

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“USO DE LA NGAL COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE DAÑO RENAL EN
PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA KDIGO AKI III INGRESADOS AL
SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA DE MAYO-
JULIO 2016”**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado Medicina Interna para optar al Título de Especialista en
Medicina Interna**

PABLO RAMÍREZ OVIEDO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria
A mis padres
A mis maestros de Postgrado

Agradecimientos
Al Dr. Mario Espinach Roel
Al Dr. Mauricio Herrera Morice

Esta tesis fue aprobada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna



Dr. Eduardo Fiedler Velásquez

Coordinador Local

Sistema de Estudios de Posgrado



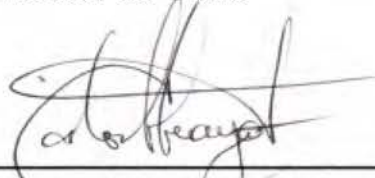
Dr. Mario Espinach Roel

Tutor de Tesis



Dr. Orlando Rodríguez Sánchez

Asesor de Tesis



Dr. Carlos Araya Fonseca

Coordinador Nacional

Programa de Posgrado en Medicina Interna



Pablo Ramírez Oviedo

Candidato

Tabla de Contenidos

INTRODUCCIÓN	1
Lesión Renal Aguda según KDIGO	1
Enfermedad Renal Crónica según KDIGO	2
Ecuación CKD-EPI	4
Marcadores de lesión renal	4
Creatinina.....	5
Cistatina C.....	5
NGAL (Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos)	5
CAPÍTULO I.....	8
MARCO TEÓRICO	8
Propósito del estudio.....	9
Objetivos	10
Características de la población del estudio.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión.....	11
Diseño y procedimientos.....	12
Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación	16
Consideraciones estadísticas	17
Método para el análisis de datos	18
Cálculo del tamaño muestral.....	18
Identificación de participantes, reclutamiento y consentimiento	18
CAPÍTULO II.....	20
RESULTADOS	21
CAPÍTULO III	47
ANÁLISIS DE DATOS	48

CAPÍTULO IV	51
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	52
CAPÍTULO V	54
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA	58
ANEXO	61
HOJA DE BASE DE DATOS	62

RESUMEN

La pérdida rápida de la función renal es una de las complicaciones más frecuentes presentes en los pacientes hospitalizados. Se caracteriza por la presencia de oligo-anuria, elevación de elementos azoados, así como desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.

La enfermedad renal puede presentarse de forma aislada o como parte de la disfunción orgánica múltiple en los pacientes internados. Su tratamiento y reversión tiene un impacto relevante en la economía del sistema de salud y en la calidad de vida de los pacientes quienes la padecen. Su recuperación rápida es de suma importancia para garantizar a los pacientes nuevamente la adecuada función renal. Sin embargo, ello depende mucho de la causa de fondo la cual esté provocando la disfunción.

Los pacientes con esta injuria pueden presentar como consecuencia una enfermedad renal crónica, una caída importante en su tasa de filtración glomerular o incluso pueden fallecer. Debido a ello, contar con herramientas útiles tanto para su diagnóstico oportuno, como para saber su pronóstico a corto y mediano plazo es determinante.

Por lo tanto el estudio planteado buscó la predicción a 3 meses en los pacientes que presentaran una lesión renal aguda clasificación KDIGO AKI III de novo, cuáles de ellos sobrevivirían y quiénes recuperarían su función renal por completo o presentarían una tasa de filtración glomerular $<60\text{mL}/\text{min}$. Para ello se tomó a la población con dicha injuria, y se cuantificó a su ingreso los niveles de cistatina c, creatina sérica, NGAL urinaria, creatinuria de 24 horas; todos marcadores de función renal, para tratar de establecer un punto de corte de los mismos, con el fin de relacionar con su evolución a 3 meses y a partir de ello establecer su pronóstico.

Lista de cuadros

Cuadro	Título	Página
1	Descripción de las características clínicas de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	22
2	Valores promedio al ingreso de NGAL urinaria, cistatina C sérica y creatinina urinaria de 24 horas; CKD-EPI final de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	24
3	Definición del punto de corte para la predicción de mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III de novo, de mayo-julio 2016; al usar como marcadores la NGAL urinaria, la cistatina C sérica, el CKD-EPI y la creatinina urinaria.	30
4	Descripción de los exámenes de laboratorio al ingreso, al egreso y control de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	34
5	Descripción de las características clínicas de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf (Tasa de Filtración Glomerular final).	35
6	Valores promedio al ingreso de NGAL urinaria, creatinina y cistatina C séricas y creatinina urinaria, de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf (Tasa de Filtración Glomerular final).	36

7	Definición de punto de corte, para predicción de daño renal (TFGf < 60 mL/min), de la NGAL urinaria, la creatinina sérica, la cistatina C sérica y la creatinina urinaria de 24 horas, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.	42
8	Descripción de los exámenes de laboratorio al ingreso, al egreso y control de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.	45

Lista de tablas

Tabla	Título	Página
1	Clasificación de la Lesión Renal Aguda según KDIGO.	2
2	Tabla comparativa de la creatinina sérica, NGAL y cistatina C.	7
3	Cronograma del estudio	12
4	Variables del estudio	17

Lista de gráficos

Gráficos	Título	Página
1	Distribución de la NGAL urinaria al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	25
2	Distribución de la creatinina sérica al ingreso, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	26
3	Distribución de la cistatina C sérica al ingreso, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	27
4	Distribución de la CKD-EPI final, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según la condición final del paciente.	28
5	Distribución de la creatinina urinaria de 24 horas al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	29
6	Curva ROC del punto de corte de NGAL urinaria de ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.	30
7	Curva ROC del punto de corte de cistatina C sérica al ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.	31

8	Curva ROC del punto de corte de la CKD-EPI, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.	31
9	Curva ROC del punto de corte de la creatinuria de 24 horas al ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.	32
10	Distribución de la NGAL urinaria al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.	38
11	Distribución de la creatinina sérica al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.	39
12	Distribución de la cistatina C sérica al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.	40
13	Distribución de la creatinuria de 24 horas al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.	41
14	Curva ROC del punto de corte de NGAL urinaria al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	42
15	Curva ROC del punto de corte de cistatina C sérica al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes	43

	críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	
16	Curva ROC del punto de corte de la creatinina sérica al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	43
17	Curva ROC del punto de corte de la creatinuria de 24horas al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.	44

Lista de abreviaturas

AEC: aclaramiento endógeno de creatina
AKI: Acute Kidney Injury
Alb: albúmina
Ca: calcio
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CKD-EPI: Tasa de filtrado glomerular estimada
Cl: cloro
CR: Costa Rica
Creat: creatinina
d: día
dL: decilitros
DM: Diabetes Mellitus
ER: Enfermedad Renal
FABP: Proteína ligadora de Lipoácidos
Fem: femenino
h: hora u horas
Hb: hemoglobina
Hg: mercurio
HTA: Hipertensión Arterial
ICA: Insuficiencia Cardíaca Aguda
IL: Interleucina
K: potasio
kDa: kilodaltones
KDIGO: Kidney Disease Improving Global outcomes
kg: kilogramo
KIM-1: Molécula 1 de la Injuria Renal
L: litro
LCN-2: Lipocalina 2
LRA. Lesión Renal Aguda

m²: metro cuadrado

Masc: maculino

Mg: magnesio

mg: miligramos

min: minuto

mL: mililitro

mm: milímetros

Na: sodio

NAG: N-Acetil-Beta-D-Glucosaminidasa

NGAL: Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos

P: fósforo

SA: Sociedad Anónima

TFG: tasa de filtración glomerular

TFGf: tasa de filtración glomerular final

Ur: Urinaria

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el deterioro de la función renal es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes hospitalizados de los Servicios de Medicina. Su abordaje es desafiante, ya que con frecuencia las personas con lesión renal, de forma concomitante cursan con comorbilidades las cuales tornan su manejo más complejo.

Los pacientes quienes presenten una injuria renal aguda, pueden desarrollar, a mediano y largo plazo, una enfermedad renal crónica o incluso fallecer por esta causa. Es por ello que el diagnóstico temprano de la lesión renal aguda, es imperioso para evitar este catastrófico desenlace. Hoy día, existen herramientas útiles para su diagnóstico oportuno, como lo son los distintos marcadores tempranos de función renal, los cuales cuentan con una alta sensibilidad y especificidad para dicho propósito.

Si en los pacientes con Lesión Renal Aguda KDIGO AKI III, se estableciera un punto de corte numérico al ingreso de los marcadores renales tempranos, que sirviera como parámetro para predecir su desenlace, su cuantificación con este fin sería viable para establecer su pronóstico.

Lesión Renal Aguda según KDIGO

La Lesión Renal Aguda se clasifica en 3 grados de acuerdo con su severidad. Para determinar su daño se utilizan como parámetros la diuresis del paciente y los niveles séricos de creatinina. Dichos marcadores son tomados por la “KDIGO” (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para su estratificación^(8, 9, 10).

Tabla 1. Clasificación de la Lesión Renal Aguda según KDIGO.

Etapa	Creatinina sérica	Volumen urinario
1	Incremento $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ micromol/L) en 48h	$< 0,5$ mL/kg/h x 6-12h
2	Incremento $\geq 1,5$ veces el nivel basal de creatinina del paciente; el cual, se presume ocurrió en los últimos 7 días.	$< 0,5$ mL/kg/h x 12-24h
3	Incremento ≥ 4 mg/dL o Incremento > 3 veces el nivel basal de creatinina del paciente o Paciente en terapia de reemplazo renal ó < 18 años con caída de la Tasa de Filtración Glomerular < 35 mL/min x $1,73$ m ²	$< 0,3$ mL/kg/h por 8h o anuria x 12h

La importancia de esta clasificación radica no solo en establecer la severidad de la lesión renal, sino en servir de guía para el tratamiento adecuado del paciente, según el estadio en el cual se encuentre. Por ejemplo en una persona con LRA en Etapa 1, se sugiere: suspender aquellos tratamientos que sean nefrotóxicos, mantener una adecuada perfusión y estado volumétrico; monitorizar su estado hemodinámico y control de creatinina sérica, así como evitar la hiperglicemia y en caso que requiera estudios en donde se utilicen los medios de contraste, considerar otras alternativas (11).

Enfermedad Renal Crónica según KDIGO

Para determinar si un paciente tiene una enfermedad renal crónica, la KDIGO utiliza los siguientes parámetros(8, 9, 10):

- Presencia de “daño renal” (definiendo “daño renal” como la presencia de anomalías estructurales o funcionales, aparte de la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular) o

- Descenso en la función renal por ≥ 3 meses, independientemente de la causa.
- Presencia de una disminución en la Tasa de Filtración Glomerular < 60 mL/min/1,73m².

Asimismo, se puede evidenciar lesión renal tras la identificación de albuminuria o por estudios de imágenes renales las cuales sugieran cambios estructurales de cronicidad como por ejemplo ⁽¹²⁾ :

- Reducción de la corteza renal.
- Reducción de la relación córtico-medular.
- Hiperecogenicidad renal.
- Disminución del tamaño renal esperado (aunque muchas veces los pacientes pueden tener un tamaño normal o aumentado y cursar con una Enfermedad Renal Crónica, como está descrito en la Diabetes fase inicial, Inmunodeficiencia viral, Nefropatía).

Existen también otros hallazgos encontrados en la historia clínica, examen físico o en laboratorios del paciente y que su análisis sugiere la presencia de una enfermedad renal, en tal caso la presencia de ⁽¹⁴⁾ :

- Orina clara.
- Datos sugestivos de hipoperfusión renal:
 - o Edema, Anasarca.
 - o Hipertensión arterial compensatoria.
 - o Oliguria (micción inferior de 500mL/día).
- Aumento en la curva de creatinina:
 - o Necrosis Tubular Aguda: aumento de 0,3-0,5 mg/dL/d.
 - o Lesión Renal por Hipoperfusión o Lesión Pre-renal: aumento $< 0,3$ mg/dL/d.
- Anemia secundaria:
 - o Injuria renal crónica por déficit en la producción de Eritropoyetina.
 - o Injuria renal aguda por hemólisis, sangrado o hipoperfusión renal.
- Hiperfosfatemia, Hiperkalemia.

- Depresión del sistema nervioso central y convulsiones.
- Fatiga y debilidad.
- Anorexia, náuseas y vómitos.
- Albuminuria.
- Uroanálisis con un sedimento urinario anormal.

Ecuación CKD-EPI

La ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) es considerada como uno de los marcadores más precisos y exactos utilizados en la actualidad para establecer la tasa de filtración glomerular. En la misma, se toman como parámetros la creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia del paciente. Dicha fórmula establece que ⁽³⁾ :

$$141 \times (\text{el valor mínimo Creat sérica mg/dL} / 0,7(\text{mujer}) \text{ o } 0,9(\text{hombre}))^{-0,329} (\text{mujer}) \text{ ó } -0,411 (\text{hombre}) \times (\text{el valor máximo Creat sérica mg/dL} / 0,7 (\text{mujer}) \text{ o } 0,9 (\text{hombre}))^{-1,209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018(\text{mujer}) \text{ o } 1.159 (\text{si el paciente es afrodescendiente})$$

Marcadores de lesión renal

Dentro de los estudios actuales, tenemos los siguientes biomarcadores de función renal ⁽³⁾ :

1. Creatinina.
2. Cistatina C.
3. NGAL (Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos)
4. Albuminuria.
5. KIM-1 (Molécula 1 de la Injuria Renal).
6. FABP (Proteína ligadora de Lipoácidos).
7. NAG (N-Acetil-Beta-D-Glucosaminidasa).
8. IL-18 (Interleucina 18).

Los marcadores que se desean estudiar en la investigación son la creatinina, cistatina C y NGAL.

Creatinina

La creatinina como marcador renal es inespecífico para determinar una Lesión Renal en general. Sus niveles se afectan por otros factores externos a la injuria renal es decir: la edad, el género, la etnia afrodescendiente, la masa muscular, los estados catabólicos, el grado de hidratación del paciente, algunos medicamentos, el embarazo y la obesidad mórbida. Sin embargo, hoy en día es una de las herramientas más usadas, por su disponibilidad y costo para valorar la función renal ⁽⁴⁾ .

Cistatina C

Este biomarcador renal es superior a la creatinina desde el punto de vista que se va a elevar más tempranamente, al marcar injuria renal. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13,3 kDa). Su producción es constante, además es filtrada por completo y reabsorbida totalmente por los túbulos renales; tras ello, es catabolizada y no se excreta en la orina, excepto si hay lesión renal ⁽²⁰⁾.

Al igual que la creatinina, la cistatina C no tiene una especificidad del 100% para marcar lesión renal exclusivamente. Sus niveles también pueden elevarse por disfunción ventricular izquierda y remodelación cardíaca secundaria. En la lesión renal aguda se eleva a una cifra ≥ 3 mg/dL aproximadamente 48 horas después de haberse instaurado la injuria y no se ha logrado determinar si su cuantificación urinaria es superior a la sérica ⁽³⁾ .

NGAL (Lipocalina Asociada con la Gelatinasa de los Neutrófilos)

La NGAL también es conocida como la LCN-2 (Lipocalina 2). Es una proteína de baja peso molecular (25 kDa). Se encuentra compuesta por 178

aminoácidos. Esto le confiere características particulares como ser lo suficientemente pequeña como para ser filtrada por los glomérulos por completo y poder reabsorberse en los túbulos renales de forma total (2) .

La NGAL se secreta en la tráquea, los pulmones, el estómago y en los túbulos renales proximales; se expresa en las células epiteliales y en los neutrófilos inmaduros. Su cuantificación se realiza en sangre o en orina (7) .

Su elevación sérica puede provenir de los tejidos extrarenales o de la liberación propia de los neutrófilos (15). Su elevación urinaria ocurre por malabsorción de la NGAL filtrado, síntesis propia por las células tubulares de la nefrona distal y por la propia liberación de los neutrófilos infiltrantes. Por lo tanto es considerado un marcador de respuesta inmune, de inflamación, de transformación neoplásica y de reducción de la Tasa de Filtración Glomerular(16) .

El mecanismo por el cual en la enfermedad renal e insuficiencia cardíaca se afecta la NGAL ha sido asociado con el proceso inflamatorio y al estrés oxidativo secundario. Por lo tanto sus niveles elevados deben de interpretarse muy cuidadosamente en estados inflamatorios (22) .

La NGAL se considera un marcador temprano de la Lesión Renal Aguda, ya que se expresa abundantemente tras isquemia renal y se detecta desde tan solo 2 horas de evolución de haberse instaurado la noxa, al contrastar con otros marcadores como la creatinina que se elevan tras 48-72 horas tras haber iniciado el daño renal (7) .

Por otra parte los estudios han señalado que la sensibilidad y especificidad del NGAL para la detección de la Lesión Renal Aguda ha sido de un 76% y 77% respectivamente (2) .

Tabla 2. Tabla comparativa de la creatinina sérica, NGAL y cistatina C.

Marcador	Detección	Predice	Ventajas	Desventajas
Creatinina	Sangre	Mortalidad en ICA	Marcador de ER	Inespecífico para determinar LRA
NGAL	Sangre/Ur	Mortalidad en ICA	Marcador de LRA temprano	NGAL _{Ur} poco específico
Cistatina C	Sangre/Ur	Mortalidad en ICA	Marcador de LRA temprano	Sin parámetros para interpretarse

ICA: Insuficiencia Cardíaca Aguda

ER: Enfermedad Renal

LRA. Lesión Renal Aguda

_{ur}: Urinaria

Basado en estos datos, se planteó una investigación que tuviera como propósito: determinar la progresión a una enfermedad renal con TFG <60mL/min y/o la mortalidad, en pacientes quienes presentaran una lesión renal aguda KDIGO AKI III de novo, al utilizar como marcadores para su pronóstico los niveles séricos al ingreso de creatinina, cistatina C; así como la creatinuria de 24horas y niveles urinarios de NGAL, en quienes miccionarán; con el objeto de valorar a 3 meses su sobrevida o su evolución a lesión renal con TFG <60mL/min, estimado con la ecuación CKD-EPI, a razón de hacer el análisis respectivo. Se consideró un estudio novedoso y beneficioso, pues en Costa Rica no se han realizado estudios similares al descrito.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

Propósito del estudio**Hipótesis:**

Los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III de novo, que presenten una NGAL urinaria elevada tempranamente, tendrán una mayor probabilidad de tener una enfermedad renal con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ y/o mortalidad a 3 meses.

a. Población:

Los pacientes del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda AKI III de novo, enrolados al estudio según sus características, en los meses de mayo, junio y julio del 2016.

b. Objeto del estudio:

Pronosticar mortalidad y/o enfermedad renal con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ a un plazo ≤ 3 meses, en pacientes con LRA AKI III de novo.

c. Resultados esperables:

Los pacientes quienes presenten al ingreso marcadores renales más desfavorables, tendrán mayor mortalidad o mayor probabilidad de presentar una enfermedad renal a 3 meses con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$.

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el nivel de NGAL al ingreso es marcador de daño renal crónico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características demográficas de la población con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, ingresada al Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia entre los meses de mayo, junio y julio del 2016.
2. Determinar un valor de NGAL urinaria, cifras séricas de cistatina c y creatinina, que sirvan como parámetro predictor en la aparición Lesión Renal Crónica en pacientes críticos con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III.
3. Determinar un valor urinario de NGAL, sérico de cistatina C y creatinina, que sirvan como parámetro predictor de sobrevida a 3 meses, en pacientes críticos con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III.

Características de la población del estudio

- Se tomó como muestra la máxima cantidad de participantes internados en el Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia de Costa Rica que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los participantes fueron:

1. Tener una edad entre los 18 y 65 años.
2. Presentar una lesión renal aguda KDIGO AKI III.

3. Estar internados en el Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia.
4. No se discriminó género, ni etnia.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los participantes fueron:

1. Personas con trastornos mentales, privados de libertad; individuos que pertenezcan a un orden jerárquico directo con el investigador; así como menores de edad y adultos mayores por considerarse población vulnerable.
2. Personas quienes presenten shock cardiogénico; ya que el mismo, puede enmascarar los resultados de laboratorio cuantificados por causa de su inestabilidad hemodinámica.
3. Contaminación de las muestras de orina o sangre tomadas, ya que por su condición, el resultado de laboratorio de la NGAL, la cistatina C y la creatinina, puede no ser fidedigno.
4. Personas portadoras de: enfermedad renal crónica, disfunción ventricular izquierda conocida e insuficiencia cardíaca exacerbada, ya que estas condiciones también alteran los laboratorios a analizar.

Diseño y procedimientos

TABLA 3. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

	MAYO 2016	JUNIO 2016	JULIO 2016	AGOSTO 2016	SETIEMBRE 2016	OCTUBRE 2016
Reclutamiento de los participantes	X	X	X			
Toma inicial de las muestras biológicas de los participantes	X	X	X			
Cita control de los participantes, en el Servicio de Nefrología				X	X	X
Toma de muestras biológicas control de los participantes				X	X	X
Análisis de los resultados finales						X
Fin de la investigación						X

DISEÑO DEL ESTUDIO Y GENERACIÓN DE GRUPOS DE COMPARACIÓN

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte. El tamaño de la muestra fue máxima cantidad de participantes ingresados al Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con lesión renal aguda KDIGO-AKI III, durante el lapso establecido, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para la investigación.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS APLICADOS A SERES HUMANOS

- a. Durante los meses de mayo, junio y julio del 2016, se reclutaron participantes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio.
- b. La muestra total fue de 15 pacientes ingresados al Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con lesión renal aguda KDIGO-AKI III, entre los 18-65 años de edad.
- c. Al enrolarse al estudio, se cuantificaron en un lapso menor a las 48 horas del diagnóstico de la LRA AKI III, la NGAL urinaria, la albuminuria y creatinuria; así como las pruebas séricas de cistatina C y creatinina; también se solicitaron los electrolitos Na, K, Cl, P, Mg y Ca. Estas muestras biológicas se colectaron en todos los pacientes reclutados y aun con la injuria renal descrita, a través de las tomas de orina y sangre, como parte de los procedimientos diarios para el cuidado del paciente crítico.
- d. La medición sérica de creatinina y cistatina C son estudios hechos en forma rutinaria en el Hospital Calderón Guardia. El laboratorio del Centro Médico cuenta con múltiples kits para ello. Sin embargo, la cuantificación de la NGAL urinaria, no es un estudio que normalmente la CCSS tenga a disposición para

realizar. La empresa Abbott Healthcare CR SA, donó al Servicio de Laboratorio de Inmunología del Hospital Calderón Guardia, 100 kits para cuantificar la NGAL urinaria; la Jefatura del Laboratorio de Inmunología del Hospital Calderón Guardia, además autorizó a utilizar dichos kits y colaboró para su análisis.

- e. El análisis de los resultados finales de la investigación se hicieron con base en los reportes obtenidos al inicio del estudio y tras la valoración de los participantes en un control posterior a 1-3 meses de su reclutamiento, a través de las citas de rutina que se establecen al egresar el paciente, para el cuidado y seguimiento de los mismos.
- f. Se cuantificó la sobrevida de los participantes a 3 meses de su reclutamiento.
- g. A los participantes sobrevivientes, en la cita de control rutinario, se les analizó el reporte de sus exámenes de Laboratorio enviados al egreso de su hospitalización: Hb, Na, K, Cl, P, Mg, Ca, Albúmina, creatinina sérica, albuminuria y creatinuria; hechos en el Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia. Asimismo, se calculó su tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación CKD-EPI y relación albuminuria/creatinina.
- h. Una vez obtenidos los resultados finales se analizaron los mismos. Se utilizaron como parámetros de referencia de los estudios realizados, los rangos establecidos por el Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia. Considerándose normales los siguientes valores de referencia:
 - Creat: el rango de referencia sugerido es 0,6-1,2mg/dL en sangre.

- Cistatina C: el rango de referencia sugerido es 0-1,1mg/dL en sangre.
- NGAL urinaria: el intervalo esperado es $\leq 131,7$ ng/mL:
 - El intervalo analítico del ensayo ABBOTT ARCHITECT Urine NGAL es de 10-1 500 ng/mL.
 - En caso de valores superiores, se puede realizar un protocolo de dilución automática y obtener resultados de hasta 6 000 ng/mL.
 - Según el inserto del fabricante, el rango de referencia sugerido se determinó analizando muestras procedentes de 196 donantes no hospitalizados con concentraciones de creatinina en sangre entre 0,7 mg/dl y 1,5 mg/dl y se determinó que el intervalo de valores esperados es inferior o igual a 131,7 ng/mL (percentil 95).
- Creatinuria: el rango de referencia es 600-2000mg/24h
- Albuminuria: el rango de referencia es 30-299 mg/24h
- Hb hombre adulto: el rango de referencia sugerido es entre 14,3-17 g/dL
- Hb mujer adulta: el rango de referencia sugerido es entre 12,5-15 g/dL
- Na: el rango de referencia sugerido es entre 136-145 mmol/L
- K: el rango de referencia sugerido es entre 3,5-5,1 mmol/L
- Cl: el rango de referencia sugerido es entre 98-107 mmol/L
- P: el rango de referencia sugerido es entre 2,5-4,6 mg/dL
- Mg: el rango de referencia sugerido es entre 1,7-2,8 mg/dL
- Ca: el rango de referencia sugerido es entre 8,4-10,2 mg/dL
- Alb: el rango de referencia sugerido es entre 3,5-5,0 g/dL

ALMACENAJE DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

- Para proteger la confidencialidad de los pacientes enrolados al estudio, la información obtenida de cada participante, se identificó mediante un código asignado para cada individuo; de tal manera solo pudiera ser identificado por el investigador principal.
- La base de datos física de la investigación fue custodiada y guardada bajo llave por el investigador principal.
- La base de datos electrónica del estudio se encuentra en el ordenador personal del investigador y para su visualización requiere de una clave de acceso solo conocida por el mismo.

Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación**RIESGOS POTENCIALES**

- No se expuso a los participantes a ningún riesgo, ya que las muestras fueron tomadas de los exámenes rutinarios realizados a los pacientes ingresados al Servicio de Medicina y todo el material utilizado (jeringas, agujas, etc) fue nuevo, estéril y desechable, por lo tanto no hubo riesgo de contaminación o infección por su toma.
- No hubo ruptura de la confidencialidad de la información recolectada.

CLASIFICACIÓN DE RIESGO

- Riesgo mínimo

POTENCIALES BENEFICIOS PARA EL PARTICIPANTE Y PARA LA SOCIEDAD

- El beneficio para los participantes fue el diagnóstico oportuno, abordaje y seguimiento de su lesión renal aguda.
- El beneficio a la sociedad fue evidenciar la sensibilidad, especificidad e impacto estadístico, de los marcadores renales tempranos analizados al ingreso, para pronosticar la mortalidad y/o la TFG <60mL/min a 3 meses, en pacientes con LRA AKI III de novo.

Consideraciones estadísticas

TABLA 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Objetivo específico	Descriptor	Variables	Indicadores
1. Determinar las características demográficas de la población con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, ingresada al Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia entre los meses de mayo, junio y julio del 2016.	Características generales	Sexo	Masc _____ Fem _____
		Edad	Edad cumplida en años _____
		Fechas de ingreso y egreso	Fecha de ingreso _____ Fecha de egreso _____
		Diagnósticos de ingreso y egreso	Diagnóstico de ingreso _____ Diagnóstico de egreso _____
		Condición de egreso	Condición de egreso: __ Referido a Consulta Externa __ Fallecido
	Antecedentes personales patológicos	DM HTA Antecedente trasplante renal Otros	__DM __HTA __Antecedente trasplante renal __Otros: _____
2. Determinar un valor de NGAL urinaria, cifras séricas de cistatina C y creatinina, que sirvan como parámetro predictor en la aparición Lesión Renal Crónica en pacientes críticos con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III	Niveles urinarios cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	NGAL urinaria	Niveles al ingreso con fecha de NGAL urinaria
	Niveles séricos cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	Cistatina C sérica	Niveles séricos de Cistatina C al ingreso (con fecha) Niveles séricos de Cistatina C a 3 meses (con fecha)
	Niveles séricos cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	Creatinina sérica	Niveles séricos de Creatinina al ingreso (con fecha) Niveles séricos de Creatinina a 3 meses (con fecha)
3. Determinar un valor urinario de NGAL y sérico de cistatina C y creatinina, que sirvan como parámetro predictor de supervivencia a 3 meses, en pacientes críticos con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III	Niveles urinarios cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	NGAL urinaria	Niveles al ingreso con fecha de NGAL urinaria
	Niveles séricos cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	Cistatina C sérica	Niveles séricos de Cistatina C al ingreso (con fecha) Niveles séricos de Cistatina C a 3 meses (con fecha)
	Niveles séricos cuantificados en Laboratorio Central del Hospital Calderón Guardia	Creatinina sérica	Niveles séricos de Creatinina al ingreso (con fecha) Niveles séricos de Creatinina a 3 meses (con fecha)

Método para el análisis de datos

- Para la recolección de los datos, se reclutaron pacientes adultos entre los 18 y 65 años quienes ingresarán al Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con lesión renal aguda AKI III y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.
- Para el recuento, se computaron los reportes de laboratorio en donde se describían los niveles séricos de creatinina y cistatina C; así como los reportes urinarios de NGAL, albuminuria y creatinuria al enrorolarse al estudio y se analizó a los 3 meses del reclutamiento de los pacientes, su sobrevida y sus niveles de: Hb, Na, K, Cl, P, Mg, Ca, Alb, Cistatina C, Albuminuria y creatinina, colateralmente para determinar el desarrollo de enfermedad renal con TFG <60mL/min en los sobrevivientes, tras los estudios control.
- Se tabularon los resultados en cuadros computados y se analizaron estadísticamente para describir la sobrevida que los pacientes presentaron y la TFG final de la población reclutada.

Cálculo del tamaño muestral

- Se trabajó con la población total reclutada que cumplía con los criterios expuestos para el estudio, durante el período señalado.
- La muestra total de la investigación fue de 15 participantes.

Identificación de participantes, reclutamiento y consentimiento

1. Método de identificación y reclutamiento:
 - La identificación de los participantes se realizó con base en la estadística diaria de los pacientes ingresados al Servicio de Medicina del Hospital

Calderón Guardia y que cumplieran con los requisitos establecidos para enrolarse en el estudio.

2. Protocolos paralelos

- No hubo.

CAPÍTULO II

RESULTADOS

CAPÍTULO II

RESULTADOS

El reclutamiento de los participantes para la investigación sobre el uso de la NGAL y otros estudios de laboratorio, como marcadores pronóstico de daño renal, inició el 1 de mayo del 2016 y concluyó 31 de julio del presente año. Durante el período de inclusión de pacientes con Lesión Renal Aguda AKI III, no conocidos nefrópatas previamente, se incluyó la mayor cantidad de la población posible, que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión aprobados en el protocolo por el Comité Local de Bioética, para realizar el estudio. Se logró reclutar al final del lapso establecido, un total de 15 participantes. Ellos fueron pacientes internados en el Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia.

La población del estudio constó de 9 hombres y 6 mujeres. El grupo del género masculino presentó una edad que oscilaba entre los 25 y 65 años. Por otra parte, el grupo etario correspondiente al género femenino fluctuó entre los 36 y 59 años cumplidos.

Desde el punto de vista de las comorbilidades presentadas por los pacientes reclutados para la investigación, la muestra fue muy variada: cuatro integrantes no padecían previamente de alguna enfermedad crónica. De los usuarios enrolados, siete de ellos eran hipertensos y siete participantes diabéticos. Se contó también con un paciente oncológico, portador de un Linfoma de Burkitt. Así como con dos integrantes quienes eran conocidos etilistas. También se contó con un usuario que era toxicómano. Uno de los integrantes era portador de artritis reumatoide y hubo un paciente que fue asmático, hipotiroideo y portador de obesidad mórbida.

A continuación los resultados

Cuadro 1. Descripción de las características clínicas de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.

Variable	Vivo (n=9)	Fallecido (n=6)	Total (n=15)
Sexo			
Masculino	6	3	9
Femenino	3	3	6
Promedio de edad (años) ± DS	52,6 ± 11,3	49,0 ± 16,3	51,1 ± 13,1
Promedio de estancia hospitalaria (días) ± DS	16,9 ± 13,2	11,8 ± 8,1	14,9 ± 11,4
Antecedente de hipertensión arterial			
No	4	4	8
Sí	5	2	7
Antecedente de diabetes mellitus			
No	5	3	8
Sí	4	3	7
Antecedente de trasplante renal			
No	9	6	15
Sí	0	0	0
Otros antecedentes			
Hepatopatía crónica por alcohol	1	0	1
Hipotiroidismo	0	1	1
Asma bronquial	0	1	1
Obesidad mórbida	0	1	1
Linfoma de Burkitt	1	0	1
Toxicomanía	0	1	1
Tasa de filtración glomerular estimada final (TFGf)			
<60mL/min	4	5	9
>60mL/min	5	1	6

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

En estudio contó con una población predominantemente del sexo masculino, a saber un 60% de la muestra. Los hombres presentaron una sobrevida mayor con respecto a las mujeres; tuvieron un 66,7% y 50% respectivamente.

La edad establecida, en el estudio, para los participantes fue entre los 18 y 65 años; con el propósito de no incluir pacientes vulnerables menores de edad y adultos mayores. De la población reclutada, la longevidad promedio de los sobrevivientes fue de 52,6 años. En comparación con la edad de los pacientes que fallecieron, quienes tenían un promedio de 49 años cumplidos. La estancia hospitalaria promedio fue de 14,9 días.

Los pacientes que fallecieron presentaron comorbiidades crónicas. De los pacientes fallecidos: solo el 33,3% eran conocidos portadores de HTA, así como de ellos, el 50% era DMT2. No se determinó la cantidad de años de evolución que, los pacientes fallecidos, cursaron con dichas enfermedades. Otras comorbilidades que estuvieron presentes en el estudio fueron la obesidad mórbida, el hipotiroidismo, el asma bronquial, la hepatopatía por alcohol, el linfoma de Burkitt y la toxicomanía. Del total de la población reclutada, no hubo pacientes conocidos por el antecedente de trasplante renal.

En el estudio, el 60% de la población reclutada tuvo una TFG final <60mL/min. De ellos, el 55,6% falleció. El 40% de la muestra total, tuvo una TFG final >60mL/min; de ellos falleció solo el 16,7% de la población.

Cuadro 2. Valores promedio al ingreso de NGAL urinaria, cistatina C sérica y creatinina urinaria de 24 horas; y CKD-EPI final de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.

Variable	Vivo	Fallecido	Total	Valor de p*
Promedio de NGAL (ng/mL) ± DS	1504 ± 2091	3133 ± 2636	2156 ± 2380	0,205
Promedio de Creatinina (mg/dL) ± DS	5,7 ± 4,0	5,2 ± 2,1	5,5 ± 3,3	0,801
Promedio de Cistatina C (mg/dL) ± DS	3,1 ± 1,5	4,7 ± 3,2	3,6 ± 2,1	0,280
Promedio de CKD-EPI ± DS	63,0 ± 36,8	27,3 ± 26,8	48,7 ± 36,9	0,063
Promedio de Creatinina urinaria (mg/24h) ± DS	575,8 ± 364,0	1230,8 ± 451,8	754,4 ± 476,6	0,008

*El valor de p corresponde a la comparación del promedio entre vivos y muertos

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Los marcadores renales utilizados al ingreso para predecir mortalidad en pacientes con Lesión Renal Aguda KDIGO AKI III fueron la NGAL urinaria, la creatinina y cistatina C séricas; también la creatinuria de 24 horas. Al fallecer el paciente o al término del estudio, se calculó la CKD-EPI final de cada participante.

En relación a la NGAL urinaria, los pacientes fallecidos presentaron un promedio de 3133ng/mL en comparación con los usuarios que sobrevivieron, quienes presentaron una NGAL promedio de 1504ng/mL.

En relación con la creatinina sérica, los pacientes fallecidos presentaron cifras con un promedio de 5,2mg/dL en comparación con los participantes que sobrevivieron, quienes presentaron una creatinina sérica promedio de 5,7mg/dL.

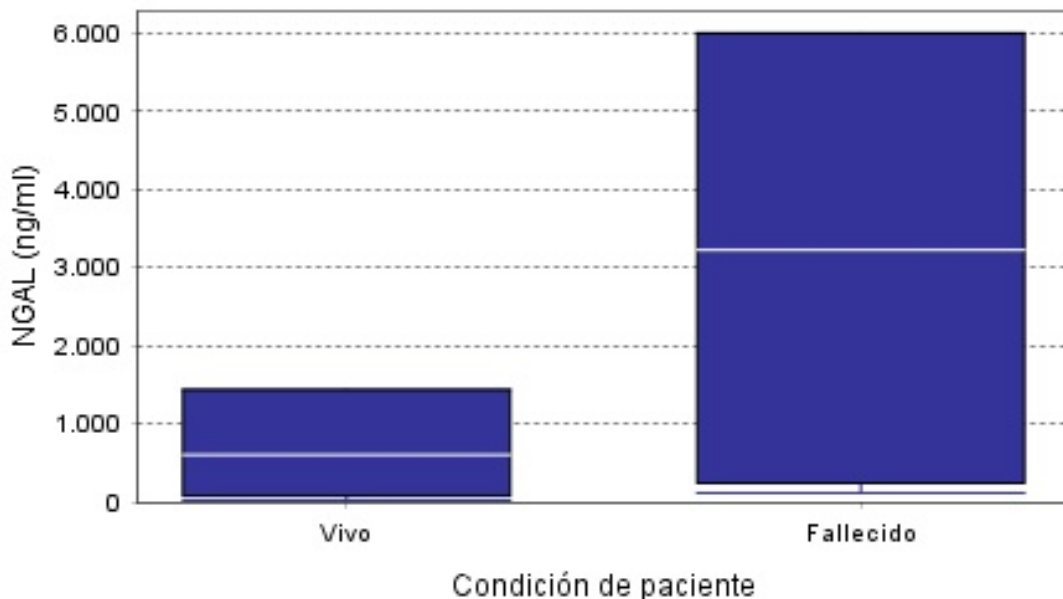
En relación con la cistatina C, los pacientes fallecidos presentaron cifras con un promedio de 4,7mg/dL; en comparación con los usuarios que sobrevivieron, quienes presentaron una cistatina C promedio de 3,1mg/dL.

En relación con la CKD-EPI final, los pacientes fallecidos presentaron un promedio de 27,3mL/min; en comparación con los integrantes que sobrevivieron, quienes presentaron una CKD-EPI promedio de 63mL/min.

En relación con la creatinuria de 24horas, los usuarios fallecidos presentaron un promedio de 1230,8mg/24h; en comparación con los pacientes que sobrevivieron, ya que presentaron una creatinuria de 24horas inicial promedio de 575,8mg/24h.

Al concluir el estudio y analizar los datos, se describe que de los distintos marcadores utilizados en el ingreso para pronosticar mortalidad, tuvo una p estadísticamente significativa de 0,008, la creatinuria de 24horas. Cercanamente la CKD-EPI final tuvo un p de 0,063 para predecir mortalidad a 3 meses.

Gráfico 1. Distribución de la NGAL urinaria al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

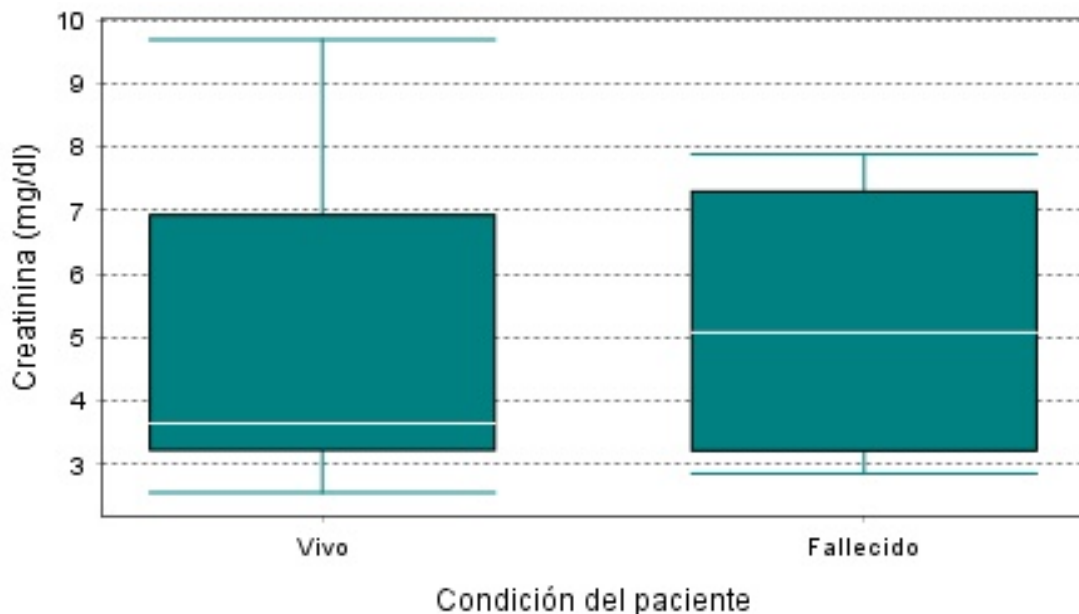
La distribución de la NGAL urinaria cuantificada al ingreso mostró una tendencia la cual evidencia que el 100% de la población sobreviviente, tuvo cifras

<2000ng/mL con una mediana de 600ng/mL.

De los pacientes fallecidos la tendencia de la NGAL urinaria de ingreso, evidenció que murieron quienes tuvieron una mediana de 3224ng/mL. Estos datos tienen una p de 0,205, descritos en el cuadro 2.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 2. Distribución de la creatinina sérica al ingreso, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

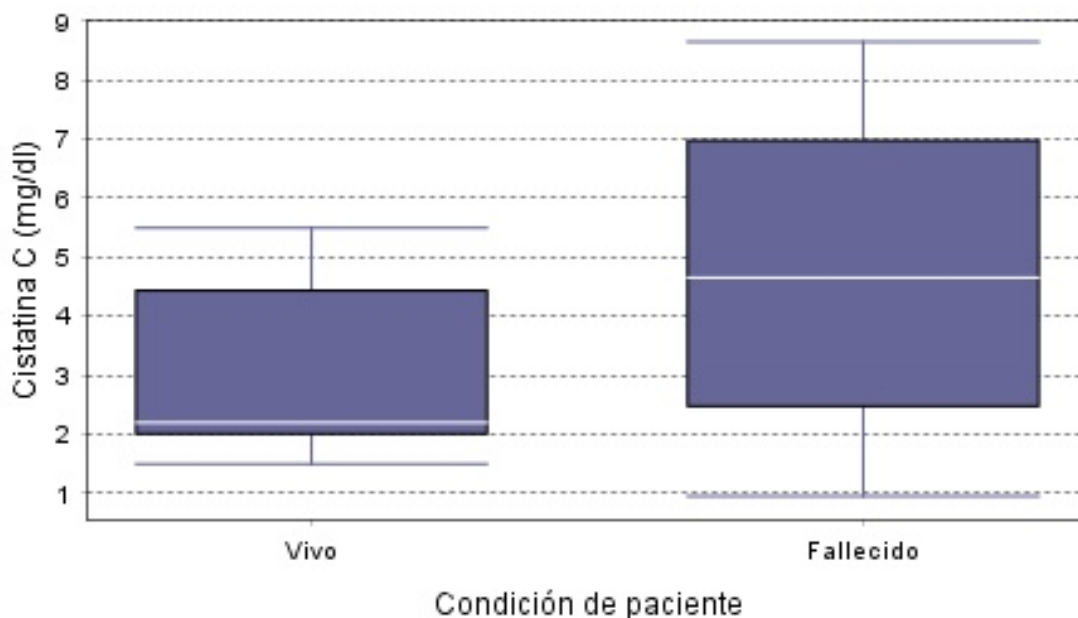
La distribución de la creatinina sérica mostró una tendencia la cual evidencia que los pacientes sobrevivientes tuvieron una mediana de 3,65mg/dL.

De los pacientes fallecidos la tendencia de la creatinina sérica evidenció que murieron aquellos quienes tuvieron una mediana de 5,08mg/dL. Estos datos

tienen una p de 0,801, como se describe en el cuadro 2.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 3. Distribución de la creatinina C sérica al ingreso, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

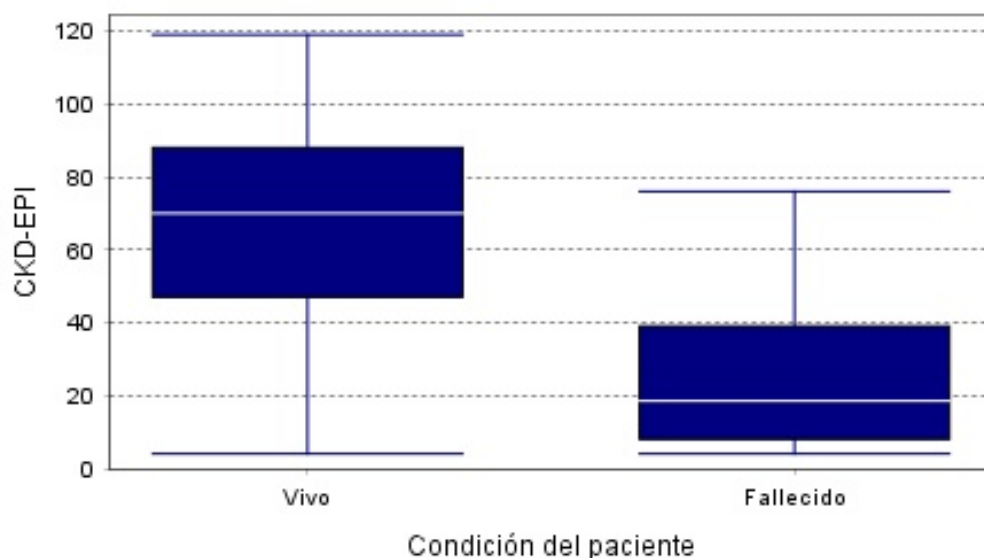
La distribución de la creatinina C sérica, mostró una tendencia la cual evidencia que los pacientes sobrevivientes tuvieron una mediana de 2,196mg/dL.

De los pacientes fallecidos la tendencia de la creatinina C sérica, evidenció que murieron quienes tuvieron una mediana de 4,654mg/dL. Estos datos tienen una p de 0,280.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de

la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 4. Distribución de la CKD-EPI final, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según la condición final del paciente.



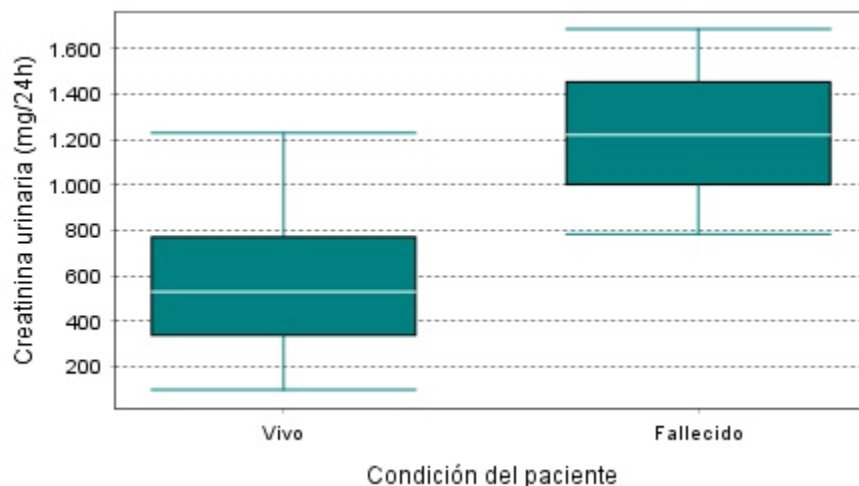
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La evidencia muestra que la CKD-EPI final en los pacientes sobrevivientes tiene una tendencia a tener una mediana de 70mL/min.

De los pacientes fallecidos la tendencia de la CKD-EPI final, evidenció que murieron aquellos quienes tuvieron una mediana de 18,5mL/min.

El 100% de los pacientes fallecidos tuvo una CKD-EPI <80mL/min, con un percentil 75 que fue <40mL/min. Estos datos tienen una p de 0,063.

Gráfico 5. Distribución de la creatinina urinaria de 24 horas al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La evidencia muestra que la creatinuria de 24 horas al ingreso, de los pacientes sobrevivientes tiene una mediana de 530mg/24h.

De los pacientes que fallecieron, la creatinuria de 24 horas al ingreso, evidenció que murieron quienes tuvieron una mediana de 1221mg/24h.

El 100% de los participantes que fallecieron tuvo una creatinuria de 24h >779mg/24h; con un percentil 25 de 1000mg/24h y un percentil 75 <1500mg/24h.

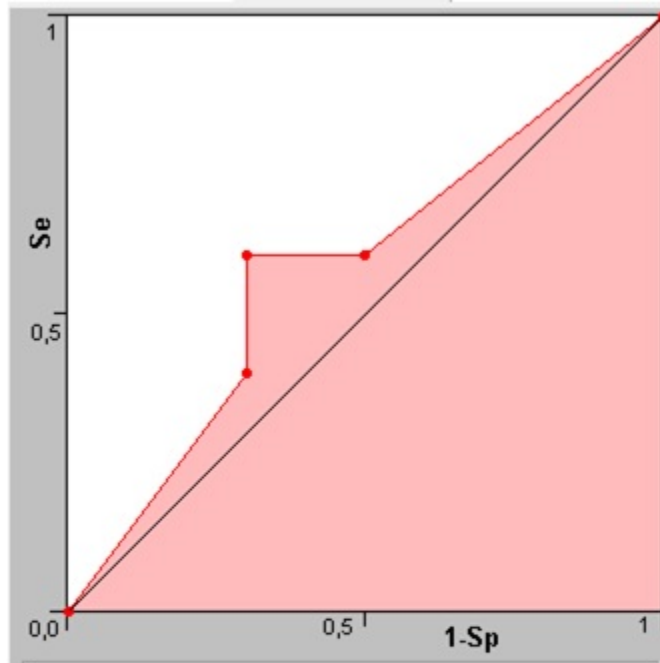
El 100% de los pacientes sobrevivientes tuvieron una creatinuria de 24h <1230mg/24h con un percentil 75 <800mg/24h. Estos datos tienen una p estadísticamente significativa de 0,008.

Cuadro 3. Definición del punto de corte para la predicción de mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III de novo, de mayo-julio 2016; al usar como marcadores la NGAL urinaria, la cistatina C sérica, el CKD-EPI y la creatinina urinaria.

Parámetro	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor Predictivo negativo	% Área bajo la curva ROC
NGAL (ng/ml)	2000	60,0%	70,0%	50,0%	77,8%	58%
Cistatina C (mg/dl)	4	83,3%	66,7%	62,5%	85,7%	80,5%
CKD-EPI	40	83,3%	77,8%	71,4%	87,5%	80,5%
Creatinina urinaria (mg/24h)	700	100,0%	66,7%	66,7%	100,0%	83,3%

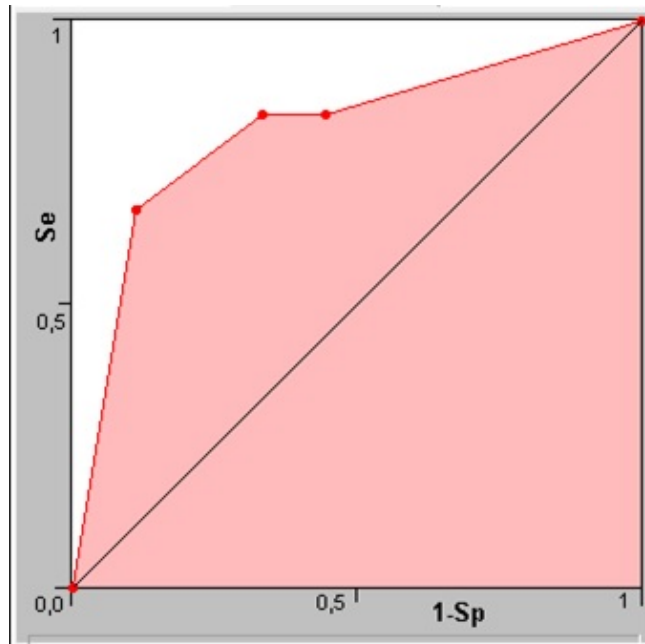
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 6. Curva ROC del punto de corte de NGAL urinaria de ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.



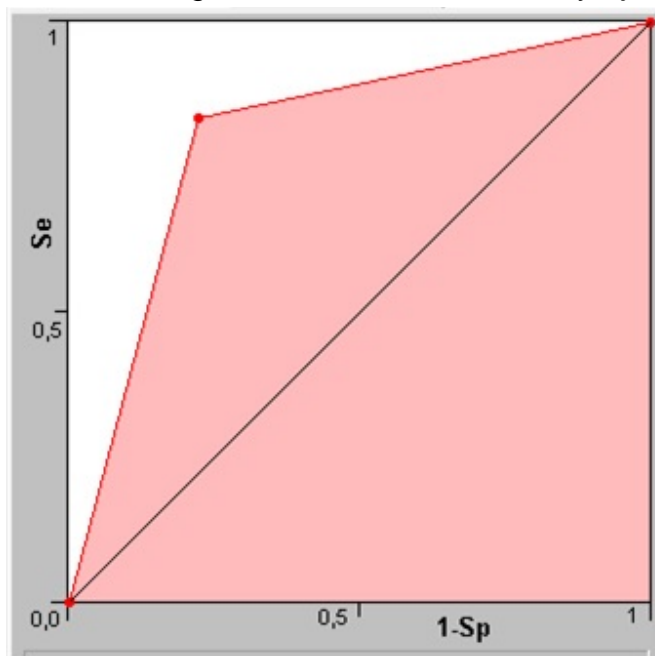
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 7. Curva ROC del punto de corte de cistatina C sérica al ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.



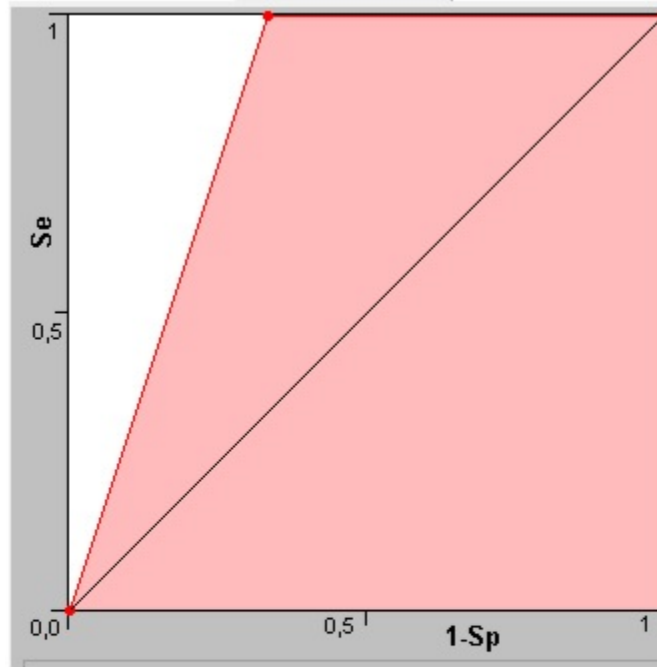
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 8. Curva ROC del punto de corte de la CKD-EPI, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 9. Curva ROC del punto de corte de la creatinuria de 24 horas al ingreso, para predecir mortalidad en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La curva ROC establece la sensibilidad y especificidad del marcador de laboratorio utilizado; en función de la sensibilidad o de los resultados realmente positivos y los falsos positivos. El área roja es el área bajo curva y se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos, uno sano y uno enfermo seleccionados al azar, al aplicarles la prueba.

El valor de ingreso de la NGAL urinaria para predecir mortalidad, presenta un punto de corte en 2000ng/mL. Tiene una sensibilidad del 60%, con un valor predictivo negativo del 77,8%, así como una especificidad del 70%, con un valor predictivo positivo del 50%. Ello establecido por el área bajo la curva ROC del 58%.

El valor de la cistatina C para predecir mortalidad, presenta un punto de corte en 4mg/dL. Tiene una sensibilidad del 83,3%, con un valor predictivo

negativo del 85,7%, así como una especificidad del 66,7%, con un valor predictivo positivo del 62,5%. Ello, establecido por el área bajo la curva ROC del 80,5%.

El cálculo de la CKD-EPI para predecir mortalidad, presenta un punto de corte en 40mL/min. Tiene una sensibilidad del 83,3%, con un valor predictivo negativo del 87,5%, así como una especificidad del 77,8% con un valor predictivo positivo del 71,4%. Ello, establecido por el área bajo la curva ROC del 80,5%.

El valor de la creatinuria de 24 horas para predecir mortalidad, presenta un punto de corte en 700mg/24h. Tiene una sensibilidad del 100%, con un valor predictivo negativo del 100%; así como una especificidad del 66,7% con un valor predictivo positivo del 66,7%. Establecido por el área bajo la curva ROC del 83,3%

Cuadro 4. Descripción de los exámenes de laboratorio al ingreso, al egreso y control de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.

Examen de laboratorio	Al ingreso			Al egreso			Control		
	Vivo	Fallecido	General	Vivo	Fallecido	General	Vivo	Fallecido	General
Creatinina	5,70	5,24	5,52	4,61	4,48	4,56	3,05	-	3,05
Hemoglobina	10,36	10,23	10,31	10,15	8,70	9,43	10,94	-	10,94
Sodio	139,79	135,98	138,27	139,67	134,88	137,75	138,45	-	138,45
Potasio	3,87	4,29	4,03	3,92	4,71	4,24	3,98	-	3,98
Cloro	104,86	99,85	102,85	103,51	98,55	101,53	102,74	-	102,74
Fosforo	3,94	4,78	4,28	4,15	6,11	4,99	3,77	-	3,77
Magnesio	2,45	2,56	2,50	2,12	2,57	2,35	1,78	-	1,78
Calcio	9,06	8,35	8,78	9,03	8,65	8,88	9,46	-	9,46
Albumina	3,01	2,61	2,86	3,27	2,49	2,91	3,71	-	3,71
Creatinina urinaria	575,75	1230,83	754,41	448,00	-	448,00	464,32	-	464,32
Albumina urinaria	166,23	97,79	157,68	95,55	-	95,55	129,66	-	129,66

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Los niveles elevados iniciales de creatinina sérica fueron menores en los pacientes fallecidos con respecto a los participantes que sobrevivieron.

La fosfatemia, la kalemia y la magnesemia, tanto al ingreso, al final o al egreso, fue mayor en los pacientes que fallecieron, con respecto a las cifras reportadas en los usuarios sobrevivientes.

La natremia, la cloremia y la calcemia al ingreso, al final o al egreso fue menor en aquellos participantes que fallecieron, con respecto a los reportes de los usuarios sobrevivientes; aunque sus valores siempre se mantuvieron dentro de los parámetros normales.

Cuadro 5. Descripción de las características clínicas de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf (Tasa de Filtración Glomerular final)

Variable	TFGf <60mL/min (n=9)	TFGf >60mL/min (n=6)	Total (n=15)
Sexo			
Masculino	5	4	9
Femenino	4	2	6
Promedio de edad (años) ± DS	55,1 ± 9,3	45,2 ± 16,4	51,1 ± 13,1
Promedio de estancia hospitalaria (días) ± DS	12,2 ± 9,0	18,8 ± 14,2	14,9 ± 11,4
Antecedente de hipertensión arterial			
No	5	3	8
Sí	4	3	7
Antecedente de diabetes mellitus			
No	4	4	8
Sí	5	2	7
Antecedente de trasplante renal			
No	9	6	15
Sí	0	0	0
Otros antecedentes			
Hepatopatía crónica por alcohol	0	1	1
Hipotiroidismo	1	0	1
Asma bronquial	1	0	1
Obesidad mórbida	1	0	1
Linfoma de Burkitt	0	1	1
Toxicomanía	0	1	1
Condición del paciente			
Vivo	4	5	9
Fallecido	5	1	6

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La población masculina fue de 9 pacientes. De ellos, el 55,5% de los usuarios presentó una TFGf <60mL/min. La muestra femenina fue de 6 participantes y solo el 66,6% de ellas, alcanzó una TFGf <60mL/min.

La edad promedio de los pacientes con un TFG <60mL/min, fue de 55,1 años y su estancia hospitalaria promedio fue de 12,2 días.

Con relación a las comorbilidades crónicas de los participantes y su TFG final, el 44,4% de los pacientes hipertensos terminó con una TFG <60mL/min, así como el 55,5% de los usuarios conocidos diabéticos finalizaron también con dicha TFG. Enfermedades como el hipotiroidismo, el asma bronquial y la obesidad mórbida, se asociaron con una TFG <60mL/min; no así la hepatopatía por alcohol, el linfoma de Burkitt y la toxicomanía.

De los pacientes con una TFG final <60mL/min falleció el 55,5% al contrastar con los pacientes con TFG final >60mL/min, en donde solo falleció el 16,6%, independientemente de la causa de muerte.

Cuadro 6. Valores promedio al ingreso de NGAL urinaria, creatinina y cistatina C séricas y creatinina urinaria, de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según su TFGf (Tasa de Filtración Glomerular final)

Variable	TFGf <60mL/min	TFGf >60mL/min	Total	Valor de p*
Promedio de NGAL (ng/mL) ± DS	2655,3 ±	1406,3 ±	2155,7 ±	0,338
Promedio de Creatinina (mg/dL) ± DS	2427,6	2303,5	2379,8	0,364
Promedio de Cistatina C (mg/dL) ± DS	6,2 ± 3,6	4,5 ± 2,7	5,5 ± 3,3	0,104
Promedio de Creatinina urinaria (mg/24h) ± DS	4,5 ± 2,4	2,5 ± 1,3	3,6 ± 2,1	0,771
	704,4 ± 417,1	796,1 ± 557,3	754,4 ± 476,6	

*El valor de p corresponde a la comparación del promedio entre los pacientes con una TFG < 60 mL/min y los con valores mayores

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Los marcadores renales utilizados para predecir una TFG final $<60\text{mL}/\text{min}$ en pacientes con Lesión Renal Aguda KDIGO AKI III fueron la NGAL urinaria, la creatinina sérica, la cistatina C sérica y la creatinuria de 24horas.

En relación con la NGAL urinaria, los pacientes con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ presentaron una cifra numérica promedio de $2655,3\text{ng}/\text{mL}$; en comparación con los usuarios con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ quienes presentaron una NGAL promedio de $1406,3\text{ng}/\text{mL}$.

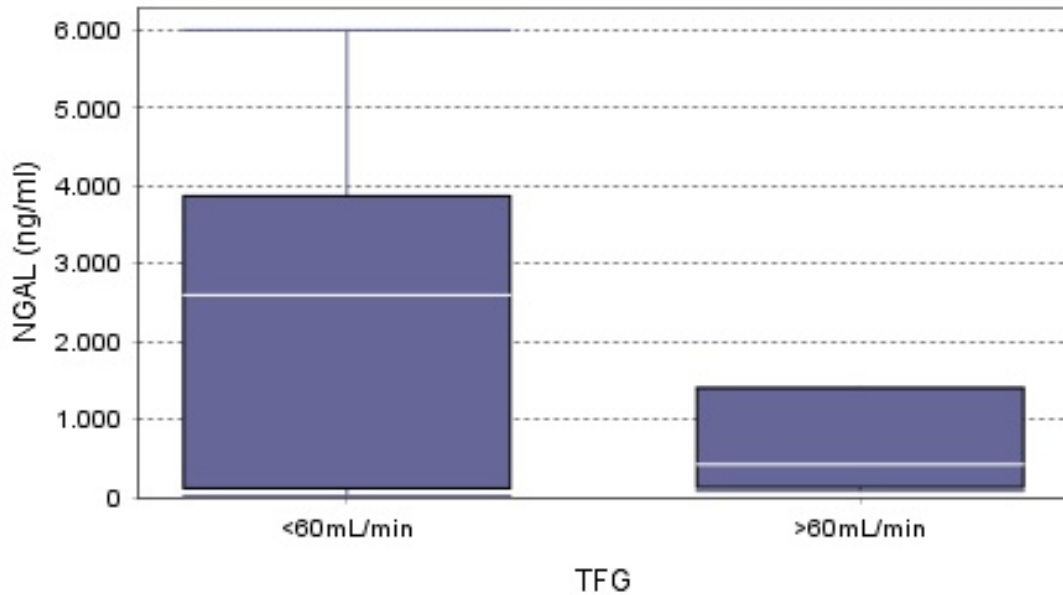
En relación con la creatinina sérica, los pacientes con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ presentaron una cifra numérica promedio de $6,2\text{mg}/\text{dL}$; en comparación con los participantes con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ quienes presentaron una creatinina sérica promedio de $4,5\text{mg}/\text{dL}$.

En relación con la cistatina C sérica, los usuarios con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ presentaron una cifra numérica promedio de $4,5\text{mg}/\text{dL}$; en comparación con los pacientes con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ quienes presentaron una creatinina sérica promedio de $2,5\text{mg}/\text{dL}$.

En relación con la creatinuria urinaria de 24h, los participantes con TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ presentaron una cifra numérica promedio de $704,4\text{mg}/24\text{h}$; en comparación con los pacientes con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$ quienes presentaron una creatinuria urinaria de 24h promedio de $796,1\text{mg}/24\text{h}$.

Ninguna con significancia estadística que evidenciara una p cercana a 0,05.

Gráfico 10. Distribución de la NGAL urinaria al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.



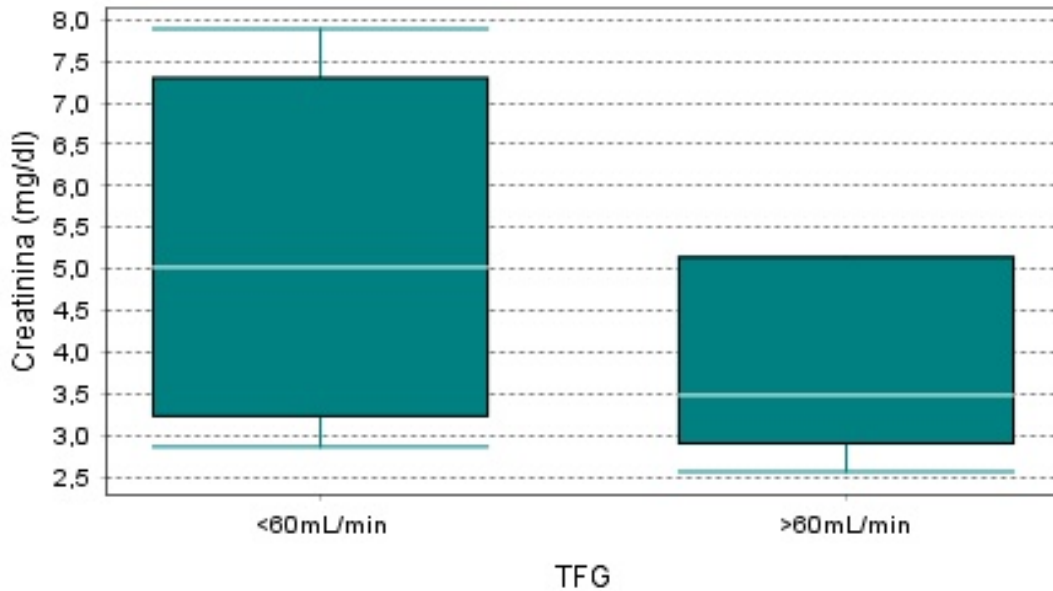
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La tendencia muestra que la NGAL urinaria de los pacientes quienes llegaron a tener una TFG final <60mL/min se reporta con una mediana de 2596ng/mL.

De los participantes que presentaron una TFG final >60mL/min la tendencia de la NGAL urinaria de ingreso, evidenció un reporte de laboratorio con una mediana de 419,25ng/mL. Estos datos tienen una p de 0,338.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 11. Distribución de la creatinina sérica al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.



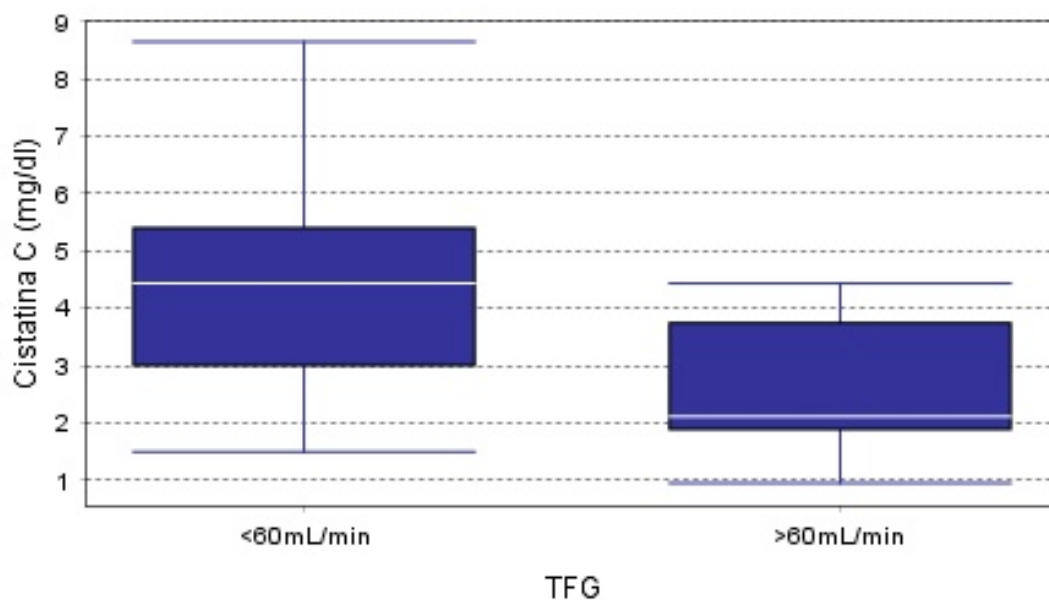
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La tendencia muestra que la creatinina sérica de los pacientes quienes llegaron a tener una TFG final <60mL/min se reporta con una mediana de 5,2mg/dL.

De los usuarios que presentaron una TFG final >60mL/min la tendencia de la creatinina sérica evidenció un reporte de laboratorio con una mediana de 3,48mg/dL. Estos datos tienen una p de 0,364.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 12. Distribución de la cistatina C sérica al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.



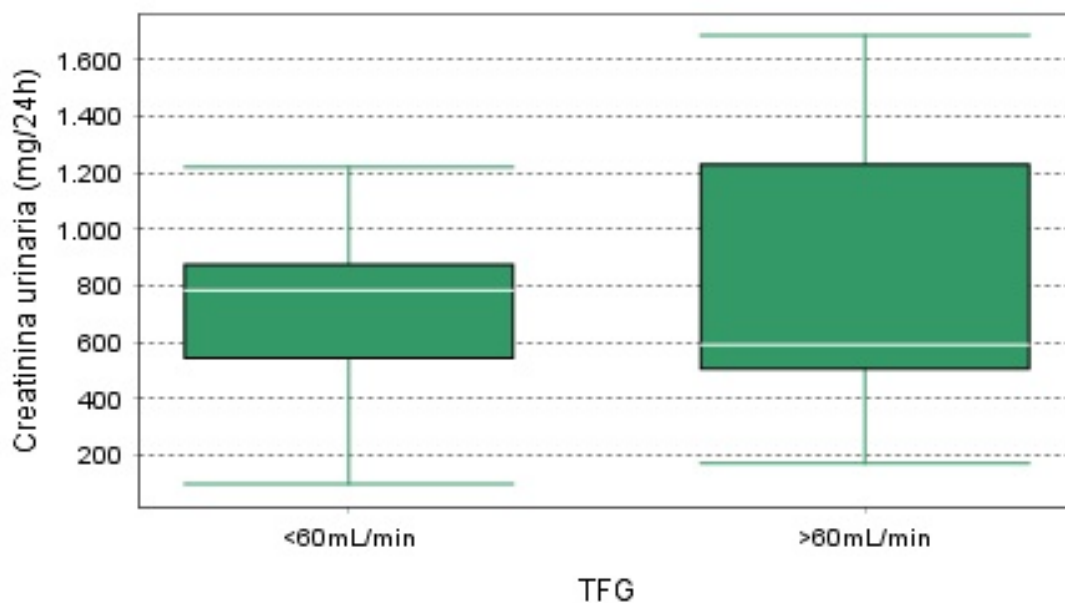
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La tendencia muestra que la cistatina C de los pacientes que llegaron a tener una TFG final <60mL/min se reporta con una mediana de 4,437mg/dL.

De los pacientes que presentaron una TFG final >60mL/min la tendencia de la cistatina C evidenció un reporte de laboratorio con una mediana de 2,1125mg/dL. Estos datos tienen una p de 0,104.

La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Gráfico 13. Distribución de la creatinuria de 24 horas al ingreso en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

La tendencia muestra que la creatinuria de 24 horas de los pacientes que llegaron a tener una TFG final <60mL/min se reporta con una mediana de 784mg/24h.

De los pacientes quienes presentaron una TFG final >60mL/min la tendencia de la creatinuria de 24horas evidenció un reporte de laboratorio con una mediana de 591mg/24h. Estos datos tienen una p de 0,771.

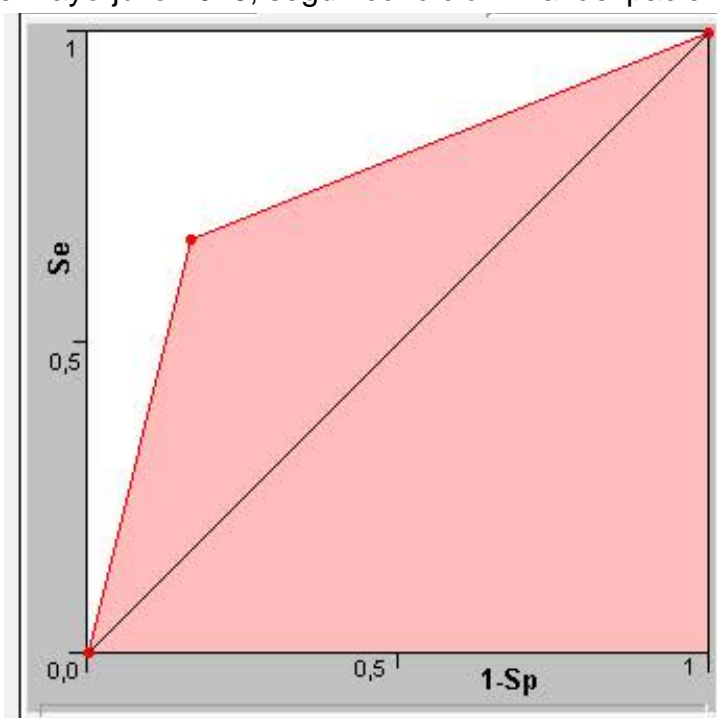
La diferencia existente entre las cifras de la mediana y del promedio descrito en el cuadro 2, se debe a los tamaños de la muestra (15 pacientes) y de la dispersión que hubo de los resultados de laboratorio.

Cuadro 7. Definición de punto de corte, para predicción de daño renal (TFGf < 60 mL/min), de la NGAL urinaria, la creatinina sérica, la cistatina C sérica y la creatinina urinaria de 24horas, en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016

Parámetro	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	% Área bajo la curva ROC
NGAL (ng/ml)	1400	66,7%	83,3%	85,7%	62,5%	75,0%
Creatinina (mg/dl)	3	88,9%	33,3%	66,7%	66,7%	61,1%
Cistatina C (mg/dl)	3	71,4%	66,7%	71,4%	66,7%	69,1%
Creatinina urinaria (mg/24h)	700	77,8%	66,7%	77,8%	66,7%	72,2%

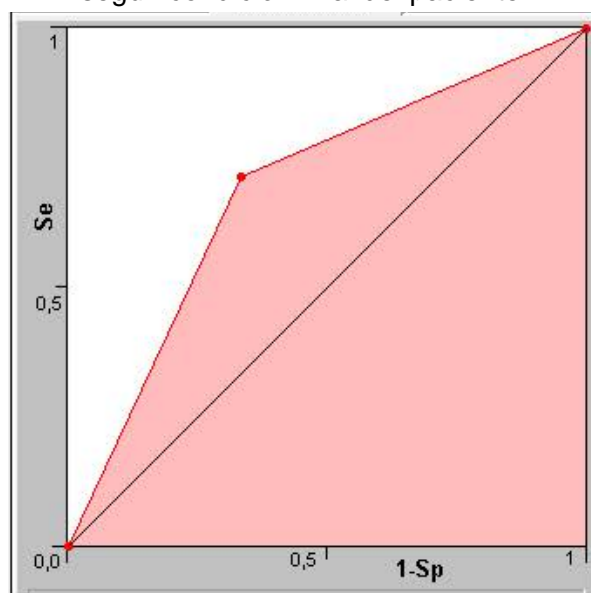
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 14. Curva ROC del punto de corte de la NGAL urinaria al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



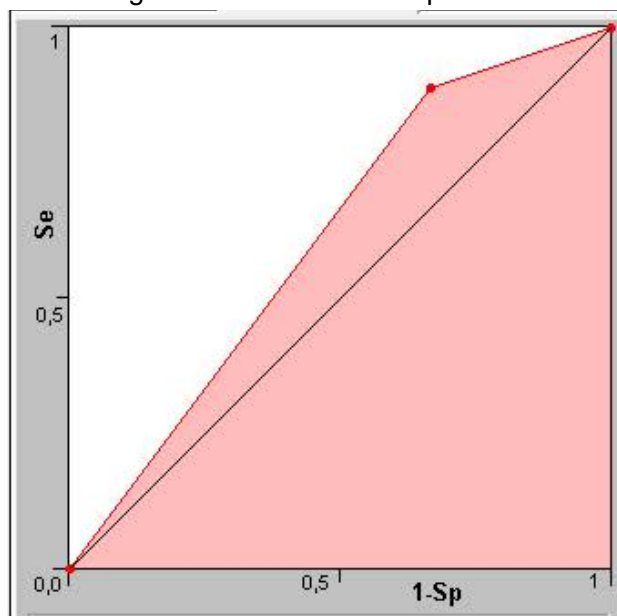
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 15. Curva ROC del punto de corte de cistatina C sérica al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



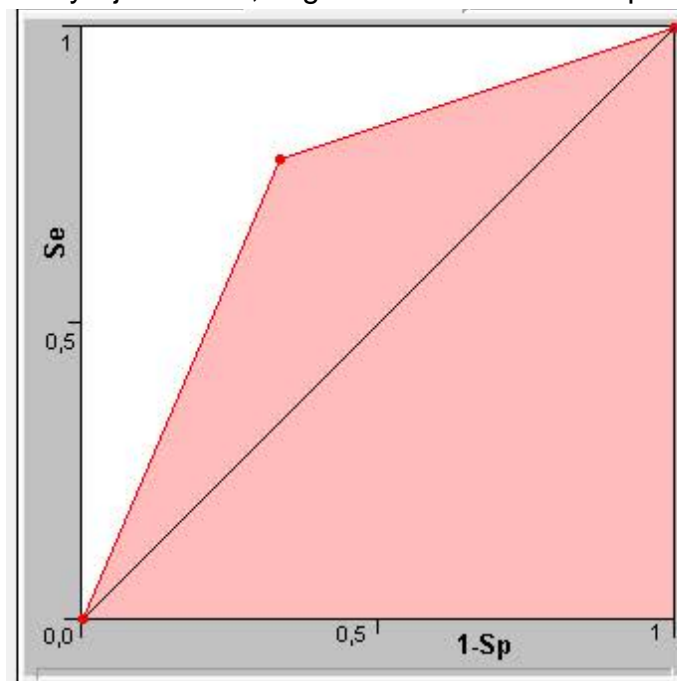
Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 16. Curva ROC del punto de corte de la creatinina sérica al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Gráfico 17. Curva ROC del punto de corte de la creatinuria de 24horas al ingreso, para predecir daño renal (TFGf < 60 mL/min) en los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según condición final del paciente.



Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

El valor de la NGAL urinaria al ingreso para predecir una TFG <60mL/min, presenta un punto de corte en 1400ng/mL. Tiene una sensibilidad del 66,7%, con un valor predictivo negativo del 62,5%; así como una especificidad del 83,3%, con un valor predictivo positivo del 85,7%. Ello establecido por el área bajo la curva ROC del 75%.

El valor de la cistatina C sérica al ingreso, para predecir una TFG <60mL/min, presenta un punto de corte en 3mg/dL. Tiene una sensibilidad del 71,4%, con un valor predictivo negativo del 66,7%; así como una especificidad del 66,7%, con un valor predictivo positivo del 71,4%. Establecido por el área bajo la curva ROC del 69,1%.

El cálculo de la creatinina para predecir una TFG <60mL/min, presenta un punto de corte en 3mg/dL. Tiene una sensibilidad del 88,9%, con un valor

predictivo negativo del 66,7%; así como una especificidad del 33,3%, con un valor predictivo positivo del 66,7%. Establecido por el área bajo la curva ROC del 61,1%

El valor de la creatinuria de 24 horas para predecir una TFG <60mL/min, presenta un punto de corte en 700mg/24h. Tiene una sensibilidad del 77,8%, con un valor predictivo negativo del 66,7%; así como una especificidad del 66,7%, con un valor predictivo positivo del 77,8%. Establecido por el área bajo la curva ROC del 72,2%

Cuadro 8. Descripción de los exámenes de laboratorio al ingreso, al egreso y control, de los pacientes críticos del Servicio de Medicina del Hospital Calderón Guardia con Lesión Renal Aguda KDIGO-AKI III, de mayo-julio 2016, según TFGf.

Examen de laboratorio	Al ingreso			Al egreso			Control		
	TFGf <60mL/min	TFGf >60mL/min	General	TFGf <60mL/min	TFGf >60mL/min	General	TFGf <60mL/min	TFGf >60mL/min	General
Creatinina	6,17	4,54	5,52	6,54	1,57	4,56	6,58	0,93	3,05
Hemoglobina	9,92	10,88	10,31	8,67	10,48	9,43	11,27	10,70	10,94
Sodio	138,21	138,35	138,27	137,24	138,52	137,75	140,87	137,00	138,45
Potasio	4,27	3,68	4,03	4,41	3,98	4,24	4,03	3,94	3,98
Cloro	103,18	102,37	102,85	100,74	102,70	101,53	102,03	103,16	102,74
Fosforo	4,68	3,68	4,28	5,73	4,00	4,99	4,33	3,35	3,77
Magnesio	2,58	2,34	2,50	2,73	1,80	2,35	2,03	1,52	1,78
Calcio	8,69	8,90	8,78	8,52	9,42	8,88	9,20	9,62	9,46
Albumina	2,92	2,71	2,86	2,62	3,43	2,91	4,20	3,46	3,71
Creatinina urinaria	704,40	796,08	754,41	339,00	666,00	448,00	115,00	580,76	464,32
Albumina urinaria	117,37	181,86	157,68	45,12	145,98	95,55	-	129,66	129,66

Fuente: Expedientes Clínicos de pacientes Hospital Calderón Guardia

Los niveles elevados iniciales de creatinina sérica fueron mayores en los pacientes que llegaron a presentar una TFG de egreso y de control final <60mL/min, en comparación con aquellos con una TFG final >60mL/min.

Los pacientes quienes finalizaron con una TFG <60mL/min, independientemente de si fallecieron o no, tuvieron niveles de Hb al ingreso y al

final menores, con respecto a los sujetos que finalizaron con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$.

La fosfatemia, la kalemia y la magnesemia tanto de ingreso, como de egreso y de control final, en los pacientes quienes llegaron a presentar una TFG $<60\text{mL}/\text{min}$ fue mayor, en comparación a las cifras reportadas en los usuarios que tuvieron una TFG final $>60\text{mL}/\text{min}$.

La natremia y la calcemia al ingreso, al egreso y al final en los participantes reclutados, fue menor en aquellos pacientes que tuvieron una TFG final $<60\text{mL}/\text{min}$, en comparación con los valores numéricos de los participantes con una TFG $>60\text{mL}/\text{min}$.

CAPÍTULO III

ANÁLISIS DE DATOS

CAPÍTULO III

ANÁLISIS DE DATOS

La investigación hecha tenía como objetivo principal determinar si la NGAL urinaria cuantificada al ingreso en los pacientes con Lesión Renal Aguda AKI III de novo, es un marcador de daño renal crónico

En relación con la NGAL urinaria cuantificada en los pacientes reclutados, su muestra fue tomada en un lapso no mayor a 48 horas de haberse diagnosticado la Lesión Renal Aguda AKI III. Con relación a dicho marcador de daño renal, los resultados muestran que su reporte de laboratorio efectivamente se elevó en los pacientes con Injuria Renal Aguda independientemente de su causa. Estos resultados concuerdan con la literatura la cual describe que la NGAL es un marcador temprano de Lesión Renal Aguda con una sensibilidad y especificidad del 76% y 77% respectivamente, en donde su cuantificación se eleva con tan solo 2 horas de haberse instaurado, al contrastar con otros marcadores elevados de una forma más tardía, como por ejemplo, la creatinina sérica donde la teoría describe que sus niveles se elevan a partir de las 48-72 horas de iniciada la injuria (2).

Se trató de analizar si la NGAL urinaria es un marcador pronóstico que se pudiera utilizar para predecir la mortalidad o enfermedad renal crónica con TFG final $<60\text{mL}/\text{min}$ a 3 meses. Para ello se trató de observar si existía un punto de corte que se lograra establecer para predecir una u otra. Sin embargo, los resultados muestran que en la población reclutada no se logró establecer dicho parámetro. Los niveles de NGAL urinaria reportados al ingreso fueron muy dispares en la población reclutada. Las comorbilidades presentes en los pacientes y la etiología que los condujo a presentar la noxa renal, definitivamente influyó a que unos participantes presentaran cifras de NGAL urinaria más elevadas con respecto a otros, independientemente de su resultado final. La literatura describe

que, dicho marcador se secreta en la tráquea, en los pulmones, en el estómago, en los túbulos renales proximales y se expresa tanto en las células epiteliales, como en los neutrófilos inmaduros (7); este hecho hace que los tejidos extrarenales influyentes en los pacientes del estudio y la condición proinflamatoria presente en ellos, contribuyeran a este desenlace. Aunque esta situación se trató de evitar con los criterios de inclusión y exclusión al enrolar a los pacientes a la investigación, el tiempo transcurrido entre la instauración de la injuria renal y la toma de la muestra de NGAL urinaria, así como las diferentes condiciones inflamatorias e inmunes, del sujeto en estudio, en el momento de la recolección pudieron influir en dichos resultados.

En el caso de la cistatina C y la creatinina séricas como marcadores para predecir mortalidad a 3 meses o insuficiencia renal con TFG <60ml/min, igualmente no se pudo establecer un punto de corte que se pueda utilizar con dicho propósito.

En el caso de la creatinina, influyó su poca especificidad; ya que el nivel de elevación de sus cifras séricas al ingreso no correlacionó con la condición final del paciente. Hubo parámetros que influyeron para su reporte final, como las diferentes edades de los participantes, la no discriminación de género, el estado catabólico del paciente al ser reclutado y su nivel de hidratación al momento de tomar dicho análisis de laboratorio. En el caso de la cistatina C, tampoco se logró establecer dicha meta; sus resultados también fueron dispares al relacionar sus niveles de ingreso y el estado final del paciente. La teoría indica que sus niveles séricos, aparte de la injuria renal, pueden elevarse por disfunción ventricular izquierda y remodelación cardíaca secundaria (3) y pese a que se consideraron estos parámetros como criterios de exclusión al reclutar a los participantes del estudio, el 100% de la población incluida no presentaba en su expediente un ecocardiograma reciente que evidenciara este hecho, por lo tanto se optó por tomar, de la historia clínica del paciente, el antecedente de no ser conocido portador de disfunción ventricular izquierda y evidenciar por estudios de imágenes

ya realizados, que no mostraran insuficiencia cardíaca o remodelación estructural establecida.

Un hallazgo interesante del estudio realizado, fue el resultado obtenido al analizar la creatinuria de 24 horas en los pacientes de la investigación. Pues se observó que quienes alcanzaron niveles superiores al ingreso, presentaron una mortalidad mayor, en relación con aquellos que obtuvieron niveles inferiores de creatinuria. Se evidenció estadísticamente que este estudio presentó una sensibilidad del 100% para predecir mortalidad a 3 meses en la población reclutada.

Dentro de las características epidemiológicas de los pacientes enrolados se evidencia, como la literatura describe, que los sujetos hospitalizados que presenten comorbilidades que limiten su adecuada perfusión renal, son susceptibles a desarrollar lesión renal aguda de novo; sin embargo, ello no refleja que sea los individuos con un pronóstico más sombrío, pues las complicaciones que presenten también van a depender de su diagnóstico oportuno y abordaje temprano. En relación con la TFG se concluye que aquellos quienes presenten valores menores, presentarán mayores complicaciones y mortalidad ^(9, 11).

CAPÍTULO IV

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

CAPÍTULO IV

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, ya que fue solo de 15 participantes.

Si la población de la investigación hubiera sido mayor, marcadores renales como la NGAL urinaria y la cistatina C, debido a la tendencia estadística evidenciada en los resultados finales, hubieran alcanzado una significancia mayor. El tamaño de la muestra se vio limitado principalmente por:

- Las características de los participantes reclutados. Primordialmente debido a que uno de los criterios de inclusión de la investigación, era que los pacientes tenían que estar internados en un Servicio de Medicina. También el hecho de que los integrantes no pudieran ser adultos mayores, por ser considerados una población vulnerable. Estos criterios fueron los expuestos y aprobados por el Comité Bioético Local antes de iniciar el estudio y por lo tanto no se podían modificar.
- El período de reclutamiento, ya que fue limitado a los meses de mayo, junio y julio del 2016.
- El horario para recibir las muestras en el Laboratorio de Inmunología, ya que solamente podía recibirlas de lunes a viernes de 7am a 3pm.

Aun así, otros marcadores como la creatinuria de 24 horas y la CKD-EPI alcanzaron resultados estadísticos de gran impacto y en el caso específico de la creatinina urinaria el ingreso, evidenció en el estudio hecho una p con significancia estadística relevante para pronosticar mortalidad a corto plazo.

Otra limitante que se presentó fue el seguimiento de uno de los pacientes sobrevivientes. Dicho participante, estuvo ausente a la cita control en Nefrología del Hospital Calderón Guardia y también para realizarse sus exámenes del laboratorio control posterior a su egreso. Fue notificado que el participante enrolado debido a su etilismo crónico, no se presentó a los controles.

Otra limitante de la investigación fue la recolección de la creatinuria de 24 horas al ingreso de los participantes reclutados; pues 3 de ellos cursaron anúricos en el lapso establecido para tomar las muestras de orina. Cabe señalar que los 3 usuarios fallecieron.

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

- Parámetros como la edad, la HTA, la hepatopatía por alcohol y enfermedades carcinomatosas como el Linfoma de Burkitt no mostraron ser variables influyentes en la mortalidad de los pacientes con LRA AKI III de novo; al contrastar con otras complicaciones mostradas en la población reclutada como por ejemplo la DM, la obesidad mórbida, el hipotiroidismo, el asma bronquial y la toxicomanía, que sí demostraron tener un mayor peso para la mortalidad, independientemente de su causa de muerte.
- En relación a los marcadores renales utilizados en el estudio para pronosticar mortalidad a 3 meses, la cuantificación de la creatinuria de 24 horas al ingreso, fue el único marcador renal en los pacientes con LRA AKI III reclutados, que evidenció una p, estadísticamente significativa.
- La cuantificación al ingreso de la NGAL urinaria y la cistatina C sérica para pronosticar mortalidad no tuvieron una p estadísticamente significativa; sin embargo, debido a su tendencia, es probable que si la muestra de pacientes hubiera sido mayor, su p tendría resultados más favorables para predecir mortalidad a corto plazo, por lo tanto un nuevo estudio de estos marcadores renales, bajo este concepto sería viable para corroborar dichos resultados.
- La creatinina sérica no es un buen marcador renal para predecir mortalidad en los pacientes con LRA AKI III de novo.
- Los pacientes quienes tienen una TFG >45mL/min, estimada por CKD-EPI, tienen menor mortalidad con respecto a los pacientes que presentan una TFG <45mL/min.
- La creatinuria de 24 horas al ingreso en los pacientes con LRA AKI III de novo, es un marcador que según el estudio realizado podría pronosticar mortalidad a corto plazo. Según la investigación, la

población que presente una creatinuria de 24horas al ingreso con una mediana de 1221mg/24horas, tienen muy alta probabilidad de fallecer. Este estudio tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad 66,7%. Para este dato particular, se trata de cotejar literatura internacional sin lograr hayar la misma que pueda explicar este hecho.

- Desde el punto de vista de análisis de laboratorio, se puede concluir que el grado de elevación de niveles séricos de K, P y Mg fueron mayores en los pacientes fallecidos que en los participantes sobrevivientes; que el grado de descenso en la Hb al ingreso fue menor en quienes finalizaron con una TFG <60mL/min; y que los niveles séricos de los electrolitos al ingreso, no son estudios de laboratorio útiles para predecir quienes terminarán con una TFG <60mL/min.
- Como datos epidemiológicos, en la población reclutada para el estudio se evidenció que la muestra femenina alcanzó a 3 meses una TFG final<60mL/min con mayor frecuencia que el género masculino; también mostró que los pacientes con una edad promedio <45 años alcanzan una TFG final >60mL/min.
- Los pacientes con LRA AKI III de novo con comorbilidades como la HTA, DM, hipotiroidismo, asma y la obesidad mórbida tienen una mayor probabilidad de finalizar con una TFG <60mL/min.
- De los marcadores renales utilizados en pacientes con LRA AKI III de novo, para tratar de predecir una TFG final <60mL/min, ninguno tuvo una p estadísticamente significativa que evidenciara su utilidad para dicho propósito.
- Los pacientes que finalizaron con una TFG <60mL/min, suelen presentar al ingreso niveles de creatinuria de 24h menores con respecto a los pacientes quienes terminan con una TFG >60mL/min.

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere realizar un estudio con similares características al descrito previamente, utilizando los mismos marcadores renales analizados para predecir mortalidad en una muestra más grande a razón de corroborar si los resultados nuevos tendrán una significancia estadística mayor.
2. Se propone realizar un estudio prolongado sobre el uso de la creatinuria de 24 horas al ingreso en los pacientes con LRA AKI III de novo, para pronosticar a 3 meses su mortalidad. Donde la muestra urinaria sea tomada de forma estandarizada a un mismo tiempo en todos los participantes, idealmente al inicio de la LRA AKI III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoine Bouquegneau, Jean-Marie Krzesinski, Pierre Delanaye, Etienne Cavalier. "Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome". *Clinica Chimica Acta Acta* 443, 2015 (100-107)
2. Bennet M, Dent CI, Ma Q, et al. "Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study". *Clin J Am Soc Nephrol* May. 2008; 3 (3): 665-73
3. Bonventre JV. "Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers" *Contrib Nephrol* 2007; 156:213
4. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. "A basic science view of acute kidney injury biomarkers" *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1301
5. Choudhary R, Gopal D, Kipper BA, et al. "Cardiorenal biomarkers in acute heart failure". *J Geriatr Cardiol Sep.* 2012;9 (3):292-304
6. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. "Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis". *J Card Fail* Oct. 2007; 13 (8): 599-608
7. Di Somma S, Magrini L, De Berardinis B, et al. "Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department". *Crit Care* 2013; 6 (3): 476-81
8. KDIGO Chapter 1: "Definition and classification of CKD". *Kidney Int Suppl* 2013;3:19. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Accessed on March 04,2013)
9. KDIGO "Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury". *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8

10. Khwaja A. "KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury" *Nephron Clin Pract* 2012; 120:c179
11. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R "Acute renal failure". *Lancet* 2005; 365:417
12. McCullough PA. "Cardio-renal syndromes: pathophysiology to prevention". *Int J Nephrol* 2011;2011:1-10
13. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, et al "Correlation of renal histopathology with sonographic findings", *Kidney Int* 2005; 67:1515
14. Morgan DJ, HO KM. "A comparison of nonoliguric and oliguric severe acute kidney injury according to the risk injury failure loss end-stage (RIFLE) criteria" *Nephron Clin Pract* 2010; 115:c59
15. Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, et al. "Urine output is associated with prognosis in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy" *J Crit Care* 2013; 28:379
16. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, et al. "Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure". *Acute Card Care Sep.* 2014; 16(3);93-101
17. Ronco C. "Cardio-renal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010; 164:33-8
18. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. "Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative". *Eur Heart J Mar* 2010; 31 (6): 703-11
19. Ronco C. "The cardiorenal syndromes: basis and common ground for a multidisciplinary patient-oriented therapy. *Cardiorenal Med* 2011; 1:3-4

20. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. "Biomarkers of acute renal injury and renal failure" Shock 2006; 26:245
21. Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, et al. "Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure" Eur. J Heart Fail 2011; 13:432-9
22. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen WW "Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of literature" Nephrol Dial Transplant 2013; 28:554

ANEXO

HOJA DE BASE DE DATOS

1. Identificación _____

2. Sexo: _____ Masc _____ Fem

3. Edad cumplida en años: _____

4. Fechas:

- Fecha de ingreso al Servicio de Medicina _____
- Fecha de egreso del Servicio de Medicina _____

1. Diagnósticos:

- Diagnóstico de ingreso

- Diagnóstico de egreso

6. Condición de egreso:

- Referido a Consulta Externa _____
- Fallecido _____

7. APP:

 DM HTA Antecedente de trasplante renal Otros: _____

8. Labs:

	Niveles al ingreso (con fecha)	Niveles al egreso (con fecha)	Niveles a 3 meses (con fecha)
Hb			
Na			
K			
Cl			
P			
Mg			
Calcio (ca corregido)			
Albumina			
Creatinina			
Creatinuria			
Albuminuria			
Cistatina C			
NGAL		-	-

Cita Control a 3 meses:

10. Fecha de la cita _____

11. Condición del paciente:

 Ausente a la cita Fallecido Presente

Estimaciones:

12. CPD-EKI _____

13. Albuminuria/Creatinina _____

14. Presencia de Enfermedad Renal Con TFG <60

 Sí NO

