

# Utilidad de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo urinaria como marcador temprano de insuficiencia renal aguda posterior a una cirugía cardíaca

NATALIA GERVÁN,<sup>1</sup> ROQUE CÓRDOBA,<sup>2</sup> MARCELA SABAGH,<sup>1</sup>  
PABLO LUJÁN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica, Hospital San Roque

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Cirugía Cardiorádica, Hospital San Roque

<sup>3</sup> Bioquímico Esp Química Clínica, Hospital Privado C.M.C.

Servicio de Laboratorio, Hospital San Roque, Bajada Pucara 1900  
(5000) Córdoba, República Argentina

Servicio de Laboratorio, Hospital Privado, Naciones Unidas 365  
(5016) Córdoba, República Argentina

**Correspondencia:**

[natygervan@hotmail.com](mailto:natygervan@hotmail.com)

## Palabras clave

- Lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo
- Insuficiencia renal aguda
- Cirugía cardíaca

## Resumen

El objetivo del trabajo es determinar los niveles urinarios de la lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) en los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda después de una cirugía cardíaca y su comparación con las concentraciones de creatinina sérica. El estudio incluyó una cohorte de 21 pacientes de entre 32 y 80 años, sometidos a una cirugía cardíaca en el Servicio de Salud Pública (Hospital San Roque) entre abril y agosto de 2011. Se determinaron los niveles urinarios de NGAL antes de la cirugía, a las 2 horas y a las 6 horas de la intervención. Los pacientes con insuficiencia renal aguda fueron diagnosticados según el criterio de clasificación AKIN. Seis pacientes (30%) desarrollaron insuficiencia renal aguda, cuyo diagnóstico basado en la creatinina sérica se retrasó por 2 o 3 días poscirugía. Por el contrario, los niveles urinarios de NGAL se elevaron significativamente a las 2 horas. En la medición de la NGAL urinaria a las 2 horas de la cirugía, el área bajo la curva ROC fue de 0,962; con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 84,6% para predecir insuficiencia renal aguda con un valor de corte de 6,2 ng/ml. Se obtuvieron valores similares cuando se los corrigió por creatinina urinaria. La NGAL urinaria a las 2 horas poscirugía cardíaca fue un marcador precoz para predecir la insuficiencia renal aguda.

---

**Key words**


---

- NGAL
- Acute renal failure
- Cardiac surgery

**Abstract**

The objective of the study was to determine urinary levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients who develop acute renal failure after cardiac surgery and its comparison with serum creatinine concentrations. The study included a cohort of 21 patients between 32 and 80 years who underwent cardiac surgery in the Public Health Service (Hospital San Roque) during April and August 2011. Urinary NGAL levels were measured before surgery, 2 hours and 6 hours after the intervention. Patients with acute renal failure were diagnosed according to the AKIN classification criteria. Six patients (30%) developed acute renal failure and diagnosis based on serum creatinine was delayed by 2 to 3 days after surgery. By contrast, urinary NGAL levels were significantly elevated 2 hours after surgery. In the measurement of urinary NGAL at 2 hours post-surgery, the area under the ROC curve was 0.962, with a sensitivity 100% and specificity 84.6% to predict acute renal failure with a cut-off point of 6.2 ng/mL, similar values were obtained when they were corrected by urinary creatinine. Urinary NGAL levels 2 hours post-cardiac surgery proved to be an early marker for predicting acute renal failure.

**Introducción**

La cirugía cardíaca (CC) es el procedimiento quirúrgico más frecuente en los hospitales de todo el mundo.<sup>1</sup> La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación habitual y grave que sobreviene en pacientes sometidos a una CC.<sup>2,3</sup> Entre los factores asociados con el desarrollo de IRA después de la CC se incluyen mecanismos fisiopatológicos, como la disminución del flujo sanguíneo renal, la pérdida del flujo pulsátil, ateroembolia y una respuesta inflamatoria generalizada.<sup>4</sup> La IRA después de la CC se asocia con una serie de resultados adversos, como cuidados intensivos, hospitalización prolongada y aumento de la mortalidad a largo plazo.<sup>5-8</sup> Una razón importante del fracaso para encontrar un tratamiento eficaz en los pacientes es la escasa disponibilidad de biomarcadores tempranos de IRA. En la práctica clínica actual, los niveles de creatinina sérica y la producción de orina son los indicadores utilizados a la hora de diagnosticar la IRA. Tienen una sensibilidad y una especificidad limitadas, dado que la concentración de creatinina no se incrementa hasta que se pierde aproximadamente la mitad de la función renal. Este parámetro posee además limitaciones fisiológicas, por ejemplo, la masa muscular, la edad, el sexo, el aporte nutricional, y metodológicas, como la falta de estandarización.<sup>9,10</sup>

Recientemente se han desarrollado dos nuevas definiciones de diagnóstico de IRA: Criterio RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD*)<sup>11</sup> y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*).<sup>12</sup> Sin embargo, es un verdadero reto detectar, de manera oportuna, la IRA con estos criterios, porque estas definiciones se basan totalmente en el aumento de la creatinina o en las

disminuciones de la producción de orina, donde la primera no identifica causas, tipo, sitio y extensión de la lesión renal, por lo que resulta poco sensible para la detección temprana de IRA.<sup>13</sup> La creatinina refleja la capacidad de filtrado renal y solo evidencia cambios en la capacidad de filtración si la lesión es lo suficientemente sustancial.<sup>14,15</sup> Las concentraciones séricas de creatinina pueden no cambiar hasta que, al menos, el 50% de la función renal ya se haya perdido<sup>16</sup> y sus niveles de diagnóstico de IRA no aumentan hasta 48-72 horas después de la lesión isquémica.<sup>17</sup>

La detección precoz de la IRA puede permitir un inicio oportuno de la terapia con el fin de conservar la función renal y evitar la terapia de reemplazo renal. Varios marcadores bioquímicos han surgido como sustancias sensibles y específicas, capaces de detectar una lesión aguda temprana y demostraron ser promisorios biomarcadores de IRA en estudios en seres humanos, durante los últimos años.<sup>18,19</sup> Entre ellos se destaca la lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), un miembro de la familia de las lipocalinas, que es fácilmente excretada y detectada en orina, debido a su pequeño tamaño molecular (25 KDa) y a su resistencia a la degradación. La NGAL se acumula en los túbulos corticales renales, en sangre y orina después de lesiones isquémicas,<sup>20,21</sup> y se eleva 24-48 horas antes del aumento de la creatinina sérica; tanto la NGAL urinaria como la plasmática son excelentes marcadores pronóstico y diagnóstico de IRA con un área bajo la curva ROC superior a 0,90.<sup>13</sup> Además, datos experimentales revelaron que los niveles de NGAL se correlacionan con la predicción, la gravedad y la duración de la IRA, como así también, con el requerimiento de diálisis, la mortalidad y la necesidad de

- Utilidad de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo urinaria como marcador temprano de insuficiencia renal aguda posterior a una cirugía cardíaca

terapia de reemplazo renal.<sup>22</sup> La determinación de la NGAL puede ser un buen marcador precoz de IRA en CC de niños y adultos, en pacientes en terapia intensiva y trasplantados renales.<sup>23,24</sup> En la Unidad de Terapia Intensiva, se han hallado valores plasmáticos de NGAL aumentados aproximadamente 10 veces, los niveles urinarios de NGAL se incrementaron 100 veces, en comparación con los individuos sanos.<sup>25</sup> Esta lipocalina es una de las primeras proteínas expresadas cuando los riñones sufren alguna lesión, sea isquémica o tóxica y, por lo tanto, es factible su detección en orina a tan sólo unas horas de expresada en la luz del túbulo renal.<sup>14</sup> Por lo tanto, la NGAL podría representar un biomarcador precoz, sensible y no invasivo de IRA.<sup>25</sup>

El objetivo del trabajo fue determinar los niveles urinarios de NGAL en los pacientes que desarrollan IRA después de una CC y su comparación con las concentraciones de creatinina sérica determinadas en diferentes intervalos de tiempo.

## Material y métodos

El estudio incluyó a pacientes de entre 32 y 80 años, sometidos a una CC en el Servicio de Salud Pública (Hospital San Roque) durante abril y agosto de 2011.

El criterio de exclusión fue la insuficiencia renal preexistente, definida como niveles de creatinina sérica superiores al percentil 90, dada la edad y el sexo del paciente. La variable principal fue el desarrollo de la lesión renal aguda, definida como un incremento de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl en 48 horas.<sup>12</sup> Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de CC y su duración, producción de orina en las primeras 24 horas posteriores a la CC, antecedentes patológicos, como diabetes, hipertensión, CC. También se incluyeron porcentaje de cambio en la creatinina sérica, necesidad de diálisis, duración de la estancia hospitalaria (días) y mortalidad. Se determinaron los niveles de NGAL en orina, y los de creatinina sérica y creatinina urinaria antes de la cirugía (basal), a las 2 y 6 horas de finalizar la intervención.

Las muestras de orina obtenidas según los intervalos planteados fueron centrifugadas a 2000 rpm (5 min) y los sobrenadantes se almacenaron en alícuotas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Las muestras de sangre fueron recolectadas con heparina como anticoagulante, centrifugadas a 3500 rpm (10 min) y el plasma obtenido fue conservado a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se determinaron los niveles de creatinina sérica y urinaria basales (antes de la cirugía), a las 2 y 6 horas de finalizar la intervención, en el Laboratorio Clínico del Hospital. Se utilizó la reacción cinética de Jaffé, en un autoanalizador Cobas C 311. La verificación de los ajustes técnicos requeridos se llevó a cabo mediante controles de calidad Roche Precinorm®, Ro-

che Precipath® y del Programa de Evaluación Externa de Calidad PEEC.

La NGAL urinaria fue determinada de forma cuantitativa en los mismos intervalos de tiempo indicados para la creatinina, en un autoanalizador ARCHITECT® i1000SR (ABBOTT Laboratories), en el Hospital Privado de Córdoba C.M.C., el cual utiliza micropartículas recubiertas con anticuerpos monoclonales para detectar NGAL mediante la técnica de CMIA (inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas). El ensayo requiere 150  $\mu\text{l}$  de orina sin pretratamiento y los resultados se obtienen a los 29 minutos. La excreción urinaria de NGAL se expresa como la cantidad de NGAL en orina, en ng/ml, y la creatinina urinaria se expresa en ng/mg.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los programas GraphPad Prism 4.03 (2005) y MedCalc 10.2.0.0 (2009). Las variables continuas de ambos grupos se compararon con la prueba de Student y las variables categóricas, con la prueba ji cuadrado; la normalidad de los grupos se evaluó con el método Kolmogorov y Smirnov. Se consideró un grado de significancia con  $p < 0,05$ . Los datos se expresaron como media (desviación estándar). Las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) se determinaron con un intervalo de confianza del 95%. La sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y el cociente de probabilidades se expresan con intervalos de confianza del 95%.

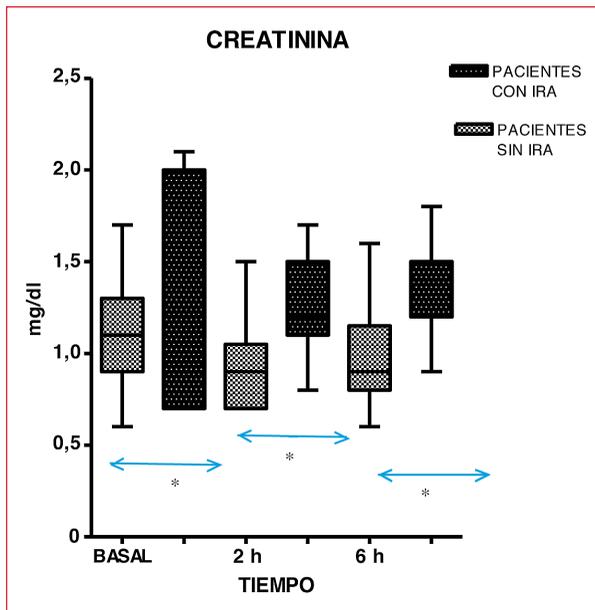
## Resultados

Se incluyeron 21 pacientes quienes fueron clasificados en dos grupos mediante el sistema AKIN: con IRA y sin IRA después de la CC.<sup>12</sup> Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre los dos grupos en cuanto a la estancia hospitalaria; sin embargo, en las variables, como edad, sexo, diuresis, hipertensión, diabetes y consumo de tabaco, no se hallaron diferencias estadísticas (Tabla 1). Un total de 7 pacientes (33%) tenían IRA y 14 (67%), no. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos respecto de la medición de creatinina basal, a las 2 y 6 horas de la CC ( $p = \text{NS}$ ) (Figura 1). Del 33% de los pacientes con IRA, el 3% falleció por este cuadro. Las concentraciones urinarias de NGAL se expresan en ng/ml (Figura 2) y se realizó la corrección por creatinina urinaria (Figura 3, Tabla 2). Cabe destacar que no hubo una diferencia significativa en los valores de NGAL medidos antes de la CC. Se obtuvieron niveles de NGAL más altos en pacientes con diagnóstico de IRA pos-CC que en aquellos con función renal normal; se detectó un aumento en pacientes con IRA a las 2 horas ( $p < 0,0001$ ) y a las 6 horas ( $p < 0,002$ ) de la CC

TABLA 1  
Características de los pacientes estudiados

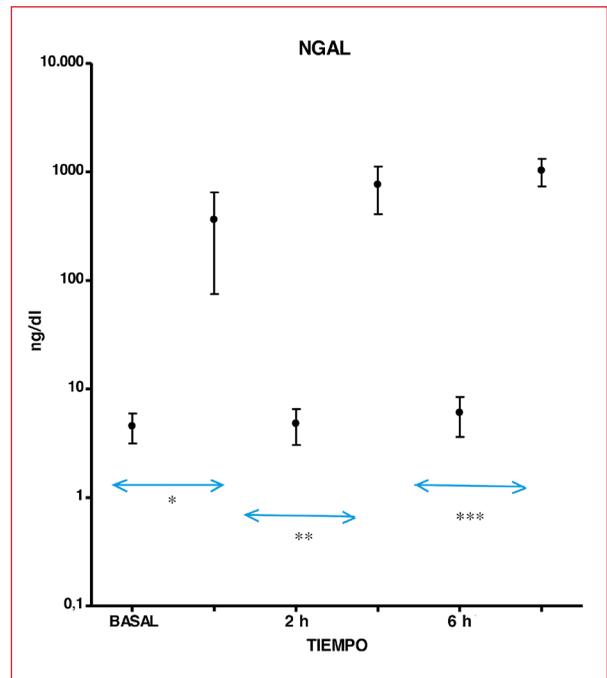
CARACTERÍSTICAS	CON IRA	SIN IRA	p
Edad (años)	54 ± 15	52 ± 10	NS
Mujeres, n=(%)	2(29)	2(14)	NS
Hombres, n=(%)	5(71)	12(86)	NS
Hipertensión, n=(%)	7(50)	7(100)	NS
Diabetes mellitus (%)	14	57	NS
Fumador (%)	3	57	NS
Diuresis en las primeras 24 h (ml)	3712 ± 1243	3229 ± 1803	NS
Estancia hospitalaria	6 ± 3	37 ± 22	<0,0001

IRA: insuficiencia renal aguda; NS: no significativo.



\* p = NS.

Figura 1. Diagrama de cajas de los valores de creatinina en ambos grupos. Concentración de creatinina en mg/dl. Se presenta la caja donde se grafica la mediana, los bordes de la caja representan los cuartiles 25 y 75. Se determinó la creatinina en la cirugía, a las 2 horas y a las 6 horas poscirugía cardíaca.



\*p = NS; \*\*p <0,0001; \*\*\*p <0,002.

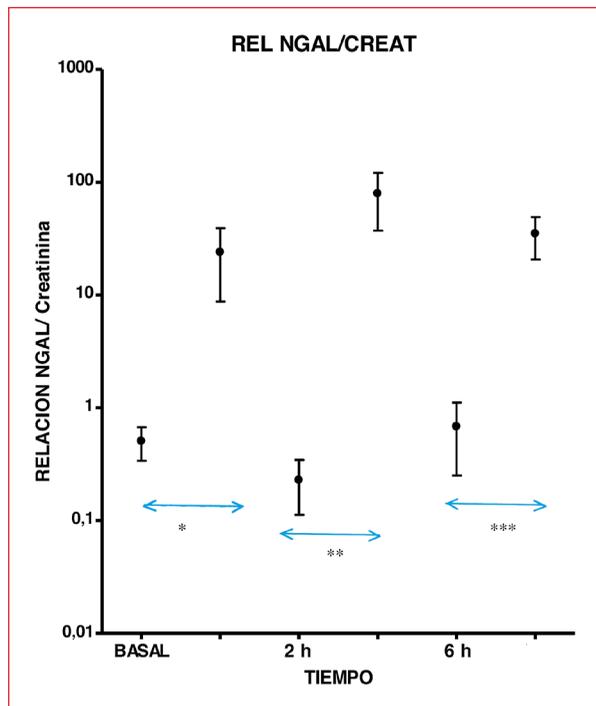
Figura 2. Valores de NGAL en los diferentes tiempos poscirugía cardíaca. Los valores del biomarcador se representaron en forma logarítmica.

(Figura 3). Uno de los pacientes del grupo sin IRA tuvo un aumento de la NGAL urinaria a las 2 y a las 6 horas de la CC, sin incremento en las mediciones de creatinina sérica. Se realizó la curva ROC para evaluar la utilidad de las determinaciones de la NGAL urinaria a las 2 horas y se obtuvo un punto de corte de 6,2 ng/ml de NGAL para predecir IRA con un ABC igual a 0,988 (Figura 4, Tabla 2).

## Discusión

Los resultados mostraron claramente un aumento de los niveles de NGAL urinaria en pacientes con IRA a las 2 horas de la CC, lo que respalda la utilidad de este marcador biológico como elemento predictivo de estos eventos. La elevación de este biomarcador precedió al aumento de la creatinina sérica por varias

- Utilidad de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo urinaria como marcador temprano de insuficiencia renal aguda posterior a una cirugía cardíaca



\*p = NS; \*\*p <0,02; \*\*\*p <0,003.

Figura 3. Valores de la relación de NGAL/creatinina (ng de NGAL por mg de creatinina) en los diferentes tiempos poscirugía cardíaca. Los valores del biomarcador se representaron en forma logarítmica.

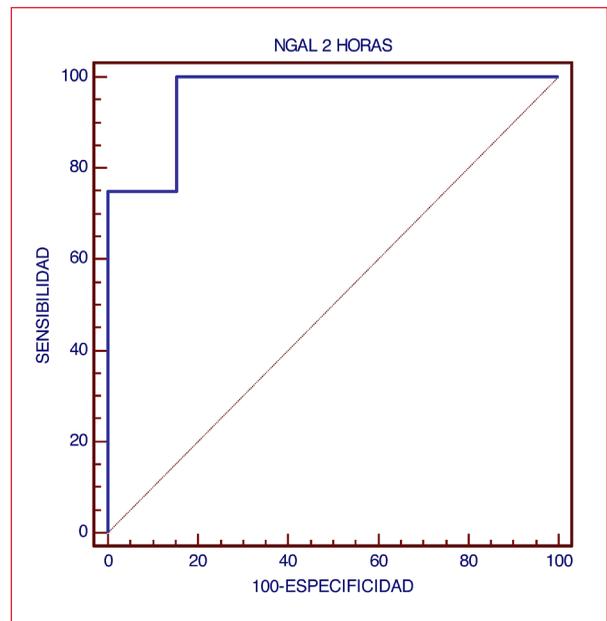


Figura 4. Curva ROC de los niveles de NGAL determinados a las 2 horas de la cirugía cardíaca. Punto de corte: 6,2 ng/dl.

TABLA 2  
Desempeño característico de los biomarcadores como predictores de insuficiencia renal aguda

	Punto de corte	ROC (ABC)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP(+)	CP(-)
Creatinina sérica* (mg/dl)	1,00	0,892 (0,680-0,982)	85,7 (42,2-97,6)	85,7 (57,2-97,8)	75,0 (35,0-96,1)	92,3 (63,9-98,7)	6,0 (4,1-8,7)	0,17 (0,02-1,50)
NGAL* (ng/ml)	6,2	0,9882 (0,805-1,000)	100 (62,9-100,0)	84,6 (54,5-97,6)	80,0 (44,4-69,9)	100,0 (71,3-100,0)	6,5 (5,2-8,2)	0,00
NGAL* (ng/mg de creatinina)	21	0,980 (0,803-0,982)	100,0 (58,9-100,0)	85,7 (57,2-97,8)	77,8 (40,1-96,5)	100,0 (73,4-100,0)	7,0 (5,7-8,7)	0,00

IC95%. ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CP(+): cociente de probabilidad positivo; CP(-): cociente de probabilidad negativo. \*Puntos de corte obtenidos tomados a las 2 horas de la cirugía.

horas e, inclusive, días. La magnitud del aumento de la NGAL proporciona una noción de la sensibilidad analítica del marcador en comparación con los cambios advertidos en la concentración de la creatinina. Esta última no alcanza un aumento sustancial, y tiene una escasa sensibilidad diagnóstica hasta lograr un estado de equilibrio, lo que determina una demora

en la intervención por parte del clínico hasta que se pierde un alto porcentaje de la funcionalidad renal, donde el tiempo es un factor importante para alcanzar resultados exitosos.

Entre las debilidades de este estudio, se destacan la cantidad de pacientes reclutados, dada la baja frecuencia de CC realizadas en el Centro y el tipo de

población estudiada. El hecho de trabajar con adultos complica el estudio por la presencia de variables de comorbilidad, como diabetes, hipertensión, insuficiencia renal previa, consumo de agentes nefrotóxicos, entre otros.<sup>26</sup> Estos resultados, sin duda, tendrán que ser validados en un estudio con una muestra más grande que incluya pacientes pediátricos y adultos. La determinación de la NGAL urinaria se realizó en una muestra de recolección no invasiva, cuya metodología posee un reducido número de sustancias interferentes. Cabe agregar un factor importante respecto a la practicidad y la robustez del ensayo como es la automatización de la medición urinaria de la NGAL. El punto de corte de NGAL obtenido a las 2 horas de la CC fue de 6,2 ng/ml, y se obtuvo con una alta sensibilidad, descartando falsos negativos y con una especificidad del 84,6%, lo que indica la capacidad de esta prueba no solo de excluir la enfermedad, sino también de diagnosticar correctamente a pacientes con IRA. La corrección de los niveles de NGAL con creatinina urinaria mostró resultados similares respecto a los obtenidos con la determinación de los niveles absolutos de NGAL, lo cual permite definirlo como un biomarcador *per se* de IRA.

La determinación de NGAL ofrecería una herramienta necesaria para el diagnóstico precoz de la IRA pos-CC. Los métodos existentes para evaluar la IRA, como la medición de la creatinina sérica, sólo revelan la afección entre las 24 y 72 horas posteriores a la instauración de la lesión renal. Por el contrario, los niveles de NGAL detectaron la insuficiencia renal dentro de las 2 horas, lo que permite tomar medidas precoces y evitar la progresión; de este modo, el paciente se beneficia con intervenciones terapéuticas oportunas, como la reducción de los días de internación gracias al inicio oportuno de la terapia destinada a conservar la función renal y evitar la terapia de reemplazo renal, lo que se traduciría en una disminución de la morbimortalidad de dichos pacientes.

## Agradecimientos

Al Laboratorio Abbot Diagnostic por la donación del reactivo para la determinación de NGAL.

Al Servicio de Enfermería de la Unidad de Terapia Intensiva II del Hospital San Roque.

Téc. de Lab. Clínico Histop. Vanesa Baez por la colaboración en el procesamiento de las muestras y la recolección de datos. Bioq. María Laura Ortiz, Téc. de Lab. Clínico Histop. Miriam Flores y Bioq. María Eugenia Vidart que ayudaron en la recolección de datos.

## Bibliografía

1. Albert M, Antman E. Preoperative evaluation for cardiac surgery. En: Cohn LH, Edmunds LH Jr (eds.) Cardiac Surgery in the Adult, New York: McGraw-Hill; 2003; 235-248.
2. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, et al. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol* 2007; 156: 340-353.
3. Rosner M, Okusa M. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
4. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
5. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, 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.
6. Loef B, Epema A, Smilde T, 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.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7): 813-818.
8. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-546.
9. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-1122.
10. Panteghini M, Myers G, Miller W, et al. La importancia de la trazabilidad metrológica en la validez de la medición de creatinina como índice de función renal. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43(2): 271-277.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, et al. 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: 204-212.
12. Mehta R, Kellum J, Shah S, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.
13. Devarajan P. Novel biomarkers for the early prediction of acute kidney injury. *Cancer Therapy* 2005; 3: 477-488.
14. Gwinner W, Hinzmann K, Erdbruegger U, et al. Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: Prevalence, associated factors and effect on long-term function. *Am J Transplant* 2008; 8: 1684-1693.
15. Singer E, Elger A, Elitok S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguished pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011; 80: 405-414.
16. Prasad Devarajan M. Emerging biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *US Nephrology* 2011; 5(2):38-44.
17. Parikh C, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
18. Han W, Bonventre J. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
19. Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 159-165.
20. Mori K, Lee H, Rappoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610-621.
21. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
22. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673.

■ Utilidad de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo urinaria como marcador temprano de insuficiencia renal aguda posterior a una cirugía cardíaca

23. Prasad Devarajan M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3737-3743.
  24. Prasad Devarajan M. NGAL in acute kidney injury: From serendipity to utility. *Am J Kidney Diseases* 2008; 52(3): 395-399.
  25. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-863.
  26. Goldstein SL. Pediatric acute kidney injury: It's time for real progress. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 891-895.
-