



Comparación de la prueba de estrés con furosemida y biomarcadores séricos como predictores de la lesión renal aguda

Elizabeth Pérez-Cruz,* Alberto Monroy-Chargoy,** José Manuel Conde-Mercado,***
Eugenio Méndez-Calderillo**

RESUMEN

Introducción: Actualmente, carecemos de un marcador temprano para determinar la progresión de la lesión renal aguda (LRA) y el requerimiento de terapia de reemplazo renal. El objetivo de este estudio fue comparar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores séricos versus la prueba de estrés con furosemida en pacientes con LRA. **Material y métodos:** Estudio clínico, prospectivo, realizado de diciembre de 2016 a marzo de 2017. Se incluyeron pacientes de 18 a 65 años, con diagnóstico de LRA AKIN 1 y 2; se les determinó creatinina sérica (al inicio y a las 72 horas), cistatina C y prueba de estrés con furosemida. **Resultados:** Se incluyeron 35 pacientes, 71.4% fueron hombres y 28.6% mujeres, con edad media de 45 ± 12.1 años. La sensibilidad y especificidad de la creatinina sérica a las 72 horas para predecir la progresión de la LRA fue de 64.3 y 95.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.001$). En relación con la predicción para recibir terapia de reemplazo renal, la sensibilidad fue de 75% y la especificidad de 85.2% ($\chi^2 = 0.001$). La prueba de estrés con furosemida presentó una sensibilidad de 57% y especificidad de 95.2% ($\chi^2 = 0.001$); en relación con la predicción para recibir terapia de reemplazo renal, tuvo una sensibilidad y especificidad de 62.5 y 85.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.007$). **Conclusión:** La determinación de la creatinina sérica a las 72 horas mostró una buena sensibilidad y especificidad, al igual que la prueba de estrés con furosemida; sin embargo, esta última resulta ser de mayor utilidad para predecir de manera temprana la progresión de la LRA y el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Palabras clave: Lesión renal aguda, prueba de estrés con furosemida, biomarcadores.

ABSTRACT

Background: Currently we have not an early marker to determine the progression of acute kidney injury (AKI) and the requirement for renal replacement therapy. The aim of this study was to compare the sensitivity (S) and specificity (E) of serum biomarkers versus furosemide stress test in patients with AKI. **Material and methods:** Prospective, clinical study conducted from December 2016 to March 2017. All patients between 18 and 65 years with diagnosis of AKI AKIN 1 and 2 were included. Serum creatinine was determined (at the beginning and at 72 hours), cystatin C was measured, and a furosemide stress test was made. **Results:** The early diagnostic test that had a greater significance with respect to the others for the prediction of the progression of AKI was the stress test with furosemide. Thirty-five patients were included, 71.4% men and 28.6% women, with a median age of 45 ± 12.1 years. The sensitivity and specificity of serum creatinine at 72 hours to predict the progression of AKI was 64.3% and 95.2%, respectively ($\chi^2 = 0.001$); in relation to the prediction of the need for renal replacement therapy, the sensitivity was 75 % and the specificity, 85.2% ($\chi^2 = 0.001$). The furosemide stress test showed a sensitivity of 57% and specificity of 95.2% ($\chi^2 = 0.001$); regarding the prediction to receive renal replacement therapy, it had a sensitivity and specificity of 62.5% and 85.2%, respectively ($\chi^2 = 0.007$). **Conclusion:** The determination of serum creatinine at 72 hours showed adequate sensitivity and specificity, as did the furosemide stress test; however, the latter is more useful for predicting early progression of AKI and the requirement of renal replacement therapy.

Key words: Acute kidney injury, stress test with furosemide, biomarkers.

* División de Medicina Crítica.

** Servicio de Medicina Interna.

*** Unidad de Enseñanza.

Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

Recibido: 29/07/2017. Aceptado para publicación: 20/08/2017.



INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA), anteriormente conocida como *insuficiencia renal aguda*, tiene una incidencia creciente y se asocia a una mortalidad a 90 días hasta de 34%; puede persistir por 10 años después de su egreso hospitalario.¹ La LRA se define como un síndrome clínico caracterizado por disminución rápida (en horas o días) de la función excretora renal y acumulación de productos del metabolismo de nitrógeno, como creatinina y urea, entre otros. Este término se acuñó debido a que la lesión renal comienza mucho antes de la pérdida total de la función renal.² Los factores desencadenantes son múltiples, pero por lo general, está asociada a cirugía mayor, insuficiencia cardiaca y sepsis; en esta última, su frecuencia varía de 11 a 42%, pudiendo llegar a 67% en población de pacientes quirúrgicos sépticos. La insuficiencia cardiaca aguda descompensada es otro factor desencadenante común de la LRA.¹

El riñón tiene una de las poblaciones de células endoteliales más ricas y diversificadas; el endotelio renal contribuye a la diferencia de capacidades de transporte a través de los diversos segmentos de la nefrona y debe soportar ambientes extremos en la oxigenación y la osmolaridad. Anatómicamente, el riñón se divide en cuatro zonas: la corteza, que ocupa la zona más externa del riñón y recibe el 90% de la sangre; adentrándose más a la pelvis renal se encuentra la región medular externa, delimitada por una zona externa e interior, y finalmente, la región medular interior.³

Cambios hemodinámicos en la microcirculación sistémica, como la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco y renal, contribuyen a hiperemia renal, junto con la extracción de oxígeno celular ineficiente. La médula renal es particularmente sensible a estos cambios hemodinámicos y a la hipoxemia resultante debido a que ya está funcionando a una presión parcial inferior del nivel de oxígeno arterial, sobre todo en las nefronas de la unión corticomedular. La inflamación sistémica ocasionada por la sepsis se asocia a disfunción endotelial, que contribuye a la lesión renal y al aumento de alteraciones de la microcirculación.⁴

La activación del sistema simpático y respuestas neurohormonales únicas para el riñón ocurre en la LRA y en sepsis. La infección conduce a la inducción de la síntesis de óxido nítrico y la vasodilatación mediada por éste, que a su vez hace el llenado arterial insuficiente y activación de barorreceptores. Estos cambios circulatorios desencadenan la activación del sistema simpático, que induce aumento de la actividad de la renina-angiotensina-aldosterona y vasoconstricción renal. Al mismo tiempo, la arginina y

la vasopresina se liberan y contribuyen a la retención de agua.⁵ Sin embargo, estos sistemas no nos proporcionan información sobre qué vía en particular predomina o en qué tiempo se presentan, y no nos guían en el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.⁶⁻⁸

Mecanismos celulares y moleculares en la lesión renal aguda

La membrana plasmática es un sitio primario de daño en la LRA. Existen cuatro mecanismos potenciales por los cuales la membrana plasmática desempeña un papel importante en la LRA.⁹

1. *Composición de la membrana:* la composición de los microdominios ricos en colesterol se altera; esto es importante tanto para la prevención de la lesión celular como para desarrollar resistencia a otras lesiones.^{9,10}
2. *Proteínas de la membrana:* existe una expresión aumentada del sistema Fas-ligando, alteración de la expresión de la caveolina-1 y disminución de los transportadores de sodio.^{10,11}
3. *Actividad enzimática de la membrana:* existe disminución de la fosfatasa alcalina y expresión alterada de la metaloproteína meprina A dependiente del zinc.⁹
4. *Componentes de señalización de la membrana:* se ha sugerido un papel potencial para las microvesículas y exosomas en la protección y recuperación de la LRA.⁹

Hay otras células que juegan un papel fundamental en el desarrollo de la LRA a nivel celular: los pericitos. Se ha demostrado que los pericitos renales expresan α -actina del músculo liso (α -SMA), que es necesaria para la regulación del diámetro de los vasos y, por tanto, el flujo sanguíneo renal.^{12,13} Los pericitos actúan como puente de señalización entre los capilares endoteliales y peritubulares, además de jugar un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo medular mediante el control del diámetro capilar de vasa recta en respuesta a señales vasoactivas.¹⁴⁻¹⁶ Se ha demostrado que diversos estímulos endógenos, la acetilcolina, la angiotensina-II, el trifosfato de adenosina (ATP), la endotelina-1, la noradrenalina, la UTP y la vasopresina evocan la vasoconstricción mediada por pericitos.¹⁷

Diagnóstico y predictores de la lesión renal aguda

Debido a que la LRA es inicialmente asintomática y no tiene hallazgos clínicos característicos, el diagnóstico se



produce, por lo general, en el contexto de otra enfermedad aguda. Aunque la oliguria es una señal útil de lesión renal, no es específica ni sensible. Las concentraciones séricas de creatinina y urea son los análisis de diagnóstico estándar; cuando un paciente presenta concentraciones de creatinina elevadas, es importante determinar si esta elevación corresponde a una lesión aguda del riñón, enfermedad renal crónica o una enfermedad renal crónica agudizada.¹⁸ Desafortunadamente, estos productos de desecho son marcadores insensibles de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y son modificados por la edad, el género, el estado nutricional del paciente, su cantidad de masa muscular, el uso de esteroides, presencia de sangrado del tracto gastrointestinal y resucitación agresiva de líquidos; además, se elevan sólo cuando la TFG disminuye en más del 50%.^{19,20}

Se han propuesto diversos sistemas para clasificar y estatificar la LRA. La clasificación más reciente es la de AKIN (siglas en inglés para *acute kidney injury*), que se ha adaptado a los criterios previos propuestos por la de RIFLE (siglas en inglés para *risk, injury, failure, lesion, end terminal disease*). Si bien estos sistemas de clasificación son lo suficientemente sencillos para identificar el riesgo de mortalidad, no son específicos como para guiar la práctica clínica.²¹ Otra debilidad de estos dos sistemas de clasificación es que utilizan parámetros funcionales como la creatinina sérica y el volumen urinario, que aparecen tardíamente al daño estructural. Además, estos parámetros tampoco permiten diferenciar entre lesiones de origen prerenal, obstructivo o renal intrínseco.²²

Durante la última década, se ha hecho un progreso significativo en la identificación y validación de nuevos biomarcadores que sirven para mejorar nuestra comprensión de la LRA y que podrían servir como dianas potenciales para el tratamiento.²³ El biomarcador ideal debe predecir y diagnosticar la LRA, identificar la ubicación, el tipo y la etiología de la lesión; predecir los resultados y permitir la iniciación y seguimiento de las intervenciones terapéuticas.²⁴ Dos son los marcadores accesibles de mayor uso: a) **Cistatina C:** la cual se filtra libremente por el glomérulo y luego se reabsorbe para ser degradada en el túbulo proximal renal por el receptor endocítico, megalina.^{25,26} Su excreción urinaria se modificada en pacientes con diabetes mellitus, hipertiroidismo, con uso de corticosteroides, en estados de inflamación, hiperbilirrubinemia e hipertrigliceridemia.²⁷⁻²⁹ b) **Prueba de estrés con furosemida:** la furosemida es un diurético de asa que no filtra por los glomérulos debido a que es un ácido orgánico débilmente unido a proteínas y gana acceso a la luz tubular por secreción activa por vía del transportador

de aniones, en el túbulo proximal.³⁰ Por ello, en 2013, Chawla y sus colaboradores³¹ propusieron la falta de respuesta al reto con furosemida como una valoración clínica de la función tubular renal, con la posibilidad de identificar a pacientes con lesión renal antes de que ésta fuera clínicamente aparente.

Estratificar al paciente con LRA es crucial, así como la identificación temprana de aquéllos que requieren iniciar con prontitud una terapia sustitutiva de reemplazo renal.^{32,33} Sin embargo, a pesar de los avances médicos, aún carecemos de un marcador ideal. El objetivo de este estudio es comparar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores séricos (creatinina y cistatina C) versus la prueba de estrés con furosemida en pacientes con LRA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, prospectivo, realizado durante el periodo de diciembre de 2016 a marzo de 2017. Fue realizado acorde a condiciones éticas dispuestas en la Ley General de Salud y apegado a los principios de la Declaración de Helsinki; aceptado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del hospital con número de registro HJM 0274/17-R.

Se incluyeron pacientes de ambos géneros, hombres y mujeres, entre 18 y 65 años, con diagnóstico de LRA AKIN 1 y 2, portadores de sonda Foley, con adecuada reanimación hídrica (uresis > 0.5 mL/kg/h), atendidos en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de referencia de alta especialidad en la Ciudad de México. Se excluyeron pacientes con trasplante renal, uropatía obstructiva, choque hipovolémico, alergia a la furosemida, LRA previa y embarazo. Al ingreso hospitalario se determinaron sus niveles séricos de creatinina, cistatina C y prueba de estrés con furosemida. La cistatina C se realizó mediante la técnica de nefelometría en el equipo BN2 SIMENS, y la creatinina, con técnica de colorimetría de Jaffet en el equipo ADVIA 1800 SIMENS. La determinación de creatinina sérica se repitió a las 72 horas de ingreso del paciente.

Se consideró una LRA AKIN 1 al aumento de creatinina sérica 1.5-1.9 veces respecto a la basal, elevación mayor o igual a 0.3 mg/dL con respecto a la basal o un flujo urinario menor a 0.5 mL/kg/h durante 6-12 horas. Se denominó LRA AKIN 2 al aumento de la creatinina sérica 2-2.9 veces respecto a la basal o una uresis menor a 0.5 mL/kg/h durante 12-24 horas. Se clasificó como LRA AKIN 3 al aumento de la creatinina sérica de tres veces respecto a la basal o el aumento de la creatinina a un valor mayor o igual a 4 mg/dL o una uresis menor a 0.3 mL/kg/h por 24 horas o anuria por más de 12 horas.



Se consideró cistatina C positiva con la elevación de los niveles de cistatina C mayor o igual a 0.9 mg/dL.

La prueba de estrés con furosemida se realizó con la administración de 1 mg/kg de peso de furosemida en pacientes que nunca habían recibido el fármaco y 1.5 mg/kg de peso en pacientes con antecedentes de haberlo recibido. Se consideró una prueba positiva con una uresis menor a 200 mL dos horas posteriores a la realización de la prueba de estrés con furosemida, y una prueba negativa con una uresis mayor a 200 mL.

La progresión renal se definió como la evolución de lesión renal AKI 1 o AKI 2 en lesión AKI 3.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando el estudio de Koyner y colaboradores.³³ Se llevó a cabo estadística descriptiva, se determinó la sensibilidad (S) y especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas diagnósticas; además de la determinación de las correspondientes áreas bajo la curva (ABC) de éstas. Se hicieron pruebas no paramétricas como la de chi cuadrada para determinar la asociación de las diferentes variables. Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 25.

RESULTADOS

Para su análisis se incluyeron 35 pacientes, 71.4% del sexo masculino ($n = 25$) y 28.6% del sexo femenino ($n = 10$), con edad media de 45 ± 12.1 años. Los niveles séricos de creatinina promedio fueron de 2.0 ± 0.85 mg/dL; 62.9% ($n = 22$) de los pacientes se diagnosticaron con LRA AKIN 2 y 37.1% con AKIN 1 ($n = 13$). El diagnóstico más frecuente fue el de sepsis de origen urinario, en 34.3%; le siguió choque séptico, en 28.6%; sepsis pulmonar, en 14.3%; sepsis de tejidos blandos, en 5.7%, y finalmente, otras causas no infecciosas, en 17.1%. Entre las causas no infecciosas se encontraron pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, mieloma múltiple, rabdomiolisis e insuficiencia cardiaca aguda. Las variables demográficas se pueden observar en el cuadro 1.

Del total de los pacientes con LRA AKIN 1 y AKIN 2, el 40% ($n = 14$) presentaron progresión a lesión renal aguda AKI 3. En aquellos a quienes se les realizó la prueba de estrés con furosemida, ésta fue positiva en el 25.7% ($n = 9$) y negativa en el 74.3% ($n = 26$); de las pruebas realizadas de cistatina C, sólo 8.6% ($n = 3$) fueron positivas y 92.4% ($n = 32$) fueron negativas; 22.9% ($n = 8$) pacientes requirieron hemodiálisis.

Con respecto al objetivo primario, la sensibilidad y especificidad para establecer la progresión renal con las determinaciones de creatinina sérica a las 72 horas fue de 64.3 y 95.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.001$), con un VPP de 90% y VPN de 80% y un AUC de 0.79 (IC 95% 0.63-0.96 $p = 0.003$) (Figura 1). Los resultados comparativos se pueden observar en el cuadro 2. En relación con la predicción de recibir terapia de reemplazo renal con los niveles de creatinina sérica a las 72 horas, se observó una sensibilidad y especificidad de 75 y 85.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.001$), con un VPP de 60% y VPN de 92%, con un AUC de 0.801 (IC 95% 0.60-0.99 $p = 0.01$) (Figura 2). Los resultados comparativos se presentan en el cuadro 3.

En relación con la prueba de estrés con furosemida, se observó una sensibilidad y especificidad para predecir la progresión renal de 57 y 95.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.001$), con un VPP de 88.9% y VPN de 76.9%, con un AUC de 0.76 (IC 95% 0.58-0.93 $p = 0.01$). En relación con la predicción de recibir terapia de reemplazo renal, la prueba de estrés con furosemida tuvo una sensibilidad y especificidad de 62.5 y 85.2%, respectivamente ($\chi^2 = 0.007$), con un VPP de 55.6% y VPN de 88.5%, con un AUC de 0.73 (IC 95% 0.52-0.95 $p = 0.04$).

DISCUSIÓN

Aunque actualmente existen múltiples marcadores para valorar la lesión renal aguda de manera temprana,

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes.

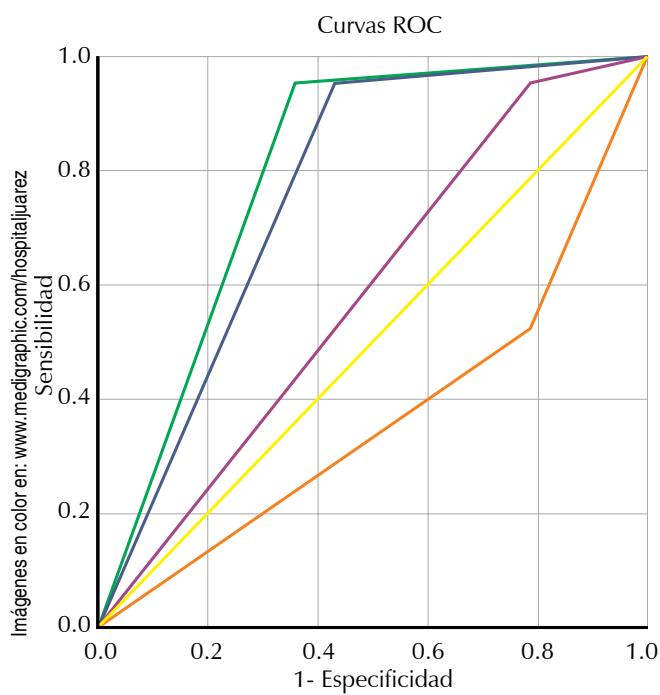
| | | |
|--|------------------------------------|----------------|
| Género | Hombres | 71.4% (n=25) |
| | Mujeres | 28.6% (n=10) |
| Edad | | 45 ± 12.1 años |
| Estadio inicial de la lesión renal aguda | AKI 1 | 13 (37.1%) |
| | AKI 2 | 22 (62.9%) |
| Creatinina sérica al ingreso | | 2 mg/dL ± 0.85 |
| Diagnósticos | Sepsis urinaria | 34.3% (n = 12) |
| | Sepsis pulmonar | 14.3% (n = 5) |
| | Sepsis de tejidos blandos | 5.7% (n = 2) |
| | Choque séptico | 28.6% (n = 10) |
| | Otros, no infecciosos ^a | 17.16% (n = 6) |

^a Pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, mieloma múltiple, rabdomiolisis, insuficiencia cardiaca aguda.

éstos son caros y no están disponibles en nuestro medio.³⁴ El marcador más estudiado y utilizado ha sido la creatinina, cuya elevación no refleja el estatus del riñón ni la posibilidad de que su aumento de manera temprana nos indique la necesidad de inicio de la terapia dialítica.²⁶ La mayoría de los estudios midieron la LRA con los niveles de creatinina sérica, que se conocen como estándar de

oro aunque, como lo hemos comentado, con algunos defectos.³⁵ La clasificación errónea del estado de LRA basada en este patrón podría haber disminuido la aparente discriminación de los biomarcadores estudiados.

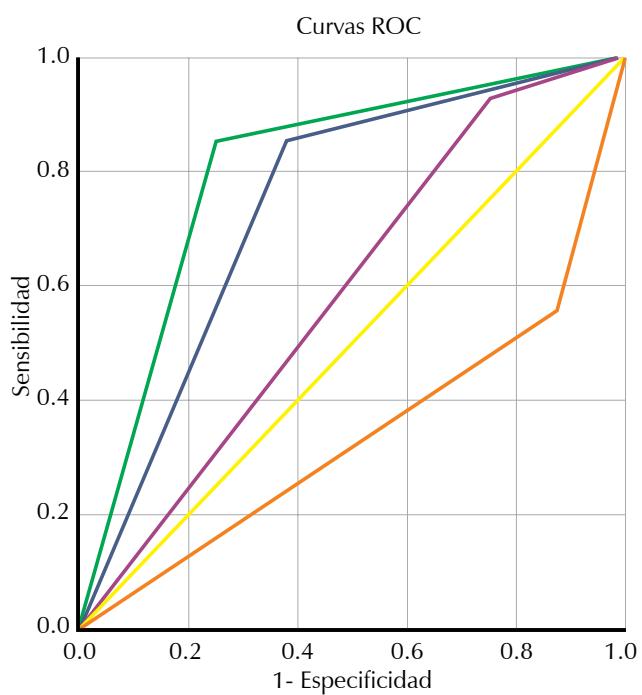
En nuestro medio tenemos disponibles los niveles de cistatina C y creatinina; sin embargo, el uso de la cistatina C no es una práctica generalizada para valorar de manera



Los segmentos diagonales son producidos por ataduras.

- Verde: Creatinina a las 72 horas
- Azul: Prueba de estrés con furosemida
- Rojo: Cistatina C
- Naranja: Creatinina al ingreso
- Amarillo: Línea basal

Figura 1. Curvas ROC comparativas correspondientes a progresión renal AKIN.



Los segmentos diagonales son producidos por ataduras.

- Verde: Creatinina a las 72 horas
- Azul: Prueba de estrés con furosemida
- Rojo: Cistatina C
- Naranja: Creatinina al ingreso
- Amarillo: Línea basal

Figura 2. Curvas ROC comparativas correspondientes a terapia continua de reemplazo renal.

Cuadro 2. Resultados de los marcadores analizados para predicción de la progresión de la lesión renal aguda.

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad | LR | VPP | VPN | ABC |
|--------------------------|--------------|---------------|-------|-------|--------|------------------------------------|
| TSF ^a | 57.1 | 95.2 | 12 | 88.9% | 76.9% | 0.762 IC 95% (0.58-0.93) p = 0.01 |
| Cr Inicial ^b | 21.4 | 52.4 | 0.45 | 23.1% | 50% | 0.369 IC 95% (0.18-0.55) p = 0.19 |
| Cr 72 horas ^c | 64.3 | 95.2 | 13.5 | 90% | 80% | 0.798 IC 95% (0.63-0.96) p = 0.003 |
| Cistatina C ^d | 21.4 | 100 | ----- | 100% | 65.6 % | 0.607 IC 95% (0.40-0.80) p = 0.28 |

^a = $\chi^2 = 0.001$, ^b = $\chi^2 = 0.11$, ^c = $\chi^2 = 0.001$, ^d = $\chi^2 = 0.027$

**Cuadro 3.** Resultados de los marcadores analizados para la predicción de necesidad de terapia de reemplazo renal.

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad | LR | VPP % | VPN % | ABC |
|--------------------------|--------------|---------------|------|-------|-------|------------------------------------|
| TSF ^a | 62.5 | 85.2 | 4.22 | 55.6 | 88.5 | 0.738 IC 95% (0.52-0.95) p = 0.04 |
| Cr Inicial ^b | 12.5 | 55.6 | 0.28 | 7.7 | 68.6 | 0.340 IC 95% (0.14-0.54) p = 0.17 |
| Cr 72 horas ^c | 75 | 85.2 | 5.06 | 60 | 92 | 0.801 IC 95% (0.60 -0.99) p = 0.01 |
| Cistatina C ^d | 25 | 96.3 | 6.75 | 66.7 | 81.3 | 0.588 IC 95% (0.34-0.83) p = 0.45 |

$a = \chi^2 = 0.007$, $b = \chi^2 = 0.10$, $c = \chi^2 = 0.001$, $d = \chi^2 = 0.17$

temprana el daño renal agudo. Actualmente, se sigue valorando la función renal por los niveles de creatinina y sus variaciones durante el transcurso de la enfermedad.

La lesión renal aumenta de manera independiente la mortalidad a 90 días hasta un 34%, por lo que la identificación temprana es primordial para aplicar terapias de manera oportuna; alrededor de un tercio de los pacientes que sufren lesión renal aguda serán hospitalizados de nuevo en menos de 12 meses por lesión renal recurrente.³⁴

A pesar de que en nuestros resultados los niveles de creatinina a las 72 horas tuvieron la mejor AUC, la especificidad de la prueba de estrés con furosemida al inicio fue similar a los niveles de creatinina sérica a las 72 horas, tanto para la progresión como para el requerimiento de terapia de reemplazo renal; no así los niveles de creatinina al inicio, así como los niveles de cistatina C.

De encontrar más marcadores tempranos, se podría tener un impacto en la morbimortalidad de los pacientes con lesión renal aguda. Nuestro estudio demostró que la prueba de estrés con furosemida es un buen predictor de manera temprana de la progresión de la lesión renal aguda, lo que concuerda con el estudio de Koynier y su grupo,³³ quienes encontraron superioridad en la prueba como predictor de progresión de la lesión renal aguda, así como de requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Nuestro trabajo cuenta con limitaciones; entre ellas, no todas las muestras de cistatina C fueron tomadas inmediatamente al diagnóstico de la lesión renal aguda, la mayoría de los pacientes tenían como diagnóstico primordial sepsis y la muestra fue incompleta. Sin embargo, no encontramos en nuestro país otro estudio que evalúe los biomarcadores para la predicción de la lesión renal aguda. A pesar de las limitaciones, nuestra investigación puede crear áreas de oportunidad para identificar de manera temprana la lesión renal aguda e implementar terapias agresivas y oportunas, además, de iniciar la terapia de reemplazo renal de manera temprana, lo que evita que el daño renal sea irreversible.

Los resultados observados en nuestro estudio parecen prometedores. A pesar de la creciente disponibilidad de

nuevos biomarcadores, hasta el momento seguimos sin un biomarcador con adecuados niveles de discriminación. Desde una perspectiva de investigación, la variabilidad de los biomarcadores requiere ser abordada a fin de que la lesión renal sea reversible con una intervención oportuna. Se necesitan con urgencia esfuerzos para identificar nuevos biomarcadores o nuevas formas de utilizar biomarcadores conocidos.

CONCLUSIÓN

La determinación de la creatinina sérica a las 72 horas mostró una buena sensibilidad y especificidad, al igual que la prueba de estrés con furosemida; sin embargo, esta última resulta ser de mayor utilidad para predecir de manera temprana la progresión de la LRA y el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

REFERENCIAS

1. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013; 39(3): 420-8.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380(9843): 756-66.
3. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 96-107.
4. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 12-22.
5. Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The microcirculation of the septic kidney. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 75-84.
6. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(6): 467-73.
7. Feehally J, Floege J, Savill J, Turner AN. Glomerular injury and glomerular response. In: AM Davison (Ed.) Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press; 2005. pp. 363-87.
8. Stoegeman CA, Kallenberg CGM. Pathogenesis of angiitis. in: AM Davison (Ed.) Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford: Oxford University Press; 2005. pp. 741-52.



9. Agarwal A, Dong Z, Harris R, Murray P, Parikh SM, Rosner MH, et al. Cellular and molecular mechanisms of AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (5): 1288-99.
10. Mahmoudi M, Willgoss D, Cuttle L, Yang T, Pat B, Winterford C, et al. In vivo and in vitro models demonstrate a role for caveolin-1 in the pathogenesis of ischaemic acute renal failure. *J Pathol* 2003; 200(3): 396-405.
11. Kaushal GP, Haun RS, Herzog C, Shah SV. Meprin A metalloproteinase and its role in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(9): F1150-8.
12. Park F, Mattson DL, Roberts LA, Cowley AW Jr. Evidence for the presence of smooth muscle alpha actin within pericytes of the renal medulla. *Am J Physiol* 1997; 273(5 Pt 2): R1742-8.
13. Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 207(2): 212-25.
14. Pallone TL, Silldorff EP. Pericyte regulation of renal medullary blood flow. *Exp Nephrol*. 2001; 9(3): 165-70.
15. Crawford C, Kennedy-Lydon TM, Callaghan H, Sprott C, Simmons RL, Sawbridge L, et al. Extracellular nucleotides affect pericyte-mediated regulation of rat *in situ* vasa recta diameter. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 202(3): 241-51.
16. Crawford C, Kennedy-Lydon T, Sprott C, Desai T, Sawbridge L, Munday J, et al. An intact kidney slice model to investigate vasa recta properties and function *in situ*. *Nephron Physiol* 2012; 120(3): 17-31.
17. Eglen RM, Reddy H, Watson N, Challiss RA. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15(4): 114-9.
18. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 509-15.
19. Bagshaw SM, Gibney RT. Acute kidney injury: clinical value of urine microscopy in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(4): 185-6.
20. Bagshaw SM, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 274-83.
21. Murray PT, Palevsky PM. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2007; 6(5): 286-90.
22. Van Biesen W, Vanholder R, Lamire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1314-9.
23. Bonventre JV, Basile D, Liu KD, McKay D, Molitoris BA, Nath KA, et al. AKI: a path forward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1606-08.
24. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury. Why drugs haven't and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2): 356-65.
25. Brzin J, Popovic T, Turk V, Borchart U, Machleidt W. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118(1): 103-9.
26. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(4): 1130-34.
27. Nejat M, Hill JV, Pickering JW, Edelstein CL, Devarajan P, Endre ZH. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 Suppl 3: iii96-103.
28. Togashi Y, Sakaguchi Y, Miyamoto M, Miyamoto Y. Urinary cystatin C as a biomarker for acute kidney injury and its immunohistochemical localization in kidney in the CDDP-treated rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2012; 64 (7-8): 797-805.
29. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, Kurihara H, Nakatsuji S, Fujihira S, et al. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16(7): 553-66.
30. Hasannejad H, Takeda M, Taki K, Shin HJ, Babu E, Jutabha P, et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308(3): 1021-9.
31. Bowman RH. Renal secretion of furosemide and depression by albumin binding. *Am J Physiol* 1975; 229(1): 93-8.
32. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(7): 1301-11.
33. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(8): 2023-31.
34. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thieszen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int* 2016; 89(6): 1372-9.
35. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(6): 562-7.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alberto Monroy-Chargoy
Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas, CP. 07760,
Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.
Tel. 57477560, ext. 7483.
Correo electrónico: chargoyalberto3@gmail.com