



REVISIÓN

Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas



M. Seijas^a, C. Baccino^a, N. Nin^{b,c,*} y J.A. Lorente^{b,d,e}

^a Departamento de Nefrología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBER) de Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Mallorca, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^e Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Recibido el 9 de mayo de 2013; aceptado el 19 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Daño renal agudo;
Biomarcadores;
Enfermo crítico;
Riñón;
Insuficiencia renal

KEYWORDS

Acute kidney injury;
Biomarkers;
Critically patient;
Kidney;
Renal insufficiency

Resumen Los criterios del RIFLE y del AKIN han ayudado definitivamente a llamar la atención sobre la relación entre un deterioro de la función renal que produce un pequeño incremento de la concentración sérica de creatinina y un peor pronóstico. Sin embargo, la utilidad clínica concreta del uso de estos criterios permanece por definir. Se cree que la principal utilidad de estos criterios reside en su uso en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos, para definir criterios de inclusión y objetivos de una intervención.

La adopción del término DRA, reemplazando a la antigua terminología de IRA, resulta apropiada para designar la condición clínica caracterizada por daño del órgano, de la misma forma que se utiliza el término daño pulmonar agudo para describir la situación de lesión pulmonar que todavía no ha progresado a una situación de insuficiencia del órgano (disfunción).

Los biomarcadores séricos y urinarios (creatinina, urea, diuresis) actualmente en uso no son sensibles ni específicos para la detección de daño renal, limitando las opciones terapéuticas y potencialmente comprometiendo el pronóstico. Nuevos biomarcadores se encuentran en estudio con el objeto de diagnosticar de una forma más precoz y específica el DRA, con el potencial de cambio de los criterios de definición y estadificación del DRA, actualmente basados en la diuresis y la concentración sérica de creatinina.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Definition and biomarkers of acute renal damage: New perspectives

Abstract The RIFLE and AKIN criteria have definitely help out to draw attention to the relationship between a deterioration of renal function that produces a small increase in serum creatinine and a worse outcome. However, the specific clinical utility of using these criteria remains to be well-defined. It is believed that the main use of these criteria is for the design

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: niconin@hotmail.com (N. Nin).

of epidemiological studies and clinical trials to define inclusion criteria and objectives of an intervention.

AKI adopting term, re-summoning former ARF terminology, it is appropriate to describe the clinical condition characterized by damage to kidney, in the same way as the term is used to describe acute lung damage where the lung injury situation still has not increased to a situation of organ failure (dysfunction).

The serum and urine biomarkers (creatinine, urea, and diuresis) currently in use are not sensitive or specific for detecting kidney damage, limiting treatment options and potentially compromising the outcome. New biomarkers are being studied in order to diagnose an earlier and more specific AKI, with the potential to change the definition criteria of AKI with different stages, currently based in diuresis and serum creatinine.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La incidencia depende de la definición utilizada. En un reciente estudio español¹, la incidencia de IRA (definida como una elevación de la concentración sérica de creatinina ≥ 2 mg/dl o una diuresis < 400 ml/24 h) fue del 5,7%. La incidencia es del 20-50% en otros estudios (revisados en referencia de Case et al.²) que utilizan los criterios más sensibles del *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage disease* (RIFLE). La IRA constituye un factor pronóstico independiente de supervivencia, y se asocia con una mortalidad del 40-90%^{2,3}; del 43% en el estudio español FRAMI¹. Aproximadamente el 4-5% de los pacientes críticos requieren terapia de sustitución renal². En un estudio multinacional se describió que la prevalencia del uso de terapia sustitutiva renal es del 4%, o aproximadamente 2 tercios de los pacientes con IRA (definida en ese estudio como una diuresis < 200 ml/12 h o BUN > 84 mg/dl)⁴. El desarrollo de IRA, con el consiguiente riesgo de requerir terapia sustitutiva renal, se asocia a un aumento de la morbilidad y del coste⁵.

Los objetivos de la presente revisión son (i) revisar conceptos recientes sobre el daño renal agudo (DRA) y sobre criterios diagnósticos actualmente en uso; y (ii) revisar la evidencia sobre la utilidad de biomarcadores de DRA. Se concluye con comentarios sobre avances prometedores sobre el uso de las ciencias -ómicas para la identificación de biomarcadores de DRA, así como con un comentario sobre la necesidad de demostrar mejoría de algún desenlace clínico de interés para poder recomendar algún biomarcador.

La concentración sérica de creatinina y de urea, así como la diuresis, son marcadores de disfunción renal: cambios en estas variables indican que el riñón no desarrolla adecuadamente su función fisiológica. Sin embargo, es conocido que tras un daño (isquemia, inflamación) el órgano sufre un daño o lesión (manifestado, p. ej., por cambios en el fenotipo celular), que precede a la fase de disfunción. La detección del daño del órgano antes de que desarrolle disfunción permitirá corregir la fisiología alterada antes de que se produzca la progresión a fases caracterizadas por irreversibilidad, menor eficacia del tratamiento y peor pronóstico.

Concepto de daño renal agudo

La IRA 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 oliguria⁵. En las últimas décadas han coexistido más de 30 definiciones de IRA, basadas en diferentes valores de concentración sérica de creatinina^{6,7}.

La *Acute Dialysis Quality Initiative* propuso el sistema de clasificación de la función renal denominado RIFLE para clasificar a los pacientes con IRA⁶. El RIFLE establece 3 categorías de disfunción renal (riesgo, daño y fracaso) y 2 desenlaces clínicos (pérdida de la función y enfermedad renal terminal) (tabla 1). Diversos estudios clínicos han demostrado la correlación de las diferentes categorías con el pronóstico de pacientes críticos, y su asociación independiente con la mortalidad⁵⁻⁸. Las categorías representan también estadios evolutivos, ya que el 56% de los pacientes que son clasificados como de riesgo progresan a otra categoría, y el 37% de los que presentan daño progresan a la categoría de fallo⁷.

Posteriormente, el *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), conformado por la *Acute Dialysis Quality Initiative* y la *European Society of Intensive Care Medicine*, propuso sustituir el término *insuficiencia*, que hace referencia a la pérdida de la función de filtración renal, por el término *daño (injury)*⁸. El AKIN definió el DRA como *una alteración estructural o funcional o signos de daño renal, incluyendo cualquier alteración en un test de orina o de sangre, o en una prueba de imagen, de una duración inferior a 3 meses*⁸⁻¹⁰. Los criterios diagnósticos de IRA actuales se presentan en la tabla 1.

La adición del criterio de una elevación de $\geq 0,3$ mg/dl se basa 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/dl⁹. Este hallazgo fue reproducido posteriormente en pacientes ventilados mecánicamente^{10,11}.

No está claro si la modificación de los criterios de RIFLE propuesta por el AKIN ha cambiado sustancialmente la clasificación de pacientes con DRA o ha mejorado la capacidad de predecir la mortalidad¹².

Los criterios de estadificación AKIN de la IRA permiten definir 3 estadios de gravedad creciente que se

Tabla 1 Comparación de los criterios de clasificación RIFLE y RIFLE modificado por AKIN

Clase	Concentración sérica de creatinina	Diuresis
RIFLE		
Riesgo	Incremento $\times 1,5$ Cr o disminución del FG $> 25\%$	$< 0,5$ ml/kg/h $\times 6$ h
Daño	Incremento $\times 2$ Cr o disminución del FG $> 50\%$	$< 0,5$ ml/Kg/h $\times 12$ h
Fallo	Incremento $\times 3$ Cr o disminución del FG $> 75\%$ o Cr > 4 mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h $\times 24$ h o anuria $\times 12$ h
Pérdida	Pérdida completa de función renal > 4 sem	
Enfermedad terminal	Pérdida completa de función renal > 3 m	
Estadio	Concentración sérica de creatinina	Diuresis
RIFLE modificado por AKIN^b		
1	Incremento Cr basal $\geq 0,3$ mg/dl o aumento del valor basal ≥ 150 a 200% en 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h $\times 6$ h
2	Incremento Cr > 200 a 300%	$< 0,5$ ml/kg/h $\times 12$ h
3 ^a	Incremento Cr basal $> 300\%$ del valor basal o Cr ≥ 4 mg/dl con incremento $> 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h $\times 24$ h o anuria 12 h

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*; Cr: concentración sérica de creatinina; DRA: daño renal agudo; FG: filtrado glomerular; RIFLE: riesgo (*risk*), daño (*injury*), fallo (*failure*), pérdida de función (*loss*), enfermedad renal terminal (*end stage renal disease*).

^a Los pacientes que requieren terapia sustitutiva renal son incluidos en el estadio 3, independientemente del valor de la concentración de creatinina o de la diuresis.

^b De acuerdo con las guías *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO), la ventana temporal requerida para documentar un aumento en la concentración sérica de creatinina de 0,3 mg/dl se mantiene en 48 h, mientras que el tiempo para el aumento del 50% es de 7 días, tal como se sugirió inicialmente en los criterios de RIFLE.

Los criterios KDIGO solo utilizan cambios en la concentración sérica de creatinina y en la diuresis para la estadificación del DRA, pero no considera cambios en el filtrado glomerular, con la excepción de niños menores de 18 años (ver texto).

De acuerdo con los criterios KDIGO, el DRA se estadifica en *estadio 1, estadio 2 o estadio 3*, siguiendo los criterios de AKIN.

corresponden con las categorías de riesgo (*risk*), daño (*injury*), y fallo (*failure*) de la clasificación RIFLE, eliminándose las categorías de pérdida (*loss*) y estadio terminal (*end stage*), los cuales son definidos como desenlaces.

Finalmente, las recientemente publicadas guías *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) para el tratamiento de la IRA han incluido una definición revisada de DRA manteniendo los criterios de estadificación del AKIN¹³ (tabla 1). La ventana temporal requerida para documentar un aumento en la concentración sérica de creatinina de 0,3 mg/dl se mantiene en 48 h, mientras que el tiempo para el aumento del 50% es de 7 días, tal como se sugirió inicialmente en los criterios de RIFLE. Para la estadificación del DRA, los criterios KDIGO solo utilizan cambios en la concentración sérica de creatinina y en la diuresis, pero no cambios en el filtrado glomerular, con la excepción de niños menores de 18 años, en los cuales se incluye como criterio una disminución aguda del filtrado glomerular estimado a < 35 ml/min/1,73 m² de superficie corporal como criterio para el estadio 3. De la misma forma que para los criterios de RIFLE y de AKIN, el enfermo deberá ser clasificado de acuerdo con los criterios asociados con el estadio de daño más avanzado.

De acuerdo con los criterios KDIGO, el DRA se estadifica de la siguiente forma:

- *estadio 1*, aumento de 1,5-1,9 veces de la concentración sérica de creatinina o aumento absoluto de 0,3 ml/dl o diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 h;
- *estadio 2*, 2,0-2,9 veces aumento de la concentración sérica de creatinina o diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h;

- *estadio 3*, aumento ≥ 3 veces la concentración sérica de creatinina o concentración ≥ 4 mg/dl o diuresis $< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24 h, o anuria durante ≥ 12 h o inicio de tratamiento renal sustitutivo o (en pacientes < 18 años de edad) disminución del filtrado glomerular estimado < 35 ml/min/1,73 m² de superficie corporal.

Aun cuando las nuevas definiciones y la propuesta de los criterios RIFLE y, quizá, AKIN suponen avances indudables para establecer el diagnóstico y el pronóstico del DRA, estas definiciones utilizan variables (la concentración sérica de creatinina y la diuresis) que están sujetas a serias limitaciones (*vide infra*), lo cual ha motivado el estudio de otros biomarcadores de mayor sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico y pronóstico del DRA.

Concentración sérica de creatinina y urea: ventajas y limitaciones

La concentración sérica de creatinina es útil como marcador del filtrado glomerular, ya que la creatinina es un soluto que se filtra libremente a nivel glomerular y posee escaso manejo tubular. Sin embargo, el uso de la concentración sérica de creatinina como indicador de la función renal está sujeto a limitaciones, más evidentes en pacientes críticos. Primero, la concentración sérica de creatinina no es un marcador sensible ni precoz de disfunción renal, ya que requiere una disminución de al menos el 50% del filtrado glomerular para que se detecte un incremento en la concentración sérica de creatinina¹⁴. Segundo, en pacientes que no se encuentran en estado de equilibrio, la concentración sérica de creatinina puede ser baja mientras

el filtrado glomerular real se encuentra muy reducido, ya que no ha habido tiempo para que la creatinina se acumule. Tercero, la caída del filtrado glomerular se acompaña de un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina, que inicialmente logra mantener los valores séricos de creatinina. Cuarto, la concentración sérica de creatinina no depende únicamente del filtrado glomerular, sino también de otras variables, como (a) la masa muscular, que habitualmente se halla disminuida en los pacientes críticos; (b) la función hepática, responsable de su metabolismo; y (c) el volumen de distribución, frecuentemente aumentado en condiciones de respuesta inflamatoria sistémica. La concentración sérica de creatinina depende, pues, de múltiples variables, que también incluyen, p. ej., edad, sexo, dieta, metabolismo muscular, medicación e hidratación.

Al igual que sucede con la creatinina, la concentración sérica de urea no es un marcador específico del filtrado glomerular. Puede aumentar en ciertas condiciones en presencia de una función renal normal, como el tratamiento con corticoides, la hemorragia digestiva y la dieta hiperproteica¹⁴.

Diuresis

La diuresis es utilizada como parámetro indicativo del estado hemodinámico y de la función renal. La presencia de oligoanuria tiene alto valor predictivo positivo de insuficiencia renal y constituye un marcador de mal pronóstico en los pacientes críticos. Por otro lado, en los pacientes críticos la oliguria aparece antes que los cambios en la concentración sérica de creatinina y permite un diagnóstico precoz del DRA. Asimismo, la oliguria se asocia a una mayor mortalidad independientemente de la concentración sérica de creatinina.

Sin embargo, el grado de oliguria no presenta correlación con la gravedad del daño renal. Un gasto urinario normal no descarta la presencia de DRA, ya que muchos pacientes presentan una forma no oligúrica de DRA. Por otro lado, muchas intervenciones realizadas en la UCI (p. ej., administración de diuréticos, resucitación con fluidos, administración de dopamina) afectan a la diuresis sin modificar necesariamente la función renal^{12,14}.

Marcadores de daño renal agudo

La disponibilidad de un biomarcador de DRA puede facilitar (i) la *detección precoz* del daño renal, permitiendo así un tratamiento que posiblemente prevenga la progresión hacia categorías más avanzadas de disfunción renal; (ii) la *distinción* entre los diferentes tipos de DRA (prerenal, renal, obstructivo); (iii) la *estratificación del riesgo*; (iv) la *monitoreización* de la respuesta al tratamiento; y (v) la *predicción* de la respuesta al tratamiento. El biomarcador ideal debe ser sensible, específico, precoz, no invasivo, predictivo, indicativo del lugar de la lesión, pronóstico y económico.

Con estos objetivos, se han estudiado en los últimos años diversas moléculas detectables en la sangre o en la orina. Entre los *biomarcadores séricos* se encuentra cistatina C, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) y ácido úrico. Los *biomarcadores urinarios* se clasifican en:

- (1) *enzimas liberadas por las células tubulares dañadas* (fosfatasa alcalina, γ -glutamiltanspeptidasa, alaninaminopeptidasa, Ala-(Leu-Gly)-aminopeptidasa, fructosa-1-6-bifosfatasa, isoenzimas de la glutatión-S-transferasa α y π , N-acetil- β -D-glucosaminidasa);
- (2) *moléculas de bajo peso molecular que se expresan en el DRA* (α -1-microglobulina, β -2-microglobulina, proteína ligadora del retinol, cistatina C, proteína ligadora de la adenosindeaminasa);
- (3) *proteínas específicamente producidas en el riñón en condiciones de DRA* (proteína rica en cisteína 61, NGAL, KIM-1, citocinas y quemocinas como Gro- α , IL-18);
- (4) *proteínas estructurales y funcionales tubulares* (actina F, intercambiador Na^+/H^+ isoforma 3);
- (5) *marcadores de filtrado glomerular* (pro-ANP, cistatina C)¹⁵.

En la presente revisión analizaremos la evidencia sobre la posible utilidad clínica de los biomarcadores de DRA más estudiados.

Cada uno de ellos posee diferentes propiedades como biomarcador (p. ej., aumentar la sensibilidad del diagnóstico, predecir el pronóstico, etc.). Por otro lado, se ha propuesto que el uso de un panel de varios biomarcadores puede mejorar sus propiedades individuales. Por ejemplo, en una revisión sistemática de la literatura se encontraron 25 estudios que reunían criterios de buena calidad metodológica¹⁵. Cistatina C sérica, IL-18 urinaria, y KIM-1 urinaria, tuvieron un buen comportamiento para el diagnóstico diferencial de DRA establecido. Cistatina C sérica y NGAL, IL-18, glutatión-S-transferasa- π , γ -glutatión-S-transferasa urinarios tuvieron un buen comportamiento para el diagnóstico precoz de DRA. NGAL fue un buen predictor de la necesidad de terapia de reemplazo renal¹⁶. N-acetil- β -D-glucosaminidasa, KIM-1, IL-18 urinarios, fueron más útiles para la predicción de la mortalidad en el DRA.

Cistatina C

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 sufre catabolismo¹⁵. Por tanto, el aumento de la concentración urinaria de cistatina C indica daño tubular renal¹⁷. En condiciones en que disminuye el filtrado glomerular la concentración sérica de cistatina también aumenta¹⁸.

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 inmunosupresor¹⁹.

Los estudios sobre la capacidad de la concentración sérica de cistatina C para predecir el desarrollo de DRA han conducido a resultados discrepantes. En pacientes críticos con riesgo de desarrollar DRA, la elevación de la concentración sérica de cistatina C se asoció al desarrollo de DRA, y precedió a la elevación de la concentración sérica de creatinina en 1-2 días²⁰. En otro estudio, la

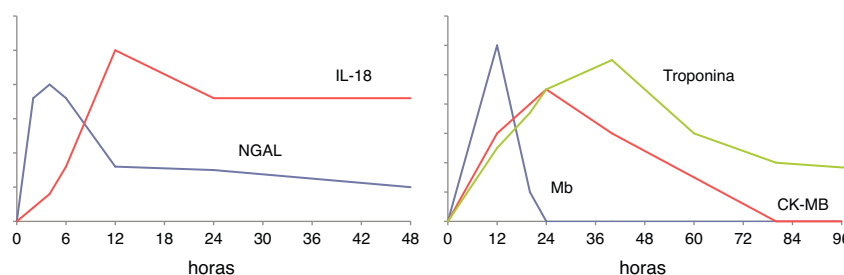


Figura 1 Esquema del curso temporal de 2 biomarcadores de daño renal agudo (NGAL e IL-18) en comparación con los cambios en el tiempo de biomarcadores conocidos de daño miocárdico.

concentración sérica de cistatina C predijo el desarrollo de DRA en un análisis univariante (área bajo la curva ROC 0,80)²¹. En enfermos sometidos a cirugía cardíaca, los niveles séricos de cistatina C en el momento del ingreso en la UCI predijeron el desarrollo de DRA así como la necesidad de terapia sustitutiva renal y la mortalidad²².

En un estudio en enfermos críticos, la concentración urinaria de cistatina C se asoció con el diagnóstico de sepsis o DRA, así como con la mortalidad²³. En un metaanálisis de 19 estudios en poblaciones heterogéneas de pacientes (cirugía cardíaca, pediatría, UCI) la concentración sérica de cistatina C predijo el desarrollo de DRA (odds ratio [OR] 23,5, intervalo de confianza del 95% 14,2-38,9), siendo de menor utilidad la concentración urinaria²⁴.

Interleucina 18

La IL-18 es una citocina proinflamatoria de la familia de la IL-1, producida en monocitos, macrófagos y células tubulares proximales. Su concentración urinaria en pacientes con daño pulmonar agudo predice el desarrollo de DRA en 24 h y en un análisis multivariante se asoció con la mortalidad²⁵.

En un reciente estudio en 101 pacientes con DRA y necesidad de terapia sustitutiva renal, la concentración sérica de IL-18 se asoció con la mortalidad tras ajustar para el APACHE III²⁶. En otro estudio en 137 pacientes pediátricos críticos, la concentración urinaria de IL-18 presentó una correlación significativa con el grado de gravedad del DRA²⁷. En pacientes no sépticos, la concentración urinaria de IL-18 aumentó 2 días antes de que se apreciase un incremento de la concentración sérica de creatinina, era capaz de predecir el desarrollo y la duración del DRA en el primer día de UCI, y se asoció con la mortalidad de forma independiente al *score* RIFLE pediátrico²⁷.

En un reciente metaanálisis que incluyó 18 estudios sobre el valor de la concentración urinaria de IL-18 para el diagnóstico de DRA de diferentes causas (cirugía cardíaca, contraste intravenoso, en urgencias, o en la UCI)²⁸ se encontró que la OR diagnóstica para DRA era de 4,22 (intervalo de confianza del 95% 2,90-6,14; con una sensibilidad y una especificidad de 0,58 y 0,75 respectivamente). El valor diagnóstico de la IL-18 urinaria era mayor en niños que en adultos²⁸.

La concentración urinaria de IL-18 presenta un curso temporal (fig. 1), teniendo un incremento inicial a las 4-6 h y una concentración máxima a las 12 h, permaneciendo elevada 48 h aproximadamente²⁶⁻²⁹.

Kidney injury molecule-1

KIM-1, también denominada receptor celular del virus de la hepatitis A, o *T cell immunoglobulin and mucin-containing molecule* (TIM-1), es una glucoproteína transmembrana, cuya expresión es mínima en condiciones normales y muy elevada tras la isquemia renal en la rata³⁰. KIM-1 participa en el proceso de regeneración tras el daño epitelial, y en la eliminación de células muertas en la luz tubular³¹. La pérdida del ribete en cepillo de las células tubulares en el daño renal incluye al dominio extracelular de KIM-1, con el consiguiente incremento de su concentración en la orina. La concentración urinaria de KIM-1 se ha propuesto como un biomarcador de daño tubular proximal³².

Los niveles urinarios de KIM-1 se encuentran más elevados en los casos de DRA debidos a isquemia que en los casos debidos a otras causas³². KIM-1 se relaciona en enfermos críticos con la gravedad de la enfermedad, la necesidad de terapia sustitutiva renal y la mortalidad³³. Varios estudios han demostrado la utilidad de la concentración urinaria de KIM-1 para predecir el desarrollo de DRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca³⁴.

En una reciente revisión sistemática³⁵, se analizaron 8 artículos en los que se compararon enfermos con DRA con enfermos sin DRA. La concentración de KIM-1 aumentó significativamente 2 h tras la cirugía cardíaca. También aumentó en pacientes con DRA establecido, particularmente si presentaban necrosis tubular aguda. Sin embargo, la asociación con la necesidad de terapia sustitutiva renal o con la mortalidad fue débil.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

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. Ejemplos son la proteína ligadora del retinol, que transporta vitamina A, o la lipocalina α 1-microglobulina, que metaboliza el grupo heme. NGAL se descubrió inicialmente como una proteína unida a la gelatinasa de los neutrófilos, donde representa una de las proteínas de los gránulos secundarios (ver referencia de Haase et al.³⁶).

Las bacterias producen sideróforos que se unen al hierro extracelular. La NGAL es afín por los sideróforos, y

el complejo NGAL-sideróforo interactúa con receptores específicos de membrana y es internalizado en la célula, aumentando así la concentración intracelular de hierro. La NGAL previene el crecimiento de bacterias que dependen de los sideróforos para mantener su aporte de hierro. Por tanto, la NGAL es un componente crítico de la inmunidad innata.

NGAL se expresa en niveles muy bajos en diferentes tejidos, como el riñón, la tráquea, los pulmones, el estómago, o el colon, y su expresión aumenta marcadamente en la inflamación. Por tanto, constituye un biomarcador de activación leucocitaria sistémica, siendo considerado un reactante de fase aguda. Su función específica no está del todo aclarada, habiéndose descrito un papel protector renal, demostrado en estudios animales de DRA por isquemia-reperusión, así como una función bacteriostática^{37,38}. Existen diversas formas moleculares de NGAL, siendo la forma monomérica la sintetizada principalmente por las células tubulares y la dimerica la liberada por los neutrófilos. Los distintos ensayos existentes se dirigen a diferentes formas moleculares, lo cual podría explicar, al menos en parte, la diversidad de hallazgos en los trabajos publicados en la literatura³⁹.

NGAL se filtra libremente y se reabsorbe a nivel tubular proximal por endocitosis. La lesión del epitelio tubular proximal altera su reabsorción. Por otra parte, en condiciones de 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. 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.

NGAL constituye un marcador precoz de daño renal, ya que su concentración sérica se eleva a las 2 h del daño y precede 24 h al incremento de la concentración sérica de creatinina. Su concentración urinaria y sérica también se encuentran elevadas en otras condiciones, como la infección del tracto urinario y la enfermedad renal crónica⁴⁰.

NGAL es uno de los biomarcadores de DRA más intensamente estudiados, sumando varios miles los pacientes estudiados en diferentes estudios³⁶, los más representativos de los cuales son revisados aquí.

Cirugía cardíaca

La concentración urinaria y plasmática de NGAL se relaciona íntimamente con el desarrollo de DRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En 16 de 81 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron DRA, la concentración de NGAL urinario tras la intervención quirúrgica predijo el desarrollo de DRA con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 48% y una exactitud del 58%⁴¹. En un estudio en 196 niños sometidos a cirugía cardíaca, 99 de los cuales desarrollaron IRA (definida como un aumento $\geq 50\%$ del valor basal de la concentración basal de creatinina), los niveles de NGAL urinario aumentaron 15 veces 2 h tras la intervención (área bajo la curva ROC 0,95, sensibilidad del 82% y especificidad del 90%), mientras que el diagnóstico de acuerdo con el criterio de la concentración de creatinina se demoró 2-3 días⁴².

En otro estudio en 879 pacientes adultos, 75 de los cuales presentaron DRA (definido como un aumento $\geq 50\%$ de la concentración basal de creatinina), el NGAL plasmático medido tras la intervención presentaba una sensibilidad del 39% y una especificidad del 81% para el diagnóstico de DRA⁴³. Finalmente, en 1.219 adultos la concentración plasmática de NGAL mejoró la capacidad predictiva del modelo clínico (área bajo la curva ROC de 0,69 a 0,75)⁴⁴. La sensibilidad, pues, de la concentración plasmática de NGAL para el diagnóstico de DRA fue más limitada en estos estudios^{44,45}.

Pacientes críticos

En general, debido a que NGAL se libera en condiciones de inflamación sistémica, las propiedades de NGAL para predecir el desarrollo de DRA son peores en el grupo de enfermos críticos en general, especialmente si presentan sepsis, con mejores propiedades asociadas a la medición urinaria que plasmática.

En pacientes pediátricos en general, Zapitelli et al.⁴⁵ demostraron en un grupo de 140 niños críticos que la concentración urinaria de NGAL precedió al aumento de la concentración sérica de creatinina en 2 días en los enfermos que desarrollaron DRA (área bajo la curva ROC 0,79), pero no se demostró una asociación con la gravedad del daño renal. La concentración sérica de NGAL en las primeras 24 h de ingreso en la UCI discriminó a niños sanos, con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con sepsis y con shock séptico, y la concentración era mayor en los casos con DRA que sin DRA⁴⁶.

En enfermos adultos, se ha demostrado en un grupo heterogéneo de 451 pacientes críticos que la concentración urinaria de NGAL a las 24 y a las 48 h se relacionaba de forma moderada con el diagnóstico de DRA: la mediana de la concentración urinaria de NGAL era mayor en los no supervivientes, y era también mayor en pacientes que necesitaron tratamiento renal sustitutivo⁴⁷. En 307 pacientes adultos ingresados en una UCI quirúrgica la concentración plasmática de NGAL en el momento del ingreso en dicha unidad era un buen marcador de desarrollo de DRA en las siguientes 48 h (área bajo la curva ROC 0,78) y de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (área bajo la curva ROC 0,82)⁴⁸. En otro estudio en enfermos críticos, no se demostró que la concentración urinaria o plasmática de NGAL en el momento del ingreso en la UCI fuera superior al cálculo del filtrado glomerular basado en la concentración sérica de creatinina para predecir el desarrollo de DRA. Sin embargo, la NGAL mejoró las propiedades del modelo predictivo que incluía variables clínicas y el filtrado glomerular⁴⁹.

La relación de la NGAL con la respuesta inflamatoria y la sepsis puede empeorar sus características como biomarcador de DRA, cuyo principal factor de riesgo es la sepsis. Bagshaw et al.⁵⁰ encontraron que la concentración urinaria y plasmática de NGAL era mayor en casos de DRA de origen séptico que en casos de DRA de origen no séptico. Sin embargo, en otro estudio se demostró que la concentración plasmática de NGAL no discriminó los casos de DRA de los casos de shock séptico, mientras que la concentración urinaria precedía el desarrollo de DRA en las siguientes 12 h en los casos de shock séptico⁵¹. Kümpers et al.⁵² encontraron en pacientes críticos que la concentración sérica de NGAL

era diferente en sujetos sanos, con SRIS, y con sepsis, y que existía una relación con la mortalidad y con la gravedad del DRA.

En un metaanálisis de 24 estudios y 2.538 pacientes, Haase et al.⁵³ analizaron las propiedades de la concentración urinaria, sérica o plasmática de NGAL, bien dentro de las primeras 6 h tras el daño, bien en las 24-48 h que preceden al diagnóstico convencional de DRA. La OR de NGAL para predecir el diagnóstico de DRA fue de 18,6 (área bajo la curva ROC 0,81, una sensibilidad del 76% y una especificidad del 85%). Los resultados eran ligeramente mejores para niños que para adultos. Las características de NGAL en casos de cirugía cardíaca era OR 13,1; área bajo la curva ROC 0,77; sensibilidad y especificidad del 75 y 75%, respectivamente. La concentración urinaria presentaba un valor predictivo ligeramente superior a la concentración plasmática (área bajo la curva ROC 0,84 versus 0,77, respectivamente). NGAL se correlacionó con la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (área bajo la curva ROC 0,78), pero no con la mortalidad hospitalaria⁵³.

Otras situaciones

La capacidad de la NGAL para predecir el desarrollo de DRA se ha estudiado también en pacientes en el departamento de urgencias. Nickolas et al.⁵⁴ midieron la concentración urinaria de NGAL en 635 enfermos consecutivos, encontrando una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99% para predecir el desarrollo de DRA (para un punto de corte de concentración sérica de creatinina de 1,3 mg/dl). La concentración urinaria de NGAL discriminó también entre DRA y otras causas de elevación de la concentración sérica de creatinina, como la insuficiencia renal crónica y la insuficiencia renal prerrenal⁵⁴.

Trabajos recientes proponen a la NGAL como predictor de la nefropatía inducida por contraste^{55,56}. El incremento de la concentración sérica de NGAL a las 24 h del estudio angiográfico es superior a los cambios en la concentración sérica de creatinina para predecir el desarrollo de la forma temprana de IRA inducida por contraste⁵⁷. Asimismo, se ha demostrado una relación entre la concentración urinaria de NGAL medida en el día del trasplante renal y el desarrollo de disfunción tardía del injerto⁵⁸.

Debido a que la NGAL no es filtrada por la hemofiltración veno-venosa continua, se ha propuesto que puede ser un marcador de recuperación de la función renal en pacientes sometidos a tratamiento renal sustitutivo⁵⁹.

Forma hepática de la proteína ligadora de ácidos grasos

Las proteínas ligadoras de ácidos grasos (*fatty-acid binding proteins*, FABP) son una familia de 9 proteínas intracelulares transportadoras de ácidos grasos de cadena larga, denominadas de acuerdo con el tejido donde fueron inicialmente descritas. Limitan el efecto oxidante sobre las membranas celulares de productos intermediarios tóxicos⁶⁰. La forma hepática (L-FABP) se expresa en el hígado y, en menor medida, en el riñón y en el intestino delgado. En el riñón, la L-FABP se expresa en células del túbulo proximal. Los niveles urinarios son indetectables en condiciones

normales, y se libera a la orina en condiciones de hipoxia por disminución del flujo sanguíneo peritubular⁶¹.

La relación entre la concentración urinaria de L-FABP y el desarrollo de DRA se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁶², pacientes con DRA inducido por contraste⁶³ y pacientes sometidos a trasplante hepático⁶⁴.

En enfermos sometidos a cirugía cardíaca, la concentración urinaria de L-FABP y de NGAL era mayor en los 28 de los 77 pacientes que desarrollaron DRA, pero la capacidad discriminativa era modesta (área bajo la curva 0,72 y 0,75, para L-FABP y NGAL, respectivamente, medidos a las 4 h, y 0,81 para la combinación de ambas determinaciones)⁶². La medición urinaria de L-FABP mostró una gran sensibilidad mientras que la medición de NGAL se caracterizó por una gran especificidad, proponiéndose que un panel compuesto de ambos parámetros podría ser apropiado para el diagnóstico de DRA⁶². De hecho, el uso de ambos biomarcadores mejoró la capacidad diagnóstica de cada uno de forma individual y mejoró la predicción del riesgo de DRA en comparación con un modelo basado solo en variables clínicas.

En un grupo de 25 pacientes sometidos a trasplante hepático la concentración de L-FABP urinario era mayor en los enfermos que desarrollaron DRA, pero la capacidad discriminativa del NGAL urinario era mejor⁶⁴. Por otro lado, la concentración urinaria de NGAL se eleva de forma más temprana que la de L-FABP, como ha indicado un estudio en 220 pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca⁶⁵. Sin embargo, en otro estudio en 85 pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁶⁶, el biomarcador que mostró una mayor área bajo la curva para el diagnóstico de DRA fue la L-FABP urinaria. La concentración urinaria de este biomarcador antes y en las primeras 6 h tras la intervención quirúrgica se asoció de forma independiente con el desarrollo de DRA⁶⁶. Finalmente, en un grupo de 145 enfermos críticos con shock séptico complicado con DRA se ha demostrado que la concentración urinaria de L-FABP es mayor en no supervivientes en comparación con supervivientes (área bajo la curva ROC 0,99)⁶⁷.

Descubrimiento de nuevos biomarcadores proteicos en grandes cohortes de pacientes: *tissue inhibitor of metalloproteinase-2 e insulin-like growth factor-binding protein*

Utilizando una metodología rigurosa, basada en la búsqueda de biomarcadores en una población extensa de enfermos críticos y en la posterior validación en una cohorte diferente de pacientes, se ha sugerido la utilidad de la medición de ciertas moléculas con un objetivo no diagnóstico sino de predicción del riesgo⁶¹. Kashani et al.⁶⁸ determinaron 340 proteínas en 522 pacientes adultos procedentes de 3 cohortes diferentes de enfermos quirúrgicos, con sepsis, y trauma, encontrando que *tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 e insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7* presentaban las mejores propiedades como predictores de DRA moderado o grave (estadios KDIGO 2 o 3), medida por el área bajo la curva ROC, en comparación con otros biomarcadores como NGAL, KIM-1, IL-18, π -GST y L-FABP urinarios, y cistatina C y NGAL plasmáticos.

En un posterior estudio de validación en 744 pacientes críticos sin DRA en el momento de la inclusión (Sapphire)⁶⁸ se encontró que la combinación de ambas determinaciones (TIMP-2 e IGFBP-7) en muestras obtenidas dentro de las primeras 24 h tras el ingreso en la UCI predecía el desarrollo de DRA en las 12 h tras la obtención de la muestra, con un área bajo la curva ROC de 0,80.

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 UV, fármacos, toxinas y daño celular^{69,70}. Se desconoce si estos biomarcadores son también útiles para predecir la progresión y la recuperación del daño renal.

Uso combinado de biomarcadores: beneficio adicional

En múltiples trabajos se plantea el beneficio adicional del uso combinado de más de un biomarcador. Como ya se mencionó, la determinación combinada de TIMP-2 e IGFBP-7 predice el desarrollo de DRA en las 12 h siguientes⁶⁸. De igual manera, se plantea que la combinación de NGAL, KIM-1 e IL-18 podría ser útil para detectar el daño en diferentes momentos dado sus distintos perfiles temporales⁷¹.

Metabolómica

La metabolómica consiste en la evaluación de *todos los metabolitos* producidos por el organismo en una muestra de tejido o en un fluido orgánico. La metabolómica proporciona información completa sobre los procesos metabólicos de la célula, a diferencia de la genómica, la transcriptómica o la proteómica, que no informan sobre los productos de las reacciones metabólicas. Los metabolitos identificados incluyen productos del metabolismo intermediario, hormonas y otras moléculas de señalización. Este perfil metabólico puede estudiarse mediante espectroscopia de resonancia magnética o mediante espectrometría de masas. El espectro de todos los metabolitos obtenidos permite a través de un análisis multivariado crear un modelo matemático de predicción de un diagnóstico o de un desenlace, permitiendo el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos o pronósticos⁷².

Esta nueva herramienta se encuentra en desarrollo para establecer el diagnóstico y el pronóstico de condiciones como la sepsis y el daño pulmonar agudo^{73,74}. El papel de la espectroscopia de resonancia magnética y de la espectrometría de masas para el diagnóstico de DRA está siendo estudiado por diversos grupos⁷⁵.

Perspectivas futuras

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología del DRA, la morbimortalidad de esta condición continúa siendo elevada. El uso de la concentración sérica de creatinina y de la diuresis como biomarcadores del DRA está sometido a numerosas limitaciones relacionadas con la falta de precocidad, especificidad y sensibilidad de estas variables para el diagnóstico de DRA. Se han propuesto nuevos biomarcadores, cuya concentración se eleva de forma más

precoz en condiciones en las que disminuye el filtrado glomerular. Sin embargo, en general carecen de especificidad. Es necesaria la búsqueda de biomarcadores que, a semejanza de los biomarcadores de lesión miocárdica, presenten un satisfactorio perfil de precocidad y especificidad. El papel de otros abordajes como la metabolómica para establecer el diagnóstico y el pronóstico del DRA es prometedor pero se encuentra aún por definir.

La recomendación sobre la utilización en la práctica clínica diaria, fuera de un entorno de investigación, de alguno de los biomarcadores revisados debería estar precedida por la demostración de que el uso de una determinación específica mejora algún desenlace de interés. No es suficiente que cierto marcador se encuentre elevado en el DRA. El uso (y el coste asociado) se justificaría si se lograra demostrar que esa determinación mejora el tratamiento de los pacientes o modifica algún desenlace de interés (p. ej., tratamiento más precoz, menor duración del DRA o mejor supervivencia).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. Med Intensiva. 2006;30:260-7.
- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract. 2013;2013:479730.
- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int. 1998;53:S16-24.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-8.
- Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, the BEST Kidney Investigators. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: Results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Study. Crit Care. 2010;14:R46.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI 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:R204-12.
- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-center evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1203-10.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11:R31.
- 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;15:1597–605.
10. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, et al., VENTILA Group. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock*. 2010;34:109–16.
 11. Lombardi R, Nin N, Lorente JA, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Hurtado J, et al., VENTILA Group. An assessment of the Acute Kidney Injury Network creatinine-based criteria in patients submitted to mechanical ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1547–55.
 12. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569–74.
 13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2 Suppl:1–138.
 14. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:638–44.
 15. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: Systematic review. *Kidney Int*. 2008;73:1008–16.
 16. Hjortrup PB, Haase N, Wetterlev M, Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care*. 2013;17:211.
 17. Snoeijs MG, van Bijnen A, Swennen E, Haenen GR, Roberts 2nd LJ, Christiaans MH, et al. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg*. 2011;253:598–604.
 18. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29:357–65.
 19. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65:1416–21.
 20. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hosing J, Gring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66:1115–22.
 21. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3283–9.
 22. 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;4:873–82.
 23. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:R85.
 24. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:356–65.
 25. 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;16:3046–52.
 26. Lin CY, Chang CH, Fan PC, Tian YC, Chang MY, Jenq CC, et al. Serum interleukin-18 at commencement of renal replacement therapy predicts short-term prognosis in critically ill patients with acute kidney injury. *PLoS One*. 2013;8:e66028, doi: 10.1371/journal.pone.0066028.
 27. Washburn KK, Zappitelli M, Arikian 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;23:566–72.
 28. 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, doi:pii: S0272-6386(13)00909-8.10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
 29. 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;70:199–203.
 30. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273:4135–42.
 31. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118:1657–68.
 32. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62:237–44.
 33. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:904–12.
 34. 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;5:2154–65.
 35. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: A systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10:260–71.
 36. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:526–32.
 37. 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;24:307–15.
 38. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3073–82.
 39. 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;5:2229–35.
 40. Pedersen KR, Ravn HB, Hjortdal VE, Nørregaard R, Povlsen JV. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): Validation of commercially available ELISA. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70:874–82.
 41. 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;105:485–91.
 42. 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;3:665–73.
 43. Perry T, Muehlschlegel J, Liu KY, Fox A, Collard C, Shernan S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110:1541–7.
 44. 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;22:1748–57.
 45. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11:R84.

46. 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;36:1297–303.
47. 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;20:1823–32.
48. 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;36:444–51.
49. 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;183:907–14.
50. 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;36:452–61.
51. 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;36:1333–40.
52. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010;14:R9.
53. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1012–24.
54. 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;148:810–9.
55. Valette X, Savary B, Nowoczyn M, Daubin C, Pottier V, Terzi N, et al. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2013;39:857–65.
56. Lacquaniti A, Buemi F, Lupica R, Giardina C, Murè G, Arena A, et al. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin help depict early contrast material-induced nephropathy? *Radiology.* 2013;267:86–93.
57. Alharazy SM, Kong N, Saidin R, Abdul Gafor AH, Maskon O, Mohd M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early marker of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Angiology.* En prensa 2013.
58. Hall IE, Yarlagaadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:189–97.
59. De Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin clearance during veno-venous continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:2156–7.
60. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: Another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77:657–9.
61. Noiri E, Doi K, Negishi K, Tanaka T, Hamasaki Y, Fujita T, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: An early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296:F669–79.
62. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:577–83.
63. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, Senoo T, Yoshida S, Iwasaka T. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2012;42:557–63.
64. Li Y, Zhu M, Xia Q, Wang S, Qian J, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid binding protein as diagnostic markers of early acute kidney injury after liver transplantation. *Biomarkers.* 2012;17:336–42.
65. 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;58:2301–9.
66. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J.* 2012;76:213–20.
67. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2010;38:2037–42.
68. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest-biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R25.
69. Boonstra J, Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene.* 2004;337:1–13.
70. Seo DW, Li H, Qu CK, Oh J, Kim YS, Diaz T, et al. Shp-1 mediates the antiproliferative activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human microvascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281:3711–21.
71. Luo Q, Zhou F, Dong H, Wu L, Chai L, Lan K, et al. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol.* 2013;79:85–92.
72. Nin N, Izquierdo-García JL, Lorente JA. The metabolomic approach to the diagnosis of critical illness. En: Vincent JL, editor. *Annual update in intensive care and emergency medicine.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 43–52.
73. Izquierdo-García JL, Nin N, Ruíz-Cabello J, Rojas Y, de Paula M, López-Cuenca S, et al. A metabolomic approach for diagnosis of experimental sepsis. *Intensive Care Med.* 2011 [Epub ahead of print].
74. Lorente JA, Nin N, Esteban A. Biomarkers of acute lung injury. En: Vincent JL, editor. *Annual update in intensive care and emergency medicine.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 160–70.
75. Izquierdo-García JL, Ruíz-Cabello J, Cardinal P, Rojas Y, Martínez-Caro L, de Paula M, et al. Metabolomic Analysis of serum. Renal cortex tissue and urine in experimental sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:A599.