

Artículo de investigación

Medición del NGAL urinario en el donante para detectar función retardada del injerto renal en el receptor

NGAL as a marker to detect donor risk factors for delayed graft function

John Fredy Nieto-Ríos¹ ^{RG}, **Lina María Serna-Higueta¹ ^{CvLAC}**, **Catalina Ocampo-Kohn¹ ^{CvLAC}**, **Arbey Aristizabal-Alzate¹ ^{CvLAC}**, **Sandra Lopera²**, **Ana María Bedoya-Londoño²**, **Carlos Mario Merchan-Ospina³**, **John Bairo Palacio-Garcés³**, **Alex Mauricio Garzón-Muñoz³**, **María Eugenia Nieves-Posada³**, **Nelson Darío Giraldo⁴ ^{CvLAC}**, **Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia¹ ^{CvLAC}**

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 19 de 2015.

Revisado: febrero 8 de 2016.

Aceptado: junio 3 de 2016.

Forma de citar:

Nieto-Ríos JF, Serna-Higueta LM, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Lopera S, Bedoya-Londoño AM, *et. al.* Medición del NGAL urinario en el donante para detectar función retardada del injerto renal en el receptor. Rev CES Med 2016; 30(2): 148-157.

Open access

© Copyright

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



Resumen

Introducción: en el trasplante renal de donante fallecido es importante tener marcadores tempranos que ayuden a predecir la funcionalidad adecuada del injerto renal. La medición de creatinina continúa siendo el marcador de elección para definir si los riñones de un posible donante son aptos para ser trasplantados. La lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria (NGALu) es un biomarcador que ha sido utilizado para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda, pero su comportamiento es incierto en el donante fallecido. Este estudio tiene como objetivo determinar si los niveles de NGALu del donante pueden predecir la función retardada del injerto (FRI) en los receptores. **Metodología:** cohorte prospectiva en la que se evaluaron los niveles de NGALu del donante al momento de la extracción renal; se aplicó estadística descriptiva y pruebas no paramétricas. Se exploró el comportamiento de este biomarcador en el donante del injerto renal para determinar si es un factor predictivo de función retardada del injerto. **Resultados:** se evaluaron 27 donantes de criterios óptimos; el 74,1 % eran hombres, la edad tuvo una mediana de 27 años (rango: 18,8-43,3); la principal causa de muerte fue trauma encefalocraneano, seguido por el accidente cerebrovascular. La creatinina tuvo una mediana de 0,8 mg/dl y los valores de NGALu tuvieron una mediana de 11,1 ng/ml (4,2-33,6). En total se realizaron 46 trasplantes, de los cuales el 15,2 % presentaron función retardada del injerto y dos pacientes necesitaron terapia de reemplazo renal en la primera semana luego del trasplante. Los valores de NGALu agrupados de acuerdo a presencia o no de función retardada del injerto fueron de 11,1 ng/ml (3-17,3) en los pacientes sin función retardada del injerto y 11,2 ng/ml en los pacientes con dicha función (7,7-39,4) ($p=0,40$). En el análisis multivariado no se encontró ningún factor asociado al desarrollo de función retardada del injerto. **Conclusión:** en este estudio la medición de uNGAL en donantes fallecidos de criterios óptimos no predijo función retardada del injerto.

Palabras claves: Función retardada del injerto renal, Lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria, Trasplante renal, Creatinina.

Sobre los autores:

1. Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Laboratorio Clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

3. Procuración de Órganos. Fundonar, Medellín Colombia.

4. Cuidado Crítico. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.

Abstract

Introduction: For deceased donor renal transplantation, it is important to have early markers that can predict the functional outcome of the transplant. Currently, creatinine is the marker of choice for determining whether a potential donor's kidneys are suitable for transplantation. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) is a biomarker that has been utilized to diagnose early-stage acute kidney injury, but its behavior in deceased donors is uncertain. The objective of this study was to determine whether donor uNGAL levels can predict delayed graft function in recipients. **Methodology:** A prospective cohort utilizing descriptive statistics and non-parametric median tests was carried out to evaluate donor uNGAL levels at the time of kidney removal. The behavior of this biomarker was analyzed in kidney transplant donors to evaluate its use as a predictive factor for DGF. **Results:** A total of 27 standard criteria transplants were evaluated, including 7 (25.9%) women and 20 (74.1%) men with a median age of 27 years (18.75-43.25). The principal cause of death was traumatic head injury, followed by stroke. The median creatinine level was 0.8 mg/dl (0.57-1), and the median uNGAL level was 11.1 ng/ml (4.2-33.6). In total, 46 transplants were performed, of which 15.22% (7 patients) presented with delayed graft function and 2 patients needed renal replacement therapy within the first week after transplantation. The patients were grouped according to the presence of DGF, with median uNGAL values of 11.1 ng/ml (3-17.3) in patients without DGF and median values of 11.2 ng/ml (7.7-39.4) ($p=0.4$) in those with delayed graft function. No factors were found to be associated with the development of delayed graft function in the multivariate analysis. **Discussion:** in this study, uNGAL measurements in deceased standard criteria donors did not predict delayed graft function.

Keywords: Delayed graft function, Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Kidney transplantation, Creatinine.

Introducción

Muchos factores pueden afectar la función del injerto renal al momento del trasplante y aumentar el riesgo de sufrir función retardada del injerto renal (FRI), la cual se define como la necesidad de terapia de reemplazo renal durante la primera semana del trasplante o una creatinina mayor a 3 mg/dl al quinto día del trasplante o un no descenso de la creatinina sérica mayor al 10 % durante tres días consecutivos (1,2).

Estudios previos han demostrado que la función retardada del injerto disminuye a largo plazo la supervivencia renal (3-6); entre los factores de riesgo asociados se describen la lesión por isquemia reperfusión (7-10) y la calidad del órgano a trasplantar; ya que durante el proceso de muerte cerebral el donante puede sufrir complicaciones como hipotensión, arritmias, poliuria, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones, etc., las cuales pueden causar lesión renal aguda en el donante y por consiguiente favorecer función retardada del injerto en el receptor (4,11).

En la actualidad son pocos los biomarcadores que existen para la evaluación de la lesión renal aguda del donante (12-15). La creatinina sérica es el marcador más utilizado para definir si los riñones de un posible donante son aptos para ser trasplantados (3); desafortunadamente no predice tempranamente la disfunción renal y es poca su utilidad para evaluar cambios agudos (11,16).

La lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria (NGALu, por sus siglas en inglés) es un biomarcador que ha sido utilizado para el diagnóstico temprano de

En la actualidad son pocos los biomarcadores que existen para la evaluación de la lesión renal aguda del donante.

lesión renal aguda (17-19); se ha estudiado en cirugía cardiovascular, trasplante de hígado y en la administración del medio de contraste (3,11,20).

Se ha encontrado que los valores de NGALu medidos tempranamente luego del trasplante renal son útiles para predecir función retardada del injerto (9,21-23); sin embargo, su comportamiento es incierto en el donante fallecido y son pocos los estudios que evalúan la utilidad del NGALu del donante para el diagnóstico temprano de función retardada del injerto (3,7,11).

Tener una prueba de laboratorio poco invasiva que ayude a evaluar la calidad del riñón del donante y a su vez predecir la funcionalidad adecuada del injerto renal, sería una estrategia útil que permitiría establecer protocolos de manejo tempranos y específicos de acuerdo al riesgo de función retardada del injerto.

Este estudio tiene como objetivo determinar si los niveles de NGALu del donante pueden predecir la función retardada del injerto renal.

Metodología

Se ha encontrado que los valores de NGALu medidos tempranamente luego del trasplante renal son útiles para predecir función retardada del injerto (9,21-23); sin embargo, su comportamiento es incierto en el donante fallecido.

Estudio de cohorte prospectiva en el que se evaluaron los valores de NGALu y creatinina sérica de donantes fallecidos durante el período noviembre de 2012 a diciembre de 2013. Todos los donantes fueron elegibles; los pacientes que tuvieron alguna contraindicación para ser donantes de riñón fueron excluidos. Luego de la extracción del injerto renal, se utilizó solución de Wisconsin para su conservación y almacenamiento en frío hasta el momento del trasplante.

La información de los donantes fue recolectada por el grupo de médicos de *Fun-donar*, quienes eran los encargados de su cuidado. Se recolectaron las siguientes variables: edad, género, causa de la muerte, antecedentes de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, etc, necesidad de soporte vasopresor, necesidad de reanimación y último valor de creatinina sérica.

Los donantes fueron clasificados como de *criterios extendidos* cuando la edad al momento de la muerte era mayor de 60 años, o mayores de 50 años que presentaran además dos de las siguientes características clínicas: hipertensión arterial, valores de creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl o accidente cerebrovascular como causa de muerte (3). Los donantes sin estos criterios fueron clasificados de *criterios óptimos*.

Las muestras de NGALu se tomaron al momento de la extracción de los órganos en quirófano (momento en el que inicia el tiempo de isquemia fría); estas muestras fueron enviadas al laboratorio del Hospital Pablo Tobón Uribe, institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín, donde fueron centrifugadas a 2 500 rpm por 10 minutos y almacenadas sin aditivos a -70 °C hasta el momento de su procesamiento mediante la plataforma Architect® (Abbott). Todas las muestras de NGALu de los donantes estuvieron disponibles para el análisis.

Los datos de los pacientes trasplantados fueron obtenidos de las historias clínicas del citado hospital y los valores de creatinina sérica fueron medidos diariamente. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con timoglobulina o basiliximab más metilprednisolona y posteriormente se inició la terapia de mantenimiento con micofenolato, prednisolona e inhibidores de la calcineurina.

El desenlace primario fue la presencia de función retardada del injerto. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva: las variables cuantitativas fueron expresadas como medias o medianas con su respectiva desviación estándar o cuartiles de acuerdo a la distribución de sus datos; las variables cualitativas fueron expresadas como proporciones.

Se analizaron los valores de NGALu de acuerdo a la presencia o no de función retardada del injerto y se utilizó la prueba U Mann Whitney para su comparación; se exploró el comportamiento de este biomarcador en el donante del injerto renal para evaluar si es un factor predictivo de función retardada del injerto y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia; además se conservó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

Este estudio no representó riesgo en este grupo de pacientes ya que los exámenes a realizar en sangre hacen parte de su protocolo de trasplante renal y las muestras de NGALu fueron tomadas directamente de la bolsa de recolección unida a la sonda vesical permanente que tienen los pacientes trasplantados y los donantes previo a la extracción de los órganos.

La creatinina tuvo una mediana de 0,8 mg/dl (RI: 0,57-1) y los valores de NGALu tuvieron una mediana de 11,1ng/ml (RI: 4,2-33,6).

Resultados

En total se evaluaron 27 donantes, todos de criterios óptimos; el 74,1 % eran hombres; la edad tuvo una mediana de 27 años (rango intercuartil -RI-: 18,7-43,2); la principal causa de muerte de los donantes fue el trauma encefalocraneano (77,8 %), seguido por accidente cerebrovascular (18,5 %) y en un paciente la causa de muerte fue hidrocefalia. La creatinina tuvo una mediana de 0,8 mg/dl (RI: 0,57-1) y los valores de NGALu tuvieron una mediana de 11,1ng/ml (RI: 4,2-33,6).

En total se realizaron 46 trasplantes. La causa de enfermedad renal crónica fue desconocida en el 30,4 %, glomerulopatías 23,9 %, nefropatía diabética 17,4 %, malformaciones renales 8,7 %, hipertensión 6,5 % y otras causas en el 13 % de los pacientes. Las características basales de los donantes y los receptores se encuentran en los cuadros [1](#) y [2](#).

Cuadro 1. Características basales de los donantes fallecidos

Características	Mediana
Edad en años	27 (18,75-43,25)
Razón Sexo M:F	20:7
Antecedentes de hipertensión arterial (%)	(3,7 %)
Uso de vasopresores en las últimas seis horas (%)	(44,4 %) (IC 95 %: 0,30-0,60)
Necesidad de dos o más vasopresores (%)	(14,8 %) (IC 95 %: 0,06-0,28)
Necesidad de reanimación cardiopulmonar (%)	(0 %)
NGAL orina en ng/ml	11,1 (4,2-33,6)
Creatinina en sangre mg/dl	0,8 (0,57-1)

Cuadro 2. Principales características y resultados en los receptores

Características	Mediana
Edad en años	43,5 (34-57,25)
Sexo M:F	31:15
Antecedentes de segundo trasplante (%)	(10,9 %)
Necesidad de terapia de reemplazo renal antes del trasplante (%)	(82,6 %)
Tiempo de terapia de reemplazo renal en meses	22 (7-48)
Tiempo de isquemia fría en horas (p25-75)	13,5 (9-18,75)
Creatinina al día 1 en mg/dl	5,62 (3,1-7,9)
Creatinina al día 2 en mg/dl	2,6 (1,6-4,6)
Creatinina al día 3 en mg/dl	1,7 (1,2-2,3)
Creatinina al día 4 en mg/dl	1,4 (1,1-1,8)
Creatinina al día 5 en mg/dl	1,1 (0,98-1,7)
Creatinina al día 30 en mg/dl	1,3 (1,06-1,55)
Creatinina al mes 12 en mg/dl	1,13 (0,92-1,35)
Función retardada del injerto renal (%)	(15,2 %) (IC 95 %: 0,044-0,26)
Necesidad de diálisis en la primera semana del trasplante renal (%)	(8,7 %) (IC 95 %: 0,002-0,17)
Rechazo agudo a un año del trasplante (%)	(10,9 %)
Pérdida del injerto a un año del trasplante (%)	(2,2 %)

Nota: solo se reporta intervalos de confianza para proporciones en los resultados de la primera semana cuando se define función retardada del injerto.

La función retardada del injerto se presentó en el 15,2 % de los pacientes y 8,7 % de los pacientes necesitaron terapia de reemplazo renal en la primera semana luego del trasplante. Los valores de NGALu agrupados de acuerdo a presencia o no de función retardada del injerto y la necesidad o no de terapia de reemplazo renal en la primera semana del trasplante se presentan en el [cuadro 3](#) y en la [figura 1](#).

Cuadro 3. NGALu y creatinina sérica del donante según FRI y necesidad de terapia de reemplazo renal durante la primera semana del trasplante renal

	FRI* (n=7)	No FRI (n=39)	P*
NGAL urinario ng/ml mediana (p25-75)	11,2 ng/ml (7,7-39,4)	11,1 ng/ml (3-17,3)	0,4
Creatinina sérica mg/dl mediana (p25-75)	0,8 mg/dl (0,79-1)	0,8 mg/dl (0,6-1)	0,65
	Necesidad de TTR (n=4)	No necesidad de TRR (n=42)	
NGAL urinario ng/ml mediana (p25-75)	11,22 (p25-75: 8,32-104,1)	11,1 (3,75-21,37)	0,42
Creatinina sérica mg/dl mediana (p25-75)	0,93 (0,81-1,15)	0,8 (0,59-1)	0,24

FRI: Función retardada del injerto renal; TRR: terapia de reemplazo renal; *diferencias de medianas por U Mann Whitney

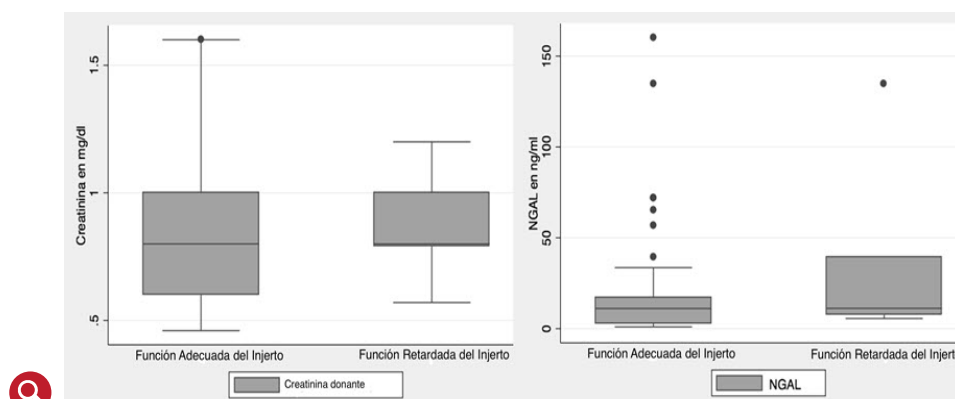


Figura 1. Valores de creatinina y NGAL (en medianas), agrupado por presencia o no de FRI

Se realizó un análisis multivariado, agrupando por algunas posibles variables de confusión, no encontrando ningún factor asociado al desarrollo de función retardada del injerto ([cuadro 4](#)).

Cuadro 4. Regresión logística variables encontradas como factores de riesgo para función retardada del injerto renal

Variable	Odds Ratio	Error estándar	p	IC 95 %
Uso de vasopresores	0,77	0,72	0,78	0,12-4,88
Edad	1,03	0,03	0,35	0,97-1,09
Género	2,27	2,66	0,48	0,23-22,49
Último valor de creatinina	0,84	1,44	0,92	0,03-23,96
NGAL	1,01	0,01	0,53	0,99-1,03

Log likelihood = -18,563751

Discusión

La creatinina sérica es un marcador muy tardío de lesión renal aguda, elevándose generalmente luego de 24 horas de la noxa aguda sobre los riñones ([21,22,24-26](#)), lo cual es una limitante al evaluar posibles donantes para trasplante renal; por este motivo un biomarcador que detecte tempranamente dicha lesión sería una estrategia útil para predecir el riesgo de disfunción del injerto renal en los receptores ([3,27](#)) y planear medidas de manejo que limiten el daño y favorezcan la recuperación de los órganos trasplantados ([28](#)).

Una de las moléculas más estudiada es el NGAL, proteína de 25 kd que se produce en los neutrófilos y en las células tubulares renales luego de la lesión de isquemia reperusión ([14,28,29](#)). Estudios previos han sugerido que el NGALu se produce específicamente en los riñones por lo cual valores altos son sugestivos de lesión renal aguda ([3,30-32](#)).

Esta proteína ha demostrado ser un detector temprano de riesgo de función retardada del injerto en los trasplantados renales ([9,29-31,33](#)), pero poco se ha estudiado sobre su utilidad en los donantes fallecidos ([3](#)).

En nuestro estudio, realizado en donantes fallecidos de criterios óptimos, no se encontró relación entre la presencia de función retardada del injerto y niveles altos de NGALu, ni con la necesidad de terapia de reemplazo renal.

Nuestros hallazgos son diferentes a lo reportado por otros estudios como el de Hollmen *et al.* quienes evalúan los niveles de NGALu en 99 donantes fallecidos de injerto renal, encontrando valores más altos de NGALu en los pacientes con función retardada del injerto prolongada ([3](#)).

Mahdavi-Mazdeh *et al.* realizan un estudio en 52 donantes fallecidos y observan una correlación entre los valores de NGAL sérico y la función del injerto renal a las 4, 6 y 8 horas post trasplante ([11](#)). Junge *et al.*, en un estudio realizado en 30 donantes fallecidos, encuentran que un punto de corte de 65 ng/ml se asocia con función adecuada del injerto renal y unos niveles por encima de 150 ng/ml con función retardada del injerto renal ([11](#)); Reese *et al.*, evalúan la asociación entre los valores de uNGAL del donante y la presencia de función retardada del injerto renal, ellos encuentran que valores altos de NGALu tienen un riesgo relativo de FRI de 1,21 con un IC 95% de 1,02 a 1,43 ([34](#)).

No se encontró relación entre la presencia de función retardada del injerto y niveles altos de NGALu, ni con la necesidad de terapia de reemplazo renal.

Otros factores como el tiempo de isquemia fría, edad del donante e incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), pueden afectar la función del injerto renal independiente de la calidad del donante a utilizar.

Por el contrario Muller *et al.* en 146 donantes fallecido al momento de ser llevados a la extracción, no encuentran asociación entre los valores de NGAL sérico y el riesgo de sufrir función retardada del injerto (35).

Entre las explicaciones propuestas del por qué en nuestro estudio el NGALu medido en el donante no detectó función retardada del injerto en los receptores de trasplante renal, se encuentran el pequeño tamaño de muestra recolectada y los pocos desenlaces encontrados, lo cual puede afectar la significancia estadística de los datos. Por otro lado, los donantes son jóvenes y con pocas comorbilidades (donantes óptimos), además reciben un manejo adecuado en la unidad de cuidados intensivos durante el proceso de procuración de órganos, con presencia de pocos episodios de hipotensión y oliguria (11) lo cual disminuye el riesgo de lesión renal aguda en el donante (35) y favorece una excelente función del injerto renal (35); hallazgos que se corroboran con los bajos niveles de NGALu y de creatinina sérica encontrados en este grupo de donantes.

Otra explicación propuesta es la etiología de la función retardada del injerto la cual es multifactorial, por este motivo otros factores como el tiempo de isquemia fría, edad del donante e incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), pueden afectar la función del injerto renal independiente de la calidad del donante a utilizar (3). Malinoski *et al.* realizan un estudio prospectivo en 492 donante fallecidos y evalúan el cuidado realizado del donante antes de la extracción del órgano a trasplantar; encuentran que el tiempo de isquemia fría y la edad del donante fueron factores de riesgo independiente para predecir función retardada del injerto (36).

Conclusión

En este estudio no se encontró relación entre los valores de NGALu y la presencia de función retardada del injerto en los pacientes trasplantados renales.

Conflictos de interés y agradecimientos

Declaramos que ninguno de los autores tenemos conflicto de interés. Agradecemos a Laboratorios Abbot y Novartis por la donación de los kits para procesar el uNGAL.

Bibliografía

1. Cohen DJ, Vella JoV. NephSAP. NephSAP. 2011;10(6). <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2703>
2. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(9):2995–3003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727302/>
3. Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen K a, Lalla MLT, Merenmies J, Salmela KT. Deceased donor neutrophil gelatinase-associated lipocalin and delayed graft function after kidney transplantation: a prospective study. Crit care. BioMed Central Ltd; 2011;15(3):R121. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc10251>
4. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(3):1039–47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103734>

5. Kono H, Nakagawa K, Morita S, Shinoda K, Mizuno R, Kikuchi E, et al. Effect of a novel nuclear factor- κ B activation inhibitor on renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2013 Nov 27;96(10):863–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958925>
6. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279–96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929642>
7. Buemi A, Musuamba F, Frederic S, Douhet A, Meyer M De, Pauw L De, et al. Is plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determination in donors and recipients predictive of renal function after kidney transplantation? *Clin Biochem* [Internet]. The Canadian Society of Clinical Chemists; 2014;47(15):68–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.079>
8. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 10;1–8. <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2013/12/10/ndt.gft488.full>
9. Hall IE, Yarlagadda 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(1):189–97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799276/>
10. Perico N, Cattaneo D, Sayegh M, Remuzzi G. Review Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364:1814–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541456>
11. Mahdavi-Mazdeh M, Abdollahi A, Heshmati BN, Sobhani Z. Comparison of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with serum creatinine in prediction of kidney suitability for transplantation. *Nephrourol Mon*. 2013;5(1):679–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614329/>
12. Lee EY, Kim MS, Park Y, Kim H-S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 as predictive biomarkers for delayed graft function after kidney transplantation. *J Clin Lab Anal*. 2012;26(4):295–301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104776/>
13. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol*. *BMC Nephrology*; 2013;14(1):17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327592>
14. Noto A, Cibecchini F, Fanos V, Mussap M. NGAL and Metabolomics : The Single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury. *Biomed Res Int*. 2013; disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/612032/abs/>
15. Yang J, Choi HM, Seo MY, Lee JY, Kim K, Jun H, et al. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(2):376–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655967>

16. Rostami Z, Nikpoor M, Einollahi B. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Renal Transplant Recipients. *Nephrourol Mon.* 2013;5(2):745–52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703133/>
17. Abouchacra S, Chaaban A, Hakim R, Gebran N, El-Jack H, Rashid F, et al. Renal biomarkers for assessment of kidney function in renal transplant recipients: how do they compare? *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1871–6. http://download.springer.com/static/pdf/568/art%253A10.1007%252Fs11255-012-0188-y.pdf?originUrl=http%3A%-2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs11255-012-0188-y&token2=exp=1475080432~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F568%2Fart%25253A10.1007%-25252Fs11255-012-0188-y.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs11255-012-0188-y*~hmac=ccca65a92c-c902b4cf5c0320992b120f2e7253ab5e4cc8cf96ee921ab8de8306
18. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, Eastwood GM, Young H, Peck L, et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1714–24. <http://www.pubpdf.com/pub/23917325/The-nature-and-discriminatory-value-of-urinary-neutrophil-gelatinase-associated-lipocalin-in-critica>
19. Vargas Angel JG, Atehortúa Lopez LH, Castro LF, Celis E, Dueñas Castel C, Echeverri Sarmiento JE, et al. *Acta Colomb Cuid Intensivos.* 2012;12 (Suplemento 3):43–60.
20. 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(6):1012–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850388>
21. Kanter J, Beltran S, Molina D, Vallecillo J, Sancho A, Gavela E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after kidney transplantation: is it a good biomarker to assess delayed graft function? *Transplant Proc. Elsevier Inc.;* 2013;45(4):1368–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726574>
22. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1639–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827865>
23. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(5):681–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708926>
24. Hall IE, Doshi MD, Poggio ED, Parikh CR. A comparison of alternative serum biomarkers with creatinine for predicting allograft function after kidney transplantation. *Transplantation.* 2011 15;91(1):48–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441853>
25. Alvarez S, Suazo C, Boltansky A, Ursu M, Carvajal D, Innocenti G, et al. Urinary exosomes as a source of kidney dysfunction biomarker in renal transplantation. *Transplant Proc. Elsevier Inc.;* 2013; 45(10):3719–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315007>

26. Bunchman T. Biomarkers for acute kidney injury: Is the serum creatinine worthless? *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):119–20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed&cmd=link&linkname=pubmed_pubmed&uid=18323844
27. Kim SC, Page EK, Knechtle SJ. Urine proteomics in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014; 28(1):15–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321302>
28. Murray PT. Diagnosis of kidney damage using novel acute kidney injury biomarkers: assessment of kidney function alone is insufficient. *Crit Care*. 2011;15(4):170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226312/>
29. Bataille A, Abbas S, Semoun O, Bourgeois É, Marie O, Bonnet F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation*. 2011 Nov 15;92(9):1024–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956199>
30. Choi HM, Park KT, Lee JW, Cho E, Jo SK, Cho WY, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts graft outcome up to 1 year after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(1):122–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267793>
31. Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen K a, Lalla MLT, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2011; 79(1):89–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861824>
32. Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. Elsevier Inc.; 2009;41(1):154–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249501>
33. Kohei J, Ishida H, Tanabe K, Kazunari T, Tsuchiya K, Nitta K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a sensitive biomarker for the early diagnosis of acute rejection after living-donor kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2013 ;45(4):1159–67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161375>
34. Reese P, Hall I, Weng F, Schröppel B, Doshi M, Hasz R, et al. Associations between Deceased-donor urine injury biomarkers and kidney transplant outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374609>
35. Muller L, Nicolas-Robin A, Bastide S, Martinez O, Louart G, Colavolpe J, et al. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the brain-dead organ donor to predict immediate graft function in kidney recipients. *Anesthesiology*. 2015;122(1):96–105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611655>
36. Malinoski DJ, Patel MS, Ahmed O, Daly MC, Mooney S, Graybill CO, et al. The impact of meeting donor management goals on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(4):993–1000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406284>