaron FRA tuvieron una estancia significativamente más larga en la UCI ($p = 0,001$). En el análisis bivariado el riesgo de FRA, expresado como odds ratio, se incrementa en 1,041 (IC95%: 1,020 - 1,063) por cada día más de estancia. Por el contrario, la duración del ingreso hospitalario no difirió significativamente entre los grupos ($p = 0,133$) (Figura 38 y Tabla 12).



UCI: Unidad de cuidados intensivos; FRA: Fracaso renal agudo.

Figura 38: Días de ingreso en UCI y en el hospital de pacientes con y sin FRA.

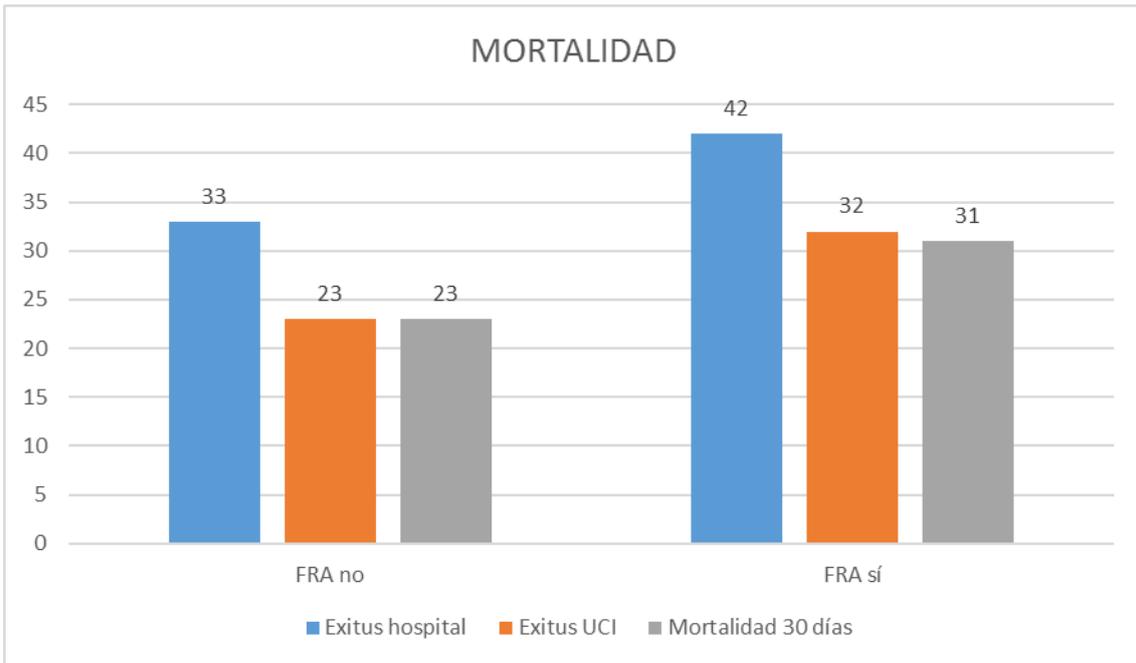
CREATININA AL ALTA: La creatinina al alta hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron FRA durante el estudio, existiendo una fuerte asociación entre el desarrollo de FRA y la creatinina elevada. El riesgo de FRA, cuantificado como odds ratio se incrementa 6,768 (IC95%: 3,850 - 11,899) por cada unidad más de creatinina al alta. Los pacientes con FRA presentaron una creatinina al alta menor que la que tenían al ingresar en la UCI.

6.2.4. NECESIDAD DE TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

Requirieron técnicas de reemplazo renal el 18,5% de los ingresos que presentaron FRA, siendo en todos los casos técnicas continuas.

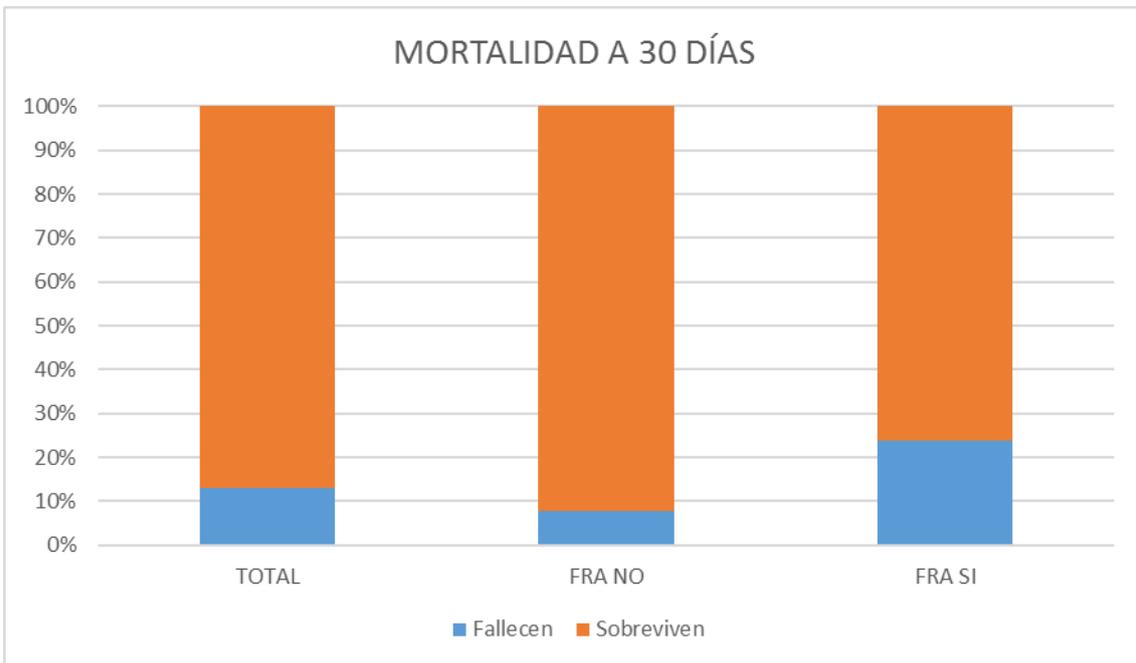
6.2.5. MORTALIDAD Y FRA

Tanto la mortalidad en UCI (OR: 3,791, IC95%: 2,115 - 6,795), como la medida a los 30 días (OR: 3,635, IC95%: 2,022 - 6,535) y la hospitalaria (OR: 3,717, IC95%: 2,218 - 6,228) fueron mayores en el grupo que desarrolló FRA ($p < 0,001$) (Tabla 12 y Figuras 39 y 40).



UCI: Unidad de cuidados intensivos; FRA: Fracaso renal agudo.

Figura 39: Mortalidad en UCI, en el hospital y a los 30 días.



FRA: Fracaso renal agudo.

Figura 40: Mortalidad a los 30 días.

6.3. NGAL E IL-18 COMO MARCADORES PRECOCES DE FRA, TÉCNICAS DE REEMPLAZO RENAL Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

Para estudiar la sensibilidad y especificidad del NGAL e IL-18 como marcadores tempranos de FRA se han construido curvas COR. Una curva COR para NGAL y otra para IL-18 para cada uno de los tres desenlaces: FRA, TRR y mortalidad a los 30 días. Además, como término comparativo se ha construido una curva COR para la creatinina al ingreso para cada uno de los desenlaces.

La finalidad de este análisis fue:

- en primer lugar, determinar si utilizar NGAL o IL-18 para definir a los pacientes como FRA, o evento mortalidad a los 30 días o la necesidad de técnicas de reemplazo renal, producía mejor rendimiento que el producido por el azar, lo que viene definido por un AUC significativamente mayor de 0,5 (valor esperado por azar).
- en segundo lugar, saber cómo de útiles fueron nuestros predictores en términos de sensibilidad y especificidad. Para ello se solicitaron las coordenadas de la curva COR, y para cada punto se calculó la sensibilidad y especificidad. A continuación, se sumaron estas, buscando el punto que presentaba la mejor combinación, es decir, la mayor suma.

A continuación, se presentan las curvas COR, acompañadas de una tabla indicando el AUC, significación e intervalo de confianza del 95% y los puntos de corte obtenidos a partir de las coordenadas de las curvas COR. A partir de los puntos de corte establecidos en las curvas COR se determinaron algunos valores epidemiológicos.

6.3.1. NGAL E IL-18 COMO MARCADORES PRECOCES DE FRA

En la figura 41 podemos observar como para predecir el desarrollo de FRA con la mejor combinación de sensibilidad (S) y especificidad (E), los puntos de corte fueron:

- Creatinina al ingreso $\geq 1,085$ mg/dl.
- NGAL $\geq 51,5$ ng/ml.
- IL-18 $\geq 44,15$ pg/ml.

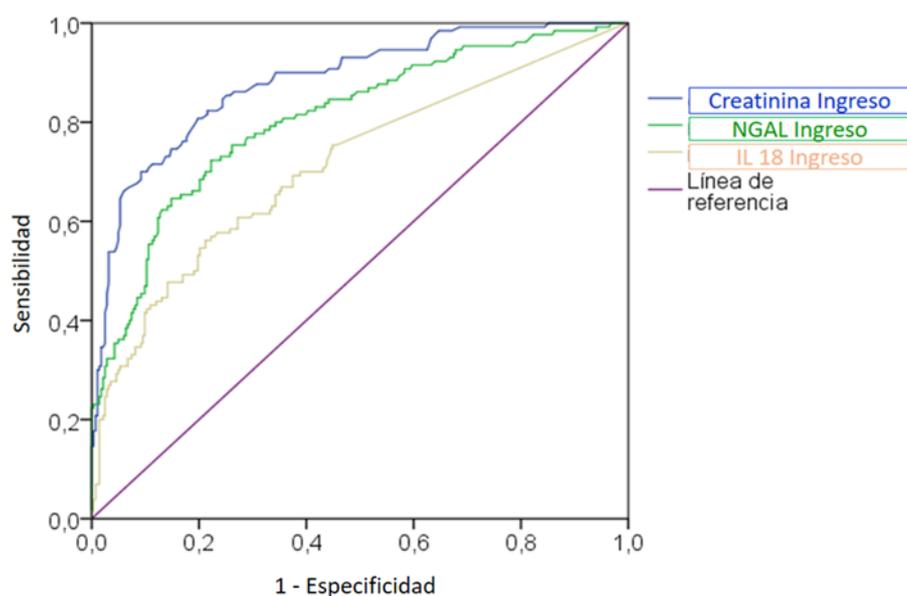


Figura 41: curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir FRA.

El AUC de la creatinina al ingreso fue 0,883 (IC95%: 0,847 - 0,918) por lo que podemos concluir que la creatinina al ingreso clasificó mejor a los pacientes en FRA sí/no que NGAL e IL18. Sin embargo, NGAL presentó una AUC superior a 0,800 (AUC: 0,807 IC95%: 0,761 - 0,854) con una capacidad predictiva buena (tabla 13).

Tabla 13: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL18 para predecir FRA

Variable	Área (AUC)	Error típico	p	IC95%
Cr. al ingreso	0,883	0,018	<0,001	0,847 - 0,918
NGAL ingreso	0,807	0,024	<0,001	0,761 - 0,854
IL18 ingreso	0,714	0,029	<0,001	0,658 - 0,770

AUC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Cr: creatinina; IL-18: Interleuquina 18; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos

6.3.1.1. RELACIÓN DE LOS MARCADORES NGAL E IL18 CON LA APARICIÓN DE FRA DEFINIDA SEGÚN CRITERIOS AKIN Y KDIGO

En el apartado 6.2.3 se determinó que los ingresos que desarrollaron FRA presentaban niveles más elevados de NGAL e IL18 que los que no desarrollaron FRA, tanto utilizando técnicas no paramétricas, como utilizando análisis paramétricos en variables transformadas.

En este apartado, intentamos averiguar si los niveles de NGAL y/o IL18 se modificaron en función de la gravedad del FRA según criterios AKIN (n = 127) y/o KDIGO (n = 130). Como mencionamos previamente, la distribución de la gravedad del FRA según dichos criterios fue para los estadios AKIN 1 del 55,1%, AKIN 2 del 21,3% y AKIN 3 del 23,6% y para KDIGO 1 del 53,1%, KDIGO 2 del 23,8% y KDIGO 3 del 23,1% (figura 32).

Se desea averiguar si existe alguna tendencia en los valores de NGAL e IL18 según se modifica la gravedad del FRA. En las tablas 14, 15, 16 y 17, se presentan los estadísticos descriptivos de NGAL e IL18 para cada uno de los niveles AKIN y KDIGO. En las pruebas post-hoc es de aplicación la corrección de Bonferroni, por lo que se consideraran significativos valores $p < 0,017$.

Tabla 14: Distribución de niveles de NGAL por estadios de FRA según clasificación AKIN

	AKIN	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL	1	70	379,4	829,6	1,6	6000,0	27,2	109,0	358,7
	2	27	621,2	602,6	25,4	1500,0	137,9	299,3	1500,0
	3	30	681,9	846,1	8,5	3676,6	72,2	319,0	1500,0

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

La prueba de Kruskal-Wallis demostró la existencia de diferencias significativas de NGAL entre los estadios de AKIN (Prueba de Kruskal-Wallis: $\chi^2 = 14,013$; grados de libertad (gl) = 2; $p = 0,001$). Las pruebas post-hoc demostraron diferencias significativas entre el nivel 1 y los niveles 2 y 3 de AKIN (Mann-Whitney: AKIN1 vs. AKIN2, $p = 0,001$; AKIN1 vs. AKIN3, $p = 0,015$), pero no entre los niveles 2 y 3 (Mann-Whitney: AKIN2 vs. AKIN3, $p = 0,531$).

Tabla 15: Distribución de niveles de IL18 por estadios de FRA según clasificación AKIN

	AKIN	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18	1	70	464,9	1930,9	9,0	15953,7	9,0	49,4	262,5
	2	27	462,3	912,5	9,0	4466,6	30,0	105,9	507,7
	3	30	405,8	864,1	9,0	3882,3	9,0	70,2	315,2

IL18: interleuquina 18; TRR: técnica de remplazo renal. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a los niveles de IL-18 y el estadio de AKIN (Kruskal-Wallis: $\chi^2 = 2,987$; gl = 2; p = 0,2226).

Tabla 16: Distribución de niveles de NGAL por estadios de FRA según clasificación KDIGO

	KDIGO	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL	1	69	369,5	836,0	1,6	6000,0	22,4	94,6	292,8
	2	31	577,7	581,0	15,5	1500,0	135,1	299,3	1427,4
	3	30	681,9	846,1	8,5	3676,6	72,2	319,0	1500,0

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

La prueba de Kruskal-Wallis demostró la existencia de diferencias significativas de NGAL entre los estadios de KDIGO (Prueba de Kruskal-Wallis: $\chi^2 = 14,013$; grados de libertad (gl) = 2; p = 0,001). Las pruebas post-hoc demostraron diferencias significativas entre el nivel 1 y los niveles 2 y 3 de KDIGO (Mann-Whitney: KDIGO1 vs. KDIGO 2, p = 0,001; KDIGO 1 vs. KDIGO 3, p = 0,009), pero no entre los niveles 2 y 3 (Mann-Whitney: KDIGO 2 vs. KDIGO 3, p = 0,717).

Tabla 17: Distribución de niveles de IL18 por estadios de FRA según clasificación KDIGO

	KDIGO	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18	1	69	463,2	1945,3	9,0	15953,7	9,0	47,7	235,7
	2	31	423,3	859,0	9,0	4466,6	24,3	105,9	507,7
	3	30	405,8	864,1	9,0	3882,3	9,0	70,2	315,2

IL18: interleuquina 18. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

Respecto a IL18 no se encontraron diferencias significativas entre grupos (Prueba de Kruskal-Wallis. $\chi^2 = 2,871$; gl = 2; p = 0,238).

Análisis paramétrico complementario:

Para corroborar nuestros hallazgos en las pruebas no paramétricas, realizamos un análisis paramétrico complementario que exponemos a continuación (tablas 18, 19, 20, 21).

Accesoriamente se ha realizado un ANOVA de un factor sobre las variables NGAL e IL-18 transformadas logarítmicamente para corregir la asimetría.

Esencialmente obtuvimos los mismos resultados con el análisis no paramétrico de los valores directos que con el análisis paramétrico de los logaritmos neperianos. Los valores de NGAL difirieron significativamente entre grupos de gravedad, con valores menores en el estadio 1 que en el estadio 2, tanto para AKIN como para KDIGO. Los valores de IL-18 no presentaron diferencias significativas entre grupos de gravedad ni según criterios AKIN ni según criterios KDIGO. Accesoriamente tanto el análisis paramétrico como el no paramétrico encontraron diferencias significativas entre los estadios 1 y 3 de las clasificaciones AKIN y KDIGO. En ningún caso se encontró un aumento de NGAL en el estadio 3 respecto al nivel 2.

Tabla 18: Distribución de la transformación logarítmica de NGAL por estadios AKIN

	AKIN	N	Media	DT
LN_NGAL	1	70	4,524	1,799
	2	27	5,802	1,281
	3	30	5,452	1,774
	Total	127	5,015	1,774

DT: desviación típica; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL.

Tabla 19: Distribución de la transformación logarítmica de NGAL por estadios KDIGO

	KDIGO	N	Media	DT
LN_NGAL	1	69	4,436	1,815
	2	31	5,670	1,363
	3	30	5,452	1,774
	Total	130	4,965	1,789

DT: desviación típica; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL.

Al analizar mediante la prueba ANOVA corroboramos los hallazgos de las pruebas no paramétricas, los valores de LN_NGAL difirieron significativamente entre grupos de gravedad tanto para para criterios AKIN ($F_{2, 124} = 6,824$; $p = 0,002$. Significación pruebas

post-hoc Tukey: AKIN1 vs. AKIN2, $p = 0,003$; AKIN1 vs. AKIN3, $p = 0,036$; AKIN2 vs. AKIN3, $p = 0,718$); como para criterios KDIGO ($F_{2,127} = 7,156$; $p = 0,001$. Significación pruebas post-hoc Tukey: KDIGO1 vs. KDIGO2, $p = 0,003$; KDIGO1 vs. KDIGO3, $p = 0,020$; KDIGO2 vs. KDIGO3, $p = 0,873$).

Los valores de LN_IL18 no presentaron diferencias significativas entre grupos de gravedad ni según criterios AKIN ($F_{2,124} = 1,083$; $p = 0,342$) ni según criterios KDIGO ($F_{2,127} = 0,987$; $p = 0,375$).

Tabla 20: Distribución de la transformación logarítmica de IL18 por estadios AKIN

	AKIN	N	Media	DT
LN_IL18	1	70	4,160	1,844
	2	27	4,769	1,779
	3	30	4,229	1,945
	Total	127	4,305	1,856

DT: desviación típica; LN_IL18: transformación logarítmica de IL18.

Tabla 21: Distribución de la transformación logarítmica de IL18 por estadios KDIGO

	KDIGO	N	Media	DT
LN_IL18	1	69	4,108	1,848
	2	31	4,668	1,774
	3	30	4,229	1,945
	Total	130	4,269	1,853

DT: desviación típica; LN_IL18: transformación logarítmica de IL18.

6.3.2. NGAL E IL18 COMO MARCADORES PRECOCES DE MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

En la figura 42 podemos observar como para predecir el desarrollo de mortalidad a los 30 días con la mejor combinación de S y E, los puntos de corte fueron:

- Creatinina al ingreso $\geq 0,805$ mg/dl.
- NGAL $\geq 33,75$ ng/ml.
- IL18 $\geq 48,13$ pg/ml.

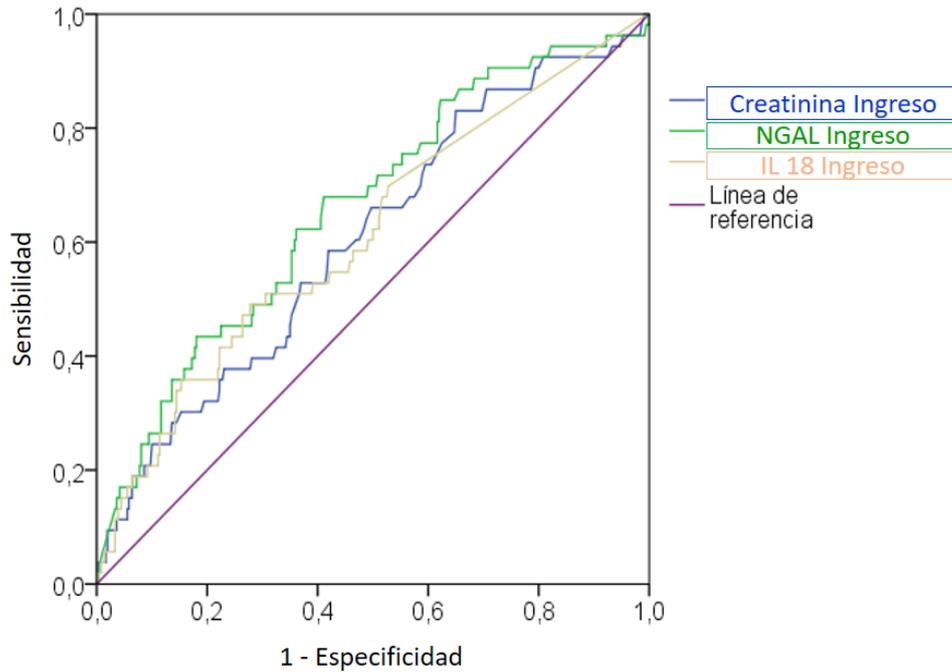


Figura 42: Curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir mortalidad.

Ninguna de las 3 variables presentaba una buena capacidad predictiva del desenlace mortalidad a los 30 días, ni se encontraron diferencias importantes entre ellas (tabla 22). El AUC de NGAL (AUC: 0,660 IC95%: 0,580 - 0,740) fue la que mayor capacidad predictiva ofreció respecto a la mortalidad a los 30 días, sin embargo, su capacidad es baja al estar por debajo de 0,69.

Tabla 22: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL-18 para predecir Mortalidad a los 30 días

Variable	Área (AUC)	Error típico	p	IC95%
Cr ingreso	0,605	0,042	0,013	0,523 - 0,687
NGAL ingreso	0,660	0,041	<0,001	0,580 - 0,740
IL18 ingreso	0,613	0,043	0,008	0,529 - 0,698

AUC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Cr: creatinina; IL-18: Interleuquina 18; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos

6.3.2.1. RELACIÓN DE LOS MARCADORES NGAL E IL-18 CON LA MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

En la comparación de los ingresos con y sin FRA, se determinó que la mortalidad a los 30 días (MO30) fue mayor en los ingresos que desarrollaron FRA ($p < 0,001$) (tabla 12).

En el presente apartado intentamos averiguar si los pacientes que fallecieron a los 30 días (MO30 = sí) presentaron mayores niveles de los marcadores NGAL e IL-18 que los pacientes que no fallecieron (MO30 = no) y si existe una interacción entre la presencia de FRA y la mortalidad a los 30 días.

A continuación, exponemos la comparación de niveles de NGAL e IL-18 entre los grupos MO30 = no y MO30 = sí (tablas: 23, 26) y el análisis estratificado en los grupos que no presentaron FRA (FRA = no) y los que sí (FRA = sí) (tablas: 24, 25, 27, 28).

Tabla 23: Mortalidad a los 30 días y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO30=no	366	164,0	451,9	0,4	6000,0	8,2	22,5	109,6
MO30=sí	53	404,3	692,3	0,1	3676,6	17,0	63,5	433,8

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Se encontraron niveles de NGAL significativamente superiores en los pacientes que fallecieron que en los que no fallecieron (Test de Mann-Whitney: U = 6596,0; p < 0,001); sin embargo, cuando estratificamos los niveles de NGAL con respecto a la mortalidad y el fracaso renal, no encontramos diferencias significativas (tablas: 24, 25).

Tabla 24: Mortalidad a los 30 días en ingresos sin FRA y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO30=no	267	60,2	130,2	0,4	896,1	6,6	15,9	41,0
MO30=sí	22	68,7	111,2	0,1	409,9	9,1	16,2	68,4

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Tabla 25: Mortalidad a los 30 días en ingresos con FRA y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO30=no	99	443,9	778,6	1,6	6000,0	30,0	135,1	428,7
MO30=sí	31	642,4	825,1	14,6	3676,6	52,4	278,2	1430,4

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

No se encontraron diferencias en los niveles de NGAL entre los fallecidos y los supervivientes, del grupo de ingresos que no presentaron FRA (U = 2662,0; p = 0,465).

Lo mismo ocurrió con la mortalidad en el grupo que presentó FRA (U = 1225,0; p = 0,091).

Tabla 26: Mortalidad a los 30 días y niveles de IL-18

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO30=no	360	168,3	926,5	8,0	15953,7	9,0	12,2	58,5
MO30=sí	54	299,1	735,2	9,0	4466,6	9,0	32,6	211,6

IL 18: interleuquina 18; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Los valores de IL-18 fueron significativamente mayores (U = 7651,0; p = 0,008) en el grupo que murió en los 30 primeros días que en los que no (tabla 26). Sin embargo, cuando se estratifica el análisis no se encuentran diferencias entre grupos ni en FRA = no (U = 2773,0; p = 0,509), ni en FRA = sí (U = 1338,0; p = 0,279) (tablas 27 y 28).

Tabla 27: Mortalidad a los 30 días en ingresos sin FRA y niveles de IL-18

Grupo	N	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO30=no	261	70,3	303,6	8,0	4008,4	9,0	9,0	33,6
MO30=sí	23	49,3	69,8	9,0	230,8	9,0	9,4	53,9

IL 18: interleuquina 18; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Tabla 28: Mortalidad a los 30 días en ingresos con FRA y niveles de IL-18

Grupo	N	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO30=no	99	426,7	1675,3	9,0	15953,7	9,0	48,7	247,3
MO30=sí	31	484,4	931,7	9,0	4466,6	10,8	79,8	617,7

IL18: interleuquina 18; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Análisis paramétrico complementario

Accesoriamente se realizó un análisis paramétrico sobre las variables NGAL e IL-18 transformadas logarítmicamente. Se ha utilizado un análisis de varianza de dos factores que permite poner a prueba en un solo modelo el efecto de las variables independientes, FRA y MO30, sobre la dependiente, LN_NGAL o LN_IL18, y además permite estudiar la posible interacción entre ambos factores sobre la variable dependiente (tablas 29 y 30, figuras 43 y 44).

Tabla 29: ANOVA de 2 factores (FRA, MO30) para variable dependiente LN_NGAL

FRA	MO30	n	Media	DT
No	No	267	2,917	1,455
	Sí	22	2,995	1,912
	Total	289	2,923	1,491
Sí	No	99	4,815	1,810
	Sí	31	5,445	1,656
	Total	130	4,965	1,789
Total	No	366	3,431	1,771
	Sí	53	4,428	2,131
	Total	419	3,557	1,848

FRA: fracaso renal agudo; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica.

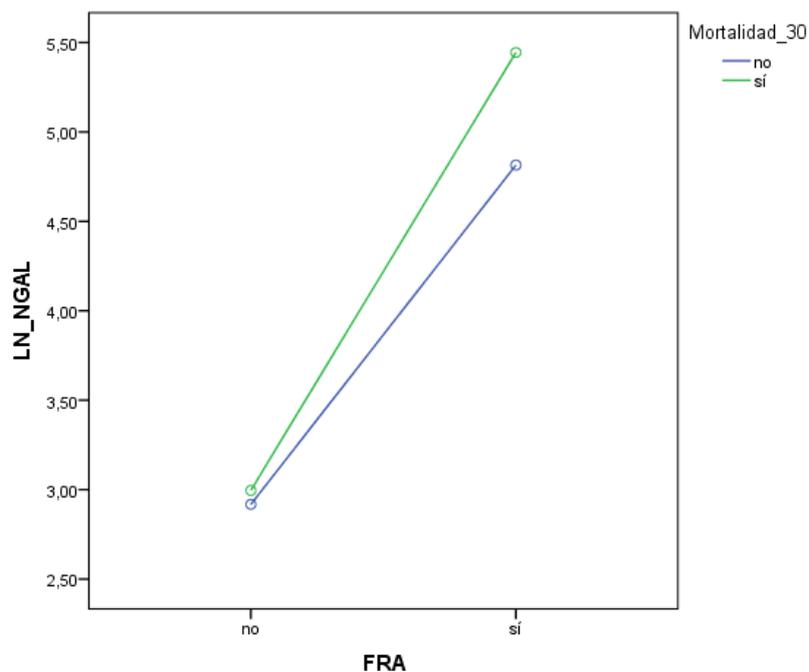
Efecto principal de FRA: $F_{1, 415} = 82,045$; $p < 0,001$

Efecto principal de MO30: $F_{1, 415} = 2,176$; $p = 0,141$

Efecto de interacción FRA y MO30: $F_{1, 415} = 1,321$; $p = 0,251$

El ANOVA de dos factores encontró un efecto principal de FRA sobre NGAL con una media significativamente mayor ($p < 0,001$) en FRA = sí que en FRA = no. El efecto de MO30 sobre NGAL no fue significativo ($p = 0,141$), ni se detectó un efecto de interacción significativo entre ambas variables independientes sobre NGAL ($p = 0,251$).

Dichos efectos se representan en la figura siguiente:



FRA: fracaso renal agudo; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL.

Figura 43: ANOVA LN_NGAL, FRA, MO30.

Tabla 30: ANOVA para variable dependiente LN_IL18

FRA	MO30	n	Media	DT
No	No	261	2,968	1,163
	Sí	23	3,086	1,213
	Total	284	2,978	1,166
Sí	No	99	4,178	1,811
	Sí	31	4,559	1,985
	Total	130	4,269	1,853
Total	No	360	3,301	1,473
	Sí	54	3,932	1,839
	Total	414	3,383	1,538

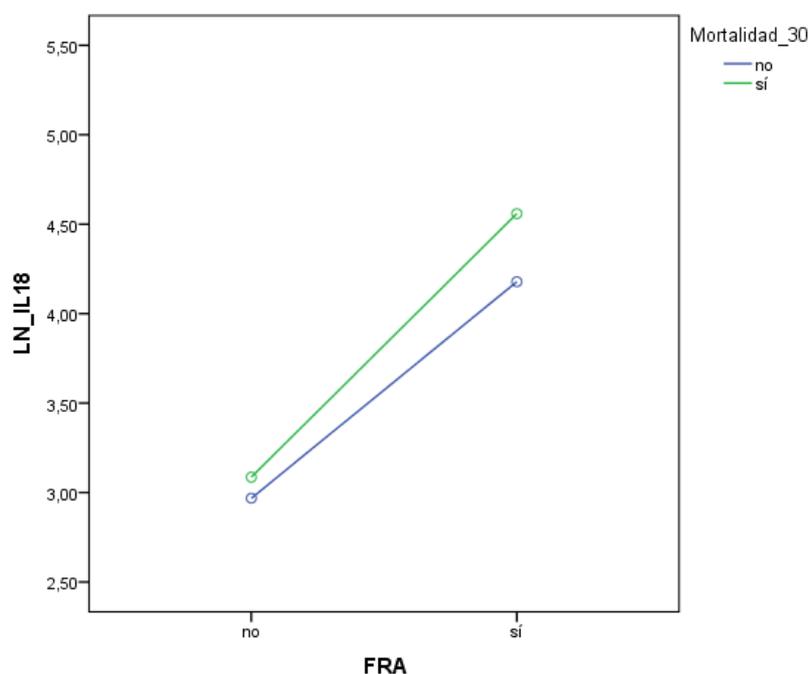
FRA: fracaso renal agudo; MO30= mortalidad a los 30 días; DT: desviación típica.

Efecto principal de FRA: $F_{1,410} = 39,960$; $p < 0,001$

Efecto principal de MO30: $F_{1,410} = 1,381$; $p = 0,241$

Efecto de interacción FRA y MO30: $F_{1,410} = 0,384$; $p = 0,536$

El ANOVA de dos factores encontró un efecto principal de FRA sobre IL18 con una media significativamente mayor ($p < 0,001$) en FRA=sí que en FRA = no. El efecto de MO30 sobre IL18 no fue significativo ($p = 0,241$), ni se detectó un efecto de interacción significativo entre ambas variables independientes sobre IL-18 ($p = 0,536$). Dichos efectos se representan en la figura siguiente:



FRA: fracaso renal agudo; LN_IL18: transformación logarítmica de IL18.

Figura 44: ANOVA LN_IL18, FRA, MO30.

6.3.2.2. RELACIÓN DE LOS MARCADORES CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

En la comparación de los ingresos sin/con FRA se determinó que la mortalidad hospitalaria (MO_H) fue mayor en los ingresos que desarrollaron FRA, que en los ingresos del grupo no FRA ($p < 0,001$) (tabla 12).

En el presente apartado tratamos de averiguar si los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria (MO_H = sí) presentaron mayores niveles de los marcadores NGAL e IL18 que los pacientes que no fallecieron (MO_H = no); y si los pacientes que presentaron fracaso renal agudo (FRA = sí) presentaron mayores niveles de los marcadores NGAL e IL18 que los pacientes que no (FRA = no) (ya analizado en la comparación de los dos grupos (tabla 12) ($P < 0,01$)) y si existe una interacción entre estos dos factores (tablas 31-36).

En las tablas 31, 32, 33, 34, 35 y 36, podemos observar la comparación de NGAL e IL18 entre los grupos MO_H = no y MO_H = sí y el análisis estratificado entre los grupos FRA = no y FRA = sí.

Tabla 31: Mortalidad hospitalaria y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO_H=no	345	161,4	455,7	0,4	6000,0	8,2	22,3	102,1
MO_H=sí	74	347,9	626,0	0,1	3676,6	15,3	62,3	345,2

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Los niveles de NGAL fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron (Test de Mann-Whitney. $U = 9340,5$; $p < 0,001$).

Tabla 32: Mortalidad hospitalaria en ingresos sin FRA y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO_H=no	257	60,8	133,2	0,4	896,1	6,7	15,8	40,4
MO_H=sí	32	60,6	87,0	0,1	343,9	7,6	21,4	78,1

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Los niveles medios de NGAL no fueron significativamente diferentes en los ingresos que fallecieron y los que no en el grupo de los enfermos que no presentó FRA ($U =$

3719,5; $p = 0,379$); ni en el grupo de ingresos que presentó FRA ($U = 1639,0$; $p = 0,298$) (tablas 32 y 33).

Tabla 33: Mortalidad hospitalaria en ingresos con FRA y niveles de NGAL

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL MO_H=no	88	455,2	807,2	1,6	6000,0	34,1	134,2	428,4
MO_H=sí	42	566,8	760,6	4,7	3676,6	44,7	195,1	1116,0

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Los valores de NGAL fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) en el grupo que murió durante el ingreso hospitalario que en los que no. Sin embargo, cuando se estratifica el análisis no se encuentran diferencias estadísticamente entre grupos (FRA = no ($p = 0,379$); FRA = sí ($p = 0,298$)).

Los valores de IL-18 fueron significativamente mayores ($U = 9724,5$; $p = 0,001$) en el grupo que murió en el hospital frente a los que no murieron (tabla 34). Sin embargo, cuando se estratifica el análisis no se encuentran diferencias entre grupos ni entre los que no presentaron FRA ($U = 3386,5$ $p = 0,063$), ni en los que sí ($U = 1729,0$; $p = 0,551$) (tablas 35 y 36).

Tabla 34: Mortalidad hospitalaria y niveles de IL-18

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO_H=no	339	156,5	923,9	8,0	15953,7	9,0	10,4	57,4
MO_H=sí	75	316,2	801,3	9,0	4466,6	9,0	32,1	144,2

IL18: interleuquina 18; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

La media de los niveles de IL-18 fue mayor en los ingresos que fallecieron y no presentaron FRA, este hallazgo presentó una tendencia a la significación ($p = 0,063$).

Tabla 35: Mortalidad hospitalaria en ingresos sin FRA y niveles de IL-18

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO_H=no	251	66,7	301,0	8,0	4008,4	9,0	9,0	31,4
MO_H=sí	33	83,6	211,3	9,0	1199,1	9,0	16,5	55,4

IL18: interleuquina 18; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Tabla 36: Mortalidad hospitalaria en ingresos con FRA y niveles de IL-18

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 MO_H=no	88	412,6	1722,3	9,0	15953,7	9,0	50,4	347,7
MO_H=sí	42	498,9	1022,9	9,0	4466,6	10,7	68,8	467,5

IL18: interleuquina 18; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Análisis paramétrico complementario

Accesoriamente se ha realizado un análisis paramétrico sobre las variables NGAL e IL-18 transformadas logarítmicamente. Se ha utilizado un análisis de varianza de dos factores que permite poner a prueba en un solo modelo el efecto las variables independientes, FRA y MO_H, sobre la dependiente, LN_NGAL o LN_IL18, y además permite estudiar la posible interacción entre ambos factores sobre la dependiente (tablas 37 y 38, figuras 45 y 46).

Tabla 37: ANOVA de 2 factores (FRA, MO_H) para variable dependiente LN_NGAL

FRA	MO_H	n	Media	DT
No	No	257	2,912	1,455
	Sí	32	3,013	1,780
	Total	289	2,923	1,491
Sí	No	88	4,857	1,787
	Sí	42	5,191	1,794
	Total	130	4,965	1,789
Total	No	345	3,408	1,762
	Sí	74	4,249	2,082
	Total	419	3,557	1,848

FRA: fracaso renal agudo; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica.

Efecto principal de FRA: $F_{1, 415} = 95,570$; $p < 0,001$

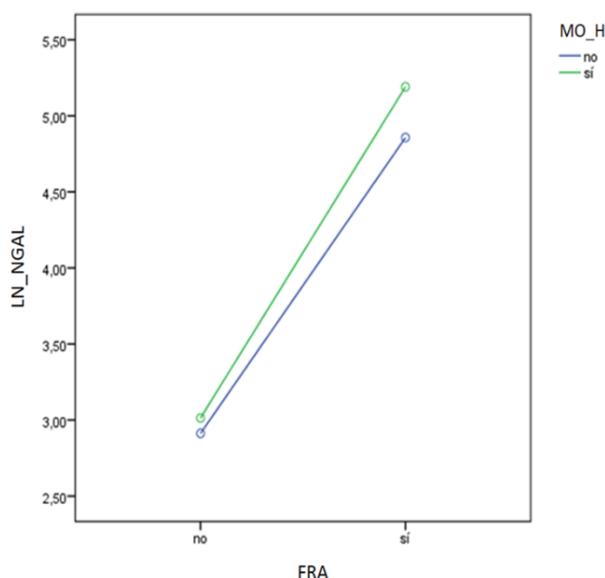
Efecto principal de MO_H: $F_{1,415} = 1,062$; $p = 0,303$

Efecto de interacción FRA y MO_H: $F_{1, 415} = 0,304$; $p = 0,581$

El ANOVA de dos factores encontró un efecto principal de FRA sobre NGAL con una media significativamente mayor ($p < 0,001$) en FRA = sí que en FRA = no. El efecto de MO_H sobre NGAL no fue significativo ($p = 0,303$), ni se detectó un efecto de

interacción significativo entre ambas variables independientes sobre NGAL ($p = 0,581$).

Dichos efectos se representan en la figura siguiente:



FRA: fracaso renal agudo; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL; MO_H: mortalidad hospitalaria.

Figura 45: ANOVA LN_NGAL, FRA, MO_H.

Tabla 38: ANOVA de 2 factores (FRA, MO_H) para variable dependiente LN_IL18

FRA	MO_H	n	Media	DT
No	No	251	2,938	1,142
	Sí	33	3,282	1,311
	Total	284	2,978	1,166
Sí	No	88	4,199	1,802
	Sí	42	4,417	1,970
	Total	130	4,269	1,853
Total	No	339	3,265	1,452
	Sí	75	3,918	1,793
	Total	414	3,383	1,538

FRA: fracaso renal agudo; MO_H= mortalidad hospitalaria; DT: desviación típica.

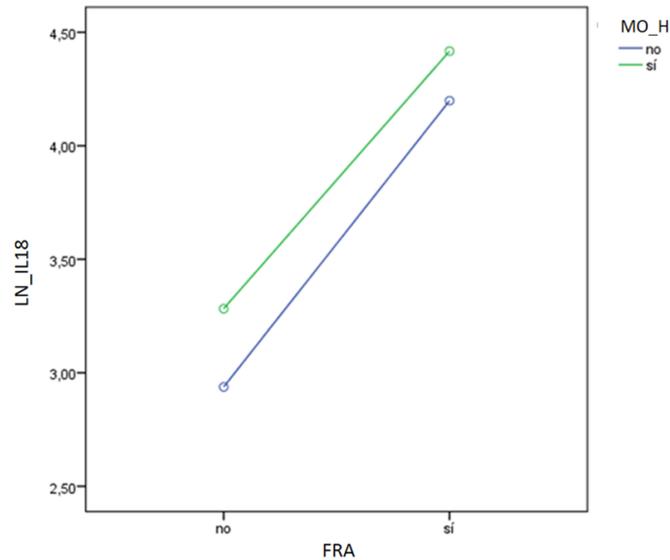
Efecto principal de FRA: $F_{1, 410} = 41,175$; $p < 0,001$

Efecto principal de MO_H: $F_{1, 410} = 2,273$; $p = 0,132$

Efecto de interacción FRA y MO_H: $F_{1, 410} = 0,114$; $p = 0,735$

El ANOVA de dos factores encontró un efecto principal de FRA sobre IL-18 con una media significativamente mayor ($p < 0,001$) en FRA = sí que en FRA = no. El efecto de

MO_H sobre IL18 no fue significativo ($p = 0,132$), ni se detectó un efecto de interacción significativo entre ambas variables independientes sobre IL-18 ($p = 0,735$). Dichos efectos se representan en la figura siguiente:



FRA: fracaso renal agudo; LN_IL18: transformación logarítmica de IL18; MO_H: mortalidad hospitalaria.

Figura 46: ANOVA LN_IL18, FRA, MO_H.

6.3.3. NGAL E IL-18 COMO PREDICTORES DE LA NECESIDAD DE TÉCNICAS DE REPLAZO RENAL

Los puntos de corte con la mejor combinación de S y E para predecir la necesidad de TRR fueron (figura 47):

- Creatinina ingreso $\geq 1,325$ mg/dl.
- NGAL $\geq 83,9$ ng/ml.
- IL18 $\geq 35,71$ pg/ml.

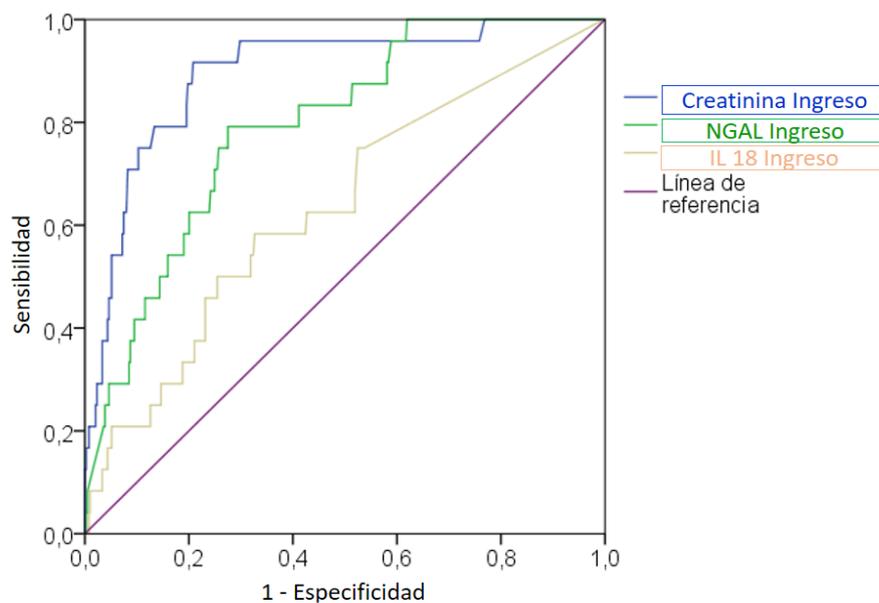


Figura 47: Curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir TRR.

La creatinina al ingreso predijo mejor que NGAL e IL-18 la necesidad de iniciar TRR (AUC: 0,895, IC95%: 0,830 - 0,960). Sin embargo, NGAL presentó una AUC muy cercana a 0,800 (AUC: 0,793, IC95%: 0,712 - 0,874) por lo que prácticamente tuvo una capacidad predictiva buena (tabla 39).

Tabla 39: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL-18 para predecir la necesidad de TRR

Variable	Área (AUC)	Error típico	P	IC95%
Cr ingreso	0,895	0,033	<0,001	0,830 - 0,960
NGAL ingreso	0,793	0,041	<0,001	0,712 - 0,874
IL18 ingreso	0,635	0,060	0,027	0,518 - 0,751

AUC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Cr: creatinina; IL-18: Interleuquina 18; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos

6.3.3.1. RELACIÓN DE LOS MARCADORES NGAL E IL-18 CON LA NECESIDAD DE TÉCNICAS DE REPLAZO RENAL

En el apartado 6.2.3, en la comparación de los ingresos que desarrollaron FRA con los que no lo desarrollaron, se determinó que todos los pacientes que necesitaron TRR pertenecían al grupo de pacientes que desarrollaron FRA (tabla 12), ya que en nuestra

muestra ningún ingreso precisó TRR por otro motivo que no fuera en fracaso renal, como acidosis, hipertermia, etc.

En el presente apartado intentamos discernir si los ingresos que requirieron TRR (FRA=sí/TRR=sí) presentaron mayores niveles de los marcadores NGAL e IL-18 que los ingresos que no padecieron FRA (FRA=no/TRR=no) y que aquellos que, aun presentado FRA no requirieron TRR (FRA=si/TRR=no).

Tabla 40: Niveles de NGAL en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí

Grupo	n	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
NGAL FRA=no/TRR=no	289	60,8	128,7	0,1	896,1	6,7	15,9	46,0
FRA=sí/TRR=no	106	455,7	770,3	1,6	6000,0	33,8	136,2	537,4
FRA=sí/TRR=sí	24	648,2	878,2	14,6	3676,6	89,0	248,1	1346,0

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; FRA: fracaso renal agudo, TRR: técnica remplazo renal. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

Tras realizar los Prueba de Kruskal-Wallis encontramos que existían diferencias entre los niveles de NGAL en los diferentes grupos ($\chi^2 = 101,809$; gl = 2; p < 0,001). En la prueba post hoc de Mann-Whitney se comprobó que los niveles de NGAL fueron significativamente inferiores en el grupo que no desarrolló FRA (FRA=no/TRR=no) frente a los grupos que desarrollaron FRA con o sin necesidad de TRR (FRA=si/TRR=no; FRA=sí/TRR= sí) (p < 0,001).

Dentro de los que desarrollaron FRA, no se encontraron diferencias significativas en los valores de NGAL entre los grupos que precisaron o no TRR (FRA=sí/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, p = 0,153).

Tabla 41: Niveles de IL-18 en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí

Grupo	N	Media	DT	Mínimo	Máximo	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅
IL18 FRA=no/TRR=no	284	68,6	291,7	8,0	4008,4	9,0	9,0	33,7
FRA=sí/TRR=no	106	451,0	1639,7	9,0	15953,7	9,3	54,2	375,0
FRA=sí/TRR=sí	24	393,9	904,5	9,0	3882,3	9,4	49,9	198,5

IL18: interleuquina 18; FRA: fracaso renal agudo, TRR: técnica remplazo renal. DT: desviación típica; P₂₅: percentil 25; P₅₀: percentil 50; P₇₅: percentil 75.

En el caso de los niveles de IL-18 encontramos resultados similares (Prueba de Kruskal-Wallis. $\chi^2 = 54,033$; gl = 2; p < 0,001); los niveles de IL-18 eran menores en los ingresos que no presentaron FRA y por lo tanto no presentaron necesidad de TRR, que en los

que sí lo presentaron con necesidad de TRR o sin ella (FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=no, $p < 0,001$) (FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, $p = 0,001$).

Al igual que en el caso de los niveles de NGAL, tampoco hubo diferencias significativas entre los niveles de IL-18 entre los que presentaban FRA y se realizaba TRR o no (FRA=sí/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, $p = 0,683$).

Análisis paramétrico complementario

Accesoriamente realizamos un ANOVA de un factor sobre las variables NGAL e IL-18 transformadas logarítmicamente para corregir la asimetría. Esencialmente obtuvimos los mismos resultados con el análisis no paramétrico de los valores directos que con el análisis paramétrico de los logaritmos neperianos (tablas 42 y 43).

Tabla 42: Niveles de LN_NGAL en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí

	Grupo	n	Media	DT
LN_NGAL	FRA=no/TRR=no	289	2,923	1,491
	FRA=sí/TRR=no	106	4,857	1,807
	FRA=sí/TRR=sí	24	5,442	1,661
	Total	419	3,557	1,848

FRA: fracaso renal agudo, TRR: técnica remplazo renal; DT: desviación típica; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL.

Al analizar mediante la prueba ANOVA los valores de LN_NGAL ($F_{2,59} = 6,155$; $p < 0,001$) y LN_IL18 ($F_{2,94} = 6,155$; $p < 0,001$) difirieron significativamente entre los ingresos que presentaron FRA y los que no, tanto los que precisaron TRR como los que no.

Los hallazgos con las pruebas post-hoc de Games-Howell con las variables transformadas logarítmicamente tuvieron el mismo significado encontrado anteriormente con las pruebas post-hoc no paramétricas en las variables originales (pruebas post-hoc Games-Howell FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, $p < 0,001$; FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=no, $p < 0,001$; FRA=sí/TRR=no vs. FRA=sí/TRR= sí, $p = 0,288$). El mismo resultado se obtuvo al analizar los niveles de LN_IL18 (Games-Howell: FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=no, $p < 0,001$; FRA=no/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, $p = 0,022$; FRA=sí/TRR=no vs. FRA=sí/TRR=sí, $p = 0,906$).

Tabla 43: Niveles de IL18_LN en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí

	Grupo	n	Media	DT
LN_IL18	FRA=no/TRR=no	284	2,978	1,166
	FRA=sí/TRR=no	106	4,303	1,845
	FRA=sí/TRR=sí	24	4,120	1,921
	Total	414	3,383	1,538

FRA: fracaso renal agudo, TRR: técnica remplazo renal; DT: desviación típica; LN_IL18: transformación logarítmica de IL18.

Para una mejor caracterización de los puntos de corte elegidos para la creatinina al ingreso, NGAL e IL-18, a continuación, se facilitan una serie de valores epidemiológicos de interés (Tablas 44-52):

Tabla 44: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 1,085$ mg/dl) para el desenlace FRA

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	30,95%	26,61%	35,65%
Pacientes correctamente diagnosticados	80,48%	76,29%	84,09%
Sensibilidad	80,77%	72,73%	86,95%
Especificidad	80,34%	75,20%	84,66%
Valor predictivo positivo	64,81%	56,88%	72,04%
Valor predictivo negativo	90,31%	85,87%	93,51%
Razón de verosimilitud positiva	4,11	3,21	5,26
Razón de verosimilitud negativa	0,24	0,17	0,34

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 45: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 51,5$ ng/ml) para el desenlace FRA

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	31,03%	26,67%	35,73%
Pacientes correctamente diagnosticados	75,89%	71,45%	79,85%
Sensibilidad	72,31%	63,65%	79,62%
Especificidad	77,51%	72,17%	82,10%
Valor predictivo positivo	59,12%	51,03%	66,76%
Valor predictivo negativo	86,15%	81,21%	89,99%
Razón de verosimilitud positiva	3,21	2,53	4,08
Razón de verosimilitud negativa	0,36	0,27	0,47

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 46: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 44,15$ pg/ml) para el desenlace FRA

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	31,40%	27,00%	36,15%
Pacientes correctamente diagnosticados	71,74%	67,09%	75,98%
Sensibilidad	56,15%	47,19%	64,75%
Especificidad	78,87%	73,57%	83,38%
Valor predictivo positivo	54,89%	46,04%	63,45%
Valor predictivo negativo	79,72%	74,44%	84,16%
Razón de verosimilitud positiva	2,66	2,03	3,49
Razón de verosimilitud negativa	0,56	0,45	0,68

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Como se observa en las tablas 44, 45 y 46, la creatinina sérica al ingreso presentó mayor sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de FRA que NGAL e IL-18, diagnosticando de manera correcta el 80,48% (IC95%: 76,29 - 84,09) de los casos. La sensibilidad y especificidad de NGAL (S: 72,31% y E: 77,51%) e IL-18 (S: 56,15% y E: 78,87%) para predecir FRA, estuvo por debajo del 85% previsto “a priori” como valor deseable, lo que indica que ninguno de los dos fue un buen marcador precoz del desarrollo de FRA acorde a nuestras expectativas. El NGAL posee un valor predictivo negativo (VPN) del 86,15% (IC95% 81,21 - 89,99) para niveles $\geq 51,5$ ng/ml, es decir, que de los pacientes diagnosticados de “no FRA” por el NGAL, el 86% no lo presentaban. En el caso de la IL-18, este cae por debajo del 80%.

Tabla 47: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 0,805$ mg/dl) para el desenlace mortalidad a los 30 días

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	12,86%	9,88%	16,53%
Pacientes correctamente diagnosticados	40,95%	36,24%	45,84%
Sensibilidad	81,48%	68,13%	90,30%
Especificidad	34,97%	30,14%	40,13%
Valor predictivo positivo	15,60%	11,68%	20,49%
Valor predictivo negativo	92,75%	86,73%	96,28%
Razón de verosimilitud positiva	1,25	1,08	1,45
Razón de verosimilitud negativa	0,53	0,30	0,94

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 48: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 33,75$ ng/ml) para el desenlace mortalidad a los 30 días

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	12,65%	9,70%	16,31%
Pacientes correctamente diagnosticados	59,90%	55,02%	64,60%
Sensibilidad	67,92%	53,55%	79,70%
Especificidad	58,74%	53,50%	63,80%
Valor predictivo positivo	19,25%	14,01%	25,79%
Valor predictivo negativo	92,67%	88,32%	95,54%
Razón de verosimilitud positiva	1,65	1,32	2,06
Razón de verosimilitud negativa	0,55	0,37	0,82

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 49: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 48,13$ pg/ml) para el desenlace mortalidad a los 30 días

Valores epidemiológicos	Estimador Puntual	IC95%.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	13,04%	10,03%	16,76%
Pacientes correctamente diagnosticados	69,08%	64,35%	73,46%
Sensibilidad	48,15%	34,54%	62,02%
Especificidad	72,22%	67,23%	76,73%
Valor predictivo positivo	20,63%	14,15%	28,95%
Valor predictivo negativo	90,28%	86,11%	93,33%
Razón de verosimilitud positiva	1,73	1,25	2,39
Razón de verosimilitud negativa	0,72	0,55	0,94

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

En las tablas 47, 48 y 49, podemos ver cómo tanto la creatinina al ingreso (S: 81,48% y E: 34,97%), como el NGAL (S: 67,92% y E: 58,74%) e IL-18 (S: 48,15% y E: 72,22%), presentaron una sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad a los 30 días menor que para FRA. Debido a estos hallazgos ninguna de las tres variables resultó adecuada para predecir mortalidad a los 30 días.

Tabla 50: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 1,325$ mg/dl) para el desenlace necesidad de TRR

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	5,71%	3,77%	8,50%
Pacientes correctamente diagnosticados	80,24%	76,04%	83,87%
Sensibilidad	91,67%	71,53%	98,54%
Especificidad	79,55%	75,16%	83,34%
Valor predictivo positivo	21,36%	14,14%	30,76%
Valor predictivo negativo	99,37%	97,49%	99,89%
Razón de verosimilitud positiva	4,48	3,57	5,63
Razón de verosimilitud negativa	0,10	0,03	0,40

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 51: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 83,9$ ng/ml) para el desenlace necesidad de TRR

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	5,73%	3,78%	8,52%
Pacientes correctamente diagnosticados	72,79%	68,21%	76,94%
Sensibilidad	79,17%	57,29%	92,06%
Especificidad	72,41%	67,67%	76,70%
Valor predictivo positivo	14,84%	9,40%	22,46%
Valor predictivo negativo	98,28%	95,81%	99,37%
Razón de verosimilitud positiva	2,87	2,21	3,72
Razón de verosimilitud negativa	0,29	0,13	0,63

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 52: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 35,71$ pg/ml) para el desenlace necesidad de TRR

Valores epidemiológicos	Estimador puntual	IC95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	5,80%	3,83%	8,62%
Pacientes correctamente diagnosticados	66,91%	62,11%	71,38%
Sensibilidad	58,33%	36,94%	77,20%
Especificidad	67,44%	62,50%	72,02%
Valor predictivo positivo	9,93%	5,74%	16,39%
Valor predictivo negativo	96,34%	93,16%	98,13%
Razón de verosimilitud positiva	1,79	1,24	2,59
Razón de verosimilitud negativa	0,62	0,38	1,00

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Las tablas 50, 51 y 52, muestran como la creatinina sérica al ingreso en UCI presentó mayor S y E para predecir la necesidad de técnicas de reemplazo renal que el NGAL e IL18. Aparentemente la capacidad para predecir la necesidad de técnicas de reemplazo renal de NGAL es algo mayor que para predecir FRA y mortalidad a los 30 días, con una sensibilidad de 79,17% (IC 95%: 57,29% - 92,06%). Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% fue muy amplio por lo que el verdadero parámetro poblacional podría tener un valor más bajo.

Los valores de razón de verosimilitud positivos encontrados para FRA fueron para NGAL de 3,21 (IC 95%: 2,53 - 4,08) y para IL18 de 2,66 (IC 95%: 2,03 - 3,49), dado que se considera arbitrariamente que una prueba diagnóstica es de interés cuando la razón de verosimilitud positiva supera el valor de 5, la utilidad de las variables NGAL e IL-18 como marcadores precoces de FRA es limitada. Lo mismo ocurre cuando NGAL e IL-18 se utilizan como marcadores precoces para la mortalidad a 30 días y la utilización de técnicas de reemplazo (tablas 45, 46, 48, 49, 51, 52).

La creatinina al ingreso presenta una razón de verosimilitud positiva de 4,1 (IC95%: 3,21 - 5,26) para el desarrollo de FRA y de 4,48 (IC95%: 3,57 - 5,63) para la necesidad de TRR, ambas cercanas a 5, por lo que puede considerarse más útil.

A modo de resumen podemos evidenciar en la tabla 53 que las sensibilidades y especificidades de NGAL e IL-18 para predecir FRA, mortalidad a los 30 días y TRR fueron menores al 80%, lejos del 85% que nos planteamos como hipótesis.

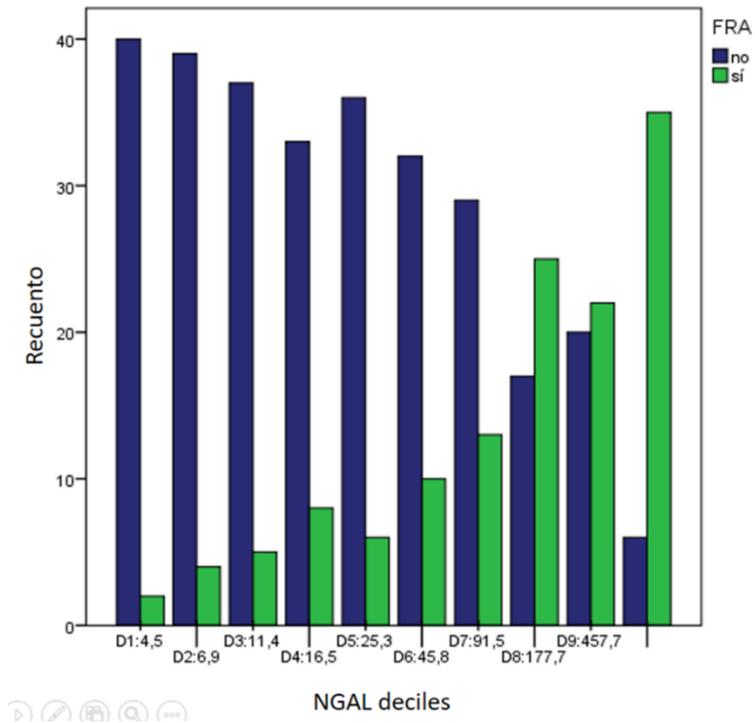
Tabla 53: Sensibilidad y especificidad de NGAL, IL-18 y creatinina sérica para predecir FRA, TRR y mortalidad a los 30 días

Desenlace	Criterio clasificación	Punto de corte \geq	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
FRA	NGAL	51,5	72,3	77,5
FRA	IL18	44,15	56,2	78,9
FRA	Cr ingreso	1,085	80,8	80,3
Mortalidad 30 días	NGAL	33,75	67,9	58,7
Mortalidad 30 días	IL18	48,13	48,2	72,2
Mortalidad 30 días	Cr ingreso	0,805	81,5	35,0
TRR	NGAL	83,9	79,2	72,4
TRR	IL18	35,71	58,3	67,4
TRR	Cr ingreso	1,325	91,7	79,6

FRA: fracaso renal agudo; Cr: creatinina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; IL18: interleuquina 18; TRR: técnica de remplazo renal.

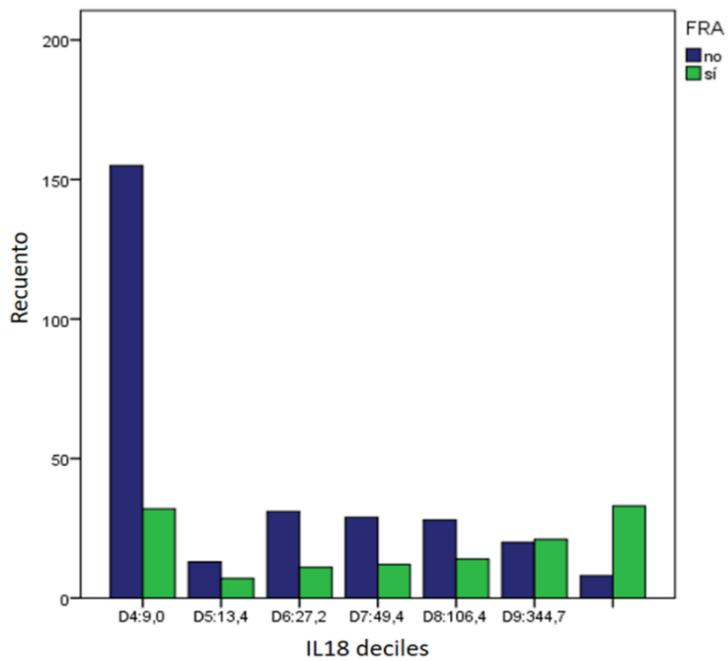
La razón por la que NGAL e IL-18 no fueron buenos marcadores precoces fue que presentaron poca capacidad de discriminación en un rango de valores en el que se encontraron muchos ingresos.

Si las puntuaciones de NGAL e IL-18 se clasifican ordinalmente como pertenecientes a los deciles 1 a 9 para cada variable y a continuación se representa el número de ingresos que desarrollaron FRA y los que no en cada uno de los deciles (figura 48), evidenciamos que según aumenta el NGAL, el número de ingresos con FRA aumenta y el número de ingresos que no lo desarrollaron disminuye, sin embargo existe un amplio rango de valores de NGAL donde no se discrimina entre los ingresos que habían desarrollado FRA y los que no. Este efecto es aún más acusado para IL-18 (figura 49).



NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos

Figura 48: Distribución de NGAL en deciles.



IL18: interleuquina 18.

Figura 49: Distribución de IL-18 en deciles.

6.4. RELACIÓN DE LOS MARCADORES CON LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD

SAPS II Y APACHE II

En la comparación de los ingresos sin y con FRA se determinó que la medias del SAPS II y el APACHE II fueron mayores en los ingresos que desarrollaron FRA que en los ingresos que no lo desarrollaron (tabla 12).

En el presente apartado intentamos determinar si las puntuaciones obtenidas en SAPS II y APACHE II se relacionan con los niveles de NGAL e IL-18. Debido a la fuerte asimetría positiva de NGAL e IL-18 se utilizará el coeficiente de correlación Rho de Spearman para determinar si existe una relación monótona creciente o decreciente entre las variables.

Tabla 54: Relación de índices SAPS II y APACHE II con los niveles de IL18 y NGAL

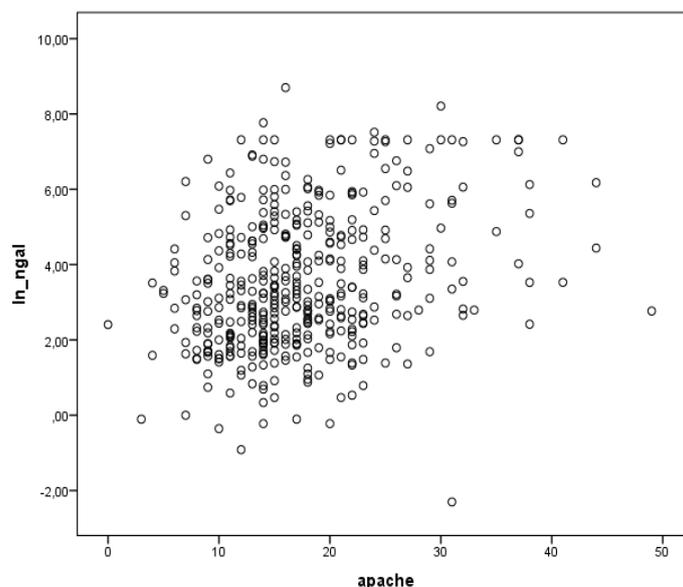
Variable	NGAL			IL18		
	n	Rho	p	n	Rho	p
SAPS II	419	0,265	<0,001	414	0,173	<0,001
APACHE II	419	0,276	<0,001	414	0,211	<0,001

SAPS: Simplified Acute Physiology Score; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Rho: Rho de Spearman.

Los coeficientes de correlación obtenidos son muy modestos, pero significativos, indicando una relación monótona creciente entre SAPS II y APACHE II con NGAL e IL-18. La proporción de varianza compartida (Rho^2) entre las variables es muy pequeña, y en ningún caso alcanza el 10%, por lo que no sería adecuado utilizar NGAL o IL-18 para predecir los valores de SAPS II y APACHE II o viceversa.

A pesar de la escasa magnitud del coeficiente de correlación, éste alcanza significación debido al tamaño muestral.

Para dar una idea gráfica de la fuerza de la asociación, se presenta la nube de puntos de APACHE II y NGAL (transformada logarítmicamente para expandir la figura), que presenta el mayor coeficiente de correlación de los encontrados.



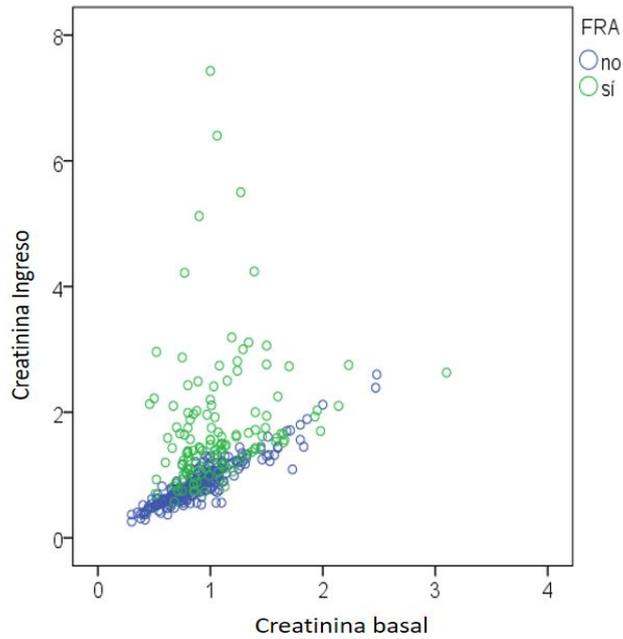
APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; LN_NGAL: transformación logarítmica de NGAL

Figura 50: Diagrama de dispersión que muestra correlación entre NGAL e índice APACHE II.

6.5. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE FRA EN LA MUESTRA: DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO.

En el análisis bivariado se ha observado que diversas variables: edad, motivo de ingreso, SAPS II, APACHE II, índice de comorbilidad de Charlson, insuficiencia renal crónica, tasa de filtrado glomerular MDRD, creatinina basal y al ingreso, NGAL e IL-18, se asocian de manera significativa con el desarrollo de FRA (tabla 12).

La creatinina basal y la creatinina al ingreso guardan una correlación lineal directa, con un coeficiente de correlación de 0,916 en los pacientes que no hicieron FRA. Sin embargo, dicho coeficiente baja hasta 0,206 en los pacientes que hicieron FRA (figura 51). De las dos determinaciones de creatininas disponibles, para el modelo logístico se ha elegido la creatinina al ingreso cuya capacidad de clasificación de los pacientes en FRA sí/no es mucho mayor que la de la creatinina previa, como pone de manifiesto el análisis de la curva COR correspondiente con un AUC de 0,883 para la creatinina al ingreso y AUC 0,652 para creatinina basal (figura 52).



FRA: fracaso renal agudo.

Figura 51: Coeficiente de correlación de la creatinina al ingreso y la basal en los pacientes que desarrollaron o no un FRA.

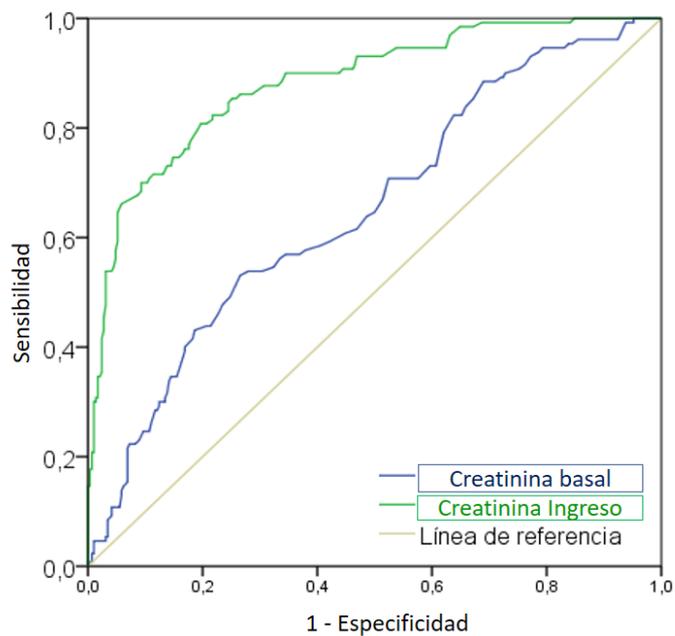


Figura 52: Curva COR de Creatinina basal y creatinina al ingreso.

El modelo logístico que se obtiene al forzar la entrada de todas las variables significativas en los análisis bivariados se presenta a continuación.

Tabla 55: Análisis multivariante de los factores implicados en el desarrollo de FRA

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	IC95% OR	
							Inferior	Superior
Edad	0,063	0,020	10,247	1	0,001	1,065	1,025	1,107
Motivo (ref. C cardiaca)			4,231	5	0,517			
Sepsis/infección	0,546	0,587	0,866	1	0,352	1,726	0,547	5,448
I. respiratoria	-0,173	0,649	0,071	1	0,790	0,841	0,236	3,002
PCVA	-0,805	0,621	1,677	1	0,195	0,447	0,132	1,512
“Otros”	-0,012	0,556	0,000	1	0,983	0,989	0,332	2,940
Shock cardiogénico	0,505	0,646	0,611	1	0,434	1,656	0,467	5,872
SAPS II	0,042	0,016	7,042	1	0,008	1,043	1,011	1,076
APACHE II	0,023	0,041	0,310	1	0,578	1,023	0,945	1,108
Indice Charlson	-0,302	0,125	5,857	1	0,016	0,740	0,579	0,944
ERC	-1,385	0,629	4,850	1	0,028	0,250	0,073	0,859
TFG MDRD	0,012	0,008	2,257	1	0,133	1,012	0,996	1,028
Creatinina ingreso	5,630	0,798	49,730	1	0,000	278,668	58,279	1332,471
NGAL	0,004	0,001	14,505	1	0,000	1,004	1,002	1,006
IL18	0,001	0,000	2,923	1	0,087	1,001	1,000	1,002
Constante	-13,457	2,085	41,674	1	0,000	0,000		

PCVA: patología cerebrovascular aguda; “Otros”: otros motivos de ingreso; I. respiratoria: insuficiencia respiratoria; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ERC: Enfermedad renal crónica; FRA: fracaso renal agudo; TFG: tasa de filtrado glomerular; IL-18: Interleuquina 18; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; B: coeficiente B; ET: error típico; Wald: estadístico de Wald; gl: grados de libertad; OR: Odds ratio; IC95% OR: intervalo de confianza al 95%.

La tabla 55 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable FRA como variable dependiente y como variables independientes las mencionadas previamente, que se asociaron (con significación estadística) a este evento en el análisis bivariado. Las variables que no alcanzaron significación estadística fueron: motivo del ingreso, APACHE II, filtrado glomerular según MDRD e IL-18. Aunque, en el caso de la IL-18, esta variable rozó la significación estadística ($p = 0,087$).

En el modelo en que se seleccionan las variables por pasos hacia adelante (incluyendo una a una las variables que alcanzan significación empezando por la más significativa y reajustando el modelo para introducir la más significativa de las restantes, y así sucesivamente hasta que el modelo no mejora con la adición de nuevas variables) se llega a un modelo final, que incluye tan solo las variables SAPS II, Cr al ingreso y NGAL (tabla 56). En un segundo bloque se han estudiado todas las interacciones de segundo orden, encontrando que ninguna de ellas alcanza significación estadística.

Tabla 56: modelo multivariante de los factores implicados en el desarrollo de FRA por pasos

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	IC95% OR	
							Inferior	Superior
SAPS II	0,044	0,010	19,494	1	0,000	1,045	1,025	1,066
Cr ingreso	3,838	0,483	63,273	1	0,000	46,443	18,038	119,576
NGAL	0,004	0,001	23,284	1	0,000	1,004	1,003	1,006
Constante	-7,454	0,764	95,101	1	0,000	0,001		

SAPS: Simplified Acute Physiology Score; Cr: Creatinina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrofilos; B: coeficiente B; ET: error típico; Wald: estadístico de Wald; gl: grados de libertad; OR: Odds ratio; IC95% OR: intervalo de confianza al 95%.

El estadístico $\chi^2 = 260,378$; $gl = 3$; $p < 0,001$ nos informa del ajuste global del modelo, señalando que el ajuste del modelo final a los datos es significativamente mejor que el del modelo nulo que no incluye ninguna variable independiente. El ajuste sustantivo bien dado por los estadísticos R^2 Cox y Snell = 0,463 y R^2 Nagalkerke = 0,652 que nos indican la fuerza o magnitud de la relación entre las covariables del modelo final y el desarrollo de FRA.

El riesgo de FRA aumenta según aumenta el SAPS II con una OR de 1,045 por cada unidad más de SAPS II (IC95%: 1,025 - 1,066).

Asimismo, el riesgo de FRA aumenta según aumenta la creatinina al ingreso con una OR de 46,443 por cada unidad más de creatinina al ingreso (IC95%: 18,036 - 119,576). Como un incremento de una unidad de creatinina es una unidad muy grande, se ha reescalado la OR para incrementos de 0,1 unidades. La OR para incrementos de 0,1 mg/dL de creatinina al ingreso es de 1,468 (IC95%: 1,335 - 1,613).

Además, el riesgo de FRA aumenta según aumenta el NGAL con una OR de 1,004 por cada unidad más de NGAL (IC95%: 1,003 - 1,006). En este caso, una unidad de NGAL es una unidad muy pequeña por lo que se ha calculado la OR para incrementos de 10 unidades de NGAL. La OR por cada 10 ng/ml de aumento de NGAL sería de 1,041 (IC95%: 1,021 - 1,061).

Estos resultados sugieren que, posiblemente el NGAL es un predictor adecuado de FRA, pues se asocia a dicho desenlace de forma independiente de otras variables, mientras que, aunque la IL-18 se asocia de forma bivariada, no será un buen predictor, pues su asociación con FRA depende de la exclusión de terceras variables del modelo.

El modelo final tiene una capacidad predictiva elevada como lo denotan los valores de R^2 de Cox y Snell = 0,463 y R^2 de Nagalkerke = 0,652, clasificando correctamente el

87,4% de los casos. El logit para un sujeto dado viene dado por la combinación de los coeficientes multiplicados por los valores correspondientes de las variables independientes según la siguiente ecuación:

$$\text{Logit} = -7,454 + 0,044 (\text{SAPS}) + 3,838 (\text{Cr ingreso}) + 0,004 (\text{NGAL})$$

y la probabilidad de FRA viene dada por la ecuación:

$$\text{Prob} = 1 / (1 + e^{-\text{logit}})$$

donde “e” es la constante matemática 2,7182818, base de los logaritmos neperianos.

Se ha desarrollado una curva COR para determinar si las probabilidades obtenidas en el modelo logístico son útiles para clasificar los pacientes como FRA o no-FRA y establecer cuál es el punto de corte que produce la mejor clasificación de los pacientes entre ambos grupos y a partir del cual se pronosticará desarrollo de FRA durante la estancia en la UCI.

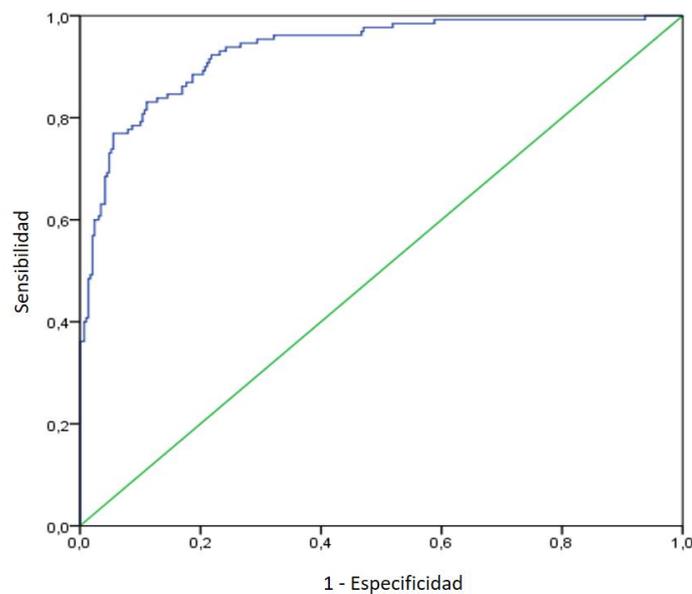


Figura 53: Curva COR para determinar el punto de corte para la probabilidad de desarrollar FRA.

Utilizando como punto de corte la probabilidad 0,323, es decir, clasificando como FRA positivo a aquellos pacientes con probabilidad calculada mayor o igual que 0,323 se obtiene una sensibilidad de 83,1% (IC95%: 75,3 – 88,9) y una especificidad de 88,9% (IC95%: 84,6 – 92,2).

Tabla 57: AUC del modelo predictivo

Variable	Área (AUC)	Error típico	p	IC95%
Probabilidad de FRA	0,932	0,013	<0,001	0,906 - 0,958

FRA: Fracaso renal agudo; AUC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

7. RESUMEN DE RESULTADOS

- La incidencia de FRA en nuestra muestra fue del 31% (130/420).
- A los 30 días fallecieron el 12,9% (54/420) de los pacientes.
- Dentro del grupo con FRA fallecieron a los 30 días el 23,8% (31/130) de los pacientes, mientras que en los que no presentaron FRA fallecieron el 7,9% (23/290). Encontramos una relación estadísticamente significativa entre desarrollar FRA y fallecer a los 30 días.
- La necesidad de TRR fue del 5,7% del total de la muestra (24/420), y de un 18,5% en el grupo que desarrolló FRA (24/130).
- En el análisis bivariado, observamos que diversas variables: edad, motivo de ingreso, índices pronósticos (APACHE II; SAPS II; Índice de Charlson), IRC previa, tasa de filtrado glomerular (estimada por MDRD), creatinina basal y al ingreso en UCI, NGAL e IL-18, se asociaron de manera significativa con el desarrollo de FRA.
- El AUC para predecir el desarrollo de FRA fue de 0,807 (IC95%: 0,761 - 0,854), 0,714 (IC95%: 0,658 - 0,770) y 0,883 (IC95%: 0,847 - 0,918), para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso, respectivamente.
- Para la mortalidad a 30 días, presentaron un AUC de 0,660 (IC95%: 0,580 - 0,740), 0,613 (IC95%: 0,529 - 0,698) y 0,605 (IC95%: 0,523 - 0,687), para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso respectivamente.
- Para predecir la necesidad de TRR, el AUC fue de 0,793 (IC95%: 0,712 - 0,874) para NGAL, 0,635 (IC95%: 0,518 - 0,751) para IL-18 y 0,895 (IC95%: 0,830 - 0,960) para la creatinina al ingreso.
- Obtuvimos una sensibilidad del 72% y una especificidad del 77%, con un VPP 59% y un VPN del 86%, para predecir FRA, para un punto de corte de 51,5 ng/ml de NGAL.
- En el caso de la IL-18, para un punto de corte de 44,15 pg/ml, encontramos una sensibilidad del 56%, una especificidad del 79%, un VPP 55% y un VPN de 79%, para predecir FRA.
- Encontramos una sensibilidad del 81%, una especificidad de 80%, un VPP 65% y un VPN de 90%, para la capacidad de predecir FRA de la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 1,085$ mg/dl).

- Para la mortalidad a 30 días, encontramos para NGAL (punto de corte 33,75 ng/ml) una sensibilidad de 68%, especificidad 59%, VPP 19% y un VPN 93%. Para IL-18 (punto de corte 48,13 pg/ml), obtuvimos una sensibilidad de 48%, especificidad 72%, VPP 21% y un VPN de 90%. En el caso de la creatinina al ingreso (punto de corte de 0,805 mg/dl) la sensibilidad fue de 81%, especificidad 35%, VPP 16% y un VPN 93%.
- Para predecir la necesidad de TRR, encontramos para NGAL (punto de corte 83,9 ng/ml) una sensibilidad del 79%, especificidad 72%, VPP 15% y un VPN de 98%. Para IL18 (punto de corte 35,71 pg/ml), obtuvimos una sensibilidad de 58%, especificidad de 67%, VPP 10% y un VPN de 96%. En el caso de la creatinina al ingreso (punto de corte de 1,325 mg/dl), la sensibilidad fue de 92%, especificidad 76%, VPP 21% y un VPN de 99%.
- En el análisis multivariante, alcanzaron significación estadística la edad, el índice SAPS II, el índice de Charlson, la IRC, la creatinina al ingreso y NGAL. Al hacer el modelo en el que se seleccionan las variables por pasos hacia delante, llegamos a un modelo final que tan solo incluía: SAPS II, creatinina al ingreso y NGAL; variables con las que desarrollamos un modelo predictivo de FRA.
- Utilizando la ecuación del modelo predictivo que incluye estas tres variables para calcular la probabilidad de FRA y desarrollando una curva COR para clasificar los pacientes como FRA o no FRA, obtuvimos un AUC de 0,93 (IC95% 0,90 - 0,95).

8. DISCUSIÓN

El FRA es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, en especial en aquellos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). El desarrollo de FRA en los pacientes críticos conlleva un aumento de la morbimortalidad y del coste asociado a su tratamiento, y además ejerce un efecto negativo en el curso y el pronóstico de la enfermedad a corto y largo plazo.

La incidencia del FRA y su mortalidad se han incrementado de forma exponencial debido, al aumento de pacientes críticos con fallo multiorgánico, al envejecimiento de la población y al mayor número de procedimientos quirúrgicos de alta complejidad como la cirugía cardíaca, torácica, o la gran cirugía abdominal.

Hoy en día el parámetro aceptado universalmente para el diagnóstico de fracaso renal se basa en el incremento agudo de la creatinina sérica o plasmática sobre la basal.

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar si tanto NGAL como la IL-18 en orina, son buenos marcadores precoces para el diagnóstico de FRA en pacientes críticos, y de manera secundaria si son buenos marcadores pronósticos de su evolución.

Para una mejor comprensión de la muestra estudiada seguiremos el esquema utilizado en los resultados para realizar la discusión por apartados: el análisis descriptivo de la muestra, la comparación de los pacientes que desarrollaron FRA con los que no lo hicieron y los factores que se asociaron con el desarrollo de FRA.

Una vez conocidas las características de nuestra muestra, procederemos a centrarnos en la discusión de la hipótesis del estudio sobre la relación de los marcadores NGAL e IL-18 con la aparición de FRA según criterios AKIN y KDIGO.

Analizaremos también la relación entre nuestros marcadores en orina y la necesidad de terapias de reemplazo renal (TRR), la mortalidad a los 30 días y los índices pronósticos SAPS II y APACHE II.

8.1. DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

8.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

8.1.1.1. SELECCIÓN MUESTRAL Y MOTIVO DE INGRESO

Estudiamos una muestra de 420 ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de La Princesa. Se trata de una unidad polivalente con pacientes médicos y postoperados de cirugía cardíaca mayoritariamente, lo cual explica que en el 38% de los casos de nuestra muestra el motivo del ingreso fuera una cirugía de estas características; sin embargo, más del 60% de los ingresos se deben al fracaso de uno o más órganos y más del 50% son ingresos puramente médicos. La heterogeneidad propia de las unidades de cuidados intensivos hace difícil la comparación entre unas y otras. Los diferentes niveles asistenciales y las características de los diferentes hospitales hacen que la población atendida en cada UCI sea diferente, manteniendo unos rasgos comunes en los pacientes que presentan fracaso orgánico. De esta manera, en la mayoría de los estudios realizados sobre FRA en pacientes en UCI ⁽²⁵⁾ y en los analizados sobre FRA e IL-18 y NGAL en paciente crítico se mantiene esta premisa ^(25, 26, 172-175).

En el análisis comparativo de pacientes ingresados en UCIs españolas, con la participación de 188 unidades, y la inclusión de datos de 138.999 pacientes por causa médica y quirúrgica realizado por el grupo de Mas et al., encontramos un reflejo de las características de las UCIs de nuestro medio ⁽¹⁷⁶⁾. En este estudio vemos como el motivo de ingreso fue médico en 93.342 ocasiones (67,2%) y en 45.657 (32,8%) el ingreso se produjo en el contexto del postoperatorio inmediato de cirugía, tanto programada como urgente. Aunque la distribución de nuestra muestra es diferente, extrapolando datos de nuestros resultados sabemos que más del 50% de nuestros ingresos son médicos y aunque el porcentaje de ingresos quirúrgicos es algo mayor al del estudio de Mas et al. probablemente nos sirve de referencia.

El 63,3% eran varones, siguiendo la relación 2:1 para hombre-mujer que se observa de manera global en diferentes estudios sobre FRA en UCI y en estudios generales en UCI ^(18, 176). La media de edad fue de 63,5 (14,9) años; similar a otros estudios publicados en población adulta que se sitúan entre 51 y 65 años ^(25, 176, 177).

8.1.1.2. COMORBILIDAD, ÍNDICES DE COMORBILIDAD Y GRAVEDAD

La fórmula MDRD para la estimación de la TFG, en general es utilizada para determinar la presencia y/o progresión de la ERC ^(169, 170). Aunque algunos autores han utilizado la ecuación de MDRD y sus cambios en pacientes con FRA, esto no es correcto, ya que la ecuación MDRD solo es aplicable en situaciones clínicamente estables, lo que no sucede en la UCI y aún menos durante el FRA ^(178, 179). La fórmula MDRD estima la TFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad, y se ajusta de acuerdo con la raza y género. Considerando que existe ERC si la TFG es inferior a 60 ml/min/1,73m² durante 3 meses. En nuestra muestra tuvimos un 11,4% de los ingresos (48 casos) diagnosticados de ERC en el momento de ingreso en la UCI. Para este dato nos fijamos en la historia clínica de cada paciente, considerando solo aquellos en los que constaba dicho diagnóstico en informes previos, habiéndose realizado mediante estos criterios el diagnóstico de ERC (TFG inferior a 60 ml/min/1,73m² durante 3 meses).

También comprobamos que todos los pacientes que estaban diagnosticados de ERC tenían una TFG estimada inferior a 60 ml/min/1,73m² basándonos para el cálculo en la creatinina previa o basal, la edad, la raza y el género.

En la literatura existen diversos estudios sobre FRA que incluyen pacientes con ERC ^(25, 26, 180). Definiendo de diversas formas la ERC; de esta manera, el grupo de Uchino et al. ⁽²⁶⁾ definió la ERC como cualquier evidencia de niveles anormales de creatinina o de aclaramiento de creatinina antes del ingreso en el hospital. En el estudio FRAMI se definió como antecedente de fracaso renal crónico siendo un criterio de exclusión la creatinina mayor a 3,9 mg/dl y en el de Groeneveld et al. simplemente como antecedente de ERC. Estos estudios incluyeron un porcentaje variable de pacientes con ERC, especificando en el de Groeneveld et al. un total del 7% de la muestra, en el de Uchino et al. un 30% de los enfermos que desarrollaron FRA y en el estudio FRAMI un 4,4% en las mismas circunstancias.

El índice de comorbilidad de Charlson (IC) se desarrolló a finales de la década de los ochenta en un hospital de Nueva York, a partir de los datos de mortalidad a un año en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna ⁽¹⁵¹⁾. Incluye 19 enfermedades valoradas del 1 al 6, con una puntuación total que varía entre 0 y 37 puntos. La puntuación del índice se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en

función de la magnitud del riesgo relativo asociado con cada proceso. El IC ajustado por edad se basa en los mismos procesos comórbidos valorados, pero incluye un factor para la edad por década: de 50 años en adelante se añade un punto por cada década ⁽¹⁴⁶⁾. Este índice ajustado fue validado por Charlson en 1994 ⁽¹⁵²⁾. Se ha descrito como instrumento válido para evaluar la influencia de la comorbilidad en la mortalidad en diversas poblaciones, incluidos pacientes críticos. Relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente ⁽¹⁵³⁾. En general, se considera ausencia de comorbilidad si el resultado es de 0 a 1 puntos, comorbilidad baja si es de 2 puntos y alta si es igual o superior a 3 puntos. En nuestra muestra, el IC ajustado por edad presentó un valor medio de 3,95 (2,40) puntos, con una mediana de 4 puntos (RIC: 2 – 6 puntos), lo cual nos indica una comorbilidad alta de los individuos incluidos en este estudio, que implicaría según Charlson, una mortalidad a 3 años de alrededor del 50% de los individuos. No hemos encontrado estudios que hayan usado como herramienta de predicción de mortalidad en UCI el índice de Charlson ajustado por edad, salvo el trabajo realizado en el servicio de medicina intensiva del “Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Barcelona” ⁽¹⁷⁷⁾, que analizó los factores asociados a la mortalidad en UCI, y en cuya muestra los pacientes presentaban una mediana de IC ajustado por edad de 4 puntos, similar a nuestro estudio. El índice de Charlson se ha utilizado para ver el grado de cronicidad en los pacientes que desarrollan FRA frente a los que no lo desarrollan, y también se le ha dado importancia para evaluar las discutidas consecuencias del FRA a medio y largo plazo, como la morbi-mortalidad y la aparición de ERC ⁽¹⁸¹⁾.

Entre los datos recogidos al ingreso en la UCI, tenemos las escalas de gravedad SAPS II Y APACHE II. Los métodos para evaluar la gravedad de los pacientes con independencia de su diagnóstico han sido ampliamente utilizados en las UCIs con objeto de estimar la probabilidad de muerte de un paciente de acuerdo a los valores de una serie de variables asociadas a la mortalidad hospitalaria. Se han creado varios modelos pronósticos de mortalidad específicos para la UCI, de entre los que destacan las escalas “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE) y “Simplified Acute Physiologic Score” (SAPS).

La escala APACHE diseñada y actualizada por Knaus et al. fue introducida en 1981 en su primera versión (APACHE I); esta constaba de 34 variables disponibles al ingreso en

una UCI, o que pudieran ser obtenidas durante las primeras 32 horas de estancia. El número de variables se juzgó excesivo en el primer estudio multicéntrico en el que se utilizó y aunque cayó rápidamente en desuso, sentó las bases de futuras versiones más simplificadas y de gran utilidad ⁽¹⁸²⁾.

La versión APACHE II fue presentada en 1985, como versión revisada donde se redujo a 14 variables (doce variables fisiológicas, más la edad y el estado de salud previo). Se divide en dos componentes; el primero llamado “Acute Physiology Score” califica las variables fisiológicas (Anexo II). A cada variable se le asigna un valor que va del 0 al 4. La suma de las puntuaciones de estas variables proporcionará este primer componente “Acute Physiology Score” del APACHE II, que se considera una medida de la gravedad de la enfermedad aguda del paciente. El segundo componente, denominado “Chronic Health Evaluation”, califica la edad y el estado de salud previo. Si existe inmunocompromiso, insuficiencia hepática, cardíaca, renal o respiratoria y es sometido a un procedimiento quirúrgico programado deberán sumarse 2 puntos al total, pero si es sometido a un procedimiento de urgencias, deberán sumarse 5 puntos. La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación APACHE II.

La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71, aunque apenas existe supervivencia sobrepasando los 55 puntos. El APACHE II ha sido validado ampliamente y es usado en todo el mundo ⁽¹⁴⁵⁾.

Otro aspecto interesante es que la escala de APACHE II ofrece la posibilidad de establecer la predicción individual de la mortalidad hospitalaria a partir de la puntuación APACHE II. Esto se consigue a través de la fórmula de regresión logística de Knaus et al; donde la mortalidad se consigue a través de la siguiente fórmula:

$$\ln(R/1-R) = -3,517 + (\text{APACHE II} \times 0,146) + 0,603 \text{ si cirugía de urgencia} + \text{coef.}$$

Diagnóstico

Donde las variables independientes son la puntuación de APACHE II, si el paciente había o no recibido cirugía de urgencia, y el coeficiente de ponderación asignado a la categoría diagnóstica del paciente (coef. diagnóstico).

Varios años de experiencia utilizando el sistema de puntuación APACHE II han expuesto sus defectos también. Entre los fallos más importantes están la ausencia de

corrección de los resultados distorsionados por intervenciones terapéuticas (catecolaminas, tratamiento ventilatorio, etc.) y la excesiva puntuación que se da a la edad frente a alteraciones fisiológicas ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾.

APACHE III apareció en 1991 con la novedad de un formato informatizado. El sistema consta de dos partes, una de puntuación, que permite la estratificación de la gravedad de los pacientes críticos dentro de grupos definidos de pacientes y una ecuación predictiva que proporciona el riesgo estimado de mortalidad hospitalaria en pacientes individuales. APACHE III incluye variables muy parecidas a las de su versión anterior, pero el cálculo de la predicción de mortalidad y el manejo del producto se encuentran bajo licencia de utilización de APACHE Medical Systems Inc., y por tanto es preciso comprarlo para poder acceder a los cálculos. La información disponible en la literatura sólo permite el cálculo de la puntuación aguda, denominada "APACHE III Physiologic Scoring o APS III", que incluye alteraciones neurológicas, ácido-base, de los signos vitales y pruebas de laboratorio. También existe un componente de enfermedad crónica que incluye la edad y estado de salud previa. El APACHE III no ha conseguido hasta ahora desplazar el uso de su antecesor, el APACHE II; por una parte, al quedar la utilización libre del APACHE III restringida al uso de la puntuación APS III, la metodología publicada en la literatura sólo ha permitido dar puntaje el grado de alteración aguda para el paciente crítico y por tanto ha limitado su expansión.

El SAPS I, la primera versión del "Simplified Acute Physiology Score" fue propuesta en 1984 por Le Gall et al. como una simplificación del APACHE. El SAPS I constaba de trece variables clínicas y la edad. A su gran difusión posiblemente contribuyó su mayor facilidad de aplicación, aunque cayó en desuso tras la aparición del APACHE II.

La escala SAPS II, que se publicó en 1993, consta de 17 variables: 12 variables fisiológicas, edad, motivo de ingreso en la UCI (cirugía programada, cirugía urgente o médico), y tres variables de estado de salud previo (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer metastásico y enfermedad hematológica maligna). El SAPS II, basado en una gran muestra internacional de pacientes, proporciona una estimación del riesgo de fallecer sin tener que especificar un diagnóstico inicial ^(146, 147, 149).

Una vez obtenida la puntuación SAPS II el cálculo de la probabilidad individual de mortalidad hospitalaria se establece a partir del logit de cada paciente. El logit es calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\text{logit} = -7,7631 + 0,0737 (\text{puntuación SAPS II}) + 0,9971 [\ln (\text{puntuación SAPS II}+1)]$$

El logit es convertido a probabilidad de mortalidad hospitalaria mediante la ecuación:

$$\text{Prob} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$$

El SAPS 3 ha sido un intento de actualizar el modelo SAPS II y se realizó mediante un estudio multicéntrico a nivel mundial que incluyó un total de 16.784 pacientes. Conceptualmente consta de 2 partes; la primera de ellas o puntuación de SAPS 3 al ingreso y la segunda parte o la probabilidad de mortalidad SAPS 3.

Las puntuaciones obtenidas en el total de nuestra muestra presentaron una media (DT) de 17,5 (7,36) puntos para el APACHE II y 36,74 (17,53) puntos para el SAPS II, lo cual predice una probabilidad de muerte (sin tener en cuenta factores correctores individuales) de alrededor de un 26% (11-50%) y 20% (4-55%) respectivamente. Durante la estancia hospitalaria fallecieron el 17,9% de los ingresos, una cifra menor a la esperada por los índices de gravedad.

En el estudio de Mas et al. ⁽¹⁷⁶⁾ encontramos una media de APACHE II de 14,61 (IC95%: 14,54 - 14,66) y de SAPS II de 34,23 puntos (IC95%: 34,06 - 34,29), levemente menores a las encontradas por nosotros.

8.1.1.3. CREATININA PREVIA O BASAL

Las diferentes definiciones para FRA que se dan en los estudios publicados dificulta la posible comparación entre ellos. Gracias a los criterios de consenso, RIFLE, AKIN y más recientemente KDIGO que unifica los dos anteriores, se ha podido llegar a un acuerdo en la definición de daño renal agudo; esto ha facilitado la comparación entre los diferentes trabajos publicados sobre FRA al utilizar definiciones consensuadas y “hablar todos un mismo idioma”, sin embargo, encontramos otras diferencias que dificultan esta comparación. Así, a la hora de determinar la creatinina basal, lo que

nosotros hemos denominado creatinina previa o basal, unos utilizan la primera creatinina determinada en el ingreso actual, otros, las cifras de creatinina anteriores al ingreso (o ambulatoria), otros la mínima creatinina determinada en el ingreso hospitalario, o bien realizan cálculos basados en el filtrado glomerular estimado ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾.

Por ejemplo, en el estudio español FRAMI ⁽²⁵⁾, en pacientes con creatinina basal desconocida y sin historia de ERC, se asumió una creatinina de 1,3 mg/dl. La European Best Practice del año 2012 ⁽¹⁸³⁾, recomienda utilizar la primera creatinina sérica documentada en el episodio actual. En un estudio observacional de cohortes realizado en 13 UCIs de Francia para evaluar la asociación entre FRA y mortalidad ⁽¹⁸⁴⁾, utilizaron para calcular la creatinina basal la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) que asume un valor estimado de la tasa de filtración glomerular de 75 ml/min/1.73 m².

En otro estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en la clínica Mayo de Rochester ⁽¹⁸⁵⁾, se investigó cuál era la mejor forma de calcular la creatinina basal cuando no se disponía de una muestra ambulatoria, al comparar los dos métodos anteriores (MDRD o primera determinación de creatinina al ingreso) observaron que la ecuación MDRD era más sensible al diagnosticar FRA y usar la primera creatinina del ingreso tenía mayor especificidad, pero infradiagnosticaba el FRA. De esta forma, los autores concluyeron que utilizar la fórmula MDRD aumenta la probabilidad de falsos positivos.

Utilizando los criterios de AKIN, Siew et al. ⁽¹⁸⁶⁾ evaluaron tres formas de estimar la creatinina basal de los enfermos en 4.863 pacientes hospitalizados. La primera fue mediante la fórmula MDRD, la segunda asumió la creatinina al ingreso como la basal y la tercera mediante la toma de la determinación más baja de creatinina a lo largo de la hospitalización. Los investigadores concluyeron que los tres métodos tenían errores de clasificación en uno u otro sentido de la incidencia y el pronóstico del FRA.

La recomendación propuesta por la ADQI consiste en asumir que los pacientes con función renal previa desconocida, pero sin nefropatía conocida, presentan una TFG de 75 a 100 ml/min/1,73 m² y a partir de ella calcular “hacia atrás” el valor de la creatinina basal mediante la ecuación MDRD simplificada. Sin embargo, en el estudio desarrollado en el Hospital Ramón y Cajal por el grupo de Liaño en pacientes críticos

de cirugía cardíaca, el cálculo de la creatinina basal a partir de la ecuación MDRD sobrestimaba la incidencia de FRA tras la cirugía cardíaca, y fue un método inadecuado para su detección cuando el valor basal de creatinina se desconocía, ya que sobrestimaba la incidencia de FRA en un 104% (29.1% de FRA con la creatinina estimada frente a un 14,3% con la medida) ⁽¹⁷⁹⁾.

De todo lo dicho previamente, se desprende que la elección de la creatinina basal tiene un efecto marcado sobre la prevalencia de FRA, su gravedad (estadios) y la mortalidad asociada con el FRA en diversas etapas.

Como hemos visto, no existe un método ideal para estimar la creatinina basal de los enfermos, y todos ellos intentan compararse con un “gold standard” que generalmente es la creatinina previa o basal ambulatoria del enfermo medida en el último año, o idealmente en los tres últimos meses ^(179, 187).

Nosotros, en nuestro estudio, adoptamos como creatinina “basal o previa” la determinación de creatinina ambulatoria más baja en los 3 meses previos al ingreso, revisando las historias clínicas de los sistemas informáticos “Nostradamus” y “HORUS” (donde se recopilan todos los datos clínicos de los pacientes en nuestro centro y en los diferentes hospitales de la red pública de la Comunidad de Madrid respectivamente). De esta manera, en el 75% de nuestra muestra se utilizó la determinación directa de creatinina basal del enfermo. En el 25% (109 ingresos) restante de enfermos se optó por la creatinina de ingreso para estimar la creatinina previa o basal. Esta decisión se basó en que la creatinina de ingreso era más accesible y más específica, evitando sobrestimaciones por falsos positivos.

8.1.1.4. FRACASO RENAL AGUDO (FRA)

Observamos una incidencia de FRA del 31% en la muestra analizada según criterios AKIN y/o KDIGO. La incidencia de FRA en la UCI en los diferentes estudios, como hemos comentado previamente, muestra una gran variabilidad dependiendo de la población que se analice y el criterio empleado en su definición ^(25, 30, 32, 37).

Debido al amplio abanico de definiciones que se han utilizado a lo largo del tiempo, es muy difícil comparar trabajos y determinar la incidencia y el impacto real del FRA en

las UCIs. Esta falta de consenso explica el amplio rango de incidencia de FRA (entre 5 y 40%) que se describe en los diferentes estudios publicados ^(15, 17, 26, 93, 188-190).

Tras una extensa revisión de los estudios de la literatura previa a las definiciones según criterios RIFLE, AKIN y KDIGO, llama la atención la gran disparidad de incidencias reflejadas; con un amplio rango (5-25%) y por lo general con menores incidencias a las observadas por los estudios posteriores ^(27-29, 191, 192). Esto, con total seguridad, es debido a la amplia variedad de criterios diagnósticos para definir FRA, y a que los criterios eran estáticos y con dinteles de creatinina elevados.

A continuación expondremos los ejemplos más significativos:

Según el estudio multicéntrico FRAMI ⁽²⁵⁾, realizado en UCIs de nuestro país, la incidencia en nuestro ámbito era de un 5,7%, bastante inferior a la observada por nosotros. Si nos fijamos en este estudio, es muy importante analizar cómo se definió el FRA, que vendría dado por una creatinina igual o superior a 2 mg/dl o una diuresis inferior a 400 ml en 24 horas lo cual excluiría de la definición de FRA muchos enfermos con estadios 1 y 2 de AKIN y KDIGO. Los autores de dicho estudio excluyeron a los pacientes ingresados por patología coronaria, cuya incidencia de FRA vieron que era escasa (1%); de esta manera, observaron un ascenso de la incidencia de FRA en la muestra hasta un 8%. Tras realizar un análisis en nuestra muestra con la definición de FRA utilizada en el estudio FRAMI, encontramos que tras eliminar a todos los ingresos diagnosticados de FRA con una creatinina menor de 2 mg/dl obtuvimos una incidencia de FRA del 8,3%, más parecida a la de este estudio. En nuestra serie, como hemos mencionado antes, los pacientes coronarios suponían alrededor de un 1%, por lo que no varía prácticamente nada la incidencia si los eliminásemos.

Lo mismo ocurre si nos fijamos en el estudio de Uchino et al. ⁽²⁶⁾ donde fueron enrolados 29.269 pacientes críticos de 54 hospitales en 23 países. El criterio que se utilizó para definir FRA fue oliguria definida como una diuresis menor a 200 ml en 12 horas y/o un nitrógeno ureico sanguíneo mayor a 84 mg/dl. La incidencia de FRA en este estudio fue de 5,7% (IC 95%: 5,5 - 6).

En el estudio de Groeneveld et al. ⁽¹⁸⁰⁾, realizado en una UCI de Amsterdam que incluyó un total de 487 ingresos en un periodo de dos años, encontraron una incidencia del 16%, habiendo definido el FRA como una creatinina mayor o igual a 3,2 mg/dl, o el aumento de dos veces la creatinina basal en ERC o la necesidad de TRR. De la misma

forma, el análisis que realizó el grupo de Brivet et al. ⁽³⁰⁾ en 1991 encontró una incidencia del 7% en pacientes críticos utilizando los siguientes criterios: una concentración de creatinina sérica mayor o igual a 3,5 mg/dl y/o una concentración de nitrógeno ureico en la sangre mayor o igual a 100 mg/dl, o un aumento de la concentración de nitrógeno ureico en la sangre o de creatinina sérica, de manera que la concentración sea superior en 100% al valor basal en pacientes con insuficiencia renal crónica previa.

También encontramos resultados similares en el estudio de Mendonça et al. ⁽¹⁹³⁾, donde se incluyeron un total de 1.411 pacientes de cuarenta unidades de cuidados intensivos de 16 países diferentes. El criterio diagnóstico de FRA fue una creatinina mayor o igual a 3,5 mg/dl o una diuresis menor a 500 ml en 24 hs. En este estudio se encontró una incidencia de FRA del 24,7%, más elevada a las referenciadas previamente, probablemente porque uno de los criterios de exclusión de este estudio fueron los pacientes que estuvieran menos de 48 hs. como postoperatorio de intervenciones no complejas.

En estudios realizados con posterioridad, para determinar la incidencia de FRA en pacientes críticos, en los que se utilizaron definiciones de consenso para FRA (en concreto RIFLE, AKIN, KDIGO), se observaron incidencias de FRA entre el 20% y el 70% ^(17, 34, 35, 194). Por lo que, probablemente la incidencia de FRA en los estudios previos a la realización de consensos estaba infraestimada.

En nuestro estudio decidimos utilizar los criterios AKIN y KDIGO para definir el fracaso renal agudo. La escala AKIN, que surgió a partir de la modificación de la escala RIFLE, añadió como criterio diagnóstico del estadio 1 el aumento $\geq 0,3$ mg/dl en la creatinina plasmática basándose en resultados epidemiológicos que demuestran un aumento del 80% en la mortalidad asociado a cambios en la concentración de creatinina de 0,3 a 0,5 mg/dl ^(10, 50, 195). De las últimas recomendaciones de consenso nació la escala KDIGO, que mantiene los criterios de estadificación del AKIN, pero aumenta el periodo ventana de observación de 48 horas a 7 días. En ambas escalas se excluyen los criterios basados en la TFGe, que eran incluidos en la escala RIFLE, por las limitaciones que evidenciaron varios estudios al ver que no se correspondían los aumentos de creatinina con los descensos en la TFGe utilizados en los mismos estadios RIFLE ⁽¹⁹⁶⁾.

En nuestro estudio de los 130 ingresos que desarrollaron FRA según criterios KDIGO, 69 ingresos (53,1%) presentaban un estadio KDIGO 1, 31 (23,8%) un estadio KDIGO 2 y 30 ingresos (23,1%) un estadio KDIGO 3. Según la escala AKIN, encontramos 127 ingresos con FRA, 70 ingresos (55,1%) estaban en el estadio AKIN 1, 27 (21,3%) en el estadio AKIN 2, y 30 ingresos (23,6%) en AKIN 3. Las diferencias entre ambas escalas se deben al periodo ventana que usamos en cada una (7 días vs 48 horas). Como vemos, más de la mitad de los ingresos presentaron fracaso renal en un estadio 1, cifra que habría cambiado sustancialmente si hubiéramos usado otros criterios de diagnóstico que no tienen en cuenta las modificaciones de creatinina en el tiempo con aumentos sutiles de la creatinina plasmática. Cada vez encontramos más estudios en la literatura que utilizan estas definiciones para clasificar a los pacientes con FRA, con unos porcentajes en cada estadio que varían de unos estudios a otros ⁽¹⁷⁾.

Encontramos diversos trabajos con resultados similares a los nuestros en lo que respecta a la clasificación de gravedad del FRA, tanto por criterios AKIN como por criterios KDIGO. De esta forma, los porcentajes reflejados en la literatura fueron: AKIN 1 entre 40-70%, AKIN 2 entre 10-40% y AKIN 3 entre 18-21% ^(17, 131, 173, 197, 198). Según el sistema KDIGO, vemos que nuestros porcentajes también se encontraron dentro de los rangos descritos: KDIGO 1 entre 50-60%, KDIGO 2 entre 17-25%, KDIGO 3 entre 20-25% ⁽¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾.

8.1.1.5. LOS NUEVOS BIOMARCADORES (NGAL E IL-18)

Aun cuando las nuevas definiciones y la propuesta de nuevos criterios diagnósticos han supuesto un avance indudable para establecer el diagnóstico y pronóstico del FRA, estas definiciones utilizan variables como la creatinina y la diuresis, sujetas a importantes limitaciones ⁽²⁰²⁾. Todo esto ha motivado la búsqueda de biomarcadores con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y pronóstico del FRA.

Entre los nuevos biomarcadores que se analizan se encuentran la IL-18 y el NGAL tanto en plasma como en orina ^(175, 203, 204). En el apartado 1.7.2 de la introducción se explicó de manera detallada la logística de la determinación de NGAL e IL-18 en orina y sus peculiaridades respecto a los puntos de corte en función del método de medición. En los diferentes estudios que se realizan sobre NGAL e IL-18 en orina, el punto de corte

utilizado para predecir FRA, TRR y mortalidad se escoge de manera muy diversa. Unos estudios, al igual que nosotros, realizan curvas COR para determinar el punto con mejor sensibilidad y especificidad en su muestra, otros, utilizan un punto de corte aleatorio o arbitrario basado en estudios previos; todo ello, dificulta la comparación de los niveles de NGAL e IL-18 con otras muestras analizadas en la literatura.

Como hemos mencionado en la introducción otra limitación más, para poder comparar resultados, serían los valores que utilizamos para el NGAL, que van a depender del método utilizado para cuantificar su concentración en orina, y también van a variar según el momento de obtención de las muestras para medirlos. Esto mismo ocurre con la IL-18.

En nuestro estudio utilizamos el multianalizador ARCHITECT (Abbott Diagnostics) para medir el NGAL en orina, que usa anticuerpos monoclonales anti-NGAL. El uso de anticuerpos tanto monoclonales como policlonales, que reconocen diferentes epítomos de la molécula NGAL, hace que pueda haber resultados dispares en la medición de NGAL incluso en una misma muestra de orina si utilizamos diferentes métodos para su medida. Lo cual explicaría la variabilidad que nos encontramos entre estudios a la hora de analizar la capacidad del NGAL en orina para predecir FRA ⁽¹⁰²⁾. En el caso de la IL-18 este factor se minimiza, ya que el método de medición es más uniforme (ELISA), solo cambiando la plataforma de soporte para este análisis.

Como hemos mencionado previamente, no hay consenso sobre el punto de corte óptimo utilizado para diferenciar FRA en ambos marcadores. No hemos encontrado estudios en la literatura cuyo objetivo sea evaluar los valores de referencia de NGAL en sangre u orina, usando muestras representativas de población, ni ajustándolos por edad, sexo o etnia ⁽²⁰⁵⁾. Al comparar estudios, observamos una gran variabilidad en el valor con la mejor sensibilidad y especificidad para predecir FRA en cualquier contexto, este valor presenta un amplio rango que va desde 25 ng/ml hasta >500 ng/ml ⁽²⁰⁶⁾. En los estudios que miden NGAL con plataformas estandarizadas de laboratorio como el ARCHITECT, el punto de corte utilizado es de NGAL >150 ng/ml, en nuestro caso, a pesar de utilizar el mismo método para determinar el NGAL en orina, no nos hemos fijado un punto de corte predeterminado, sino que hemos buscado el valor con mejor sensibilidad y especificidad para cada desenlace estudiado; detección de FRA, mortalidad a 30 días y necesidad de TRR. En el caso de la IL-18 en orina, ocurre lo

mismo, encontrando disparidad en los puntos de corte según la literatura que analicemos ⁽²⁰⁷⁾. En nuestro estudio, cuantificamos NGAL e IL-18 en la orina al ingreso en UCI; al presentar una fuerte asimetría positiva los valores de NGAL e IL-18 como se muestra en el apartado de resultados, decidimos realizar una comprobación de los resultados a través de las variables transformadas logarítmicamente LN_NGAL y LN_IL18.

Para facilitar una mejor comprensión de la discusión, hemos de comentar que siempre que mencionemos los marcadores NGAL e IL-18 salvo que se especifique lo contrario nos referimos a los valores en orina.

8.1.1.6. ESTANCIA MEDIA EN UCI Y HOSPITALARIA

La estancia media en UCI en nuestro centro fue de 7,2 días (10,3) con una mediana de 3 días (RIC: 1 – 8 días), menor que en el estudio de referencia nacional sobre FRA en UCI (FRAMI). Si tomamos en cuenta los datos arrojados por el estudio de Mas et al. basado en el registro “ENVIN-HELICS” ⁽¹⁷⁶⁾, que es un estudio descriptivo de la población general en UCI y no está diseñado para estudiar el FRA, nos encontramos una estancia media en la población de las UCIs españolas de 6,6 días (IC95%: 6,55 - 6,66) con una mediana de 3 días (RIC: 2 - 7), similar a nuestro centro.

Existe un amplio rango de estancias en la UCI referenciadas como media o mediana en la literatura en estudios sobre FRA, con rangos que van desde los 3 días hasta los 20 días. Este hecho es comprensible debido a, como comentamos antes, la gran diversidad de perfiles de UCIs ^(25, 32, 60, 200, 208).

Con la estancia media hospitalaria ocurre lo mismo, encontrando una gran variedad que va desde los 12 días hasta los 47,5 días en función de las características del centro y de las características epidemiológicas de la población atendida ^(25, 32, 60, 200, 208). En el Hospital de La Princesa obtuvimos una media de estancia hospitalaria de 25,3 (28,9) días, con una mediana de 15 días (RIC: 9 - 29).

8.1.1.7. CARACTERÍSTICAS DEL FRA Y NECESIDAD DE TRR

La incidencia de FRA fue de un 31% según criterios AKIN y/o KDIGO. El 97% (127/130) de los FRA se produjeron en las primeras 48h.

La necesidad de TRR (realizada mediante técnicas continuas) fue de 5,7% respecto al total de enfermos y de un 18,5% de los ingresos que presentaron FRA. Datos similares se arrojan en la literatura con rangos que oscilan entre 1,9% hasta 9,7% respecto al total de ingresos ^(25, 60, 194, 200, 209-211) y de 3,5% al 38% de los ingresos que presentaron FRA ^(25, 60, 173, 174, 194, 209, 210). Este rango tan amplio respecto a la utilización TRR se justifica por las características de la población que atienden las diferentes UCIs, diferentes tipos de manejos terapéuticos reflejados en la encuesta sobre el manejo del FRA realizada en UCIs españolas ⁽²¹²⁾, diferentes niveles asistenciales entre las UCIs, etc.

En nuestro caso todas las TRR se establecieron por criterios relacionados con el FRA, en ningún caso se instauró en el contexto de otras indicaciones sin FRA como shock séptico, hipotermia, etc. Estos datos no coinciden con los expuestos en la encuesta realizada en UCIs españolas en el año 2013 sobre el manejo del FRA donde las TRR se realizaban en el contexto de FRA en un porcentaje muy elevado, pero, sin embargo, también el 70,6% de los participantes las realizaban en otros contextos ⁽²¹²⁾. Esto se puede deber a la utilización de otros medios alternativos a la TRR para el manejo de volemia sin FRA en nuestro centro o a la baja o casi nula utilización en el caso de sepsis sin FRA en nuestro centro debido a la escasa evidencia en esta situación.

8.1.1.8. MORTALIDAD

La mortalidad hospitalaria en nuestro estudio fue del 17,9%. Existe un amplio rango de mortalidad hospitalaria en estudios realizados en pacientes críticos (5,6% - 25,4%) ^(32, 193, 194, 209).

Respecto a la mortalidad en UCI fue de un 13,1% del total de ingresos. En el estudio FRAMI, de 15.714 ingresos en UCI fallecieron un 14,2%, cifra similar a la nuestra; sin embargo, en la literatura encontramos cifras muy dispares (8,3% - 24,6%) lo que

justificamos, una vez más, por los diferentes tipos de UCIs, características de los enfermos, etc. (25, 32, 60, 176, 193, 194).

Encontramos pocos estudios que reflejaran la mortalidad general a los 30 días en pacientes en una población general de pacientes críticos (12,9% en nuestra serie). En los 2 estudios encontrados los resultados fueron 13,1% y 6,8% (173, 213). Existen varios estudios sobre FRA que reflejan mortalidades a los 28-30 días, pero se realizaron sobre poblaciones específicas de pacientes críticos como pacientes con SDRA (214), o pacientes con FMO (215) lo que imposibilita su comparación.

8.1.2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS Y COMPARATIVOS DE LOS INGRESOS QUE PRESENTARON FRA FRENTE A LOS QUE NO

Como comentamos previamente, observamos una incidencia de FRA del 31% en la muestra analizada según criterios AKIN y/o KDIGO. El siguiente paso en nuestro estudio, fue comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes que desarrollaron FRA (130 ingresos) con las de aquellos que no lo desarrollaron (290 ingresos).

Encontramos varios estudios publicados sobre FRA en cuidados críticos, tanto a nivel general, como específicos para analizar la capacidad del NGAL o la IL-18. Hemos utilizado esta bibliografía como referencia para comparar sus resultados con los nuestros.

Desglosaremos esta parte de la discusión por apartados, como hemos hecho previamente, siguiendo la línea de los resultados para una mejor comprensión de estos.

8.1.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMORBILIDAD E ÍNDICES PRONÓSTICOS

En el análisis bivariado hemos observado que diversas variables: edad, motivo de ingreso, SAPS II, APACHE II, índice de comorbilidad de Charlson, insuficiencia renal crónica, TFGe por MDRD, creatinina sérica basal, NGAL e IL-18, se asocian de manera significativa con el desarrollo de FRA.

8.1.2.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En nuestra serie la edad fue mayor en los ingresos que presentaron FRA frente a los que no; el sexo no presentó diferencias. Las diferentes series realizadas a nivel mundial sobre FRA en UCI encuentran un espectro enorme de características epidemiológicas en lo que se refiere a la edad y sexo en función de la logística del centro, población atendida, patología atendida, etc.

Nuestros hallazgos comparativos se corroboran por diversos grupos que han estudiado el desarrollo de FRA en pacientes críticos ^(17, 32, 174, 180, 193, 199, 209).

En un estudio multicéntrico realizado en UCIs de Suecia para evaluar la mortalidad a largo plazo y el desarrollo de ERC tras un episodio de FRA “*de novo*” en pacientes críticos, en una muestra de 97.782 sujetos ⁽⁵¹⁾, observaron que los pacientes con FRA eran mayores y con más frecuencia de sexo masculino. Nosotros no encontramos diferencias por sexos, sin embargo, existen otros estudios que encuentran mayor presencia de varones en el grupo de pacientes que desarrolló FRA ⁽²¹⁶⁾.

El grupo belga de Geus et al, tiene publicados dos estudios diferentes realizados en la misma población ^(210, 216), en uno analiza NGAL en orina y plasma al ingreso en UCI de pacientes adultos para predecir FRA, y en otro la capacidad de NGAL y Cistatina C en plasma y orina al ingreso en UCI para diferenciar pacientes con FRA transitorio, FRA sostenido (definido como aquel que persiste pasadas las primeras 24 horas de ingreso) y pacientes sin FRA. Al comparar ambos grupos (con y sin FRA), no encuentran diferencias significativas respecto a la edad, al contrario que el estudio sueco y nosotros.

En el estudio del grupo de Liangos et al. ⁽²⁴⁾ donde se analizaron las características de 29.039.599 de hospitalizaciones en los Estados Unidos de Norteamérica, encontrando, en 558.032 casos de FRA definido según la clasificación internacional de enfermedades en su novena edición modificada (ICD-9-CM), que tanto la edad como el sexo masculino influían en el desarrollo de FRA. Los mismos datos arrojó el estudio de Xue et al. sobre FRA en asegurados por el sistema “Medicare” de similares características al anterior ⁽²¹⁾.

8.1.2.1.2. MOTIVO DE INGRESO

Nosotros encontramos una mayor frecuencia de FRA en los enfermos que ingresaron por sepsis grave/shock séptico y shock cardiogénico. Existen diversos estudios donde se confirman nuestros hallazgos, encontrando mayor frecuencia de FRA, con diferencias estadísticamente significativas, tanto en aquellos pacientes que ingresaron por shock cardiogénico ^(26, 32) como por sepsis ^(21, 32, 35, 60, 135, 214).

Sin embargo, de manera contraria a nuestro estudio, el de Liangos et al. ⁽²⁴⁾ no encontró asociación del FRA con la sepsis y sí con la presencia de cirugía cardiaca. Lo mismo ocurrió en el meta-análisis realizado por Susantitaphong et al. ⁽³³⁾ donde se encontró asociación entre el antecedente de cirugía cardiaca y el FRA. Debemos tener en cuenta para la interpretación de estos estudios que no reflejan el momento del desarrollo del FRA tras la cirugía cardiaca pudiendo ser esta en el postoperatorio inmediato o no.

Contrariamente también a nuestros hallazgos, existen otros estudios que encontraron una asociación entre el desarrollo de FRA y algunos tipos de cirugía cardiaca, no todos, lo cual podría explicar que nosotros al agrupar todos los tipos de cirugía cardiaca no encontráramos resultados similares ⁽¹⁹⁹⁾. De manera contraria a estos estudios que afirman que el ingreso por cirugía cardiaca se asoció al FRA existe el de Wagener et al. con 426 pacientes sometidos a cirugía cardiaca donde no encontraron diferencias respecto al tipo de cirugía cardiaca y el desarrollo de FRA ⁽²⁰⁹⁾.

Otros grupos no encontraron un factor de riesgo en el motivo de ingreso para la presencia de FRA en UCI ^(173, 174, 193) o lo encuentran entre grupos distribuidos de una manera diferente a nosotros ^(175, 184, 210, 216), este hecho, hace que la comparación con nuestra muestra sea imposible.

8.1.2.1.3. ÍNDICES DE COMORBILIDAD Y GRAVEDAD

La media del índice APACHE II fue mayor en los ingresos que desarrollaron FRA que en los ingresos que no lo desarrollaron. En la literatura son numerosos los estudios en los que se encontró el mismo resultado ^(17, 51, 135, 173, 175, 184, 210, 216, 217).

Encontramos una serie holandesa de Royakkers et al. ⁽¹⁷⁴⁾ en la literatura que no halló asociación, sin embargo, cuando analizamos en profundidad este estudio observamos que el tamaño muestral era pequeño y se rozó la significación ($p < 0,06$) encontrando que los enfermos que desarrollaron FRA presentaban una puntuación de APACHE II mayor que los que no lo desarrollaron.

En los dos trabajos realizados por Siew et al. ^(135, 173) sobre FRA y biomarcadores (NGAL, IL-18), también encontraron un índice APACHE II elevado (22 puntos) en el grupo sin FRA, pero fue significativamente mayor en el grupo con FRA (30 puntos).

De la misma manera que el APACHE II, en nuestra muestra el índice SAPS II fue significativamente mayor en los pacientes con FRA. Este hallazgo lo encontramos con frecuencia en la literatura médica sobre FRA en UCI ^(51, 135, 173-175, 184).

El índice de Charlson es un índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo en función de las patologías crónicas asociadas. Es un índice usado con frecuencia fuera del ámbito de los cuidados críticos ⁽¹⁵³⁾. En nuestro estudio observamos que era significativamente mayor en aquellos pacientes que desarrollaron FRA, pero al buscar estudios con los que comparar nuestro hallazgo, no encontramos una extensa bibliografía como al analizar el APACHE II y SAPS II. En una serie en UCI, al igual que nosotros, hallaron diferencias significativas entre pacientes que desarrollaron FRA y los que no lo hicieron ⁽⁵¹⁾. Sin embargo, este hallazgo no se evidenció en el estudio de Ortuño et al. ⁽⁶⁰⁾ donde el índice de Charlson modificado sí se relacionó con una mayor mortalidad, no así con el desarrollo de FRA. Hay que tener en cuenta que este trabajo se realizó únicamente en pacientes críticos con sepsis grave o shock séptico.

En un estudio de 504 pacientes ingresados en un único centro en Australia, que evaluó la asociación entre insuficiencia renal y la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria y la mortalidad después del alta ⁽²¹⁸⁾, encontraron que el índice de

comorbilidad de Charlson estaba aumentado de manera significativa en el grupo de pacientes que presentaron insuficiencia renal.

La misma asociación entre este índice y el FRA se observó en el estudio de Chao et al. realizado en población geriátrica ⁽²¹⁹⁾, que analizó la relación entre el desarrollo de FRA y la situación funcional de los pacientes geriátricos.

Es bien conocida la relación de la edad, gravedad y comorbilidades al ingreso en UCI con el posterior desarrollo de FRA. Varios estudios encuentran una relación entre el desarrollo de FRA, la edad, comorbilidades y gravedad al ingreso ^(25, 32, 60, 173, 193, 216). Si tenemos en cuenta que estos parámetros son valorados en las escalas APACHE II y SAPS II fácilmente encontramos la explicación por la que en diversas fuentes se corrobora la mayor puntuación de los índices de isogravedad en los ingresos que desarrollan FRA frente a los que no. Lo mismo ocurre con el IC, ya que, en diversos estudios se puede observar como los enfermos que desarrollaban FRA presentaban un mayor porcentaje de afectaciones orgánicas previas como antecedentes ^(32, 184, 218, 219).

8.1.2.1.4. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, TASA DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADA POR MDRD, CREATININA SÉRICA BASAL, CREATININA AL INGRESO Y CREATININA AL ALTA

En nuestro estudio encontramos que la enfermedad renal crónica previa, fue un factor de riesgo para desarrollar FRA durante el ingreso. Esta misma asociación se encuentra en diversos estudios sobre el FRA en el paciente crítico, que consideraban la existencia de ERC como una TFGe <60 ml/min/1,73m² o bien aquella que estaba documentada en la historia del paciente ^(32, 135, 173, 213, 217).

Especial mención merecen los estudios de Liangos et al. ⁽²⁴⁾ por su gran tamaño muestral aunque con la dificultad de ser un estudio realizado sobre una base de diagnósticos al alta y el de Collins ⁽²²⁰⁾ que confirma los hallazgos del análisis bivariado en el multivariado.

En el estudio del grupo de Liangos et al. ⁽²⁴⁾, mencionado anteriormente, observaron al igual que nosotros que, el desarrollo de FRA durante el ingreso hospitalario, era más común en aquellos pacientes con ERC.

En el estudio de Collins et al. ⁽²²⁰⁾ se investigó la utilidad de los niveles de NGAL y sus cambios para detectar el empeoramiento de la función renal durante el ingreso hospitalario en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda, definiendo este empeoramiento como un aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl o bien con los criterios de la escala RIFLE. Encontraron que aquellos pacientes que desarrollaban un empeoramiento de la función renal durante el ingreso, tenían de manera más frecuente historia de ERC.

A diferencia de nosotros, vemos que los estudios de Cruz et al. ⁽¹⁷⁵⁾ y Royackers et al. ⁽¹⁷⁴⁾, ambos sobre NGAL como marcador de FRA en paciente crítico, no encontraron diferencias significativas entre el grupo que desarrolló FRA y el que no lo hizo en cuanto a la ERC. Ambos estudios, de tamaño muestral pequeño, sin una clara definición de la enfermedad renal crónica se ven limitados en este sentido para su interpretación.

Al calcular la tasa de filtrado glomerular basal, estimada por la ecuación MDRD, observamos que ésta era inferior de manera significativa en aquellos pacientes que desarrollaron FRA durante los 7 primeros días del ingreso. Estas diferencias fueron halladas de la misma manera por De Geus et al. en sus estudios ^(210, 216), y un estudio multinacional sobre epidemiología del FRA en pacientes críticos (estudio AKI-EPI) ⁽³²⁾.

En nuestro estudio también observamos que la creatinina basal fue mayor de manera significativa en el grupo que presentó FRA. Encontramos en la literatura científica que la gran mayoría de series corroboran nuestros hallazgos ^(32, 175, 199, 209, 216).

La definición de creatinina basal varía de un estudio a otro. En el estudio de Wagener et al. ⁽²⁰⁹⁾, donde se estudió el FRA en el postoperatorio de cirugía cardiaca, tomaron como creatinina basal la de la analítica del preoperatorio, similar a García-Alvarez et al. ⁽¹⁹⁹⁾ que tomaron la del ingreso en el hospital el día antes de la cirugía. En los otros tres estudios ^(32, 175, 216), en caso de no contar con una creatinina de los últimos tres meses,

o un mes en el caso de de Geus et al., se adoptó como creatinina basal la del ingreso o bien se calculó mediante la ecuación MDRD. Como comentamos previamente la utilización de uno u otro sistema para estimar la creatinina lleva a sobrestimar o infraestimar el diagnóstico de FRA, sin embargo al encontrar diversos estudios, con diversas formas de estimarla con un resultado congruente parece razonable reafirmar este hallazgo.

De manera contraria, en el trabajo de Doi et al. ⁽²¹⁷⁾ sobre biomarcadores y FRA en la UCI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la creatinina basal entre ambos grupos, aunque si observaron que la creatinina basal fue mayor en el grupo con FRA con una tendencia a la significación ($p < 0,10$). Su definición de creatinina basal (última creatinina ambulatoria de los 3 meses anteriores, y en caso de no disponer de ella, calculada por MDRD) coincidía con algunos de los estudios anteriores.

La diferencia que encontramos entre los pacientes que desarrollaron FRA y los que no, es más marcada para la creatinina al ingreso, hecho que puede deberse a que algunos pacientes estaban ya iniciando el desarrollo de FRA reuniendo criterios para su diagnóstico en las primeras 48 hs. Otra explicación, es que en nuestra muestra no se excluyen los enfermos con ERC y en el grupo de ingresos que desarrolló FRA estos predominan como hemos comentado previamente.

De la misma manera que con la creatinina basal, encontramos diversos estudios que encontraron también una diferencia significativa en los niveles de creatinina al ingreso en la UCI ^(32, 175, 199, 216, 217).

En nuestra muestra también observamos que la creatinina al alta fue significativamente mayor en el grupo que presentó FRA. Esto coincide con el estudio AKI-EPI ⁽³²⁾ donde los pacientes que desarrollaron FRA presentaron cifras superiores de creatinina al alta hospitalaria. Probablemente, dado los últimos estudios, este hecho sea relevante ya que se ha encontrado una asociación entre el FRA y la progresión a ERC ^(15, 58).

En España se estimó que el 9,24 % de la población adulta padece algún grado de ERC. La prevalencia de la ERC aumenta por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad ⁽¹⁷⁰⁾. Este hecho también se refleja en los pacientes críticos donde la edad media y la comorbilidad se han elevado en los últimos años ⁽²²¹⁾.

La ERC, la creatinina basal o el filtrado glomerular inferior como expresión de una función renal disminuida se han demostrado como factores de riesgo para el desarrollo de FRA tanto en enfermos críticos ^(173, 213, 217) como en hospitalizados ^(58, 222, 223). La susceptibilidad de enfermos con una función renal anormal en el contexto de un ingreso en UCI, donde se ven sometidos frecuentemente a situaciones de alteración de la perfusión renal, fármacos nefrotóxicos, contrastes yodados, etc. hace que la aparición del FRA en mayor proporción en estos enfermos sea entendible.

8.1.2.1.5. NGAL E IL-18

Al comparar los niveles de NGAL e IL-18 en orina, entre los ingresos con FRA y sin FRA encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Observamos que el riesgo de FRA aumentaba a medida que lo hacían los niveles de los dos marcadores en orina. Otros estudios con los que vemos semejanzas al comparar estos dos grupos, son los realizados por Siew *et al.* ^(135, 173), que evaluaron la capacidad de la IL-18 y NGAL medidos en orina en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI respectivamente, para predecir FRA, mortalidad y necesidad de TRR. En ambos estudios, igual que en el de De Geus ⁽²¹⁰⁾ y en el nuestro, los niveles de NGAL e IL-18 en orina fueron significativamente más altos en el grupo con FRA.

Hay otros muchos estudios que corroboran esta asociación, tanto para NGAL en orina ^(174, 199, 209, 213, 216, 217, 220) como para IL-18 ^(214, 217).

8.1.2.1.6. ESTANCIA MEDIA EN UCI Y HOSPITALARIA

Los casos que desarrollaron FRA tuvieron una estancia significativamente más larga en la UCI, aumentando el riesgo de desarrollar FRA con cada día más de ingreso.

Encontramos diversos estudios que describen estancias en UCI significativamente más prolongadas en los pacientes que desarrollaron FRA, con ingresos en UCI de duración variable (32, 51, 175, 193, 199, 216, 217, 224). En la población que hemos estudiado, los ingresos que desarrollaron FRA tuvieron una estancia media en la UCI de 10,3 días \pm 13,2.

A diferencia de todos estos trabajos y del nuestro, el grupo de Siew et al. (173) en su trabajo sobre NGAL y FRA en el paciente crítico, no encontró diferencias en los días de ingreso en la UCI entre el grupo con FRA y el grupo que no lo presentó.

Otro estudio en el que no se encontraron estas diferencias en la estancia en la unidad de críticos, fue el del grupo argentino de Salgado G. et al. (17).

Al contrario de lo que hallamos para la estancia en la UCI, en nuestro estudio la duración del ingreso hospitalario no difirió significativamente entre los dos grupos. Esto mismo ocurrió en la muestra analizada por Siew et al. (173). En cambio, hay otros estudios en los que sí hubo diferencias significativas, siendo más largo el ingreso hospitalario para los pacientes que presentaron FRA a lo largo de su ingreso (24, 32, 184, 199, 209).

8.1.2.1.7. TRR

En nuestro estudio 24 ingresos precisaron el inicio de TRR continuas, todos ellos en el grupo que desarrolló FRA, lo que suponía un 18,5% de este grupo. Los criterios de inicio de la TRR siguieron las recomendaciones de las normas KDIGO para el tratamiento del FRA (63). Las dosis utilizadas fueron de 25-35 ml/kg/hs que está dentro del rango recomendado por los miembros del grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC (225) y las normas KDIGO para el tratamiento del FRA (63). Como explicamos anteriormente en esta discusión, no se dio ningún caso que precisara TRR por otro motivo que no fuera el fracaso renal y en caso de que hubiera sido necesario se habría retirado al paciente como se explica en los criterios de exclusión.

En todos los trabajos que hemos revisado a este respecto, las TRR se instauraron con más frecuencia en el grupo de pacientes que presentaron FRA. En algunos de estos trabajos, ocurre como en el nuestro, y es que todos los pacientes en los que se

iniciaron TRR tenían FRA ^(135, 199, 210, 216), con porcentajes que variaron entre el 15% y el 22%.

En otros de los trabajos revisados, existía un pequeño porcentaje de pacientes sin FRA que precisaron TRR, pero en todos ellos, el porcentaje de pacientes que necesitaron las TRR por FRA frente a otras indicaciones fue mayor ^(173-175, 209).

8.1.2.1.8. MORTALIDAD

El desarrollo de FRA en los pacientes críticos se asocia de manera independiente con un aumento en la morbilidad y mortalidad ^(10, 51, 210, 226). Esto concuerda con lo que observamos en nuestra muestra, donde encontramos una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad en la UCI entre ambos grupos, siendo mayor en los pacientes con FRA. Encontramos una mortalidad en la UCI del 24,6% dentro del grupo que desarrolló FRA. Se describen en la literatura numerosos estudios donde se haya una asociación entre el FRA y el aumento de la mortalidad en la UCI ^(25, 32, 174, 194, 199, 210, 216). Estos estudios arrojan cifras diversas de mortalidad en UCI para los pacientes con FRA, entre un 8% y casi un 50%. Estos valores extremos se podrían explicar porque hay grupos que solo analizan pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca ⁽¹⁹⁹⁾ y reflejan una mortalidad menor, y en cambio hay otros estudios como el FRAMI ⁽²⁵⁾ con una mortalidad muy alta dentro del grupo con FRA que se podría explicar por la definición tan estricta que hicieron del FRA (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl o diuresis < 400 ml en 24 horas).

Lo mismo ocurrió con la mortalidad hospitalaria, que fue mayor en el grupo que desarrolló FRA, siendo del 32,3%. Resultados similares al nuestro se describieron en varios estudios en el paciente crítico ^(32, 135, 174, 184, 194, 210, 216); también, dichas series encontraron el FRA como un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria. Los estudios de García-Alvarez et al. ⁽¹⁹⁹⁾ y de Wagener et al. ⁽²⁰⁹⁾ en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, encuentran diferencias significativas entre pacientes con FRA y sin FRA, pero el porcentaje de fallecidos dentro del grupo de FRA fue menor, en torno al 9%.

Respecto a la mortalidad a 30 días, que en nuestro estudio fue del 23,8% en el grupo con FRA (significativamente mayor que en el grupo sin FRA), encontramos pocos estudios que hagan referencia a ella. Salvo en el estudio de Cho et al. ⁽²¹³⁾ que encuentra cifras similares a las nuestras (22,2%), los otros dos estudios que encontramos en la literatura arrojan cifras muy elevadas. En el trabajo de Parikh et al. ⁽²¹⁴⁾, la mortalidad a los 28 días del grupo con FRA fue del 57,7%. Si analizamos con detenimiento este trabajo, vemos que todos los pacientes presentaban un SDRA, patología que en si misma presenta una elevada mortalidad. En el trabajo del grupo de Sirvent et al. ⁽²¹⁵⁾, la mortalidad a los 30 días fue del 61%, pero debemos tener en cuenta que se trataba de una muestra de pacientes críticos con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica por lo que esta cifra de mortalidad está sesgada.

Las diferentes series tanto en pacientes hospitalizados en UCI ^(25, 26) como en planta ⁽²⁴⁾ encuentran un aumento de mortalidad en los enfermos que presentan un episodio de FRA, e incluso, se ha descrito que los sutiles ascensos de creatinina se relacionan con un aumento de la mortalidad ^(10, 50, 195). Sin embargo, hay que ser prudentes a la hora de comparar series dadas las diferentes características, los diferentes criterios diagnósticos aplicados en los estudios, los diferentes tipos de UCIs, etc., y, sobre todo, porque la mortalidad en el seno del FRA en UCI se debe considerar en el contexto de un paciente más grave, con fracaso de más de un órgano en ocasiones, y con necesidad de un soporte multiorgánico ⁽²⁵⁾. Si tomamos en cuenta el estudio de Uchino et al. la tasa de mortalidad hospitalaria fue globalmente de un 60% falleciendo un 52% de los enfermos con FRA en la UCI y el otro 8% en el hospital tras el alta de la misma. Mediante un análisis multivariado se detectaron como factores de riesgo para la evolución los vasopresores, la ventilación mecánica, la sepsis/shock séptico, el shock cardiogénico, el síndrome hepatorenal y tipo de UCI y número de camas de la Unidad. Otro ejemplo es el estudio FRAMI donde a pesar de presentar una incidencia baja de FRA su mortalidad fue elevada (46,8%).

8.2. NGAL EN ORINA E IL-18 EN ORINA COMO MARCADORES PRECOCES DE FRA, TRR Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

Actualmente la creatinina sérica es el parámetro más utilizado para el diagnóstico de FRA. Sin embargo, su concentración no aumenta hasta que se ha perdido aproximadamente la mitad de la función renal, es decir, su elevación es tardía, y además puede estar influida por el sexo, la masa muscular o el estado de hidratación del paciente. Estudios experimentales han demostrado que para poder prevenir o tratar correctamente el FRA, hay que hacerlo lo más pronto posible ⁽²²⁷⁾, por lo que, en los últimos años, se han intentado identificar diferentes marcadores para el diagnóstico precoz del FRA. Esta actitud, va dirigida a intentar disminuir la incidencia de FRA por las diversas implicaciones en mortalidad, estancia media, etc. que hemos comentado previamente.

A continuación expondremos la discusión sobre los dos marcadores estudiados en nuestro estudio (NGAL e IL-18). Hemos basado la discusión de su asociación con el FRA en los dos estudios con más potencia estadística que existen en la literatura científica actualmente. El primero, un meta-análisis realizado por Haase A. et al. en 2014 ⁽²²⁸⁾ que realiza una revisión sistemática sobre la utilidad de NGAL para predecir FRA y el segundo, un meta-análisis realizado por Liu Y. et al. en 2013 ⁽²⁰⁷⁾, que realiza una revisión sistemática para determinar el valor clínico de la IL-18 en el diagnóstico precoz y el pronóstico del FRA. Analizamos un tercer meta-análisis para valorar el NGAL como predictor de mortalidad y de necesidad de TRR ⁽²⁰⁶⁾.

8.2.1. NGAL E IL-18 COMO MARCADORES PRECOCES DE FRA

8.2.1.1. NGAL COMO MARCADOR PRECOZ DE FRA

En nuestro estudio encontramos un AUC para predecir FRA de 0,807 (IC95%: 0,761-0,854). En el meta-análisis realizado por el grupo de Haase et al. ⁽²²⁸⁾ donde se incluyeron un total de 58 estudios, analizando más de 16.500 pacientes desde enero de 2005 hasta octubre de 2013, se investigó la utilidad del NGAL en orina o plasma

para predecir FRA. Los autores, separaron los estudios y los analizaron en tres situaciones clínicas: cirugía cardíaca, paciente crítico y trasplante renal, y a su vez dentro de cada grupo fueron divididos basándose en si medían NGAL en orina o plasma.

De los tres grupos que estudiamos presentamos los resultados de los dos primeros, “cirugía cardíaca” y “paciente crítico”, ya que son los que se acercan más a la población que nosotros hemos estudiado (tablas 58 y 59). El grupo que se definió como del “paciente crítico” incluye muestras de características diversas, aunque un número importante de los estudios que analiza incluye poblaciones similares a la nuestra, incluyendo también cirugía cardíaca. Una limitación de éste meta-análisis es que incluye estudios en el paciente pediátrico. Sin embargo, a pesar de esta limitación, el meta-análisis realizado por Haase et al. es el estudio más grande que se encuentra en la literatura actual para validar la utilidad del NGAL como predictor de FRA. En nuestra muestra, un criterio de exclusión fue ser receptor de un trasplante renal por lo que los datos de este grupo no los hemos reflejado en la discusión.

Los autores de este meta-análisis llegaron a la conclusión de que el NGAL en orina es un buen predictor de FRA cuando analizamos pacientes sometidos a una cirugía cardíaca, con un AUC global de 0,82. También llegaron, a la misma conclusión, en el grupo denominado “pacientes críticos” con AUC de 0,80. Estos resultados son similares a los hallados en nuestra muestra.

Tabla 58: Estudios de NGAL en orina para detección precoz de FRA tras cirugía cardiaca

Referencia	Pacientes	Incidencia FRA	Definición FRA	AUC	S	E	Punto corte NGAL (ng/ml)	VPP	VPN
Mishra et al. (229)	71 niños	28,1%	RIFLE	0,99	100	98	>50	95	100
Wagener et al. (230)	81 adultos	19,7%	RIFLE	0,80	73	78	>210	46	93
Bennett et al. (231)	196 niños	50,5%	RIFLE	0,95	82	90	>100	89	83
Koyner et al. (211)	72 adultos	47,2%	≥25% Cr o TRR en 3 primeros días	0,71	67	62	>300 ng/mg Cr _u	62	69
Wagener et al. (209)	426 adultos	20%	≥50% Cr o >0,3 mg/dl en 48 hs	0,61	39	78	>65	31	84
Tuladhar et al. (232)	50 adultos	18%	>0,5 mg/dl en 48 hs	0,96	90	78	>390 ng/mmol	47	97
Han et al. (233)	90 adultos	40%	>0,3 m/dl o Cr x2-3 en 3 días	0,65	71	39	>460 ng/mg Cr _u	45	69
Liangos et al. (234)	103 adultos	13%	≥50% Cr en 3 días	0,50	67	11	>170 ng/mg Cr _u	10	74
Che et al. (235)	30 adultos	50%	RIFLE	0,85	84	80	>50 ng/mg Cr _u	81	86
Heise et al. (197)	50 adultos	76%	AKIN	0,77	82	78	>20	91	56
Koyner et al. (236)	123 adultos	37,4%	AKIN (est.3)	0,88	-	-	-	-	-
Krawczeski et al. (237)	374 niños	30%	AKIN o ≥50% Cr en 48h	0,92	85	86	>50	73	93
Krawczeski et al. (105)	220 niños	27%	≥50% Cr en 48h	0,90	88	83	-	66	95
Xin et al. (238)	33 adultos	27,3%	>50% Cr en 48 h o diuresis <0,5 ml/Kg/h >6 hs	0,88	81	78	>250	59	90
Parikh et al. (239)	311 niños	17%	TRR o doblar Cr	0,71	42	85	>70	36	88
Parikh et al. (103)	1219 adultos	5%	TRR o doblar Cr	0,67	46	81	>100	11	97
Peco-Antic et al. (240)	112 niños	16%	Descenso >25% CICr	0,93	-	-	-	-	-
Liebetrau et al. (241)	141 adultos	33,3%	KDIGO	0,90	-	-	-	-	-
Zheng et al. (242)	58 niños	50%	AKIN	0,86	79	90	54	88	81
Liu et al. (198)	109 adultos	23,9%	RIFLE	0,87	81	83	34	60	93

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. Cr: Creatinina. TRR: Terapia reemplazo renal. CICr: Aclaramiento de creatinina. Cr_u: Creatinina urinaria.

Tabla 59: Estudios de NGAL en orina para detección precoz de FRA en UCI y urgencias

Referencia	Pacientes	Incidencia FRA	Definición FRA	AUC	S	E	Punto corte NGAL /ng/ml)	VPP	VPN
Zappitelli et al. (243)	140 niños	75,7%	p RIFLE	0,78	54	97	1,5 ng/mg Cr _u	98	40
Nickolas et al. (244)	635 adultos	4,7%	RIFLE	0,95	90	100	>130	90	99
Siew et al. (173)	451 adultos	33,3%	AKIN	0,71	78	70	-	56	86
Martensson et al. (245)	45 adultos	40%	RIFLE y AKIN	0,86	71	100	>70 ng/mg Cr _u	100	84
De Geus et al. (210)	632 adultos	27%	RIFLE	0,88	89	70	>250	22	98
Makris et al. (246)	31 adultos	35,5%	RIFLE	0,98	91	95	>25	90	95
Endre et al. (172)	529 adultos	27,8%	RIFLE	0,66	40	80	>40 ng/mg Cr _u	43	78
Singer et al. (203)	145 adultos	51,7%	RIFLE	0,87	75	88	>105	93	6
Du et al. (247)	252 niños	7,1%	p RIFLE	0,80	-	-	-	-	-
Vaidya et al. (248)	204 adultos	50%	RIFLE	0,89	80	96	>80	95	83
Nickolas et al. (106)	1635 adultos	5,9%	RIFLE	0,81	68	81	>100	23	97
Royakkers et al. (174)	140 adultos	22,1%	RIFLE	0,48	-	-	-	-	-
Cho et al. (213)	145 adultos	37,2%	AKIN	0,77	74	70	25	60	82
Schinstock et al. (192)	363 adultos	21%	AKIN	0,7	65	65	43	32	87

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. Cr_u: Creatinina urinaria.

Esta mínima diferencia a favor del grupo de cirugía cardíaca podría deberse a que en este caso las muestras son más homogéneas, ya que se conoce el mecanismo exacto del FRA por isquemia con necrosis tubular debido al clampaje aórtico. Esto, nos permite tener muestras más homogéneas y con momentos evolutivos similares en el desarrollo del FRA a diferencia del resto de pacientes críticos ⁽²⁴⁹⁾.

Otro factor a tener en cuenta, es que, en el caso de la cirugía cardíaca, varios estudios se han realizado en población pediátrica (tabla 58) siendo esta, una población por lo general sin comorbilidades, y con un único factor de riesgo para el desarrollo de FRA que es la isquemia.

En los adultos sometidos a cirugía cardíaca (tabla 58), que con frecuencia presentan múltiples comorbilidades (diabetes, hipertensión, aterosclerosis, etc) la capacidad de discriminación para FRA es en general peor que en la población infantil.

Si analizamos los estudios incluidos en el meta-análisis de Haase et al. ⁽²²⁸⁾ para el grupo de “cirugía cardíaca” de manera individual encontramos diferencias entre ellos:

El estudio multicéntrico TRIBE (Translational Research Involving Biomarkers and Endpoints), analizó el valor predictivo de NGAL en 1.219 adultos ⁽¹⁰³⁾ y en 311 niños ⁽²³⁹⁾ sometidos a cirugía cardíaca. En ambos grupos, las concentraciones de NGAL medidas en orina y plasma presentaron un pico seis horas después de la cirugía, lo que mejoró de manera significativa la predicción de riesgo de FRA sobre el modelo clínico basado en variables pre e intraoperatorias (edad, género, raza, tiempo de clampaje >120 minutos, cirugía urgente, TFGe preoperatoria, diabetes e hipertensión). Comparados con otros estudios previos con resultados excelentes, Parikh et al. demostraron en el estudio TRIBE, valores más bajos para la predicción de FRA en niños (AUC 0,7), definiendo el FRA como doblar la cifra de creatinina o la necesidad de TRR, lo que correspondía a un FRA severo. Cuando utilizaron una definición de FRA moderado (>50% de creatinina), obtuvieron peores resultados con un AUC menor (AUC 0,67). Estas diferencias con los estudios previos, se pudieron deber a que estudiaron una población diferente (excluyeron neonatos, y tuvieron menos pacientes de bajo riesgo quirúrgico según la puntuación RACHS-1, que estratificó el riesgo en la cirugía cardíaca de enfermedades congénitas), utilizaron diferentes métodos para cuantificar los biomarcadores y fue un estudio multicéntrico, lo cual hace que la recogida y almacenaje de las muestras sea menos homogénea.

De manera contraria, encontramos estudios en adultos tras cirugía cardíaca, como el de Tuladhar et al. ⁽²³²⁾ que comentan valores predictivos para FRA muy buenos (AUC 0,96), midiendo NGAL en orina a las 2 horas de la intervención. Como inconvenientes para comparar nuestros resultados, vemos que analizó una muestra pequeña (50 pacientes) y que en todos se obtuvo la muestra de orina en el mismo momento (a las 2 horas del daño renal). Nuestra muestra es más heterogénea, por lo que, aunque no hemos indagado en las causas de FRA de nuestros pacientes, asumimos que fueron

diversas (fármacos nefrotóxicos, hipotensión, ventilación mecánica, clampaje aórtico), y en todos hemos sacado la muestra de orina al ingreso en UCI, independientemente de cuando haya comenzado el proceso fisiopatológico del daño renal, que en muchos casos es desconocido.

El estudio de Krawczeski et al. ⁽¹⁰⁵⁾, nos enseña otra de las dificultades a la hora de comparar las diferentes series de enfermos en los que se estudia el NGAL urinario que es el momento en el que se recoge la muestra de orina para medir NGAL. Este grupo analizó la importancia del momento en el que se analiza el marcador después de una cirugía cardíaca. Estudiando cuatro marcadores de FRA en orina (NGAL, IL18, L-FABP, KIM-1), encontraron una relación temporal de la capacidad predictiva de estos y sus combinaciones, realizando mediciones antes y en diferentes momentos después de la cirugía. NGAL en orina fue el único marcador con valor predictivo a las 2 horas de la intervención, mientras que los otros marcadores no tuvieron este valor tan temprano. Nosotros solamente tomamos una muestra de orina para cuantificar NGAL e IL-18, siempre al ingreso en la UCI, independientemente del lugar del que proceda el paciente (quirófano, servicio de urgencias, planta de hospitalización), por lo que no podemos comparar la capacidad predictiva de ambos marcadores en diferentes momentos. Según este estudio, la capacidad predictiva del NGAL mejoró pasadas al menos 6 horas de la cirugía cardíaca, cuando se compararon el AUC en este periodo (0,91) frente al AUC a las 2 hs. (0,85). Si extrapolamos este resultado es posible que en nuestro caso, a lo mejor, hubiéramos obtenido mejores resultados si las muestras se hubieran recogido con otra ventana temporal en los pacientes de cirugía cardíaca, sin embargo, en el resto de los pacientes críticos esto sería imposible de realizar debido a la diversidad de la población atendida. Este efecto temporal se debería estudiar en estudios posteriores.

A continuación, analizaremos los estudios más relevantes incluidos en el meta-análisis de Haase et al. ⁽²²⁸⁾ para el grupo de “paciente crítico” de manera individual:

En el estudio de De Geus et al. ⁽²¹⁰⁾, que analizó una población de 632 pacientes críticos, el NGAL urinario medido al ingreso en UCI era capaz de predecir el desarrollo de FRA de manera similar a la TFGe basada en la creatinina, con un AUC de 0,88 y 0,92

respectivamente. En nuestro estudio obtuvimos datos similares al comparar la capacidad para predecir FRA del NGAL urinario con la creatinina al ingreso; siendo consideradas las AUC de ambos marcadores como buenas al estar entre 0,8 y 0,9.

El grupo de Nickolas et al. ^(103, 244) ha realizado varios estudios en los servicios de urgencias; en uno de ellos, de carácter multicéntrico, que analizó cinco marcadores urinarios en 1635 pacientes que ingresaron en el departamento de urgencias, con una incidencia de FRA baja encontró que el NGAL resultó ser el marcador más útil, con una sensibilidad de 68% y una especificidad del 81%. Siendo similares nuestros datos, este trabajo no es comparable ni por ámbito, ni incidencia de FRA ni por gravedad, ya que solo el 31% de los enfermos que presentaron FRA ingresaron en UCI. El segundo, de carácter unicéntrico, encontró que NGAL es un excelente predictor de FRA (AUC 0,95) en una cohorte de pacientes ingresados en un servicio de urgencias, y su capacidad predictiva es similar a la de la creatinina sérica (AUC 0,92). Al analizar este estudio, vemos que la creatinina sérica media del grupo de pacientes con FRA en urgencias era de 5,6 mg/dl (DT 5,5), lo cual nos indica que ya se había producido un importante deterioro de la función renal en el momento de incluirlos en el estudio. En nuestro caso, la media de creatinina sérica al ingreso en los pacientes con FRA fue de 1,77 mg/dl (DT 1,04) habiendo incluido pacientes con ERC en nuestra muestra. En consecuencia, los resultados obtenidos en pacientes con un FRA establecido, no se podrían comparar con aquellos pacientes con un FRA en desarrollo.

Una de las muestras que arrojó mejores resultados para NGAL, es el realizado por Makris et al. ⁽²⁴⁶⁾, con un AUC de 0,98, una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95%, para un punto de corte de 25 ng/ml de NGAL. Ellos observaron una superioridad del NGAL sobre la creatinina al ingreso en UCI (AUC 0,78). Aunque nuestros resultados son buenos, no llegan a los niveles del grupo de Makris et al., sin embargo difícilmente podamos compararnos con este estudio debido a que ellos estudiaron una muestra muy pequeña (31 pacientes), homogénea (pacientes politraumatizados con valoración en las primeras 24 hs) y excluyeron a aquellos pacientes con comorbilidad previa (enfermedad renal o cardíaca) que podría influir en los valores de NGAL y modificar los resultados. Otra importante diferencia fue que el NGAL se determinó a las 24 hs., y

como comentamos previamente, existen datos en otros estudios que hacen pensar que la determinación pasadas unas horas de la injuria mejoran su capacidad predictiva al aumentar la concentración urinaria tras la necrosis tubular.

Lo mismo nos ocurre con el de Martensson et al. ⁽²⁴⁵⁾ cuyo grupo de estudio fueron pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis grave o shock séptico. Además de obtener unos resultados muy buenos para NGAL como predictor, observaron que en los pacientes sépticos sin FRA el NGAL en orina no estaba elevado, resultados contrarios a los encontrados en otros trabajos ^(210, 250). Nuestra muestra, la hemos dividido en seis grupos, según el motivo de ingreso, siendo uno de los grupos de estudio pacientes con diagnóstico de sepsis grave o shock séptico. De los 64 pacientes que ingresaron por sepsis grave o shock séptico, 22 no presentaron FRA y de estos, el 59% tenían niveles de NGAL superiores a 51,5 ng/ml, aunque no hemos realizado un subanálisis detallado.

Otra diferencia que observamos entre nuestro estudio y algunos de este meta-análisis, es que hay estudios que no incluyen a los pacientes con ERC ^(210, 235, 238, 242), y esto supone un problema a la hora de poder comparar resultados. Nosotros, al igual que otros grupos de trabajo que hemos comentado previamente, decidimos no excluir estos pacientes ya que buscábamos un marcador más precoz que la creatinina y universal, es decir, que sirviera en condiciones reales y para la totalidad de los enfermos que ingresan en una UCI. El grupo con ERC previa aumenta con la edad y es de alto riesgo para desarrollar FRA por lo que, si se excluye se pierde una información importante. Aunque algunos autores han sugerido que la ERC puede ser un factor de confusión ^(81, 251), hay datos que demuestran que, en la ERC estable, la concentración de NGAL en orina es baja, similar a la del sujeto sano. Las personas con ERC presentan con frecuencia empeoramientos agudos, y es en estas situaciones donde se objetivan elevaciones de marcadores ⁽²⁵²⁾.

Otros estudios que nos parece se deben mencionar en esta discusión son el meta-análisis realizado con enfermos de cirugía cardíaca realizado por el grupo de Ho et al. ⁽²⁵³⁾ con 28 estudios, en el que se definió el FRA por criterios RIFLE, AKIN y/o KDIGO, encontró una modesta capacidad predictiva para el NGAL urinario respecto al FRA con un AUC de 0,72. Los propios autores dan como explicación a sus hallazgos que el meta-análisis se realizó en población adulta y se excluyó la población infantil. Y un meta-

análisis previo que realizó cinco años antes el grupo de Haase et al. ⁽²⁰⁶⁾, que incluyó datos de 19 publicaciones sobre la utilidad diagnóstica y pronóstica del NGAL en el FRA. Utilizando una definición de FRA basada en la creatinina (clasificación RIFLE), y teniendo en cuenta el momento en el que se medía el NGAL en relación al desarrollo del FRA, obtuvieron un AUC-ROC de 0,80 para predecir FRA.

Como hemos comentado, según diversos autores, varios estudios han demostrado que NGAL en orina y plasma es un marcador precoz útil de FRA, particularmente cuando se conoce el momento del insulto renal, como son el postoperatorio de cirugía cardíaca y la exposición a radiocontrastes ^(175, 210, 243).

Al analizar los distintos puntos de corte utilizados en los estudios, observamos que no existe consenso en el punto de corte de NGAL óptimo para el diagnóstico de FRA, variando desde 25 hasta casi 500 ng/ml. Esto puede deberse en parte al método utilizado para la medición de NGAL en orina. Existen estudios que han comparado los niveles de NGAL en orina usando 3 test comercializados ⁽²⁵⁴⁾, y observan diferentes puntos de corte de NGAL para el diagnóstico de FRA según el método utilizado, sobretodo, para valores altos. Pensamos que este es uno de los impedimentos para poder hacer comparaciones entre estudios.

También encontramos gran disparidad en cuanto a la sensibilidad y especificidad, encontrando estudios con una sensibilidad del 39% y otros del 100%, y una especificidad que varía desde el 11% hasta el 100%. Vemos trabajos a lo largo de esta revisión con una sensibilidad similar a la nuestra ^(203, 213, 230, 233, 245), entre 70 y 75%, y otros con una especificidad parecida del 78% ^(197, 209, 230, 232, 238). El VPP también varía mucho, observamos valores entre 10 y 60%, intervalo en el que nos encontramos nosotros con un VPP del 59%. En el caso del VPN en general se encuentra entre 80-100%. En nuestro caso también se encuentra en este rango, con un valor del 86%. En general observamos en las tablas que las series de pacientes adultos tienen peor curva y valor predictivo que las infantiles, y que las series más numerosas tienen peores valores que las pequeñas.

Encontramos varios motivos que explican las diferencias que se observan de unos estudios a otros, como son, la definición de FRA utilizada, la población estudiada, que cada estudio recogió la muestra de orina en un momento distinto, incluso unos analizaron una sola muestra y otros hicieron muestras seriadas, o que no hay consenso en el punto de corte de NGAL para diagnosticar FRA.

Consideramos, que a pesar de obtener un AUC de 0,80, un VPP como el obtenido del 59%, no es un valor óptimo para considerarlo un buen biomarcador de manera aislada. Por otro lado, sí sería una buena prueba para descartar enfermedad (FRA), con un buen VPN, ya que de aquellos pacientes en los que no se eleva el NGAL, el 86% no presentarán FRA.

Hay múltiples trabajos que han planteado el beneficio adicional del uso de paneles que combinen más de un biomarcador ^(10, 233, 235, 255, 256), pero esto está todavía en estudio.

8.2.1.2. IL-18 COMO MARCADOR PRECOZ DE FRA

En el meta-análisis de Liu et al. ⁽²⁰⁷⁾, inicialmente se identificaron 311 artículos publicados sobre IL-18 urinaria. Después de evaluar cada uno de ellos, incluyeron en el meta-análisis 23 estudios. Aunque todos los estudios fueron publicados en inglés, se llevaron a cabo en 7 países, por lo que son representativos de la experiencia internacional. En total se estudiaron 4512 pacientes. 15 estudios se realizaron con población adulta y tan solo 8 en niños y adolescentes. Los estudios fueron realizados en diferentes ámbitos: 9 estudios se hicieron en el postoperatorio de cirugía cardíaca, 9 estudios en UCI o unidades coronarias, 3 estudios fueron sobre la nefropatía por contraste y 2 se hicieron en el servicio de urgencias. Todos los estudios excluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en el momento de inclusión al igual que nosotros. En la tabla 60 podemos ver las características de los estudios incluidos en el meta-análisis con determinación de IL-18 urinaria, donde el estudio de Torregrosa et al. se subdivide en 2 poblaciones que analiza por separado.

Finalmente pudieron ser meta-analizados 18 estudios, pues hubo cinco que no proporcionaron tablas de contingencia ^(105, 135, 247, 257, 258).

En el meta-análisis de Liu et al. encontraron de manera global una sensibilidad baja (58%; IC95%: 52 - 64) y una especificidad moderada (75%; IC95%: 70 - 80) para la IL-18 como predictor de FRA, con un AUC de 0,70 (IC95%: 0,66 - 0,74), lo que sugiere una capacidad predictiva moderada. En nuestro estudio encontramos resultados muy parecidos, con una sensibilidad y una especificidad de 56% (IC95%: 47,2 - 64,7) y 79% (IC95%: 73,6 - 83,4) respectivamente, y un AUC de 0,71 (IC95%: 0,66 - 0,77).

Como ocurría con el NGAL, vemos que el punto de corte de IL-18 varió mucho entre los estudios, desde valores menores de 1 pg/ml hasta valores >2000 pg/ml, lo que hace difícil compararlos. En nuestro caso el punto de corte que nos da mejor sensibilidad y especificidad es 44,15 pg/ml. Como mencionamos anteriormente, en la actualidad existen diferentes métodos y dispositivos para determinar la IL-18 en orina, y el hecho de que no haya consenso en el mejor método a utilizar, dificulta que podamos determinar el punto de corte óptimo de la IL-18 para diagnosticar FRA.

Tabla 60: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis de Liu et al. (207)

Referencia	Pacientes	Ambito	Incidencia FRA	Definición FRA	AUC	S	E	Punto corte IL18 (pg/ml)	VPP	VPN
Parikh et al. (214)	138 adultos	UCI	37,7%	≥50% Cr en 6 días	0,73	74	66	25	50	82
Parikh et al. (259)	55 niños	CCA	36,4%	≥50% Cr en 48-72h	0,75	50	94	>50	83	77
Washburn et al. (131)	137 niños	UCI	75%	p RIFLE	0,54	38	78	≥50	27	85
Ling et al. (260)	40 adultos	Nefropatía por contraste	8,7%	>0,5 mg/dl Cr o ≥25% en 48-72 hs	0,75	69	74	15,8	56	83
Haase et al. (137)	100 adultos	CCA	20%	≥50% Cr en 48 hs	0,53	50	50	150	20	80
Bulent Gul et al. (261)	51 adultos	Nefropatía por contraste	9,5%	>0,5 mg/dl Cr o ≥25% en 72 hs	0,52	33	83	0,29	45	75
Xin et al. (238)	33 adultos	CCA	27,3%	AKIN	0,89	78	91	2200	88	92
Liangos et al. (234)	103 adultos	CCA	13%	≥50% Cr en 3 días	0,66	75	66	92	25	95
Siew et al. (135)	451 adultos	UCI	19,1%	AKIN	0,62	-	-	-	-	-
Liang et al. (138)	122 (≥14 años)	CCA	24,6%	RIFLE	0,62	76	37	50 ng/mg Cr _u	28	83
Metzger et al. (257)	51 adultos	UCI	43,1%	AKIN	0,57	-	-	-	-	-
Parikh et al. (103)	1219 adultos	CCA	5%	RIFLE I AKIN 2	0,74	54	82	60	30	93
Parikh et al. (239)	311 niños	CCA	17%	RIFLE I AKIN 2	0,72	69	68	125	30	92
Endre et al. (172)	528 adultos	UCI	27,8%	RIFLE	0,55	46	58	6,17 pg/mg Cr _u	23	80
Du et al. (247)	252 niños	Urgencias	7,1%	p RIFLE	0,44	-	-	-	-	-
Doi et al. (217)	339 adultos	UCI	39%	RIFLE	0,59	47	73	133,8	36	81

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. CCA: Cirugía cardíaca. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. UCC: Unidad Cuidados Coronarios. Cr_u: Creatinina urinaria.

Tabla 60: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis de Liu et al. (continuación) ⁽²⁰⁷⁾

Referencia	Pacientes	Ambito	Incidencia FRA	Definición FRA	AUC	S	E	Punto corte IL18 (pg/ml)	VPP	VPN
krawczeski et al. (105)	220 niños	CCA	27%	≥50% Cr en 48hs	0,82	-	-	-	-	-
Askenazi et al. (258)	30 niños	UCI	30%	AKIN 1	0,60	-	-	-	-	-
Nickolas et al. (106)	1635 adultos	Urgencias	5,9%	RIFLE	0,64	58	65	36	12	95
Chen et al. (262)	150 adultos	UCC	28,7%	AKIN	0,62	50	84	70	56	81
Li et al. (263)	62 niños	UCI	17,7%	Cr>1,5 mg/dl y pRIFLE	0,72	64	92	1800 pg/mg Cr _u	64	92
Torregrosa et al. (227)	89 adultos	UCI	13,5%	RIFLE	0,73	67	73	202	28	93
Torregrosa et al. (227)	46 adultos	CCA	30,4%	RIFLE	0,68	64	60	249	41	79
Zheng et al. (242)	58 niños	CCA	50%	AKIN	0,86	79	83	1477 pg/mg	82	80

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. CCA: Cirugía cardiaca. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. UCC: Unidad Cuidados Coronarios. Cr_u: Creatinina urinaria.

Observaron mucha heterogeneidad entre los estudios; unos estudios presentaban una sensibilidad del 33% y otros casi del 80%, y una especificidad que varía desde 37 hasta 94%. Además, los estudios fueron realizados en diferentes ámbitos clínicos. Debido a esto, realizaron un análisis por subgrupos, encontrando resultados un poco mejores en el postoperatorio de cirugía cardiaca (AUC 0,72), sensibilidad del 63% y especificidad del 76%, que en los pacientes críticos ingresados en UCI o en UCC (AUC 0,66, sensibilidad 53%, especificidad 76%). En el caso de la nefropatía por contraste sólo había tres estudios, lo que hizo imposible agrupar los datos. En nuestra muestra el grupo de pacientes más numeroso es el de cirugía cardiaca, pero no hemos analizado los datos por separado, por lo que no podemos saber si en este caso obtendríamos mejores resultados para la IL-18 en la predicción del FRA.

En el meta-análisis de Liu et al. ⁽²⁰⁷⁾, cuando analizaron si variaba la capacidad diagnóstica de FRA de la IL-18, según el momento en el que se determinara, no encontraron diferencias significativas. En cambio, hay otros estudios, que observan lo

contrario ^(72, 105), demostrando que los niveles de IL-18 aumentan mucho a las 4-6 horas, alcanzando el pico máximo a las 12 horas, y se mantienen elevados hasta las 48 horas después de una cirugía cardíaca. De las cuatro etapas que distinguimos en el FRA de causa isquémica (inicio, extensión, mantenimiento y recuperación), el aumento de IL-18 parece ocurrir en la segunda fase, más despacio que el NGAL, que se eleva en la fase de inicio. En nuestro trabajo, no hemos tomado muestras de orina seriadas, sino que hemos analizado tan solo la orina de ingreso. Nuestros resultados nos dicen que el NGAL es mejor predictor precoz de FRA que la IL-18, pero esto puede que este influenciado por el momento en el que hemos hecho las determinaciones, ya que, según estos estudios, a lo mejor obtendríamos mejores resultados si hubiéramos medido más tarde la IL-18, también es cierto que lo mismo ocurre con NGAL.

Al hacer el análisis por subgrupos en función de la edad, en el meta-análisis encontraron que el valor de la IL-18 en orina para predecir FRA es sustancialmente mayor en niños y adolescentes comparados con los adultos. En la población pediátrica observaron un AUC 0,78 frente a un AUC de 0,66 en adultos. Al igual que ocurre con NGAL, esto puede deberse a que los niños presentan menos comorbilidad. Patologías como la hipertensión o la aterosclerosis, que pueden afectar a las concentraciones de IL-18, son más prevalentes en adultos. Esto podría explicar los resultados tan buenos que encontraron Zheng et al. ⁽²⁴²⁾ con un AUC de 0,86. Ellos mismos atribuyeron estas diferencias a la población que estudiaron (58 niños de tres años de edad o menores sometidos a una cirugía cardíaca), y postularon que el valor predictivo de la IL-18 podría ser edad dependiente. En el caso de Xin et al. ⁽²³⁸⁾, que estudió adultos tras cirugía cardíaca, obtuvo resultados muy prometedores para la IL-18. En contra de sus resultados diremos que se trata de una muestra muy pequeña (33 pacientes) y de la que excluye a aquellos sujetos con comorbilidades como diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica que podrían interferir en los resultados. De hecho, nuestra muestra está compuesta por pacientes con mucha comorbilidad en algunos casos, lo que podría atenuar la capacidad de la IL-18 para diagnosticar pacientes con riesgo de FRA.

En cuanto al VPP vemos mucha variabilidad entre los trabajos incluidos en el meta-análisis, pero en la mayoría encontraron un VPP menor o igual a 50%, similar al

nuestro de 54,9%. En general, el VPN varió entre 80 y 100%, el que hallamos nosotros fue de 79,7%. La conclusión a la que llegamos es similar a la que comentábamos para NGAL, y es que un marcador con un VPP tan bajo no sería óptimo para el diagnóstico de FRA, ya que de aquellos pacientes que tengan una prueba positiva (en este caso IL-18 $\geq 44,15$ pg/ml), y a los cuales diagnosticaríamos de FRA, el 45% no lo desarrollarían.

En nuestro estudio encontramos una razón de verosimilitud positiva de 2,66 para FRA utilizando como predictor la IL-18, lo cual indica que su utilidad como marcador precoz de FRA es limitada. En éste meta-análisis encontramos en general valores parecidos, excepto al analizar por subgrupos, que encontramos una razón de verosimilitud positiva de 3,57 para el grupo de niños y adolescentes. Pero, aun así, es un valor bajo como para considerar a la IL-18 urinaria un marcador útil en el diagnóstico precoz del FRA.

Si analizamos de manera individualizada los trabajos incluidos en el trabajo de Liu et al. ⁽²⁰⁷⁾ encontramos que en los que se habían realizado con población adulta en 9 ocasiones la muestra era menor de 200 participantes, y sus resultados arrojaron datos poco prometedores, encontrando en 12 de los 15 estudios un AUC menor a 0,7 lo que implicaría una capacidad de predicción pobre. Algo parecido ocurre cuando analizamos los tamaños muestrales en población infantil donde 5 de los 8 estudios tenían una muestra inferior a 100 participantes, aunque las AUC mejoraban evidenciando que en 5 de los 8 eran superiores a 0,7, lo que implicaría una capacidad de predicción modesta.

8.2.2. NGAL E IL-18 COMO MARCADORES PRECOCES DE MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

Sabemos que los pacientes ingresados en la UCI que desarrollan FRA, mueren más ^(54, 210). En nuestra muestra el 23,8 % de los ingresos que presentaron FRA fallecieron dentro de los primeros 30 días, y el 32,3% murieron durante el ingreso hospitalario.

Lo que no se ha podido demostrar aún, con los estudios que hay publicados a día de hoy, es la asociación de NGAL e IL-18 con la mortalidad a corto o largo plazo.

8.2.2.1. NGAL COMO MARCADOR PRECOZ DE MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

Al igual que en nuestro estudio, en el meta-análisis de Haase M. et al. del 2009 ⁽²⁰⁶⁾ se estudió el valor del NGAL en orina como marcador pronóstico. Con respecto a la capacidad para predecir la mortalidad hospitalaria, encontraron un AUC global de 0,70; siendo sus conclusiones que el NGAL en orina es un marcador útil para predecir la mortalidad hospitalaria. En el estudio de De Geus et al. ⁽²¹⁰⁾, posterior a este meta-análisis, hacen referencia al NGAL en orina como predictor de mortalidad hospitalaria, en él, llegan a la conclusión de que es un marcador modesto con un AUC de 0,64. Este área es similar a la encontrada por nosotros para la mortalidad a los 30 días (AUC 0,66, punto de corte de 33,75 ng/ml), siendo nuestras conclusiones similares.

De manera similar a nosotros, también, el grupo de Nisula et al. ⁽²⁶⁴⁾, que analizó en 1042 pacientes polivalentes de UCI si NGAL era un biomarcador clínicamente relevante para el diagnóstico de FRA, la necesidad de TRR y la mortalidad a los 90 días, halló una capacidad de predicción pobre para la mortalidad (AUC 0,634).

En la siguiente tabla vemos los datos epidemiológicos de estudios incluidos en el meta-análisis de Haase M et al. ⁽²⁰⁶⁾, con respecto al NGAL como predictor de mortalidad hospitalaria.

Tabla 61: Valores epidemiológicos de estudios para NGAL como predictor de mortalidad hospitalaria ⁽²⁰⁶⁾

Referencia	Pacientes	Punto corte NGAL (ng/ml)	S	E	VPP	VPN
Wagener et al. ⁽²³⁰⁾	81 adultos	>470	83,3	38,7	10	97
Wagener et al. ⁽²⁰⁹⁾	426 adultos	>190	81,3	42,9	5	98
Benett et al. ⁽²³¹⁾	196 niños	>150	100	93,8	20	100
Koyner et al. ⁽²¹¹⁾	72 adultos	>570	75	100	100	99
Nickolas et al. ⁽²⁴⁴⁾	635 adultos	>80	43	97	16	99

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictico negativo.

En los estudios que analizan la relación de NGAL en orina con la mortalidad hospitalaria, incluidos en este meta-análisis, en general observamos un VPP muy bajo, a excepción del estudio de Koyner et al. ⁽²¹¹⁾, y un VPN en todos >90%. Estos datos

coinciden con los hallados por nosotros para la mortalidad a los 30 días, con un VPP 19,3% y un VPN 92,7%.

En nuestra serie observamos que los pacientes que desarrollaron FRA murieron más a los 30 días que los que no tuvieron FRA, y los pacientes que fallecieron, tuvieron un NGAL en orina mayor que los que sobrevivieron a los 30 días. Estos resultados son similares a los encontrados por Siew et al. en un estudio donde analizaron los datos de 391 pacientes críticos ⁽¹⁷³⁾, estos autores analizaron la relación de NGAL urinario con la mortalidad a los 28 días en el paciente crítico en un análisis bivariado.

En nuestro caso observamos que NGAL en orina no es un buen marcador pronóstico de mortalidad a los 30 días, con un AUC 0,66. Al realizar un análisis estratificado de la muestra, separando a los sujetos en dos grupos, los que padecieron FRA y los que no, vemos que dentro de cada grupo no hay diferencias significativas estadísticamente en los niveles de NGAL entre los ingresos que murieron y los que no. Sin embargo, debemos ser prudentes en esta interpretación, ya que en los enfermos que presentaron FRA la media de NGAL en los que fallecieron fue más elevada y presentó una tendencia a la significación ($p < 0,09$). Es probable que en un futuro haya que realizar análisis con muestras mayores, para poder descartar factores de confusión, y clarificar si la relación que se encuentra en el análisis bivariado entre NGAL y mortalidad a los 30 días no depende exclusivamente de los pacientes con FRA, ya que esta patología se asocia a una mayor mortalidad como hemos comentado. Otro punto de vista, es pensar que la asociación del NGAL con la predicción de mortalidad a los 30 días puede estar influenciada por otros factores de confusión, además del FRA, como es el shock séptico, patología con una elevada mortalidad y donde sabemos que la concentración de NGAL puede estar elevada ^(210, 250); todo ello, sin dejar de pensar que el NGAL pueda ser un marcador de mortalidad solo en el enfermo que desarrolla FRA en la UCI.

Cuando realizamos este análisis estratificado con la mortalidad hospitalaria, vemos los mismos resultados, pues los pacientes que fallecen durante el ingreso hospitalario tienen niveles más altos de NGAL en orina, pero cuando estudiamos por separado el grupo con FRA y el grupo que no desarrolló FRA, vemos que no hay diferencias significativas en los niveles de NGAL entre los que fallecen en el hospital y los que no.

Para una mayor seguridad, realizamos un análisis paramétrico con las variables transformadas logarítmicamente, que nos enseñó similares resultados.

Según lo expuesto, podemos afirmar, con prudencia, que NGAL en orina en nuestro estudio no fue un marcador independiente de mortalidad a los 30 días ni hospitalaria.

Este análisis sobre la mortalidad pormenorizado, y estratificado según el desarrollo o no de FRA, no lo hemos encontrado en los estudios revisados.

Singer et al. ⁽²⁰³⁾ en su estudio de 2011, analizaron la relación de NGAL en orina con resultados desfavorables, donde incluyeron progresión en la escala RIFLE, necesidad de TRR y mortalidad hospitalaria. Observaron que la normalización de los niveles de NGAL en 48 horas predecía buen pronóstico, mientras que aquellos pacientes que mantenían una elevada excreción de NGAL en orina tenían mal pronóstico. Este dato en nuestra serie no lo podemos valorar pues solo tenemos una determinación de NGAL, aunque sería interesante investigarlo en posteriores trabajos.

Encontramos estudios más recientes que analizan la capacidad para predecir mortalidad de NGAL en diferentes situaciones clínicas y con diferentes periodos para la mortalidad:

- En el estudio de García Alvarez et al. ^(190, 199), que analizó NGAL en una serie de 288 pacientes adultos operados de cirugía cardíaca, observaron que el NGAL al ingreso en la UCI tiene un AUC de 0,70 para predecir la mortalidad en UCI y de 0,60 para la mortalidad al año. A su parecer, el hecho de no encontrar ningún AUC mayor de 0,8 para ninguno de los resultados estudiados, indica que NGAL no tiene buena capacidad predictiva para ninguno de ellos. En nuestra serie no hemos analizado la capacidad de NGAL para predecir la mortalidad en la UCI, ni hemos hecho el seguimiento de los pacientes al año, por lo que comparar nuestros resultados con los suyos es imposible, si bien, nuestro AUC de NGAL para predecir mortalidad a los 30 días es de 0,66, que también está muy alejada de 0,8. Estamos de acuerdo con estos autores en que estos valores indican una pobre capacidad predictiva.

- El meta-análisis de Zhang et al. ⁽²⁵⁵⁾, hizo una revisión de estudios sobre la capacidad predictiva de NGAL en el FRA de pacientes sépticos; ellos llegaron a la conclusión de que por la extrema diferencia de los estudios no podían realizar un análisis respecto a la mortalidad. Entre estos trabajos vemos el de Hjortrup et al. ⁽²⁶⁵⁾ que encontró un AUC de 0,61 para predecir mortalidad a los 90 días, el de Guo et al. ⁽²⁶⁶⁾ que halló un

AUC de 0,76 para la mortalidad a los 180 días, o el de Si Nga et al ⁽²⁶⁷⁾ que analizó pacientes sépticos ingresados en urgencias, y encontró mejor capacidad predictiva de NGAL para la mortalidad cuando se hace la determinación a las 48 horas (AUC 0,81) del ingreso en urgencias (AUC 0,68). Vemos que existe una gran variabilidad en los resultados, esto puede ser debido a que el momento en el que analizan tanto la mortalidad como la determinación de NGAL eran diferentes. Al ser estudios tan poco homogéneos, no podemos llegar a una conclusión, requiriendo estudios posteriores. En nuestra serie, no hemos analizado la capacidad de NGAL en orina para predecir mortalidad en cada grupo de ingreso por separado y no sabemos si obtendríamos mejores o peores resultados al analizar cada grupo por separado.

- Collins et al. ⁽²²⁰⁾, evaluaron 399 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y encontraron que NGAL en orina medido a las 12-24 horas de iniciar el tratamiento, era predictivo de eventos a los 30 días; estos eventos incluyen una diversidad de complicaciones: mortalidad, reanimación cardiopulmonar, síndrome coronario agudo, intubación oro-traqueal, necesidad de desfibrilación, etc. En este trabajo, encontraron una diferencia significativa en los niveles de NGAL en orina entre los pacientes que desarrollaban este evento y los que no. La propia definición del evento desfavorable hace imposible su análisis pormenorizado respecto a la mortalidad, ya que dentro de ese grupo no sabemos que peso presentaba la mortalidad.

- Beitland et al. ⁽²⁶⁸⁾ examinaron diversos marcadores urinarios, entre ellos NGAL, como predictores de FRA y mortalidad en pacientes que habían sufrido una parada cardiaca extrahospitalaria. Encuentran que los niveles altos de NGAL al ingreso y los 3 días, son un factor independiente de mortalidad a los 6 meses para niveles de NGAL superiores a 200 ng/ml.

- El meta-análisis de Puthumana et al. ⁽²⁶⁹⁾ que analizó datos de 8 estudios sobre marcadores en orina como predictores de FRA y mortalidad en pacientes con cirrosis, encontró un AUC global de 0,76 para NGAL como predictor de mortalidad hospitalaria o a los 90 días. Los propios autores de este estudio comentan que existe una moderada heterogeneidad entre los trabajos integrantes del meta-análisis (diferentes momentos de recogida, diferentes estadios de los pacientes cirróticos, diferentes puntos de corte, etc.).

A modo de resumen, tras todo lo analizado podemos decir que la gran variabilidad de situaciones clínicas, poblaciones analizadas, diferentes periodos para la mortalidad, etc., imposibilita una comparación fiable de resultados. Sin embargo, no es menos cierto, que aún con todos estos problemas, la gran mayoría de estudios analizados llegan a resultados similares a los nuestros, considerando que el NGAL como predictor para la mortalidad de cualquier tipo no es bueno, ya que presenta una capacidad predictiva moderada ^(199, 206, 266, 269) o baja ^(209, 210, 230, 231, 264, 265). Los escasos estudios que aseveran lo contrario ^(211, 267), como hemos visto, presentan problemas metodológicos que hacen ser precavido con sus conclusiones.

8.2.2.2. IL-18 COMO MARCADOR PRECOZ DE MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

No existen muchos estudios publicados que hayan evaluado la IL-18 como predictor de mortalidad en el paciente crítico. En el caso de la IL-18, al igual que en el del NGAL, la teórica explicación de la elevación de estos marcadores vendría dada por una respuesta sistémica a diversas agresiones en los órganos, de hecho NGAL e IL-18 pueden ser producidos y liberados por células inflamatorias como los neutrófilos y los linfocitos; de esta manera, los pacientes más graves y con mayor riesgo de mortalidad podrían tener estos niveles más elevados que los menos graves independientemente de su situación renal.

Nosotros hallamos que la IL-18 tiene una pobre capacidad para predecir mortalidad a los 30 días (AUC 0,61; punto de corte de 48,13 pg/ml) con un VPP bajo. Nuestros datos refuerzan los hallazgos de estudios previos, como el de Endre et al. ⁽¹⁷²⁾, realizado con 528 pacientes críticos (AUC 0,68; punto de corte de IL-18 de 154 pg/mg de creatinina urinaria) para predecir la mortalidad a los 7 días, este estudio también tuvo un VPP bajo; o el de Parr et al. ⁽⁸⁵⁾, donde encontraron resultados similares a los nuestros (AUC 0,64) para la IL-18 y la mortalidad a los 7 días, al analizar pacientes críticos con FRA. Otros ejemplos de esta afirmación son el estudio con 1439 pacientes críticos de Nisula et al. ⁽²⁰⁰⁾, donde concluyeron, que la IL-18 tiene poca capacidad para predecir la

mortalidad a los 90 días (AUC 0,53) y el de Mishra et al. ⁽²⁰⁴⁾ en pacientes pediátricos con un AUC de 0,68 para la mortalidad hospitalaria.

En contra de estos hallazgos previamente expuestos, existen trabajos con mejores resultados; como el realizado por Doi et al. ⁽²¹⁷⁾, en pacientes críticos con un punto de corte ≥ 200 pg/ml de IL-18 analizando la asociación con la mortalidad a los 14 días y su capacidad de predicción (AUC 0,83; S: 86%; E: 72%).

El estudio de Parikh et al. ⁽²¹⁴⁾, encontró que la IL-18 es un predictor independiente de mortalidad a los 28 días (RR: 2,32; IL-18 > 200 pg/ml), pero hay que tener en cuenta que este estudio se hizo de manera retrospectiva, sobre un grupo de enfermos pequeño y con SDRA, por lo que sus datos no son extrapolables a una población general de UCI.

Tras lo expuesto previamente podemos afirmar que nuestros datos son congruentes con la literatura descrita ^(85, 172, 200, 204), solo hemos encontrado un estudio con resultados discordantes ⁽²¹⁷⁾.

Al igual que hicimos con NGAL, hemos analizado la IL-18 como predictor de mortalidad a los 30 días y hospitalaria, estratificando a los pacientes en dos grupos, según si desarrollaron o no FRA. Vemos que los niveles de IL-18 presentaron medias mayores en el grupo que falleció (a los 30 días y durante su ingreso hospitalario); sin embargo al estratificar los resultados según la presencia o no de FRA este hallazgo no se confirma. Dicho de otra manera, todos los pacientes que desarrollaron FRA, presentaban niveles más altos de IL-18, presentando estos enfermos mayor probabilidad de fallecer que los que no habían desarrollado FRA como observamos en la tabla 12, sospechando, al igual que en el caso del NGAL que la relación entre mortalidad e IL-18 se vea interferida por este factor de confusión.

No existen datos concluyentes sobre la IL-18 como predictor de mortalidad, y harían falta más estudios que analizaran este biomarcador, pero de momento, no parece un buen predictor de mortalidad.

8.2.3. NGAL E IL-18 COMO MARCADORES PRECOSES DE NECESIDAD DE TERAPIAS DE REPLAZO RENAL

La incidencia de necesidad de TRR en nuestro estudio fue del 5,7% (24 ingresos). Todos los casos se dieron en pacientes con FRA, lo que supone un 18,5% de los casos con FRA. Estas cifras son similares a las observadas en otros estudios realizados en pacientes críticos con FRA ^(60, 173, 174, 206, 210) y algo menores a las observadas en otros ^(25, 32).

En los pacientes críticos, el FRA que requiere TRR, se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad ^(25, 26, 60). Aunque existen normas ya expuestas sobre su indicación ^(61-63, 270) y sobre su dosis ^(63, 212, 225) es cierto que hay una gran variabilidad clínica y un debate sobre el momento más o menos precoz de iniciarlas ^(65, 66, 271). Se ha valorado si el uso de marcadores podría ayudar en este problema. Así, Zarbock et al., en su estudio ⁽⁶⁶⁾, utilizaron junto al criterio KDIGO, el NGAL en plasma como predictor de la necesidad de TRR, encontrando que la combinación de ambos, puede detectar pacientes con deterioro progresivo del FRA.

En nuestro estudio, hemos analizado la capacidad de NGAL e IL-18 en orina para predecir la necesidad de TRR.

8.2.3.1. NGAL COMO MARCADOR PRECOZ DE NECESIDAD DE TRR

En la literatura encontramos varios estudios en los que como objetivo primario o secundario se analiza la capacidad de NGAL para predecir los pacientes que precisarán TRR en el contexto del FRA en UCI.

En nuestro trabajo encontramos que NGAL está cerca de ser un buen predictor de TRR (AUC 0,793). El mejor punto de corte lo hallamos en 83,9 ng/ml, que nos da una sensibilidad del 79,2% y una especificidad del 72,4%.

Encontramos diversas series publicadas con resultados similares a los nuestros que discutiremos a continuación:

En el meta-análisis que realizaron Haase M et al. ⁽²⁰⁶⁾, la incidencia de TRR comunicada en los estudios fue de 4,3%. Llegaron a la conclusión de que NGAL les parecía una herramienta útil con respecto a la predicción del inicio de las TRR con un área bajo la

curva moderada (AUC 0,782) y una sensibilidad y especificidad por encima del 75% para un punto de corte de 278 ng/ml. Excepto el punto de corte, el resto de los resultados son similares con nuestro estudio. Hemos de mencionar que en el meta-análisis se mezclaron trabajos realizados con adultos y con niños. Los trabajos realizados en población pediátrica que aportaron datos sobre la capacidad de NGAL para predecir la necesidad de TRR fueron escasos, predominando los de adultos, aunque presentaban mejor AUC.

Vemos trabajos más recientes, como el de Nisula et al. ⁽²⁶⁴⁾, que analizaron, en una cohorte de pacientes adultos críticos en 15 UCIs polivalentes finesas, si NGAL era un biomarcador clínicamente relevante para predecir la necesidad de TRR. En él, recogieron muestras seriadas de orina para cuantificar NGAL; al ingreso, a las 12 horas y a las 24 horas. NGAL a las 24 horas fue con el que se obtuvo el mejor AUC para predecir TRR (AUC 0,839). Con un punto de corte de 449 ng/ml. Los autores concluyeron que los niveles de NGAL en orina se correlacionaban bastante bien con la necesidad de TRR, no así con el desarrollo de FRA ni con predecir la mortalidad a los 90 días.

Pipili et al. ⁽²⁷²⁾ investigaron la capacidad predictiva de varios marcadores al ingreso en UCI (Creatinina, Cistatina C y NGAL) y sus asociaciones, para iniciar TRR en 106 pacientes críticos con ventilación mecánica. De los 106 pacientes, en 50 (47%) se iniciaron TRR. Es una incidencia bastante mayor que la que encontramos en el resto de trabajos, incluido el nuestro. Cuando nos fijamos en las características de los pacientes incluidos en este estudio, vemos que se trataba de pacientes muy graves, con una puntuación media en la escala APACHE II de 19 (± 8) puntos. Todos los marcadores fueron predictores independientes de necesidad de TRR, en concreto para NGAL obtuvieron un AUC de 0,727 (punto de corte $\geq 106,7$ ng/ml) y para la creatinina un AUC de 0,785 (punto de corte $\geq 1,74$ mg/dl). Estudiaron la combinación de parámetros bioquímicos y clínicos, para ver si esto discriminaba mejor los pacientes que necesitarían TRR; los autores demostraron que la combinación de un marcador de función glomerular (creatinina) y un marcador de daño estructural renal (NGAL), mejoraba la capacidad de los marcadores por sí solos para predecir la necesidad de TRR (AUC 0,802). Los resultados de nuestro estudio se encuentran en un punto

intermedio entre los hallazgos que obtienen Pipili et al. con el NGAL por si solo y la combinación de marcadores (NGAL y creatinina al ingreso).

En el trabajo de De Geus et al. ⁽²¹⁰⁾, todos los pacientes en los que se iniciaron TRR (6,1% del total) estaban en el grupo de pacientes con FRA, al igual que nosotros. Este equipo de investigadores demostró que los niveles de NGAL en orina al ingreso en la UCI podían predecir la necesidad de TRR (AUC 0,89) durante la estancia en UCI, concluyendo que habría que tener en cuenta los niveles de NGAL para decidir el momento de iniciar TRR y que de esta manera seríamos más precoces en el tratamiento. Idea que perseguimos todos los equipos que tratamos pacientes con FRA tanto dentro como fuera de la UCI ^(64, 65, 273).

Hay estudios como el de Singer et al. ⁽²⁰³⁾, que analizaron la capacidad de NGAL para predecir un resultado compuesto, en este caso por; mortalidad, progresión en la escala RIFLE y necesidad de TRR. Encontraron un AUC de 0,71 y un punto de corte de 104 ng/ml, concluyendo que NGAL es un buen marcador pronóstico. La incidencia de TRR en esta serie fue del 12,4%; hay que tener en cuenta que todos los pacientes tenían FRA al entrar en el estudio, ya que el objetivo principal era probar si NGAL era capaz de distinguir el FRA prerrenal del FRA parenquimatoso. Además, encontraron un aumento en la necesidad de diálisis, a medida que aumentan los niveles de NGAL en orina. Los niveles de NGAL en orina fueron significativamente más altos en los pacientes que se dializaron. Esto mismo lo evidenciaron Siew et al. ⁽¹⁷³⁾, pero en su caso, a pesar de encontrar niveles más elevados de manera estadísticamente significativas en los pacientes que se sometieron a TRR, les pareció que el papel de NGAL para predecir TRR no quedaba claro y recomendaban investigarlo con más estudios.

Encontramos un estudio realizado en el año 2013 (Tiranathanagul et al.) ⁽⁶⁴⁾, donde sus autores obtuvieron unos buenos resultados mediante el cálculo de una curva COR para identificar a aquellos pacientes con FRA que iban a precisar TRR, con un AUC de 0,806 (IC95%: 0,63 - 0,98), una sensibilidad y especificidad del 54,5% y 90,9% respectivamente, así como un VPP del 75% y un VPN del 80%. Todo esto, para un punto de corte de 2600 ng/ml. El elevado punto de corte se explica por el diseño del estudio donde se incluyeron enfermos ya con FRA en estadio 2 y 3 según criterios AKIN. En nuestra serie, la orina se recoge al ingreso en UCI lo que difiere significativamente con la metodología de este estudio.

Hasta ahora los trabajos que hemos mencionado encuentran un AUC para NGAL como predictor de TRR, entre 0,70 - 0,89, pero también encontramos en la literatura dos estudios que no obtienen resultados tan buenos. Este es el caso de Hjortrup et al. ⁽²⁶⁵⁾, que investigaron el valor predictivo de NGAL para la necesidad de TRR en pacientes sépticos ingresados en UCI. Este grupo de trabajo halló un AUC para predecir el uso de TRR de 0,62 para NGAL en orina. En esta muestra sólo hubo pacientes con sepsis grave, en la que debido a la inflamación sistémica que existe, podemos encontrar una producción de NGAL extrarrenal, que puede contribuir al menor valor predictivo de NGAL que obtienen. En este trabajo también vemos un punto de corte de NGAL muy elevado (1832 ng/ml), que se debe al mismo motivo probablemente. El segundo estudio fue el de Royakkers et al. ⁽¹⁷⁴⁾, con 140 pacientes ingresados en UCI encontraron que NGAL no tenía valor para predecir la necesidad de TRR (AUC 0,26).

Como expusimos en los resultados, realizamos un análisis para saber si los niveles de NGAL eran más elevados en aquellos pacientes con FRA que precisaron TRR a lo largo de su ingreso frente a los que no. Al igual que Koyner et al. ⁽²¹¹⁾ comparamos los pacientes sin FRA, los que tenían FRA y no precisaron TRR, y los que tenían FRA y necesitaron TRR. Entre estos tres grupos encontramos diferencias, sin embargo, cuando analizamos por separado el grupo que realizó FRA (con/sin TRR) observamos una media de NGAL mayor en los que precisaron TRR sin que esta diferencia no pudiera ser explicada por el azar. Koyner et al. mediante la determinación de NGAL en orina al ingreso en UCI encontraron que los enfermos que a posteriori precisaron TRR presentaban niveles de NGAL urinario mayores tanto frente a los que no presentaron FRA como frente a los que presentaron FRA y no precisaron TRR ($p < 0,001$).

Tras el análisis de este apartado podemos decir que al igual que con el FRA, cuando hemos analizado NGAL para predecir la necesidad de TRR, el VPP hallado es bajo (14,8%), por lo que a pesar de obtener un AUC prácticamente buena nos parece que para considerar un marcador como idóneo el VPP debería ser más alto. Destaca un VPN de 98,3%, por lo que sabemos que este marcador sería muy bueno para descartar la necesidad de TRR.

8.2.3.2. IL-18 COMO MARCADOR PRECOZ DE NECESIDAD DE TRR

En nuestro trabajo, obtuvimos peores resultados para la IL-18 como predictor de la necesidad de TRR (AUC de 0,635) que para NGAL. Hallamos una sensibilidad de 58,3% y una especificidad de 67,4% para un punto de corte de 35,71 pg/ml. Estos resultados están en consonancia por los descritos por otros autores, aunque debemos mencionar que no existen en la literatura científica muchos estudios clínicos sobre la IL-18 y la necesidad de TRR ^(200, 207).

Parr et al. ⁽⁸⁵⁾ estudiaron la habilidad de varios biomarcadores, entre ellos IL-18, para predecir una combinación de resultados; doblar la cifra de creatinina sérica al menos durante dos días seguidos, requerir el inicio de diálisis y la mortalidad a los 7 días. Encontraron que la IL-18 tenía una capacidad modesta para predecir dicho resultado (AUC 0,64). El resultado al que llegaron, es prácticamente igual que el nuestro, pero en su caso todos los pacientes seleccionados presentaban FRA al incluirlos en el estudio (estadio 1 por criterios KDIGO), y sólo se dializaron 5 pacientes (3,3% de la muestra).

Otro trabajo en el que concluyeron que la IL-18 tiene poca capacidad para predecir la necesidad de TRR en UCI fue el de Nisula et al. ⁽²⁰⁰⁾. Según su estudio, la IL-18 predijo el inicio de las TRR con un AUC de 0,655, resultado muy parecido al estudio anterior y al nuestro.

En el estudio multicéntrico en pacientes críticos desarrollado por Endre et al. ⁽¹⁷²⁾, con unas condiciones de estudio similares a las nuestras, aunque con menor tiempo de seguimiento, encontraron un AUC de 0,73 pero con un VPP del 9% para la IL-18 como predictor de diálisis analizando enfermos que ingresaron con FRA o lo desarrollaron durante su ingreso.

Debemos reseñar que el número de ingresos que precisaron TRR y sobre los cuales se estudió la capacidad de la IL-18 urinaria para predecir la necesidad de esta técnica es similar. Vemos que en estudios como el nuestro (24/420), el de Endre et al. ⁽¹⁷²⁾ (19/528), y en la serie de Nisula et al. ⁽²⁰⁰⁾ (96/1439) los porcentajes varían entre 3,6% y 6,7% respecto a la muestra total.

Al igual que para el NGAL, como expusimos en los resultados, también realizamos un análisis para saber si los niveles de IL-18 eran más elevados en aquellos pacientes con FRA que precisaron TRR a lo largo de su ingreso frente a los que no, resultando este

análisis similar al del otro biomarcador, sin hallar diferencias estadísticamente significativas. En la literatura está descrito según el grupo de trabajo de Mishra et al. ⁽²⁰⁴⁾, que la IL-18 se correlaciona con el riesgo de necesitar TRR, al analizar su capacidad predictiva en una cohorte de 50 niños hospitalizados en planta y UCI frente a 30 controles sanos no hospitalizados. Encontraron niveles de IL-18 significativamente más altos en aquellos que requirieron diálisis peritoneal que en aquellos en los que no fue indicada ($p=0,004$). A pesar de ser un estudio interesante, no podemos comparar la situación de nuestra muestra con esta por todo lo que comentamos previamente, diferente población, controles no hospitalizados, diferentes TRR, etc.

Como en el resto de apartados que hemos analizado hasta ahora respecto a la capacidad de predicción de nuestros biomarcadores, nos encontramos con los mismos problemas al intentar comparar nuestros resultados con los de otras series; encontramos diferencias en el tipo de pacientes, tanto en la gravedad como en el porcentaje de pacientes con FRA desde el inicio o a lo largo del ingreso, los diferentes puntos de corte de NGAL e IL-18, diferentes momentos de recogida de NGAL e IL-18, etc. Sin embargo, también hemos de mencionar que las indicaciones para iniciar TRR fueron las que hemos denominado tradicionales, que en la gran mayoría de estudios no se excluyen los pacientes con ERC, ni los que habían realizado FRA al ingreso, que la creatinina basal se ha registrado con métodos similares a los nuestros y que el diagnóstico de FRA en una gran cantidad de trabajos se realiza por los mismos criterios que utilizamos nosotros, es decir, tienen muchos puntos en común también. Todos estos hechos nos hacen pensar que su comparación es útil y refleja una realidad sanitaria a nivel mundial, y aunque no perfecta, nos sirve para realizar una comparación de la utilidad de estos biomarcadores con respecto a nuestra muestra.

8.3. RELACIÓN DE LOS MARCADORES NGAL E IL18 CON LA APARICIÓN DE FRA DEFINIDA SEGÚN CRITERIOS AKIN Y KDIGO

8.3.1. RELACIÓN DE NGAL CON LA APARICIÓN DE FRA DEFINIDA SEGÚN CRITERIOS AKIN Y KDIGO

Cuando analizamos la relación entre los niveles de los marcadores en orina, NGAL e IL-18, y los diferentes estadios de FRA según los criterios AKIN y KDIGO, encontramos niveles más altos de NGAL en los estadios más graves (estadios 2-3) que en el FRA leve (estadio 1). Sin conseguir que los niveles distingan bien entre los estadios 2 y 3. Dicho de otra forma, los niveles de NGAL más altos se asocian con un grado de FRA más avanzado.

Al revisar los trabajos publicados que se han realizado sobre NGAL y su asociación con FRA, encontramos pocos estudios en los que se haya analizado la relación entre los niveles de este marcador en orina y la gravedad del FRA ^(173, 210, 274).

En el estudio de de Geus et al. ⁽²¹⁰⁾, se utilizaron los criterios RIFLE para diagnosticar el FRA en pacientes adultos ingresados en una UCI. Demostraron valores medios de niveles de NGAL en orina progresivamente mayores a medida que empeoraba el estadiaje RIFLE ($p < 0,0001$) y aumentando su capacidad predictiva en los estadios más graves de FRA. Esto mismo, pero en un estudio sobre NGAL en plasma, y utilizando los criterios RIFLE y AKIN para diagnosticar el FRA, lo demostraron Haase-Fielitz et al. ⁽²⁷⁵⁾ en una cohorte de 100 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva donde los autores concluyen que la capacidad discriminatoria del NGAL plasmático era mayor a mayor grado de gravedad de FRA según los criterios, AKIN y RIFLE ($p = 0,001$; $p = 0,015$).

En el análisis descriptivo del estudio de Marti-Macia et al. ⁽²⁰⁸⁾, dividieron a los pacientes en función del punto de corte de NGAL urinario de 150 ng/ml, y posteriormente observaron cuantos pacientes había en cada estadio AKIN separándolos en NGAL elevado o NGAL bajo en función del punto de corte mencionado. Observaron que el 93% los pacientes con un NGAL < 150 ng/ml o no presentaban FRA o presentaban un estadio AKIN 1, el 7% restante correspondían al

estadio 2 de AKIN; cuando observaron la distribución de los enfermos con NGAL >150 ng/ml, el 65% o no presentaban FRA o presentaban un estadio AKIN 1 y el 35% restante presentaban AKIN 2-3. Lamentablemente los autores no realizaron un análisis más complejo de esta situación siendo orientativos estos resultados, aunque nos parecen bastante representativos.

Siew et al. ⁽¹⁷³⁾ estudiaron NGAL en orina como marcador del diagnóstico de FRA en una muestra de 451 pacientes críticos polivalentes. Al dividir los pacientes con FRA en los tres estadios AKIN, vieron que en el estadio 2 había pocos individuos, por lo que decidieron unir los estadios 2 y 3 y compararlos con el estadio 1. Encontraron una mediana de NGAL en orina de 158 ng/ml (RIC: 27 - 430 ng/ml) en el estadio más leve, comparado con una mediana de 390 ng/ml (RIC: 39 - 4317 ng/ml) en la combinación de los estadios 2-3. Además, calcularon AUC para NGAL y la predicción de que un paciente desarrollara FRA AKIN 1 (AUC 0,62, IC95%: 0,54 - 0,70) y FRA AKIN 2-3 (AUC 0,71, IC95%: 0,59 - 0,83). En nuestro caso no determinamos curvas COR para cada estadio por separado. Los niveles de NGAL que encontramos en nuestro estudio son mayores (AKIN 1: 379,4 ng/ml; AKIN 2: 621,2 ng/ml; AKIN 3: 681,9 ng/ml), pero como hemos visto a lo largo de esta discusión, no hay acuerdo sobre el punto de corte óptimo de los marcadores para el diagnóstico de FRA, y varían mucho los niveles de NGAL utilizados en los diferentes estudios.

Finalmente, podemos decir, que aunque son pocos los estudios que realizan la determinación de niveles de NGAL en orina y la relación con el estadio del FRA, en la gran mayoría se observa una capacidad de discriminación entre los estadios más leves de las escalas RIFLE, AKIN y KDIGO y los de más gravedad.

8.3.2. RELACIÓN DE IL-18 CON LA APARICIÓN DE FRA DEFINIDA SEGÚN CRITERIOS AKIN Y KDIGO

En el caso de la IL-18, no hemos encontrado diferencias en los niveles del biomarcador entre los estadios según criterios AKIN y KDIGO. Estos resultados están en consonancia con lo encontrado en la literatura. Tanto en el estudio de Du et al. ⁽²⁴⁷⁾ en población pediátrica como en el de Haase et al. ⁽¹³⁷⁾, en población cardiaca adulta, no encontraron diferencias en los niveles de IL-18 en orina, ni en su capacidad para

predecir FRA mediante AUC, a medida que se incrementaba el estadio de FRA. En ambos estudios se utilizaron los criterios RIFLE.

De Siew et al., hemos descrito en el apartado anterior el estudio que realizaron sobre NGAL en orina. En la misma muestra de pacientes, analizaron la capacidad de la IL-18 para predecir FRA ⁽¹³⁵⁾. De la misma manera, dividieron a los pacientes según estadios AKIN; en estadio 1 y estadios 2-3 combinados. El AUC que encontraron para IL-18 y estadio AKIN 1 fue 0,59 (IC95%: 0,51 - 0,67) y para AKIN 2-3, un AUC de 0,62 (IC95%: 0,50 - 0,75). Vemos que la capacidad predictiva para la IL-18 mejoraba al aumentar la gravedad del FRA, pero es escasa en ambos casos.

El único estudio que hemos encontrado que afirmó que los niveles de IL-18 en orina aumentaban de manera progresiva con el empeoramiento del estadio pRIFLE, es el de Washburn et al. ⁽¹³¹⁾, en pacientes pediátricos críticos ($p < 0,004$), sin embargo, ellos no realizaron un análisis estratificado entre los diferentes estadios de FRA.

8.4. RELACIÓN DE LOS MARCADORES CON LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD

SAPS II Y APACHE II.

Como mencionamos previamente los índices utilizados en nuestro centro son el APACHE II y el SAPS II, y las puntuaciones obtenidas en nuestra muestra fueron de 17,5 ($\pm 7,36$) puntos para el APACHE II y 36,74 ($\pm 17,53$) puntos para el SAPS II. Las medias del SAPSII y el APACHE II fueron mayores en los ingresos que desarrollaron FRA que en los ingresos que no lo desarrollaron, de forma significativa en el análisis bivariado aunque sólo el SAPSII mantuvo la significación en la regresión logística.

Cuando analizamos la relación de los niveles de NGAL e IL-18 con los índices de gravedad SAPS II y APACHE II para evaluar su capacidad como predictores de gravedad no encontramos que NGAL o IL-18 sirvan para predecir, de manera adecuada, los niveles de APACHE II y SAPS II. Por lo que, su capacidad para predecir porcentajes de mortalidad en base a una extrapolación entre niveles y puntuación de SAPS II y APACHE II no ha sido posible.

Probablemente esto es debido a la propia concepción de un modelo predictor, donde la combinación de múltiples variables es capaz de predecir una mortalidad hospitalaria en base a una combinación de factores, no a una única variable.

Tal y como comentamos en apartados anteriores, los antecedentes de marcadores moleculares y su relación como factores de riesgo o predictores de mortalidad está bien documentada en la literatura con diferentes moléculas en diversos escenarios clínicos (lactato, procalcitonina, IL-6, etc) ⁽²⁷⁶⁻²⁸⁰⁾. Esto no se confirma en los estudios de NGAL e IL-18 de manera contundente, tanto en determinaciones séricas como urinarias ^(190, 210, 264, 265, 281), ni en el nuestro.

No hemos encontrado en la literatura científica referencias sobre estudios que describan la relación entre NGAL e IL-18 y APACHE II o SAPS II en cualquiera de sus versiones.

8.5. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE FRA: DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO

En el análisis bivariado ya comentado observamos que diversas variables: edad, motivo de ingreso, SAPS II, APACHE II, índice de comorbilidad de Charlson, ERC, TFGe por MDRD, creatinina sérica basal, NGAL e IL-18, se asociaron de manera significativa con el desarrollo de FRA (tabla 12). Encontramos mediante curvas COR una capacidad buena del NGAL para predecir el FRA y una capacidad más modesta para la IL18. Sin embargo, el bajo valor predictivo positivo no los hacía adecuados como determinación única para predecir un FRA. En el diagnóstico precoz del FRA se ha planteado por diversos autores utilizar varios marcadores, bien bioquímicos o bien una mezcla de parámetros bioquímicos y clínicos ^(229, 231, 237, 239).

Al igual que en otros estudios ^(103, 105, 173, 210, 255), realizamos un análisis de regresión logística multivariado. En nuestro análisis, al forzar la entrada de todas las variables seleccionadas previamente en los análisis bivariados, vimos que no todas alcanzaron significación (tabla 55).

Con objeto de determinar qué variables se asociaban al desenlace de FRA de forma independiente del resto, se utilizó la selección de variables por pasos hacia adelante,

obteniendo un modelo final que incluyó solo las variables SAPS II, creatinina al ingreso y NGAL en orina.

Encontramos que el riesgo de desarrollar FRA aumentaba según aumentaba el SAPS II, con una OR 1,045 por cada unidad más de SAPS II (IC 95% 1,25 - 1,66).

Asimismo, el riesgo de desarrollar FRA aumentaba según lo hacía la creatinina al ingreso, con una OR de 46 por cada unidad más de creatinina al ingreso (IC 95% 18,36 - 119,5), re-escalando la OR para incrementos de Cr de 0,1 mg/dl, fue de 1,4 (IC95% 1,335 - 1,613).

Además, según aumentaba el NGAL también aumentaba el riesgo de desarrollar FRA con una OR de 1,041 (calculado para aumentos de 10 ng/ml de NGAL).

El interés de nuestros hallazgos radica en la capacidad para predecir FRA a partir del modelo final incluyendo SAPS II, creatinina al ingreso y NGAL, con el que clasificamos correctamente el 87,4% de los casos. Utilizando la ecuación que incluye estas tres variables para calcular la probabilidad de FRA y desarrollando una curva receiver operative characteristic (ROC) para clasificar los pacientes como FRA o no FRA, obtuvimos un área bajo la curva (AUC) de 0,93 (IC95% 0,90 - 0,95), muy por encima del AUC esperado por azar 0,5 (50%).

Utilizando las probabilidades de FRA calculadas por nuestro modelo final, se determinó mediante la curva COR un punto de corte de 0,323, clasificando como FRA a aquellos pacientes en los que se obtuvo una probabilidad de FRA de 0,323 o superior. Con dicho punto de corte se obtuvo una combinación de sensibilidad de 83% (IC 95%: 75,3 - 88,9) y especificidad del 88,9% (IC95%: 84,6 - 92,2).

Revisando la literatura publicada sobre capacidad diagnóstica de marcadores, encontramos el meta-análisis realizado por Haase A. et al. ⁽²²⁸⁾ que analizó la precisión diagnóstica y pronóstica de NGAL y otro meta-análisis realizado por Liu Y. et al. ⁽²⁰⁷⁾ que estudiaron la IL18 como biomarcador para la detección de FRA. Entre todos los estudios que incluyeron ambos meta-análisis, encontramos un escaso número de ellos con una capacidad predictiva tan alta como la de nuestro modelo predictivo, y en general se trató de estudios realizados en población pediátrica ^(229, 231, 237, 239) y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ⁽²³²⁾. Encontramos un estudio realizado en pacientes críticos adultos ⁽²⁴⁶⁾ con un AUC 0,98, si bien es cierto que analizó una

población pequeña (31 pacientes), y excluyó a los pacientes con comorbilidad previa, lo cual puede influir en ese resultado tan prometedor.

Diversos autores, a través de un análisis de regresión logística en FRA llegan a una propuesta de modelo predictivo. De Geus et al. en su estudio ⁽²¹⁰⁾, llegaron a un modelo final que incluyó las variables NGAL urinario, TFG estimada, diagnóstico de sepsis y el recuento de leucocitos, con un AUC de 0,95 para predecir el FRA.

Parikh et al. ⁽¹⁰³⁾, en su trabajo sobre biomarcadores en el postoperatorio de cirugía cardíaca, reflejaron un AUC de 0,69 para FRA para un modelo clínico en el que usaron variables pre- e intraoperatorias. Observaron que al añadir algunos de los marcadores al modelo clínico mejoraba su capacidad predictiva, como era el caso de la IL18. En cambio, en el caso del NGAL urinario, no mejoró el AUC sobre la que tenía el modelo predictivo. En el trabajo del grupo de Siew et al. ⁽¹⁷³⁾ encontraron el mismo hallazgo, ya que al añadir NGAL al modelo predictivo el AUC mejoró de 0,81 a 0,82.

En el estudio de Krawczeski et al. ⁽¹⁰⁵⁾ que analizó la capacidad predictiva de varios marcadores en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, desarrollaron un modelo predictivo evaluando factores clínicos en un análisis de regresión logística. Su modelo final presentaba un AUC de 0,72 para predecir FRA. Posteriormente comprobaron si la capacidad predictiva de este modelo mejoraba al añadirle cada biomarcador estudiado, y observaron que al añadir al modelo el NGAL urinario medido a las 6 horas postcirugía cardíaca, su AUC mejoraba hasta 0,91.

Nuestro modelo resulta muy atractivo para aplicar a pacientes críticos a su ingreso en la UCI, ya que consta de tres variables sencillas de obtener: creatinina al ingreso, NGAL y SAPS II, y nos ofrece un AUC de 0,93 con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 88,9%.

Por nuestra parte, creemos que sería interesante profundizar en el estudio y posterior validación del modelo predictivo al que hemos llegado en nuestro trabajo, para ver si se pudiera generalizar su uso en el paciente crítico polivalente.

9. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio prospectivo de fracaso renal agudo realizado en pacientes críticos polivalentes con uno de los tamaños muestrales más elevado de los publicados hasta ahora.
- La manipulación de las muestras se ha realizado en un único laboratorio y por un único método para cada biomarcador.
- Es un reflejo real de la población heterogénea de una UCI y propone un modelo predictivo mixto con un marcador clínico, SAPS II, uno bioquímico, la creatinina de ingreso y un biomarcador urinario, NGAL al ingreso, lo que conlleva una aplicabilidad clínica sencilla.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Es un estudio único en un solo centro, por lo que nuestros datos habría que validarlos en estudios posteriores que implicaran más centros.
- En nuestro estudio no hemos analizado subgrupos por diagnóstico de ingreso identificando donde podrían ser más beneficiosos los marcadores NGAL e IL-18.
- La definición de FRA se hizo en base a los criterios AKIN y KDIGO, utilizando solo la creatinina para su diagnóstico, y no el débito urinario, para evitar posibles factores de confusión como podría ser el uso de medicamentos en algunos pacientes (diuréticos de asa, manitol, etc). Esta limitación la encontramos en diversos estudios. El criterio de creatinina en las clasificaciones para la definición de FRA se considera válido.
- En nuestro estudio solamente hemos hecho una determinación de NGAL e IL-18, al ingreso en la UCI, no hemos hecho determinaciones seriadas.

11. CONCLUSIONES

1. Los valores de NGAL e IL-18 en orina al ingreso en UCI se relacionan con el desarrollo de FRA.
2. NGAL en orina tiene una buena capacidad para predecir el desarrollo de FRA en el paciente crítico, siendo esta capacidad modesta en el caso de la IL-18 en orina.
3. NGAL no debería utilizarse de manera aislada en la práctica clínica como prueba diagnóstica para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar FRA en la UCI, debido a su bajo VPP.
4. NGAL en orina tiene una capacidad moderada para predecir la necesidad de iniciar TRR, no así la IL-18.
5. Ninguno de los marcadores estudiado, tiene buena capacidad pronóstica en términos de mortalidad. El NGAL fue el mejor marcador de los evaluados.
6. Los niveles de NGAL difieren entre los estadios de FRA, según criterios AKIN y KDIGO. Estas diferencias no se han encontrado para la IL-18.
7. No sería correcto utilizar los marcadores NGAL e IL-18 para predecir los valores de los índices APACHE II y SAPS II a pesar de tener una correlación modesta.
8. NGAL es similar a la creatinina al ingreso para identificar los pacientes en riesgo de desarrollar FRA.
9. El modelo predictivo desarrollado en el estudio, mediante la combinación de marcadores bioquímicos y clínicos, incluyendo SAPS II, NGAL y creatinina al ingreso, supera el valor predictivo aislado de los tres marcadores, presentando una sensibilidad del 83% y una especificidad del 89%.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1) Eknoyan G. Origins of nephrology: Hippocrates, the father of clinical nephrology. *Am J Nephrol.* 1988; 8(6):498-507.
- 2) Eknoyan G. The origins of nephrology--Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol.* 1989; 9(1):66-82.
- 3) Cushny AR. The secretion of the urine. London: Longmans, Green and Co; 1917.
- 4) Mora O, Mora G. Historia de la Fisiología. 1ª ed. Las Palmas de Gran Canaria: Fundación Canaria Orotava; 2007. p. 109.
- 5) Bright R. Reports of Medical Cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. London: Richard Taylor for Longman, Rees, Orme, Brown, and Green; 1827-1831.
- 6) Bywaters EG. 50 years on: the crush syndrome. *BMJ.* 1990 Dec 22-29; 301(6766):1412-5.
- 7) Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana. Tomo 2. 9ª ed. Barcelona: Masson; 1987.
- 8) Netter F. Atlas de Anatomía Humana. 5ª ed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2011.
- 9) Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control. En: Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.p. 303-322.
- 10) Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva.* 2014; 38(6):376-385.
- 11) Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005; 365(9457):417-30.
- 12) Ding X, Ronco C (eds): Acute kidney Injury-Fron Diagnosis to Care. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2016, vol 187, pp 1-8.
- 13) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4):R204-12.
- 14) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2): R31.
- 15) Sellaer-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva.* 2016; 40(6):374-82.
- 16) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:19-36.
- 17) Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L, et al. Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. *Med Intensiva.* 2014; 38(5):271-7.
- 18) Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 17917.

- 19) Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al.; ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(10):1128-55.
- 20) Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015; 87(1):62-73.
- 21) Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4):1135-42.
- 22) 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):811-8.
- 23) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983 Feb;74(2):243-8.
- 24) Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(1):43-51.
- 25) Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA; Grupo de trabajo "Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI". [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. *Med Intensiva.* 2006; 30(6):260-7.
- 26) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294(7):813-8.
- 27) Lenihan CR, Montez-Rath ME, Mora Mangano CT, Chertow GM, Winkelmayr WC. Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis, and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95(1):20-8.
- 28) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128(3):194-203.
- 29) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998; 104(4):343-8.
- 30) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996; 24(2):192-8.
- 31) Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(3 Pt 1):872-9.

- 32) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(8):1411-23.
- 33) Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al.; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(9):1482-93.
- 34) Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–1574.
- 35) Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation *Critical Care* 2008; 12:R47.
- 36) Nayak NM, Madhumitha S, Annigeri RA, Venkataraman R, Balasubramaian S, Seshadri R, et al. Clinical utility of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured at admission to predict outcomes in heterogeneous population of critically ill patients. *Indian J Nephrol.* 2016 Mar-Apr; 26(2): 119–124.
- 37) Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al; FINNAKI Study Group. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013 Mar; 39(3):420-8.
- 38) Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail?. *Kidney Int.* 2015; 87(1):46-61.
- 39) Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73.
- 40) Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr; 23(4):1203-10.
- 41) Muñoz de Bustillo E, de Miguel E, Bernis C, Barril G, Traver JA. Outcome of acute renal failure in the elderly: a different approach. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Aug; 11(8):1672-3.
- 42) Cerdá J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:138-153.
- 43) Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2016 May 14; 387(10032):2017-25.
- 44) Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA.* 2003 Feb 12; 289(6):747-51.
- 45) Gainza de los Rios, F G. Insuficiencia Renal Aguda. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-insuficiencia-renal-aguda-25>. Fecha actualización: 23/09/16.
- 46) Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr; 2(2):1303-53.
- 47) Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011 Nov; 121(11):4210-21.

- 48) Shiao CC, Wu PC, Huang TM, Lai TS, Yang WS, Wu CH, et al. National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal Failure (NSARF) and the Taiwan Consortium for Acute Kidney Injury and Renal Diseases (CAKs). Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Crit Care*. 2015 Dec 28; 19:438.
- 49) Lameire N, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013; 382(9887):170-9.
- 50) 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; 16(11):3365-70.
- 51) Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Mårtensson J, Martling CR, Walther SM, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care*. 2015; 19:221.
- 52) Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015 Aug; 43(8): e269-75.
- 53) Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun; 25(6):1833-9.
- 54) Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012 Mar; 81(5):442-8.
- 55) Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan; 20(1):223-8.
- 56) Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Dec; 23(12):3859-66.
- 57) Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Oct; 76(8):893-9.
- 58) Koyner JL. Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. *Chest*. 2012; 141(6):1584-94.
- 59) Poch E, Riviello ED, Christopher K. [Acute renal failure in the intensive care unit]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Feb 9; 130(4):141-8.
- 60) Ortuño F. Disfunción renal aguda en la sepsis grave y el shock séptico: contribución de la cistatina C al diagnóstico precoz. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
- 61) Yavuzer Koza. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016; 8(1): 58-62.
- 62) Jörres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W, et al.; ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec; 28(12):2940-5.
- 63) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:89-115.

- 64) Tiranathanagul K, Amornsuntorn S, Avihingsanon Y, Srisawat N, Susantitaphong P, Praditpornsilpa K, et al. Potential role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in identifying critically ill patients with acute kidney injury stage 2-3 who subsequently require renal replacement therapy. *Ther Apher Dial.* 2013; 17(3): 332-8.
- 65) Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15(1): R72.
- 66) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(20): 2190-9.
- 67) Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005 Dec; 46(6):1049-57.
- 68) James MT, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Financial aspects of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011 Mar-Apr; 24(2):215-9.
- 69) Chung DA, Sharples LD, Nashef SA. A case-control analysis of readmissions to the cardiac surgical intensive care unit. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Aug; 22(2):282-6.
- 70) Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun; 23(6):1970-4.
- 71) Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Dec; 12(6):561-6.
- 72) Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(6):1503-20.
- 73) Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar; 2(2):356-65.
- 74) Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care.* 2010; 14(3): R82.
- 75) Goldstein SL. Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Med.* 2011 Dec 21; 9:135.
- 76) Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care.* 2015 Feb 27; 19:93.
- 77) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Appendix D: Evaluation and management guidelines for patients with AKI. Online appendices A-F; 2012: 60-83.
- 78) Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb; 81(2):542-6.

- 79) Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* 2007 Nov; 33(11):1900-6.
- 80) Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Banderas-Bravo E, Olalla-Sánchez R, Lozano-Sáez R, Quesada-García G. [Concordance in critical patients between the equations designed for the calculation of glomerular filtration rate and 24-hour creatinine clearance]. *Med Intensiva.* 2010 Jun-Jul; 34(5):294-302.
- 81) Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Jan 11; [Epub ahead of print].
- 82) Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Apr; 23(2):194-200.
- 83) Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jan 7; 10(1):147-55.
- 84) Gavrić A, Kališnik JM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016 Mar; 13(1):31-8.
- 85) Parr SK, Clark AJ, Bian A, Shintani AK, Wickersham NE, Ware LB, et al. Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;87(3): 640-8.
- 86) Lippi G, Aloe R, Storelli A, Cervellin G, Trenti T. Evaluation of NGAL Test™, a fully-automated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) immunoassay on Beckman Coulter AU 5822. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 50(9):1581-4.
- 87) Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Mar; 219(3):554-572.
- 88) Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005 Jan 31; 579(3):773-7.
- 89) Au V, Feit J, Barasch J, Sladen RN, Wagener G. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery. *Kidney Int Rep.* 2016 May; 1(1):3-9.
- 90) Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury-- where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar; 26(3):762-4.
- 91) Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004 Dec 16; 432(7019):917-21.
- 92) Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002 Nov; 10(5):1033-43.

- 93) Torregrosa I. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardiaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardiaco agudo. [Tesis]. Valencia: Universidad de Valencia; 2015.
- 94) 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):610-21.
- 95) Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb; 18(2):407-13.
- 96) Krzeminska E, Wyczalkowska-Tomasik A, Korytowska N, Paczek L. Comparison of Two Methods for Determination of NGAL Levels in Urine: ELISA and CMIA. *J Clin Lab Anal*. 2016; 30(6):956-960.
- 97) Kift RL, Messenger MP, Wind TC, Hepburn S, Wilson M, Thompson D, et al. A comparison of the analytical performance of five commercially available assays for neutrophil gelatinase-associated lipocalin using urine. *Ann Clin Biochem*. 2013; 50(Pt 3):236-44.
- 98) Cruz DN, Virzì GM, Brocca A, Ronco C, Giavarina D. A comparison of three commercial platforms for urinary NGAL in critically ill adults. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(2):353-62.
- 99) Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12):2229-35.
- 100) Mårtensson J, Xu S, Bell M, Martling CR, Venge P. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(19-20):1661-7.
- 101) Lippi G, Cervellin G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a more specific assay is needed for diagnosing renal injury. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(13-14):1160-1.
- 102) Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, Hur M, Tran N, Howell EC, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood Purif*. 2014; 37(4):271-85.
- 103) Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(9):1748-57.
- 104) Karaolanis G, Katsaros A, Palla VV, Lionaki S, Moris D, Karanikola E, et al. Urine NGAL as a biomarker of kidney damage after on- and off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective pilot study. *Hellenic J Cardiol*. 2015; 56(2):160-8.
- 105) Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(22):2301-9.
- 106) Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(3):246-55.

- 107) Cui LY, Zhu X, Yang S, Zhou JS, Zhang HX, Liu L, et al. Prognostic Value of Levels of Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Interleukin-18 in Patients With Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Dec; 47(10):2846-51.
- 108) Reese PP, Hall IE, Weng FL, Schröppel B, Doshi MD, Hasz RD, et al. Associations between Deceased-Donor Urine Injury Biomarkers and Kidney Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May; 27(5):1534-43.
- 109) Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem.* 2012 Mar; 49(Pt 2):190-3.
- 110) Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med.* 2013 Sep; 51(9):1795-802.
- 111) Choi JW, Fujii T, Fujii N. Elevated Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Level as a Risk Factor for Anemia in Patients with Systemic Inflammation. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:9195219.
- 112) Du W, Shen T, Li H, Liu Y, He L, Tan L, Hu M. Urinary NGAL for the diagnosis of the renal injury from multiple myeloma. *Cancer Biomark.* 2016 Oct; 28. [Epub ahead of print].
- 113) Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009 May; 30(10):1229-36.
- 114) Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Aug; 1826(1):129-69.
- 115) 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 Apr; 36(4): 1297-303.
- 116) Wang Y, Gu Y, Loyd S, Jia X, Groome LJ. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Dec 15; 309(12): F1009-17.
- 117) Price JR, Guran L, Lim JY, Megli CJ, Clark AL, Edwards SR, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Biomarker and Urinary Tract Infections: A Diagnostic Case-Control Study (NUTI Study). *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017; Jan 18. [Epub ahead of print].
- 118) Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, et al. α -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest.* 2014 Jul; 124(7):2963-76.
- 119) Zylka A, Gala-Bładzinska A, Dumnicka P, Ceranowicz P, Kufniewski M, Gil K, et al. Urinary NGAL Determination Useful for Monitoring Kidney Function and Assessment of Cardiovascular Disease? A 12-Month Observation of Patients with Type 2 Diabetes Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2016, Article ID 8489543, 8 pages.
- 120) Iqbal N, Choudhary R, Chan J, Wentworth B, Higginbotham E, Maisel AS. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as diagnostic and prognostic tool for cardiovascular disease and heart failure. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Mar; 7(2):209-20.

- 121) Roli L, Pecoraro V, Trenti T. Can NGAL be employed as prognostic and diagnostic biomarker in human cancers? A systematic review of current evidence. *Int J Biol Markers*. 2017 Jan 16:0. [Epub ahead of print].
- 122) Hogendorf P, Durczyński A, Skulimowski A, Kumor A, Poznańska G, Strzelczyk J. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) concentration in urine is superior to CA19-9 and Ca 125 in differentiation of pancreatic mass: Preliminary report. *Cancer Biomark*. 2016 Mar 11; 16(4):537-43.
- 123) Du ZP, Lv Z, Wu BL, Wu ZY, Shen JH, Wu JY, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor: independent prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol*. 2011 Jan; 64(1):69-74.
- 124) Sporek M, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kielczewski S, Walocha J, et al. Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov*. 2016; 56(1):13-25.
- 125) Sporek M, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kielczewski S, Walocha J, et al. Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov*. 2016; 56(1):13-25.
- 126) Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, Sharma N, Wittel UA, Papachristou GI, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep; 105(9):2050-9.
- 127) Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr*. 2005 Jun; 94(6):661-6.
- 128) Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004 May-Jun; 24(3):307-15.
- 129) Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul; 29(3):139-44.
- 130) Yamamura M, Kawashima M, Tani ai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Feb; 44(2):275-85.
- 131) Washburn KK, Zappitelli M, Arian AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(2):566-72.
- 132) He H, Li W, Qian W, Zhao X, Wang L, Yu Y, et al. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med*. 2014; 8(4):1263-1266.
- 133) Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(3):405-14.
- 134) Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol*. 2003; 73(2):213-24.

- 135) Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8):1497-505.
- 136) Tanaka M, Harigai M, Kawaguchi Y, Ohta S, Sugiura T, Takagi K, et al. Mature form of interleukin 18 is expressed in rheumatoid arthritis synovial tissue and contributes to interferon-gamma production by synovial T cells. *J Rheumatol*. 2001 Aug; 28(8):1779-87.
- 137) Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2008; 12(4):R96.
- 138) Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010; 15(4):332-9.
- 139) Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, et al. Evidence for altered interleukin 18 (IL-18) pathway in human heart failure. *FASEB J*. 2004; 18(14):1752-4.
- 140) Yamada G, Shijubo N, Shigehara K, Okamura H, Kurimoto M, Abe S. Increased levels of circulating interleukin-18 in patients with advanced tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun; 161(6):1786-9.
- 141) Furuya D, Yagihashi A, Komatsu M, Masashi N, Tsuji N, Kobayashi D, Watanabe N. Serum interleukin-18 concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J Immunother*. 2002 Mar-Apr; 25 Suppl 1: S65-7.
- 142) Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, Biancone L, Stella A, Iuliano R, et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol*. 1999 Jul 1; 163(1):143-7.
- 143) Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Yamada G, Takahashi R, Okamura H, et al. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov; 162(5):1979-82.
- 144) Ho LP, Davis M, Denison A, Wood FT, Greening AP. Reduced interleukin-18 levels in BAL specimens from patients with asthma compared to patients with sarcoidosis and healthy control subjects. *Chest*. 2002; 121(5):1421-6.
- 145) Serrano N, García de Lorenzo A, Mora ML, Fedriani J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), y a las 48 horas (MPM II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Med Intensiva* 2000; 24:49-60.
- 146) García de Lorenzo A. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2da edición. Madrid: Ergon; 2006.
- 147) Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(5):557-65.

- 148) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-829.
- 149) Breslow MJ, Badawi O. Severity Scoring in the Critically Ill. *CHEST* 2012; 141 (1):245-252.
- 150) Niewiński G, Starczewska M, Kański A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units-the APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014 Jan-Mar; 46(1):46-9.
- 151) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373-83.
- 152) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(11):1245-51.
- 153) Zelada Rodríguez MA, Gómez-Pavón J, Sorando Fernández P, Franco Salinas A, Mercedes Guzmán L, Baztán JJ. Fiabilidad interobservador de los 4 Índices de comorbilidad más utilizados en pacientes ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012; 47(2):67-70
- 154) Marchena-Gomez J, Acosta-Merida MA, Hemmersbach-Miller M, Conde-Martel A, Roque-Castellano C, Hernandez-Romero J. The age-adjusted Charlson Comorbidity Index as an outcome predictor of patients with acute mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2009; 23(4):458-64.
- 155) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.
- 156) Rodríguez Serrano DA, Chicot M, Iglesias Franco J, Díaz Rodríguez E. Insuficiencia respiratoria aguda, *Medicine* 2014; 11(63): 3727-3734.
- 157) Hankey GJ. *Stroke.* Lancet. 2016 Sep 13 [Epub ahead of print].
- 158) Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología.* 2014; 29(2):102-122.
- 159) Alonso Fernández MA, Chico Fernández M, Sánchez-Izquierdo JA, Toral Vázquez D. Guía para la atención del trauma grave. Madrid: Ergon; 2009.
- 160) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12): 1329.e1-1329.e70.
- 161) Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40:1795-1815.
- 162) Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, et al. Estatus epiléptico *Med Intensiva.* 2008; 32(4):174-82.
- 163) Lippa CF, Moonis M. Anoxia/Isquemia generalizada del sistema nervioso. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva* 5ta ed. Madrid: Marban; 2005. p 2024-27.
- 164) Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo M, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez Jacaiste MA, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 7ma ed. Madrid: EGRAF; 2012.

- 165) Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, et al. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. *Med Intensiva*. 2013; 37 (3):163-179.
- 166) Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's *Cardiología*. El libro de la medicina cardiovascular. Madrid: Marban Libros SL; 2004.
- 167) Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(12): 1126.e1-e46.
- 168) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(12): 1330.e1-1330.e52.
- 169) F. Liaño García, L. E. Álvarez Rangel, E. Junco. Definiciones de insuficiencia renal aguda. *NEFROLOGÍA*. 2007; 27: Suppl 3.
- 170) Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(2):243-62.
- 171) Heras M, Guerrero MT, Fernández Reyes MJ, Sánchez R, Muñoz A, Molina A, et al. Laboratory manifestations associated with chronic renal failure: what degree of estimated glomerular filtration can be used for its detection in the elderly? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44(3):143-5.
- 172) Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int*; 2011: 79(10): 1119-30.
- 173) Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8): 1823-32.
- 174) Royackers AA, Bouman CS, Stassen PM, Korevaar JC, Binnekade JM, van de Hoek W, et al. Systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalins are poor predictors of acute kidney injury in unselected critically ill patients. *Crit Care Res Pract*. 2012; 2012:712695.
- 175) 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; 36(3):444-51.
- 176) Mas N, Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Rivas R, Nuvials X, et al. [Comparative analysis of patients admitted to Spanish Intensive Care Units due to medical and surgical disease]. *Med Intensiva*. 2015; 39(5):279-89.
- 177) Sánchez P. Análisis de los factores asociados a la mortalidad de los pacientes ingresados en el servicio de medicina intensiva. [Suficiencia investigadora]. Badalona; Universidad Autónoma de Barcelona: 2011.
- 178) Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A comparison of observed versus

- estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep; 24(9):2739-44.
- 179) Candela-Toha AM, Recio-Vázquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liaño F, et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia*. 2012;32(1):53-8.
- 180) Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, Nauta JJ, Thijs LG. Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron*. 1991; 59(4):602-10.
- 181) Van Berendoncks AM, Elseviers MM, Lins RL; SHARF Study Group. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct; 5(10):1755-62.
- 182) Gien JA, Salazar D, López R, Ramírez JJ. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2006; Vol. XX, Nº 1:30-40.
- 183) Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(12):4263-72.
- 184) Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care*. 2011; 15(3):R128
- 185) Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Kittanamongkolchai W, Ungprasert P, Srivali N, et al. The comparison of the commonly used surrogates for baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging. *BMC Nephrol*. 2016; 17:6.
- 186) Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010; 77(6):536-42.
- 187) Gaião S, Cruz DN. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus?. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(12):3812-4.
- 188) Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo Riera JA; Los Investigadores del Estudio COFRADE. [Variability in renal dysfunction defining criteria and detection methods in intensive care units: are the international consensus criteria used for diagnosing renal dysfunction?]. *Med Intensiva*. 2012; 36(4):264-9.
- 189) García M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) como biomarcador de disfunción renal aguda en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.

- 190) Martí C. Análisis de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos como biomarcador de disfunción renal aguda en el paciente crítico. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
- 191) Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 609–616.
- 192) Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani KB, et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(5):1175-85.
- 193) de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000; 26(7):915-21.
- 194) Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007; 35(8):1837-43.
- 195) 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; 15(6):1597-605.
- 196) Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet*. 2009; 373(9672): 1318-9.
- 197) Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 39(1):38-43.
- 198) Liu S, Che M, Xue S, Xie B, Zhu M, Lu R, et al. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers*. 2013; 18(1):95-101.
- 199) Garcia-Alvarez M, Glassford NJ, Betbese AJ, Ordoñez J, Baños V, Argilaga M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015. 29(6): 1480-8.
- 200) Nisula S, Yang R, Poukkanen M, Vaara ST, Kaukonen KM, Tallgren M, et al. FINNAKI Study Group. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *Br J Anaesth*. 2015; 114(3): 460-8.
- 201) Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, et al. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Care*. 2014; 18(6): 601.
- 202) Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2011; 15(4):R172.

- 203) Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* 2011; 80(4):405-14.
- 204) Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, Pandey K, Abhinay A, Prasad R, et al. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(3): 521-527.
- 205) Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(9):1505-17.
- 206) Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1012-24.
- 207) Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z, et al. Urinary Interleukin 18 for Detection of Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(6): 1058-67.
- 208) Marti-Macia C, Tomasa TM, Sancho A, Galán A, Fernández-Llamazares J, Macias V, et al. Investigadores del estudio COFRADE. Análisis de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2014; 38(3): 146-53.
- 209) 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; 52(3):425-33.
- 210) de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(7): 907-14.
- 211) 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; 74(8):1059-69.
- 212) Úbeda-Iglesias A, Herrera-Rojas D, Gómez-González C; el Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC. [Survey on the management of acute renal failure and renal replacement techniques in Spanish intensive care units]. *Med Intensiva.* 2015;39(2):84-9.
- 213) Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(1):100-5.
- 214) Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10):3046-52.
- 215) Sirvent JM, Vallés M, Navas E, Calabia J, Ortiz P, Bonet A. Outcome of critically ill patients with acute renal failure and multiple organ failure treated with continuous venovenous haemodiafiltration. *Med Intensiva.* 2010; 34(2):95-101.
- 216) de Geus HR, Woo JG, Wang Y, Devarajan P, Betjes MG, le Noble JL, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Admission to the Intensive Care Unit Accurately

- Discriminates between Sustained and Transient Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients. *Nephron Extra*. 2011; ;1(1):9-23.
- 217) Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011 ;39(11): 2464-9.
- 218) Yong TY, Fok JS, Ng PZ, Hakendorf P, Ben-Tovim DI, Roberts S, et al. The significance of reduced kidney function among hospitalized acute general medical patients. *QJM*. 2013; 106(1):59-65.
- 219) Chao CT, Tsai HB, Wu CY, Hsu NC, Lin YF, Chen JS, et al. Cross-sectional study of the association between functional status and acute kidney injury in geriatric patients. *BMC Nephrol*. 2015; 16:186.
- 220) Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ, Fermann GJ, Weintraub NL, Miller KF, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(9):1020-9.
- 221) Olaechea PM, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Gimeno R, Gracia MP, Mas N, et al.; ENVIN-HELICS Study Group. Characteristics and outcomes of patients admitted to Spanish ICU: A prospective observational study from the ENVIN-HELICS registry (2006-2011). *Med Intensiva*. 2016 May; 40(4):216-29.
- 222) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
- 223) Farooqi S, Dickhout JG. Major comorbid disease processes associated with increased incidence of acute kidney injury. *World J Nephrol*. 2016 Mar 6; 5(2):139-46.
- 224) Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kanmura Y. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care*. 2016 Jun 21; 4:41.
- 225) Sánchez-Izquierdo Riera JA, Montoiro Allué R, Tomasa Irriguible T, Palencia Herrejón E, Cota Delgado F, Pérez Calvo C. Blood purification in the critically ill patient. Prescription tailored to the indication (including the pediatric patient). *Med Intensiva*. 2016 Oct; 40(7):434-47.
- 226) Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al.; TRIBE-AKI Consortium. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(5):905-14.
- 227) Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Elmlili N, Puchades MJ, Solís MA, et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure. *Nefrologia*. 2012; 32(1):44-52.
- 228) Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*. 2014; 51(Pt 3):335-51.
- 229) 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; 365:1231-8.
- 230) 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; 105(3):485-91.

- 231) 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; 3(3):665-73.
- 232) 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; 53(3):261-6.
- 233) Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(5):873-82.
- 234) Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2009; 14(6):423-31.
- 235) Che M, Xie B, Xue S, Dai H, Qian J, Ni Z, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract*. 2010; 115(1):c66-72.
- 236) Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12):2154-65.
- 237) Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr*. 2011; 158(6):1009-1015.
- 238) Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail*. 2008; 30(9):904-13.
- 239) Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(9):1737-47.
- 240) Peco-Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, Kotur-Stevuljević J, Ilić S, Ivanišević J, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem*. 2013; 46(13-14):1244-51.
- 241) Liebetrau C, Dörr O, Baumgarten H, Gaede L, Szardien S, Blumenstein J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73(5):392-9.
- 242) Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(4):880-6.
- 243) Zappitelli M, Washburn KK, Arikan 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.

- 244) 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; 148(11): 810-9.
- 245) Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010; 36(8):1333-40.
- 246) 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.
- 247) Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(2):267-74.
- 248) Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci.* 2008; 1(3):200-8.
- 249) Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(2): 254-73.
- 250) Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; 36(3):452-61.
- 251) Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(4):419-28.
- 252) Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016 Oct 22. [Epub ahead of print].
- 253) Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(6): 993-1005.
- 254) Legrand M, Collet C, Gayat E, Henao J, Giraudeau V, Mateo J, et al. Accuracy of urine NGAL commercial assays in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013; 39(3):541-2.
- 255) Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20:41.
- 256) Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, Roka S, Druml W, Wagner L. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrol.* 2015 Dec 9; 16:206.
- 257) Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, et al. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 78(12):1252-62.

- 258) Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, Koralkar R, Pawar P, Shuaib F, et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2011; 159(6):907-12.e1.
- 259) Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006; 70(1):199-203.
- 260) Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108(3):c176-81.
- 261) Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B, Aydinlar A, Oz O, Budak F, et al. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention?. *Clin Biochem*. 2008; 41(7-8):544-7.
- 262) Chen TH, Chang CH, Lin CY, Jenq CC, Chang MY, Tian YC, et al. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(2):e32328.
- 263) Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(5):851-60.
- 264) Nisula S, Yang R, Kaukonen KM, Vaara ST, Kuitunen A, Tenhunen J et al. The FINNAKI Study Group. The urine protein NGAL predicts renal replacement therapy, but not acute kidney injury or 90-day mortality in critically ill adult patients. *Anesth Analg*. 2014; 119(1): 95-102.
- 265) Hjortrup PB, Haase N, Treschow F, Møller MH, Perner A. Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(1):25-34.
- 266) Guo Y, Yan KP. Prognostic significance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Exp Ther Med*. 2011; 2(6):1133-1139.
- 267) Nga HS, Medeiros P, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D. Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room Patients: The Role of Urinary NGAL. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:413751.
- 268) Beitland S, Waldum-Grevbo BE, Nakstad ER, Berg JP, Trøseid AS, Brusletto BS, et al. Urine biomarkers give early prediction of acute kidney injury and outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2016; 20(1):314.
- 269) Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec 21; [Epub ahead of print].
- 270) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4):c179-84.
- 271) Joannidis M, Forni LG. Clinical review: timing of renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011; 15(3): 223.
- 272) Pipili C, Ioannidou S, Tripodaki ES, Parisi M, Douka E, Vasileiadis I et al. Prediction of the renal replacement therapy requirement in mechanically ventilated critically ill patients by combining biomarkers for glomerular filtration and tubular damage. *J Crit Care*. 2014; 29(4): 692.e7-13.
- 273) Ronco C. N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care* 2007; 11: 173.

- 274) Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A. Clinical review: predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care*. 2013; 17(2): 211.
- 275) Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(11): 3349-54.
- 276) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45:486-552.
- 277) Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva*. 2012 Nov; 36(8):556-62.
- 278) Plascencia LA, Pizaña A, Morales I. Procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva. *Acta Med* 2011; 9 (1):5-11.
- 279) Scandizzo HE, López RA, Busso L, Bernstein JC, Blanco ME, Zubieta M. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47(4): 675-80.
- 280) Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017 Jan; 15(1):15.
- 281) Mehta RL. Urine IL-18 levels as a predictor of acute kidney injury in intensive care patients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 May; 2(5):252-3.

13. GLOSARIO DE TABLAS

- Tabla 1: Escala RIFLE para el diagnóstico de FRA.
- Tabla 2: Escala AKIN para el diagnóstico de FRA.
- Tabla 3: Escala KDIGO para el diagnóstico de FRA.
- Tabla 4: Factores de riesgo para FRA.
- Tabla 5: Costes asociados con variaciones de creatinina sérica.
- Tabla 6: Criterios de Sepsis Grave.
- Tabla 7: Estadaje por criterios AKIN de fracaso renal agudo.
- Tabla 8: Estadaje por criterios KDIGO de fracaso renal agudo.
- Tabla 9: Características de los ingresos.
- Tabla 10: Determinaciones de la creatinina durante el ingreso.
- Tabla 11: Determinaciones de NGAL e IL-18 en orina.
- Tabla 12: Características de los pacientes con y sin FRA.
- Tabla 13: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL-18 para predecir FRA.
- Tabla 14: Distribución de niveles de NGAL por estadios de FRA según clasificación AKIN.
- Tabla 15: Distribución de niveles de IL-18 por estadios de FRA según clasificación AKIN.
- Tabla 16: Distribución de niveles de NGAL por estadios de FRA según clasificación KDIGO.
- Tabla 17: Distribución de niveles de IL-18 por estadios de FRA según clasificación KDIGO.
- Tabla 18: Distribución de la transformación logarítmica de NGAL por estadios AKIN.
- Tabla 19: Distribución de la transformación logarítmica de NGAL por estadios KDIGO.
- Tabla 20: Distribución de la transformación logarítmica de IL-18 por estadios AKIN.
- Tabla 21: Distribución de la transformación logarítmica de IL-18 por estadios KDIGO.
- Tabla 22: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL-18 para predecir Mortalidad a los 30 días.
- Tabla 23: Mortalidad a los 30 días y niveles de NGAL.
- Tabla 24: Mortalidad a los 30 días en ingresos sin FRA y niveles de NGAL.
- Tabla 25: Mortalidad a los 30 días en ingresos con FRA y niveles de NGAL.
- Tabla 26: Mortalidad a los 30 días y niveles de IL-18.
- Tabla 27: Mortalidad a los 30 días en ingresos sin FRA y niveles de IL-18.
- Tabla 28: Mortalidad a los 30 días en ingresos con FRA y niveles de IL-18.
- Tabla 29: ANOVA de 2 factores (FRA, MO30) para variable dependiente LN_NGAL
- Tabla 30: ANOVA para variable dependiente LN_IL18
- Tabla 31: Mortalidad hospitalaria y niveles de NGAL.
- Tabla 32: Mortalidad hospitalaria en ingresos sin FRA y niveles de NGAL.
- Tabla 33: Mortalidad hospitalaria en ingresos con FRA y niveles de NGAL.
- Tabla 34: Mortalidad hospitalaria y niveles de IL-18.
- Tabla 35: Mortalidad hospitalaria en ingresos sin FRA y niveles de IL-18.

- Tabla 36: Mortalidad hospitalaria en ingresos con FRA y niveles de IL-18.
- Tabla 37: ANOVA de 2 factores (FRA, MO_H) para variable dependiente LN_NGAL.
- Tabla 38: ANOVA de 2 factores (FRA, MO_H) para variable dependiente LN_IL18.
- Tabla 39: Valores de creatinina al ingreso, NGAL e IL18 para predecir la necesidad de TRR.
- Tabla 40: Niveles de NGAL en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí.
- Tabla 41: Niveles de IL-18 en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí.
- Tabla 42: Niveles de LN_NGAL en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí.
- Tabla 43: Niveles de IL18_LN en los grupos FRA=no/TRR=no, FRA=sí/TRR=no y FRA=sí/TRR=sí.
- Tabla 44: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 1,085$ mg/dl) para el desenlace FRA.
- Tabla 45: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 51,5$ ng/ml) para el desenlace FRA.
- Tabla 46: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 44,15$ pg/ml) para el desenlace FRA.
- Tabla 47: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 0,805$ mg/dl) para el desenlace mortalidad a los 30 días.
- Tabla 48: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 33,75$ ng/ml) para el desenlace mortalidad a los 30 días.
- Tabla 49: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 48,13$ pg/ml) para el desenlace mortalidad a los 30 días.
- Tabla 50: Valores epidemiológicos para la creatinina al ingreso (punto de corte $\geq 1,325$ mg/dl) para el desenlace necesidad de TRR.
- Tabla 51: Valores epidemiológicos para NGAL (punto de corte $\geq 83,9$ ng/ml) para el desenlace necesidad de TRR.
- Tabla 52: Valores epidemiológicos para IL-18 (punto de corte $\geq 35,71$ pg/ml) para el desenlace necesidad de TRR.
- Tabla 53: Sensibilidad y especificidad de NGAL, IL-18 y creatinina sérica para predecir FRA, TRR y mortalidad a los 30 días.
- Tabla 54: Relación de índices SAPS II y APACHE II con los niveles de IL-18 y NGAL.
- Tabla 55: Análisis multivariante de los factores implicados en el desarrollo de FRA.
- Tabla 56: modelo multivariante de los factores implicados en el desarrollo de FRA por pasos.
- Tabla 57: AUC del modelo predictivo.
- Tabla 58: Estudios de NGAL en orina para detección precoz de FRA tras cirugía cardíaca.
- Tabla 59: Estudios de NGAL en orina para detección precoz de FRA en UCI y urgencias.
- Tabla 60: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis de Liu et al.
- Tabla 61: Valores epidemiológicos de estudios para NGAL como predictor de mortalidad hospitalaria.

14. GLOSARIO DE FIGURAS

- Figura 1: Hipócrates.
- Figura 2: anotaciones de Hipócrates.
- Figura 3: cronología médica de la antigua Grecia.
- Figura 4: Experimentos de Galeno
- Figura 5: Anatomía del riñón.
- Figura 6: Vascularización del riñón.
- Figura 7: Microcirculación de la nefrona.
- Figura 8: La nefrona.
- Figura 9: Vascularización y tipos de nefronas.
- Figura 10: Fuerzas que provocan la filtración glomerular.
- Figura 11: Causas de FRA.
- Figura 12: Relación entre las fases clínicas y las fases celulares de la NTA isquémica, y el impacto temporal en la tasa de filtración glomerular (TFG).
- Figura 13: Lesión endotelial en la isquemia / reperfusión.
- Figura 14: Reparación normal en el FRA isquémico.
- Figura 15: Dinámica entre FRA, ERC y resultados adversos de los pacientes.
- Figura 16: Sitios de origen de biomarcadores del FRA.
- Figura 17: curso temporal de NGAL e IL-18 en el FRA.
- Figura 18: Formas de NGAL detectables en suero y orina.
- Figura 19: Clasificación de los patrones encontrados por la técnica de Western-Blotting.
- Figura 20: Escisión de la IL-18.
- Figura 21: Diagrama de flujo de descripción del proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.
- Figura 22: Motivos de ingreso en la UCI.
- Figura 23: Ingresos por cirugía cardíaca.
- Figura 24: Ingresos por sepsis grave/shock séptico.
- Figura 25: Causas de ingresos por insuficiencia respiratoria.
- Figura 26: Ingresos por ictus hemorrágicos.
- Figura 27: Ingresos por shock cardiogénico.
- Figura 28: Distribución de los niveles de NGAL por ingresos.
- Figura 29: Distribución de los niveles de IL-18 por ingresos.
- Figura 30: Mortalidad global, en UCI y a los 30 días.
- Figura 31: Ingresos que desarrollan fracaso renal agudo.
- Figura 32: Distribución de los FRA según escalas AKIN y KDIGO.
- Figura 33: motivos de ingreso en la UCI de los ingresos que desarrollaron FRA.

- Figura 34: Distribución de FRA por grupos de ingreso.
- Figura 35: Índices pronósticos en pacientes con y sin FRA.
- Figura 36: Nivel de creatinina sérica o plasmática basal y al ingreso en UCI de los pacientes con y sin FRA.
- Figura 37: Mediana de los niveles de NGAL e IL-18 en pacientes con y sin FRA.
- Figura 38: Días de ingreso en UCI y en el hospital de pacientes con y sin FRA.
- Figura 39: Mortalidad en UCI, en el hospital y a los 30 días.
- Figura 40: Mortalidad a los 30 días.
- Figura 41: curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir FRA.
- Figura 42: Curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir mortalidad.
- Figura 43: ANOVA LN_NGAL, FRA, MO30.
- Figura 44: ANOVA LN_IL18, FRA, MO30.
- Figura 45: ANOVA LN_NGAL, FRA, MO_H.
- Figura 46: ANOVA LN_IL18, FRA, MO_H.
- Figura 47: Curvas COR para NGAL, IL-18 y creatinina al ingreso para predecir TRR.
- Figura 48: Distribución de NGAL en deciles.
- Figura 49: Distribución de IL-18 en deciles.
- Figura 50: Diagrama de dispersión que muestra correlación entre NGAL e índice APACHE II.
- Figura 51: Coeficiente de correlación de la creatinina al ingreso y la basal en los pacientes que desarrollaron o no un FRA.
- Figura 52: Curva COR de Creatinina basal y creatinina al ingreso.
- Figura 53: Curva COR para determinar el punto de corte para la probabilidad de desarrollar FRA.

15. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- a.c..... Antes de Cristo.
- ADH..... Hormona antidiurética.
- ADQI..... Acute Dialysis Quality Initiative.
- AKI..... Acute kidney injury.
- AKIN..... Acute Kidney Injury Network.
- APACHE..... Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.
- AT..... Azotemia transitoria.
- AUC..... Area under the ROC curve (área bajo la curva ROC).
- BAV..... Bloqueo aurículoventricular.
- CCA..... Cirugía cardíaca.
- CEC..... Cirugía extracorpórea.
- CI..... Consentimiento informado.
- CIA..... Comunicación interauricular.
- ClCr..... Aclaramiento de creatinina.
- cm..... Centímetros.
- CMIA..... Chemiluminiscent microparticle immunoassay.
- COR..... Curva de característica operativa relativa.
- Cr..... Creatinina.
- d.c..... Después de Cristo.
- dl..... Decilitro.
- DM..... Diabetes mellitus.
- DRA..... Daño renal agudo.
- DT..... Desviación típica.
- E..... Especificidad.
- ELISA..... Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.
- EPOC..... Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC..... Enfermedad renal crónica.
- ESKD..... End-stage kidney disease.
- FG..... Filtrado glomerular.
- FiO₂..... Fracción inspiratoria de oxígeno.
- FMO..... Fallo multiorgánico.
- FO..... Fracaso orgánico.
- FOD..... Fiebre de origen desconocido.
- FR..... Función renal.

- FRA..... Fracaso renal agudo.
- GCS..... Escala de coma de Glasgow.
- HLPR..... Hospital universitario de La Princesa.
- hs..... Horas.
- HSA..... Hemorragia subaracnoidea.
- HTA..... Hipertensión arterial.
- IC 95%..... Intervalo de confianza del 95%.
- IC..... Índice de Charlson.
- ICC..... Insuficiencia cardiaca congestiva.
- IFN..... Interferón.
- IgA..... Inmunoglobulina A.
- IGFBP-7..... Insulin-like growth factor-binding protein.
- IL-18..... Interleuquina 18.
- kDa..... KiloDalton.
- KDIGO..... Kidney Disease Improving Global Outcomes.
- Kf..... Filtración capilar.
- KIM-1..... Kidney injury molecule-1.
- L-FABP..... Liver fatty acid-binding protein.
- LN_IL18..... Transformación logarítmica de la IL-18.
- LN_NGAL..... Transformación logarítmica del NGAL.
- LR..... Lesión renal.
- MDRD..... Modification of Diet in Renal Disease.
- mg..... Miligramos.
- min..... Minutos.
- ml..... Mililitros.
- mmHg..... Milímetros de mercurio.
- mmol..... Milimoles.
- MO30..... Mortalidad a los 30 días.
- MOH..... Mortalidad hospitalaria.
- ng..... Nanogramos.
- NGAL..... Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.
- NTA..... Necrosis tubular aguda.
- OR..... Odds ratio.
- PaO2..... Presión parcial arterial de oxígeno.
- PCR..... Parada cardiorrespiratoria.
- PCTVA..... Patología Cerebral traumática y vascular aguda.
- pg..... Picogramos.
- Prob..... Probabilidad.

- RIC..... Rango intercuartílico.
- RIFLE..... R (risk), I (injury), F (failure), L (loss), E (end stage renal disease).
- RM..... Resonancia magnética.
- ROC..... Receiver operating characteristic.
- S..... Sensibilidad.
- SAPS..... Simplified Acute Physiology Score.
- SCA..... Síndrome coronario agudo.
- SDRA..... Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SEMICYUC..... Sociedad española de medicina intensiva crítica y unidades coronarias.
- SIDA..... Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- SIRS..... Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- SS..... Shock séptico.
- TAC..... Tomografía axial computerizada.
- TASPE..... Trasplante autólogo de sangre periférica.
- TCE..... Traumatismo craneoencefálico.
- TEP..... Tromboembolismo pulmonar.
- TFGe..... Tasa de filtrado glomerular estimada.
- TIMP-2..... Tissue inhibitor of metalloproteinase-2.
- TRIBE..... Translational Research Involving Biomarkers and Endpoints.
- TRR..... Técnicas de remplazo renal.
- UCC..... Unidad de Cuidados Coronarios.
- UCI..... Unidad de Cuidados Intensivos.
- VPN..... Valor predictivo negativo.
- VPP..... Valor predictivo positivo.
- μmol Micromoles.

16. ANEXOS

ANEXO I: INDICE DE CHARLSON

CONDICION MEDICA	PUNTUACION
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Enfermedad tromboembólica	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal)	1
Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos diana	2
Tumor sin metástasis	2
Leucemia (aguda o crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente VIH positivo)	6

Componentes de la edad.

Se añade un punto por cada década a partir de los 50 años: 50-59 años: 1 punto; 60-69: 2 puntos; 70-79: 3 puntos; 80-89: 4 puntos.

ANEXO II: ESCALA APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							

* Creatinina; doble puntuación si FRA.

ANEXO III: ESCALA SAPS II

Puntuación SAPS II																											
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Edad									<40									40-59				60-69	70-74	75-79		≥80	
Latidos/min				<40							40-69	70-119				120-159											
TA sistólica		<70						70-99				100-199	≥200														
Diuresis (l/d)				<0.5					0.5-0.99			≥1.0															
Temperatura												<39			≥39												
PaO ₂ /FIO ₂ (si CPAP o VM)				<100	100-199		≥200																				
Bicarbonato sérico							<15			15-19		≥20															
Rec. leucocitario			1									1.0-19.9			≥20												
Urea sérica			<1.0									<28				28-83										≥84	
K sérico										<3		3-4.9			≥5												
Na sérico								<125				125-144	≥145														
Bilirubina												<4.0				4.0-5.9					≥6.0						
GCS	<6	6-8				9-10		11-13				14-15															
Enf. crónicas																					Neo MTX	Neo hematol				SIDA	
Tipo de admisión												Cr programada				Medico			Cr urgente								
Suma de puntos																											

ANEXO IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA – UCI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO VALOR DE LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES (NGAL, IL 18) EN ORINA AL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PARA PREDECIR FRACASO RENAL AGUDO.

El abajo firmante manifiesta su conformidad para que sea recogida una muestra de orina de 10 cc al ingreso con el fin de realizar la determinación bioquímica de marcadores precoces de daño renal.

El daño renal es una complicación frecuente y grave en enfermos críticos, para la que las determinaciones bioquímicas habituales de que disponemos (creatinina), producen un diagnóstico tardío. En este centro estamos estudiando si la determinación en orina de NGAL e IL-18 sirve para un diagnóstico precoz de esta patología.

En este estudio solo se recogerá al ingreso una muestra de orina de 10cc, esta muestra se recogerá de la orina que se va a tirar, sin otra intervención. Las muestras se almacenarán de forma anónima con un código numérico sin manejar los datos personales. La investigación se llevará a cabo con pleno respeto de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal.

1- Por la presente reconozco que he sido informado por el Dr/Dra. _____ del objetivo del estudio de NGAL y marcadores en orina para investigar un nuevo test diagnóstico de función renal, quien me ha brindado la oportunidad de ampliar o aclarar esta información.

2- Que he comprendido los objetivos del estudio.

3- Entiendo que la participación es voluntaria y tanto si decido participar como si no, se practicará la misma asistencia médica

D./Dña. _____ como
_____ del paciente _____

expreso que he comprendido el contenido de este documento y acepto la recogida de una muestra de orina.

En Madrid, a _____ de _____ de _____

El médico

El paciente o familiar

ANEXO V: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

TITULO DEL ESTUDIO

Estudio Piloto: Valor de la determinación de MARCADORES URINARIOS en orina al ingreso en la unidad de cuidados intensivos

Código MARCADORES FRA Registro

NºEudraCT: Estudio epidemiológico sin intervención

Promotor: Grupo de estudio de fracaso renal agudo CIFRA

Versión agosto 2013

Introducción

Los pacientes de las unidades de críticos presentan con frecuencia daño renal que influye en la evolución clínica y puede empeorar el pronóstico. La función renal se monitoriza de rutina en las unidades de críticos mediante la realización de creatinina sanguínea. Actualmente empiezan a estar disponibles determinaciones en orina de nuevos marcadores (NGAL, IGFBP7, TIMP-2, IL18, Tweek) que tendrían la ventaja de ser unos indicadores más precoces de daño renal, lo que de confirmarse permitiría una monitorización mejor de los pacientes.

Objetivo del estudio

El objetivo es valorar si la determinación de marcadores en orina al ingreso en la unidad de cuidados intensivos puede predecir qué pacientes van a desarrollar fracaso renal.

Medicación del estudio: El estudio no supone medicación propia alguna.

Participación voluntaria

Los cuidados médicos son un derecho del paciente, independientemente de su participación en el estudio. La participación en el estudio es completamente voluntaria. Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro. Igualmente, su médico podrá decidir que abandone el estudio si surgiera alguna complicación.

Realización del estudio

Se recogerá una muestra de orina al ingreso. En cuanto al seguimiento se recogerán los datos sobre función renal realizados de rutina en los 4 días consecutivos.

Está previsto que se incluyan 480 pacientes en el hospital de la Princesa de la Comunidad de Madrid. La realización de las determinaciones de marcadores en orina se hará a la vez para todos los pacientes estudiados y no va influir en el manejo clínico.

El sobrante de las muestras urinarias se guardará para posibles nuevas investigaciones en marcadores urinarios.

Confidencialidad

Todos los datos referentes a su participación en el estudio se almacenarán en una base de datos informática, sin mención de su nombre ni de ningún otro dato que permita su identificación de acuerdo con la Ley15/1999 de Protección de datos de carácter Personal. Se contempla la posibilidad de que personal autorizado por la Autoridades Sanitarias realicen una Auditoría del estudio para comprobar que se está realizando de forma correcta desde el punto de vista ético y científico, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. Sólo se accederá a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio y en cualquier caso, se comprometen a guardar la más estricta confidencialidad.

Compesación

Ni Vd ni los médicos implicados en el estudio recibirán ninguna compensación económica por la participación en el presente estudio.

Información Adicional

No dude en recabar cualquier información adicional o en hablar con el médico de la Unidad de Cuidados Intensivos (Dra Marta Chicot) para aclarar cualquier duda.
Teléfono de contacto: 915202291

ANEXO VI: INFORMES DE LOS DIRECTORES

VALORACIÓN GLOBAL

(Final evaluation)

VALORACION GLOBAL

Doña Carmen Bernis Carro especialista en Nefrología, médico adjunto jubilada del Hospital Universitario de La Princesa, doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, Profesora asociada jubilada de la UAM certifica que la tesis doctoral realizada por Doña Marta Chicot Llano, con título "VALOR DE LA DETERMINACION DE MARCADORES (NGAL, IL-18) EN ORINA AL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PARA PREDECIR FRACASO RENAL, NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA Y MORTALIDAD A 30 DIAS", bajo la dirección del Dr Diego A. Rodriguez Serrano y la que suscribe reúne las condiciones de originalidad requeridas y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

El presente trabajo ha sido revisado por la que suscribe considerándolo apto para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral ante el tribunal que en su día se designe.

(Rellenar solo en el caso de que la tesis se presente como compendio de publicaciones):

(To fill in only in case that thesis is submitted as a compendium of publications):

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones: SÍ NO

(Authorizing the submission of the thesis as a compendium of publications: Yes /No)

Fecha

*(Date):*20 de Febrero de 2016

Firma: Dra Carmen Bernis Carro

(Signature):

(En el caso de que se trate de directores no vinculados al programa de doctorado cursado por el doctorando, se incluirá a continuación la ratificación razonada del tutor)

(In case of Thesis Supervisors not related to the doctoral program followed by the PhD Candidate, a Thesis Advisor's ratification must be submitted)

PUBLICACIONES A QUE HAYA DADO LUGAR

(Publications appeared already)

- *Marta Chicot, Diego Anibal Rodríguez, Carmen Bernis, Raquel Ferreiros, Laura Salanova, Jose-Antonio Sánchez, et al. Prognostic value of urine NGAL and urine IL18 in critical patients at the admission to an intensive care unit. Blood Purif 2016;42:121-156.*
- *Marta Chicot, Diego Anibal Rodríguez, Raquel Ferreiros, Laura Salanova, Enrique Cereijo, Carmen Bernis. Prognostic value of urine NGAL (uNGAL), IL18 (uIL18) and urine protein to creatinine ratio (prot/cr) in critical patients at the admission to an intensive care unit (ICU). Blood Purif 2015;40:1-37.*
- *M. Chicot, I. Carrasco, D.A. Rodríguez, L. Salanova, J. Iglesias, A. Díaz, R. Madero, P. Alonso y C. Bernis. Valor pronóstico de la determinación de NGAL al ingreso en uci en el fracaso renal agudo. Med Intensiva. 2014;38(Espec Cong):1-441.*
- *Carmen Bernis, Marta Chicot, Raquel Ferreiros, Diego A Rodríguez-Serrano, Laura Salanova, Jose Enrique Cereijo, Jose Antonio Sánchez Tomero. Prognostic value of urine NGAL (uNGAL) and IL18 (uIL18) in critical ill patients at the admission to an intensive care unit (ICU). Póster para ERA-EDTA Congress 2016. Viena.*
- *R. Ferreiros-Martínez, C. Bernis, M. Chicot, A. Díaz, M. Molina, J.F. Quesada, S. Salguero. Usefulness of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (uNGAL) at intensive care unit (ICU) admission. Clin Chem Lab Med 2015;53:Special Suppl, pp S1-S1450, June 2015.*
- *Long Term Evolution from Acute Kidney Injury: A Prospective Study in Critical Ill Patients. Carmen Bernis, Laura Salanova, Marta Chicot, Diego Anibal Rodríguez-Serrano, Ana Díaz, Enrique Cereijo, Jose-Antonio Sánchez Tomero. J Am Soc Nephrol 25:2014. Abstract supplement.*
- *Importance of predictive negative value (PNV) of urinary NGAL (uNGAL) in critical patients at the admission to an intensive care unit (ICU). C. Bernis, M. Chicot, I. Carrasco, A. Díaz, L. Salanova, R. Madero, J.A. Sánchez Tomero. Poster. ISN Nexus symposium. Bergamo, Italia. 2014.*
- *Enviadas la comunicación "Interleuquina 18 como marcador de Fracaso Renal Agudo en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos" al LII congreso de la SEMICYUC, que tendrá lugar en Madrid en Junio de 2017.*

VALORACIÓN GLOBAL

(Final evaluation)

Don Diego A. Rodríguez Serrano, especialista en Medicina Intensiva, médico adjunto de la UCI del Hospital Universitario de La Princesa, doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, Colaborador Clínico Docente del Departamento de Medicina de la UAM certifica que la tesis doctoral realizada por Doña Marta Chicot Llano, con título "VALOR DE LA DETERMINACION DE MARCADORES (NGAL, IL-18) EN ORINA AL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PARA PREDECIR FRACASO RENAL, NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA Y MORTALIDAD A 30 DIAS", bajo la dirección de la Dra. Carmen Bernis y el que suscribe, reúne las condiciones de originalidad requeridas y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

El presente trabajo ha sido revisado por el que suscribe considerándolo apto para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral ante el tribunal que en su día se designe.

(Rellenar solo en el caso de que la tesis se presente como compendio de publicaciones):

(To fill in only in case that thesis is submitted as a compendium of publications):

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones: Sí NO

(Authorizing the submission of the thesis as a compendium of publications: Yes /No)

Fecha: 19 de febrero de 2017

(Date):

Firma: Dr. Diego A. Rodríguez S

(Signature):

(En el caso de que se trate de directores no vinculados al programa de doctorado cursado por el doctorando, se incluirá a continuación la ratificación razonada del tutor) (In case of Thesis Supervisors not related to the doctoral program followed by the PhD Candidate, a Thesis Advisor's ratification must be submitted)

ANEXO VII: INFORME DEL COMITE DE ETICA DEL HLPR



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Dra. Carmen Bernis (Servicio de Nefrología, H. U. de la Princesa)**, para que se realice el estudio epidemiológico prospectivo con código de protocolo **Marcadores FRA 2013**, titulado: **Valor de la determinación de marcadores (NGAL, IGFBP7, TIMP-2) en orina al ingreso en cuidados intensivos (ICU) para predecir el fracaso renal agudo, la necesidad de terapia sustitutiva y la mortalidad a 30 días; (Versión 2: agosto 2013)**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

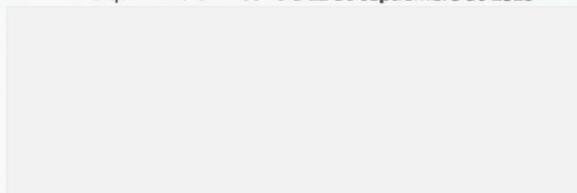
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado del paciente como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Carmen Bernis (Servicio de Nefrología)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **12 de septiembre** de **2013**



CEIC Hospital Universitario La Princesa. C/ Diego de León 62, MADRID (28006). Tel.: 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60
ceic.hlpr@salud.madrid.org