

Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos. Un biomarcador que llegó para quedarse

Raúl Carrillo Esper,* Carlos Alberto Peña Pérez‡

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) es una condición común y seria. La falta de biomarcadores de daño estructural tempranos en la LRA han limitado nuestra capacidad de implementar terapias promisorias en la LRA en humanos. La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), es el biomarcador más novedoso y promisorio de la LRA. La NGAL fue originalmente descrita en humanos como una proteína contenida en los gránulos secundarios de los neutrófilos. Es una proteína de 25 kDa unida de forma covalente a la gelatinasa de neutrófilos. La NGAL puede ser determinada en orina y plasma como biomarcador que predice el desarrollo y evolución de la LRA, aún e inclusive en grupos heterogéneos de pacientes. El objetivo de este artículo es revisar los avances recientes para el diagnóstico de la LRA empleando a la NGAL como biomarcador.

Palabras clave: Lesión renal aguda, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos.

SUMMARY

Acute kidney injury (AKI) is a common and serious condition. The lack of early biomarkers of structural AKI has hampered our ability to translate promising therapies to human AKI. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), is the most promising novel AKI biomarkers. NGAL was originally identified as a novel protein isolated from secondary granules of human neutrophils. It is a 25 kDa protein covalently bound to neutrophil gelatinase. NGAL is a useful early AKI biomarker in the urine and plasma that predicts development and evolution of AKI, even in heterogenous group of patients. The aim of this paper is to review recent advances in diagnosis of AKI using NGAL.

Key words: Acute kidney injury, neutrophil gelatinase associated lipocalin.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente dos millones de personas en todo el mundo morirán a causa de la falla renal aguda; entidad patológica para la cual no existe aún un tratamiento eficaz.¹ A pesar de los avances en la comprensión de la patogénesis de la lesión renal aguda (LRA) en los seres humanos, sólo tenemos una vaga idea de por qué la función renal disminu-

ye de manera tan dramática en muchos pacientes con alguna enfermedad aguda o lesión diferente a la renal, o por qué, a pesar de la terapia de soporte renal, la mortalidad continúa siendo tan elevada.^{2,3}

Aunque esta enfermedad es de hecho una manifestación de múltiples procesos patológicos y en cierta medida fisiológicamente normal, existen elementos comunes a este síndrome. Sabemos que, por ejemplo, a medida en que se reduce la función renal la mortalidad se incrementa^{4,5} y que existe una relación incongruente entre el deterioro de la función renal y los hallazgos histopatológicos.^{6,7}

Ante este panorama, en el cual se encuentran inmersos los pacientes críticamente enfermos, ¿cómo entonces podemos aspirar a mejorar el pronóstico de los pacientes con LRA y cómo podemos avanzar por este campo en general?

El deterioro funcional grave y agudo de órganos vitales es el sello distintivo de las enfermedades graves y, de hecho, el propósito del manejo en las

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

‡ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

Fecha de recepción: 13 de enero 2014

Fecha de aceptación: 07 de marzo 2014

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

unidades de terapia intensiva es brindar el soporte y protección a órganos vitales en tanto se controlan y compensan el o los disparadores de este deterioro multiorgánico.^{8,9} Sin embargo, el soporte renal integral es difícil de lograr, dado que los riñones realizan múltiples y complejas funciones homeostáticas (regulación del volumen extracelular, concentración de sustancias osmóticamente activas, pH plasmático, secreción y metabolismo hormonal, secreción y reabsorción de electrolitos, regulación de la presión arterial). En virtud de la amplia gama de disfunciones que se producen durante la LRA, nuestra capacidad para cuantificar y definir el deterioro renal en un solo concepto que englobe todos los dominios funcionales resulta limitado.¹⁰

Considerando que la LRA queda definida por los cambios funcionales a nivel renal y estrechamente relacionada al desenlace clínico, el uso de biomarcadores predictores de daño funcional renal agudo pueden ser cuestionados. En los últimos años, toda una industria ha surgido en torno al descubrimiento y validación de los biomarcadores predictores de la LRA. Estos biomarcadores resultan prometedores como un método más preciso para su diagnóstico y, posiblemente, podrían mejorar la sensibilidad, especificidad y el momento de oportunidad en el que se diagnostica la LRA. Estos biomarcadores pueden también ayudar a estratificar no sólo el riesgo de daño o lesión, sino que inclusive, pueden proporcionar información predictiva pronóstica sobre la capacidad de recuperación de la función renal. Si comparamos de manera análoga los biomarcadores de otras entidades patológicas, tal y como lo son las troponinas en el caso del infarto agudo al miocardio, resulta considerable el valor potencial de los biomarcadores en el caso de la LRA. Sin embargo, a diferencia de lo que acontece en relación con el infarto agudo al miocardio en el que existe una correlación directa entre la concentración sérica de la troponina y la disfunción ventricular izquierda, la relación entre los cambios estructurales y el deterioro de la función renal en la LRA es menos directa.¹¹⁻¹⁴

Las herramientas tradicionales para diagnosticar la LRA, como son la creatinina sérica, y determinar la etiología de la LRA siguen siendo la piedra angular de las herramientas diagnósticas para el clínico en las unidades de terapia intensiva. Sin embargo, el uso de la creatinina sérica para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) resulta una herramienta con múltiples limitaciones, principalmente ante la falta de un estado estacionario en el escenario evo-

lutivo del paciente críticamente enfermo. Los determinantes de la creatinina sérica son variables en el enfermo grave. Múltiples medicamentos pueden afectar la secreción de la creatinina y, por lo tanto, causar aumentos en la creatinina sérica sin reflejar una disminución real en la TFG. La creatinina sérica carece de sensibilidad y subestima el grado de disfunción renal en el enfermo grave. El incremento de la creatinina sérica se produce de manera acentuada tiempo después a la reducción en la TFG y, por lo tanto, no proporciona una veraz evaluación en tiempo real de la TFG.¹⁵⁻¹⁷

La búsqueda de biomarcadores de la LRA es un área de intensa investigación contemporánea, y es considerada como prioritaria para la Sociedad Americana de Nefrología (*American Society of Nephrology*), la Red de Lesión Renal Aguda (*Acute Kidney Injury Network*) y los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*).¹⁸ Los biomarcadores urinarios convencionales, tales como el sedimento urinario y la excreción fraccionada de sodio urinario, han sido poco sensibles e inespecíficos para el reconocimiento precoz de la LRA. Otros biomarcadores urinarios convencionales, como el filtrado de proteínas de alto peso molecular, proteínas y enzimas tubulares, han fracasado por la falta de especificidad y la escasez de ensayos estandarizados para su determinación. Afortunadamente, la aplicación de tecnologías innovadoras, tales como la genómica funcional y la proteómica en modelos humanos y animales de la LRA, han descubierto varios genes y sus productos que están surgiendo como nuevos biomarcadores (*Cuadro I*).¹⁹

Las características deseables de los biomarcadores para la LRA clínicamente aplicables son los siguientes: 1) ser no invasivos y fácil de realizar a la cabecera del enfermo o en un laboratorio clínico estándar, utilizando muestras de fácil acceso como sangre y orina; 2) debe aportar resultados de manera rápida y confiablemente medible mediante una plataforma de ensayo estandarizado; 3) debe ser altamente sensible para la detección precoz y tener un amplio rango dinámico y puntos de corte que permitan estratificar el riesgo y, 4) debe presentar un alto rendimiento en el análisis estadístico. Además de ayudar en el diagnóstico precoz y de predicción, deben ser altamente específicos para la LRA, permitir identificar sus subtipos y establecer la patogénesis. Por lo tanto, los biomarcadores son también necesarios para: identificar la ubicación principal de la lesión, precisar la duración de la lesión renal, identificar la patogénesis condicionante,

Cuadro I. Estado actual de los nuevos biomarcadores para la detección precoz de la lesión renal aguda en diversos escenarios clínicos.

Biomarcador	Origen de la muestra	Derivación cardiopulmonar	Nefropatía por medio de contraste	Sepsis/enfermo en la UTI	Trasplante renal
NGAL	Orina	2 h post-DCP	4 h postexposición	48 h previo a LRA	12-24 h postrasplante
IL-18	Orina	4-6 h post-DCP	No probado	48 h previo a LRA	12-24 h postrasplante
KIM-1	Orina	12-24 h post-DCP	No probado	No probado	No probado
NGAL	Plasma	2 h post-DCP	2 h postexposición	48 h previo a LRA	No probado
Cistatina C	Plasma	12 h post-DCP	8 h postexposición	48 h previo a LRA	Variable

NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, IL-18: interleucina 18, KIM-1: molécula-1 de la lesión renal, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, DCP: derivación cardiopulmonar, LRA: lesión renal aguda.

estratificar el riesgo y pronóstico, definir el curso de la LRA y monitorear la respuesta a las intervenciones terapéuticas implementadas.²⁰

La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos humana (NGAL, por sus siglas en inglés *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) se identificó originalmente como una nueva proteína aislada a partir de gránulos secundarios de los neutrófilos humanos y posteriormente demostró ser una proteína de 25 kDa unida de forma covalente a la gelatinasa de los neutrófilos. Los neutrófilos maduros periféricos carecen de la expresión del RNAm de la NGAL. La proteína de la NGAL es sintetizada durante la granulopoyesis en la fase de mielocito inmaduro durante el desarrollo de los gránulos secundarios. EL RNAm de la NGAL se expresa normalmente en una gran variedad de tejidos en el humano adulto, incluyendo la médula ósea, el útero, la próstata, las glándulas salivales, el estómago, el colon, la tráquea, el pulmón, el hígado y los riñones. Algunos de estos órganos están expuestos a microorganismos, y expresan la forma constitutiva de la NGAL en niveles bajos. La región del gen promotor de la NGAL contiene sitios de unión para varios factores de transcripción, incluyendo al factor nuclear $\kappa\beta$. Esto podría explicar la expresión constitutiva, así como la inducible de la NGAL en varios de los tejidos no hematopoyéticos. Al igual que otras lipocalinas, la NGAL forma una estructura terciaria similar a la de un barril con un cáliz hidrófobo en el que se unen pequeñas moléculas lipofílicas. Los ligandos más importantes de la NGAL son los sideróforos, pequeñas moléculas que fijan al hierro y que están relacionadas con procesos de crecimiento y supervivencia celular.²¹

La interacción con los sideróforos fijadores de hierro le confieren a la NGAL su característico color rojo brillante y modulan gran parte de sus efectos

biológicos. Al menos dos tipos de receptores celulares han sido identificados:

1. El receptor 24p3R, un transportador de cationes orgánicos de tipo cerebral.
2. El complejo megalina, un fijador proteico inespecífico que se encuentra principalmente en la superficie del borde en el cepillo de las células tubulares renales.

Además, la NGAL tiene importantes interacciones con otros receptores y ligandos como el factor de crecimiento derivado de los hepatocitos, la gelatinasa B y cinasas de proteínas extracelulares.

Posterior a la interacción con los receptores, la NGAL es internalizada como proteína aislada (Apo-NGAL) o como complejos NGAL-sideróforo fijador de hierro (Holo-NGAL). Cada una de estas formas de internalización condiciona efectos completamente opuestos: a) Holo-NGAL es internalizada por vesículas endosomales y transportada a una región intracitoplasmática en donde puede liberar el complejo sideróforo-hierro y activar las vías de señalización dependientes de hierro. Posteriormente, el núcleo de la proteína puede ser degradado o reenviado al exterior de la célula; b) Apo-NGAL después de ser internalizada a la célula, es capaz de captar el hierro intracelular y lo exporta hacia el espacio extracelular depletando los depósitos de hierro intracelular y, en condiciones puntuales, puede llegar a inducir la apoptosis (*Figura 1*).²²

La liberación tisular de la NGAL puede ser inducida por procesos inflamatorios. En los túbules renales aumenta la expresión del RNAm de la NGAL pocas horas posteriores al estímulo nocivo. Aunque la NGAL plasmática es filtrada libremente por el glomérulo renal, gran parte es reabsorbida en los túbules renales proximales por endocitosis

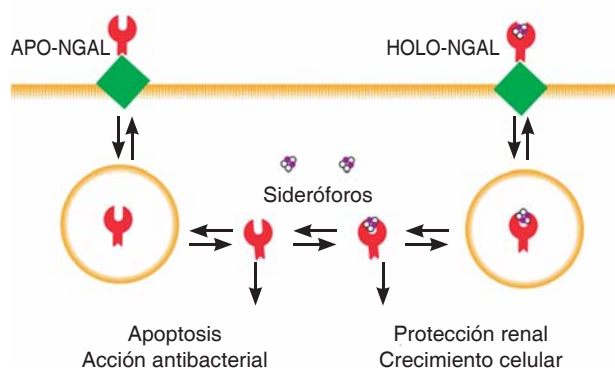


Figura 1. Mecanismo de internalización de la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL). **APO-NGAL:** NGAL no unida a sideróforo. **HOLO-NGAL:** complejos NGAL-sideróforo fijador de hierro.

efectiva dependiente de la megalina. Por lo tanto, cualquier excreción urinaria de la NGAL es probable que ocurra sólo cuando exista lesión concomitante del túbulo renal proximal que se oponga a la reabsorción de la NGAL o aumente la síntesis de *in novo* de la misma. Con respecto a la NGAL plasmática, es ahora bien conocido que de la LRA resulta un incremento dramático en la expresión del RNAm de NGAL en órganos distantes, especialmente del hígado y pulmones, probablemente condicionando la sobreexpresión sérica de la NGAL proveniente de esta fuente. Contribuciones adicionales a la reserva sistémica en la LRA pueden derivar del hecho de que la NGAL es un reactante de fase aguda y ser liberado a partir de los neutrófilos, macrófagos y otras células del sistema inmune.²³

Múltiples estudios han implicado a la NGAL como un biomarcador para el diagnóstico precoz de la LRA en situaciones clínicas comunes.

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea es uno de los procedimientos quirúrgicos realizado en hospitales de todo el mundo y asociado con una alta prevalencia de la LRA. El soporte renal en este grupo de pacientes representa uno de los principales factores de riesgo independiente de muerte. Incrementos de tan sólo 0.2-0.3 mg/dL de la creatinina sérica en el postquirúrgico mediato, se asocia con un aumento significativo de la mortalidad relacionado con la cirugía cardíaca.²⁴ Además, la LRA posterior a la cirugía cardíaca se asocia con desenlaces adversos vinculados a mayor número de días de estancia en la UTI, dependencia de soporte renal crónico y mayor mortalidad a largo plazo.²⁵ En varios estudios prospectivos

en niños sometidos a cirugía cardíaca electiva, la LRA (definida por el incremento de 50% o más sobre el valor basal de la creatinina sérica) se produjo uno a tres días posteriores a la cirugía. Por el contrario, la determinación de la NGAL por ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), reveló un incremento > 10 veces, tanto en plasma como en orina, dos a seis horas después de la cirugía y que posteriormente desarrollaron la LRA. Tanto los valores en plasma como en orina son excelentes predictores independientes de la LRA con un área bajo la curva ROC > 0.9. Estos valores se han confirmado en estudios prospectivos en pacientes adultos que han desarrollado LRA después de la cirugía cardíaca y en quienes la NGAL plasmática o urinaria se ha incrementado significativamente de una a tres horas posteriores a la cirugía.²⁶⁻²⁸

La NGAL ha sido evaluada como biomarcador de la LRA en la disfunción retardada del injerto (definida como la necesidad de diálisis dentro de la primera semana postoperatoria) en pacientes sometidos a trasplante renal. De las biopsias renales obtenidas una hora posterior a la anastomosis vascular del aloinjerto, se reveló una correlación significativa entre la intensidad de la tinción para la NGAL en el injerto y el posterior desarrollo de disfunción renal.²⁹ En un estudio multicéntrico prospectivo en niños y adultos, los niveles urinarios de la NGAL de muestras obtenidas en el día del trasplante, identificó a aquellos pacientes que posteriormente desarrollarían disfunción retardada del injerto (que típicamente ocurrió dos a cuatro días después del trasplante) con un área bajo la curva ROC de 0.9.³⁰ Esto ha sido confirmado en una cohorte multicentro más grande en la que la NGAL urinaria determinada en las primeras seis horas posteriores al aloinjerto predijo la disfunción renal con un área bajo la curva ROC de 0.81.³¹

Varios investigadores han evaluado el papel de la NGAL como biomarcador predictivo de la LRA tras la exposición al medio de contraste yodado. En un estudio prospectivo en niños sometidos a cateterismo cardíaco electivo con administración de medio de contraste yodado, la determinación de la NGAL en orina y plasma dentro de las primeras dos horas tras la exposición al medio de contraste predijo la LRA (definida como un incremento de 50% sobre el valor basal de la creatinina sérica) con un área bajo la curva ROC de 0.91-0.92.³² En varios estudios realizados en pacientes adultos y con el antecedente de exposición al medio de contraste yodado, se documentó incremento temprano de la NGAL en orina (4 horas) y plasma (2 horas), en comparación al incremento más tardío de los niveles

les plasmáticos de la cistatina C (8-24 horas), apoyando a la NGAL como biomarcador temprano de la LRA tras la exposición al medio de contraste yodado.^{33,34} Un metaanálisis reciente evidenció un área bajo la curva ROC global de 0.894 para la predicción de la LRA, cuando la NGAL fue determinada seis horas posteriores a la exposición al medio de contraste y la LRA definida como el incremento de > 25% sobre el valor de la creatinina sérica basal.³⁵

Varios estudios realizados en pacientes adultos y críticamente enfermos, en los cuales se ha examinado el valor predictivo de la NGAL para la LRA, en los cuales la determinación de la NGAL urinaria al ingreso a la UTI predijo el desarrollo de la LRA en pacientes con politrauma con un área bajo la curva ROC de 0.98.³⁶ Sin embargo, en poblaciones más heterogéneas de pacientes ingresados a la UTI, el valor predictivo de la NGAL urinaria ha mostrado valores del área bajo la curva ROC de 0.71.³⁷ En estudios más recientes, en los cuales la determinación de la NGAL se ha desarrollado en plasma, muestra resultados más promisorios como biomarcador temprano de la LRA, ya que ha permitido predecir el fracaso renal hasta por 48 horas con un área bajo la curva ROC de 0.78-0.92.^{38,39} Los pacientes que han desarrollado LRA asociada con la sepsis, han mostrado las mayores concentraciones de la NGAL, tanto en plasma como en orina, en comparación de aquellos enfermos que no tienen el componente de sepsis como sustrato de LRA, lo cual puede contribuir como factor de confusión a la heterogeneidad de los resultados observados de la LRA-NGAL en los pacientes críticamente enfermos.³⁷ Un reciente metaanálisis reveló un área bajo la curva ROC global de 0.73 para la predicción de la LRA cuando la NGAL se cuantificó en las primeras seis horas tras el primer contacto médico-enfermo en estado crítico, definiendo la LRA como el incremento de > 50% del valor de la creatinina sérica basal.³⁵

CONCLUSIONES

Resulta evidente que la NGAL representa un nuevo biomarcador predictivo de la LRA. Sin embargo, la NGAL parece ser más sensible y específica en poblaciones más homogéneas de pacientes con formas temporalmente predecibles de la LRA. Los estudios publicados han demostrado cómo el factor edad modifica el rendimiento de la NGAL como biomarcador de la LRA, con mejor capacidad de predicción en niños (área bajo la curva ROC global 0.93) en comparación con los adultos (área bajo la curva ROC 0.78). Habrá que tener siempre presente que para

su correcta interpretación, los valores de la NGAL plasmática pueden verse influenciados por comorbilidades coexistentes, como son la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial crónica, las infecciones sistémicas, las enfermedades inflamatorias, la anemia, la hipoxia y la malignidad. Existe literatura emergente que sugiere que la NGAL urinaria puede ser un buen marcador para la lesión renal crónica y estratificar su gravedad. En esta población, la elevación en los niveles de la NGAL urinaria correlaciona de manera significativa con el nivel de creatinina sérica, proteinuria y TFG. Otros escenarios en los cuales la NGAL urinaria ha resultado prometedora como biomarcador de la LRA temprana son la nefropatía mediada por la IgA y la nefritis lúpica.

Sin lugar a dudas, la disponibilidad de un panel de biomarcadores que permita identificar de manera eficaz, eficiente y de manera temprana la LRA, revolucionará la manera de implementar los cuidados nefrológicos e inherentes a la medicina intensiva. Sin embargo, tal pensamiento idealista debe ser conducido con la medida pertinente dado las múltiples limitaciones técnicas y burocráticas que quedan fuera de los alcances y pretensiones del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-818.
2. Alejandro V, et al. Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest*. 1995;95:820-831.
3. Myers BD, et al. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest*. 1984;73:329-341.
4. Hoste EA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73.
5. Ali T, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1292-1298.
6. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney Int*. 2001;60:1220-1224.
7. Brun C, Munck O. Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet*. 1957;272:603-607.
8. Smith HW. Lectures on the kidney 3.23. Kansas City: University Extension Division, University of Kansas; 1943.
9. Natchin YV. Evolutionary aspects of renal function. *Kidney Int*. 1996;49:1539-1542.
10. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:209-217.
11. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010;15:419-428.
12. Soto K, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1745-1754.

13. Liu KD, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care*. 2009;13:R104.
14. Parikh CR, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006;70:199-203.
15. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-1621.
16. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913-1917.
17. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35:1837-1843.
18. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1886-1903.
19. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36:S159-S165.
20. Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury-what can we anticipate? *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008;4:154-165.
21. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10:1033-1043.
22. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005;579:773-777.
23. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:595-605.
24. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1597-1605.
25. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:195-200.
26. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;105:485-491.
27. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:425-433.
28. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil-gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:261-266.
29. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:856-863.
30. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:1639-1645.
31. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:189-197.
32. Hirsh R, Dent C, Pfriend H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:2089-2095.
33. Bachorzewska-Gajewska H, Malysko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol*. 2006;26:287-292.
34. Bachorzewska-Gajewska H, Malysko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:295-296.
35. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. 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;54:1012-1024.
36. Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:79-82.
37. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1823-1832.
38. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarkers for acute kidney injury in an adult ICU population. *Int Care Med*. 2009;36:444-451.
39. Constantin JM, Futier E, Perbet S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care*. 2009 [Epub ahead of print].

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
 Unidad de Medicina Intensiva,
 Fundación Clínica Médica Sur.
 Puente de Piedra Núm. 150,
 Col. Toriello Guerra, 14050,
 Tlalpan, México, D.F.
 Tel: 54247200, ext. 4139
 E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx