

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

**ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE)
PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS DE LAS
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO
DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

Autores: Md. Andrea Carolina Armendáriz Carvajal

Md. Christian Leonardo Mora Coello

Director de tesis: Dr. Jorge Luis Vélez Páez

Director metodológico: Dr. Rommel Oswaldo Espinoza de los Monteros

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANDREA CAROLINA ARMENDÁRIZ CARVAJAL**, C. I. 1804285268, autora del trabajo de titulación: **ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE) PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021**, previa a la obtención del grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**, en la Facultad de **MEDICINA**:

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la Senescyt en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE al referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la universidad.

Quito, febrero 2022.

Md. Andrea Carolina Armendáriz Carvajal

C. I. 1804285268

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **CHRISTIAN LEONARDO MORA COELLO**, C. I. 0926381047 autor del trabajo de titulación: **ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE) PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021**, previa a la obtención del grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**, en la Facultad de **MEDICINA**:

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la Senescyt en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE al referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la universidad.

Quito, febrero 2022.

Md. Christian Leonardo Mora Coello

C. I. 0926381047

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis de la estudiante, Md. Andrea Carolina Armendáriz Carvajal, titulada: **ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE) PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021**, certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Vélez Páez.

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis del estudiante, Md. Christian Leonardo Mora Coello, titulada: **ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE) PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021**, certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la Facultad de Medicina.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Vélez Páez.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestros sinceros agradecimientos a:

Nuestras familias, por representar: la fuerza, la constancia, el amor, la humildad y la humanidad, aquellas personas que no dudaron ni por un segundo en nuestra capacidad, resiliencia y valentía por vivir, quienes nos enseñaron a caminar aún en medio de la adversidad, son ustedes nuestra inspiración para seguir escribiendo esta historia llamada vida.

Dr. Jorge Luis Vélez Páez, director de este trabajo de tesis, respetable hombre, admirable docente y entrañable amigo, que con su conocimiento, inteligencia y vocación direccionó y apoyó en la realización de este trabajo y en nuestro proceso de formación.

Dr. Rommel Espinoza, director metodológico de este trabajo de titulación, por ser guía y orientador en cada fase de este proceso y ayudarnos a finalizar este objetivo.

Gracias a todas y cada una de las personas, que coincidieron en este camino, que con su amor, compañerismo, amistad, ejemplo y honorabilidad contribuyeron de alguna forma a este momento, fueron luz en el camino, ha sido un privilegio conocerlos.

Gracias Dios, tu amor sublime, tu misericordia infinita, tu bondad divina, gracias por el privilegio de vivir, por tu protección, por tu propósito, por cumplir tus promesas, porque sin ti aquello que un día fue sueño, hoy no sería una realidad.

DEDICATORIA

*A Dios, ese ser intangible y sublime, ese amor inagotable y aquella misericordia infinita,
el arquitecto de mi destino, quien sostuvo mi mano cada día de mi vida.*

*A mi madre, Margoth, por ser mi inspiración, mi ejemplo de fuerza, mi referente de
valentía, y porque su amor supo tocar mi corazón en los momentos difíciles y apoyarme en
el tiempo de júbilo.*

*A mi padre, Sandro, porque sé que hay mucho de usted en mí, porque, aunque pase el
tiempo su amor me acompaña y me protege, hoy le cumplo mi promesa.*

*A mi segundo padre, Lenin, por ser mi amigo, por su fuerza, por su apoyo, por verme
crecer, y no dudar de mí ni por un momento.*

*A mis hermanos: Evelyn, Ariel, Noelia, ustedes son esa fuerza que me renueva cada día,
mi apoyo a pesar del tiempo y el amor en mi corazón.*

*A mis amigos y cómplices de esta linda especialidad: César, Christian, Diego y Estefanía,
sin su amistad, ayuda, complicidad y apoyo, esta experiencia nunca habría sido igual.*

*A mis maestros, amigos, colegas, compañeros, a todos y cada uno de quienes coincidieron
conmigo en este camino y me enseñaron a ser una mejor persona, un mejor ser humano,
una mejor mujer y una mejor profesional.*

*A mí, soy el fruto de mi esfuerzo, de mi trabajo, de mi amor por mí, de mis ambiciones y
anhelos, de mis sueños, desvelos y travesías, de mis momentos oscuros, pero también de mi
luz, el viaje continúa...*

Andrea Carolina

¡Que nadie se quede afuera, se los dedico a todos!

*A Dios por darme la vida y estar siempre conmigo guiándome en mí camino.
A mis Padres; el esfuerzo y las metas alcanzadas, son el reflejo de la dedicación y el amor
que invierten en sus hijos.*

Gracias a ustedes soy quien soy.

A mi hermano por su apoyo incondicional y ahínco en momentos difíciles.

*A mis grandes amigos (Andrea – César - Diego) valió cada segundo vivido. Una grata
amistad en esta experiencia vivida y ahora cumplida. Que el éxito los acompañe cada día.*

*Y por supuesto a mi querida Universidad; a todas las autoridades y maestros, por
permitirme concluir con una etapa de mi vida, gracias por la paciencia, orientación y guía
en el desarrollo de esta investigación.*

Christian Leonardo

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	II
AGRADECIMIENTOS	VI
DEDICATORIA	VII
TABLA DE CONTENIDOS	IX
LISTA DE TABLAS	XII
LISTA DE GRÁFICOS	XIII
LISTA DE CUADROS	XIV
LISTA DE ANEXOS	XV
RESUMEN	XVI
SUMMARY	XVII
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	5
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 INJURIA RENAL AGUDA	5
2.1.1 Definición	5
2.1.2 Historia y Criterios Diagnósticos	5
2.1.3 Epidemiología	6
2.1.4 Diagnóstico	8
2.2 INJURIA RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS	9
2.2.1 Antecedentes	9
2.2.2 Conceptualización y Diagnóstico	9
2.2.3 Factores de riesgo	12

2.2.4 Fisiopatología	15
2.2.5 Manejo	16
2.2.6 Prevención	17
2.2.7 Pronóstico	19
2.3 VALOR DE LA PREDICCIÓN	20
CAPÍTULO III	23
3. MÉTODOS	23
3.1 JUSTIFICACIÓN	23
3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	25
3.3 OBJETIVOS	27
3.3.1 Objetivo general	27
3.3.2 Objetivos específicos	27
3.4 TIPO DE ESTUDIO	28
3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	29
3.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	32
3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
3.9 ANÁLISIS DE DATOS	37
3.9.1 Estadística descriptiva	37
3.9.2 Análisis de la capacidad predictiva de los componentes del score q-AKI modificado	37
3.9.3 Establecimiento de puntajes e intervalos del score q-AKI modificado	38
3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS	39
3.11 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	39
CAPÍTULO IV	40

4. RESULTADOS	40
4.1 DESCRIPTIVOS	40
4.2 ANÁLISIS BIVARIADO	43
4.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO Y REGRESIÓN LOGÍSTICA	44
CAPÍTULO V	51
5. DISCUSIÓN	51
CAPÍTULO VI	55
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	55
6.1 CONCLUSIONES	55
6.2 RECOMENDACIONES...	56
7. BIBLIOGRAFÍA	57
8. ANEXOS	66

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables	33
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con sepsis por ausencia o presencia de falla renal.....	43
Tabla 3. Comparación de los parámetros propuestos en la escala modificada de Injuria Renal Aguda (Q-AKI score) con la ausencia y presencia de falla renal aguda.....	44
Tabla 4. Análisis multivariante para predecir falla renal mediante SOFA, TFG, lactato, balance hídrico y gasto urinario.....	47
Tabla 5. Análisis multivariante para predecir falla renal mediante: SOFA, TFG, lactato y gasto urinario.....	48
Tabla 6. Puntaje para los posibles factores de riesgo de falla renal.....	49
Tabla 7. Relación del score propuesto para predecir falla renal.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de los pacientes según sexo.....	40
Gráfico 2. Distribución de los pacientes según comorbilidades.....	41
Gráfico 3. Distribución de los pacientes según sitio de infección.....	41
Gráfico 4. Distribución de los pacientes con injuria renal aguda según la escala KDIGO.....	42
Gráfico 5. Curvas ROC del IMC, TFG, lactato a las 24 horas y SOFA para predecir falla renal aguda.....	46
Gráfico 6. Curvas ROC de: PaO ₂ /FiO ₂ , balance hídrico, PEEP, volumen tidal, gasto urinario para predecir falla renal aguda.....	46
Gráfico 7. Curvas ROC del score propuesto para predecir falla renal aguda.....	49

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Componentes fisiopatológicos de la lesión renal aguda.....	7
Cuadro 2. Criterios diagnósticos de Injuria Renal Aguda: RIFLE, AKIN, KDIGO.....	10
Cuadro 3. Biomarcadores usados para la detección de Injuria Renal Aguda.....	11
Cuadro 4. Monitorización con biomarcadores de las etapas de Injuria Renal Aguda.....	12
Cuadro 5. Estado de volemia en Injuria Renal Aguda.....	14
Cuadro 6. Score de predicción de riesgo de Falla Renal Aguda en UCI.....	21
Cuadro 7. Score rápido de Injuria Renal Aguda (q-AKI score).....	22

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recolección de datos.....	66
Anexo 2. Fórmula de cálculo de la tasa de filtrado glomerular según CKD-EPI.....	68
Anexo 3. Escala de SOFA.....	69
Anexo 4. Índice de Charlson.....	69
Anexo 5. Clasificación de Injuria Renal Aguda KDIGO.....	70

RESUMEN

La disfunción renal aguda es una patología frecuente en pacientes sépticos en Cuidados Intensivos, que incrementa su morbimortalidad, de causa multifactorial y criterios diagnósticos que la identifican tardíamente; estudios se centran en crear herramientas que permitan predecirla mediante factores, como: demográficos, clínicos y marcadores biológicos, agrupados en escalas pronósticas. Realizamos un estudio: observacional, descriptivo, ambispectivo, en pacientes sépticos en Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito. Se analizaron 200 pacientes, de los cuales el 41% desarrolló falla renal; las comorbilidades más frecuentes entre estos fueron: hipertensión arterial 25% y diabetes mellitus 23%; las principales infecciones fueron: pulmonar 46,5%, abdominal 33% y urinario 16%; la mayoría desarrolló injuria renal aguda KDIGO 3, 40.96%. Mediante modelo de regresión logística y análisis multivariante se determinaron como parámetros significativos a: tasa de filtrado glomerular, SOFA, gasto urinario y lactato con valores específicos de corte; permitiendo elaborar un nuevo score predictor de injuria renal aguda con un AUROC de 0.83, y un valor de $p < 0,001$.

Palabras clave: injuria renal aguda, sepsis, AKI score.

SUMMARY

Acute kidney dysfunction is a frequent pathology in septic patients in Intensive Care, which increases their morbidity and mortality, its cause is multifactorial and its diagnostic criteria identify it late; therefore, studies focus on creating tools that allow it to be predicted, through factors like: demographic, clinical and biological markers, grouped into prognostic scales. We conducted a study: observational, descriptive, ambispective in septic patients in Intensive Care Units of two hospitals in Quito. 200 patients were analyzed, of which 41% developed renal failure; the most frequent comorbidities among these patients were: arterial hypertension 25% and diabetes mellitus 23%; the main infections were: pulmonary 46.5%, abdominal 33% and urinary 16%; the majority developed acute kidney injury KDIGO 3, 40.96%. Through a logistic regression model and multivariate analysis, the following significant parameters were determined: glomerular filtration rate, SOFA, urinary output and lactate with specific cut-off values; allowing us to elaborate a new predictive score of acute kidney injury with an AUROC of 0.83, and a value of $p < 0.001$.

Keywords: acute kidney injury, sepsis, AKI score

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El fallo renal agudo definido como la deficiencia súbita de función renal con acumulación de productos nitrogenados: BUN, creatinina) y otros desechos, que en condiciones fisiológicas son excretados por los riñones (Dennis L. Kasper, et al, 2016). Su definición ha sufrido múltiples modificaciones; su primera descripción (1802) como ischuria renalis fue hecha por W. Heberden en un paciente anúrico; a inicios del siglo XX fue asociada a: intoxicaciones, quemaduras, postquirúrgicos y postraumáticos, descritas como Enfermedad Aguda de Bright, llamada así por Sir William Osler en 1908. (Makris, et al, 2016)

Sin embargo, no existió variación nosológica hasta el advenimiento y desarrollo de grandes problemas bélicos, descrita entonces como Nefritis de Guerra (I Guerra Mundial) y como Síndrome de aplastamiento (II Guerra Mundial), conceptos muy generales; posteriormente, con el desarrollo de autopsias se la describen como Necrosis Tubular Aguda, recibiendo una referencia similar al de Fallo Renal Agudo y tratadas indistintamente. (Makris & Spanou, 2016)

El término fallo renal agudo (FRA) fue descrito por William MacNider en un caso de intoxicación aguda por mercurio (Oliver, MacDowell, & Tracy, 1951), pero desde 2004 se convirtió en el término preferido, redefinido con los criterios de consenso conocidos como RIFLE por su acrónimo: riesgo – lesión – fracaso – pérdida – etapa final; que involucra tres etapas: riesgo, lesión y falla, basados en cambios de creatinina sérica y gasto urinario para determinar la etapa de disfunción.

Los criterios RIFLE abarcan un síndrome completo, sin embargo, al poseer variables calculadas, muestra divergencia con datos de laboratorio (Pickering & Endre, 2009); hacia 2007 la Red de Lesiones Renales Agudas (AKIN) cambió los criterios RIFLE para mejorar la sensibilidad diagnóstica; formulándose varios, se incluyeron: el ascenso absoluto de creatinina sérica (sCr) en al menos 0.3 mg/dL (26,5 μ mol/L) a la etapa 1 y se eliminó el criterio de TFG, además que el paciente sometido a terapia de sustitución renal fuera considerado como estadio 3 durante las primeras 48 horas. (Mehta et al., 2007)

Para el año 2012; el Grupo de Trabajo KDIGO (Por sus siglas en inglés; “Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales”), postula criterios unificados basados en RIFLE y AKIN y la diagnóstica mediante el aumento absoluto en sCr de al menos 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) dentro de las 48 horas o por un aumento del 50% en sCr dentro de los primeros 7 días, o un volumen de orina de menos de 0,5 ml / kg / h durante al menos 6 horas. (Kellum et al., 2012)

Múltiples han sido los criterios diagnósticos propuestos asociados al fallo renal agudo; no obstante, todos convergen en caracteres específicos, y ninguno ha demostrado ser superior a otro. (Levi et al., 2013)(Xiong et al., 2015) En el paciente críticamente enfermo a diferencia del paciente no crítico; empero, los criterios KDIGO del fallo renal agudo evidencian mejor enfoque clínico – diagnóstico. (Luo et al., 2014)

La sepsis es un trastorno usual en las Unidades de Cuidados Críticos, a través del tiempo sus definiciones han cambiado, con propósito de abordar con la mayor exactitud posible su diagnóstico, por varios años la sepsis se relacionaba estrechamente con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hoy sabemos que es “la respuesta desregulada del hospedero ante una infección” (Singer et al., 2017), y la forma de monitorizarla es a través de los criterios en la escala SOFA al identificar un valor mayor o igual a 2 puntos. (Singer et al., 2017)

La mortalidad en sepsis fluctúa entre el 20 a 40%, ésta empeora cuando el paciente presenta choque, e incrementa por sobre el 50% cuando se asocia a falla renal aguda, cuya incidencia varía entre el 40 a 50% de los pacientes sépticos, y le confiere una probabilidad de ocho veces más de fallecer (Urquiza et al., 2019), si se añade fallo cardiovascular alcanza hasta el 60%; de acuerdo al estudio FRAMI en hospitales de España, la injuria renal es un factor independiente para mortalidad cuyo OR es de 2.51. (Regueira et al., 2011)

Fisiopatológicamente, la injuria renal en sepsis es una entidad multifactorial, se piensa que la alteración inicial es la hipoperfusión al ocasionar la reducción del flujo de sangre en los riñones y vasoconstricción renal, añadidos a la hipovolemia relativa por la vasoplejía y la fuga capilar como respuesta a la cascada inflamatoria sostenida, el paciente séptico puede alcanzar el estado de hipoxia citopática, donde pese a mejorar el aporte, la maquinaria enzimática y mitocondrial celular han sido vulneradas severamente. (Poston et al., 2019)

La sepsis, un estado hiperdinámico, cursa con disminución de la resistencia vascular renal por la vasodilatación arteriolar aferente con caída del filtrado glomerular y volumen diurético. Estudios histopatológicos han encontrado hipoxia medular por redistribución del flujo corticomedular, lo que ocasiona la pérdida de la capacidad de: concentración, secreción y reabsorción tubular; de hecho, estos órganos son sumamente sensibles al daño causado por mediadores inflamatorios, siendo: la interleucina-1 y factor de necrosis tumoral-alfa los principales inductores. (Regueira et al., 2011)

Por varios años, múltiples investigadores han sumado esfuerzos para identificar los factores con relación directa a la mortalidad y resultados desfavorables en injuria renal, es conocido que comorbilidades como: diabetes, daño hepático crónico, insuficiencia cardíaca, edad avanzada y sexo masculino, son variables comunes a este fallo; otros determinaron que el empleo de IECAs y diuréticos también tenían repercusión renal; en tanto que, los valores altos de SOFA y APACHE II, junto al empleo de ventilación mecánica y vasopresores elevan la probabilidad de muerte o resultados adversos con un OR de 25.33. (Ramírez A., 2019)

Pese a ello, las cifras de mortalidad no disminuyen, quizás por el reconocimiento tardío de la injuria renal, conduciendo a medidas de intervención a destiempo, un diagnóstico en base a marcadores indirectos y retardados de daño renal, que son poco sensibles y específicos, alejando la oportunidad de crear un período de ventana terapéutica. La creatinina sérica varía cuando el 50% de la tasa de filtración glomerular ha caído, e incrementa hasta 48 horas tras iniciada la lesión. La oliguria es otra medida poco específica, que se afecta por otros factores como la hipo o hipervolemia. (Lombi et al., 2016).

Los factores identificados como predisponentes en gran parte fueron obtenidos a partir de estudios retrospectivos, Fuhrman y cols., obtuvieron información de pacientes durante ocho años, ingresados a UCI por diversas causas, mediante análisis multivariado detectaron factores como: edad avanzada, diabetes, patología crónica, admisión de causa quirúrgica, uso de vasoactivo, ventilación mecánica, valores de APACHE II, empleo de vancomicina, relacionados con injuria renal aguda, con valores de AUROC entre 0.754 y 0.77, sin embargo, no se establecieron puntos de corte ni valores pronósticos. (Fuhrman et al., 2018)

En una revisión reciente, se analizaron en retrospectiva factores similares en pacientes sépticos en un período de 18 años, se identificaron variantes como: edad avanzada, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hipoalbuminemia, hepatopatía crónica y falla hepática aguda,

falla cardíaca, fallo cardiovascular, ventilación mecánica, como elementos de riesgo de fallo renal agudo y pronósticos de mortalidad con significancia estadística. (Poston et al., 2019)

Varios biomarcadores lograron identificar injuria renal aguda con antelación, y convertirse en elementos pronósticos para terapia sustitutiva renal y progresión a daño renal crónico. Uno de ellos, son los marcadores de detención en la etapa G1 del ciclo celular, TIMP - 2 e IGFBP-7, tras una noxa renal, se activan los mecanismos de división y proliferación celular para reparar el epitelio tubular, estos fenómenos tienen lugar hasta 48 horas antes de los cambios de creatinina sérica, al combinarlos se obtiene un AUROC de 0.80. (Lombi et al., 2016)

La disponibilidad y el acceso a este tipo de instrumentos y tecnología de detección precoz de falla renal aguda no son universales, nuestro país no es la excepción, resulta importante generar herramientas que permitan al especialista anticiparse a este fallo. Por ello, se han propuesto varias escalas predictivas, que agrupan caracteres agudos y crónicos, éstos últimos podrían distorsionar la fiabilidad de los resultados.

Una de las escalas propuestas fue la de Malhotra y colaboradores, quienes a través de un estudio prospectivo y en un modelo multivariado determinaron tendencias en pacientes sépticos: pH <7.30, exposición a nefrotoxinas, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, falla cardíaca congestiva, hipertensión, aterosclerosis, ventilación mecánica y anemia, agrupados un modelo de predicción de riesgo, con un AUROC de 0.81. (Malhotra et al., 2017)

En Italia, Ferrari y colaboradores desarrollaron y validaron el Quick AKI Score que incluyó variables específicas y estadísticamente significativas con resultados prometedores, en la cohorte de validación su AUROC fue de 0.79 (Ferrari et al., 2019); sin embargo, ésta se elaboró en un grupo heterogéneo de pacientes críticos, siendo conveniente precisar su poder predictivo en una población más definida como los sépticos, en quienes quizás se logren identificar otras variables como relevantes y que han sido la base para realizar este trabajo de investigación.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INJURIA RENAL AGUDA

2.1.1 DEFINICIÓN

El fallo renal agudo es definido como la deficiencia súbita y progresiva de la función renal con acumulación de elementos nitrogenados (BUN – Creatinina) y otros productos de desecho que en instancias fisiológicas son eliminados a nivel renal. (Dennis et al., 2016)

2.1.2 HISTORIA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La definición de lesión renal aguda ha sido modificada a lo largo del tiempo; siendo su primera descripción; ischuria renalis por William Heberden, en el contexto de un paciente anúrico en 1802.

A inicios del siglo XX, el fallo renal agudo se asoció a múltiples causas, sus primeras descripciones con componentes clínicos toxicológicas, gestacionales, post quemaduras, postquirúrgicas y en otras como eventos post traumáticos descritos como Enfermedad Aguda de Bright en los textos de medicina de William Osler (1908) y en otras épocas con el advenimiento de las guerras se la describió como Nefritis de Guerra (I Guerra Mundial) y como Síndrome de aplastamiento (II Guerra Mundial). (Makris & Spanou, 2016)

William MacNider describe por primera vez la frase fallo renal agudo (FRA) en el contexto de una intoxicación aguda por mercurio (Oliver et al., 1951), terminología sin consenso pero con gran difusión en el campo médico, por lo que recién para el 2004 se convierte en el término preferido y se logra establecer los criterios de consenso conocidos como RIFLE por su acrónimo: riesgo – lesión – fracaso – pérdida – etapa final); uniendo los consensos clínicos y paraclínicos para determinar el nivel de disfunción.

Los criterios RIFLE abarcaron un síndrome completo con alta variabilidad (Pickering & Endre, 2009) por lo que en 2007 la Red AKIN propuso un cambio reconstructivo de los criterios RIFLE con el fin de mejorar la sensibilidad de los criterios de diagnósticos.

Los cambios en la nueva clasificación AKIN incluye como criterio la elevación absoluta de creatinina sérica (sCr) de 0.3 mg/dL (26,5 μ mol/L) la que se catalogó como etapa 1 y eliminó el criterio de TFG además que, el paciente que fue sometido a terapia de sustitución renal fuera considerado como estadio 3 durante las primeras 48 horas. (Mehta et al., 2007)

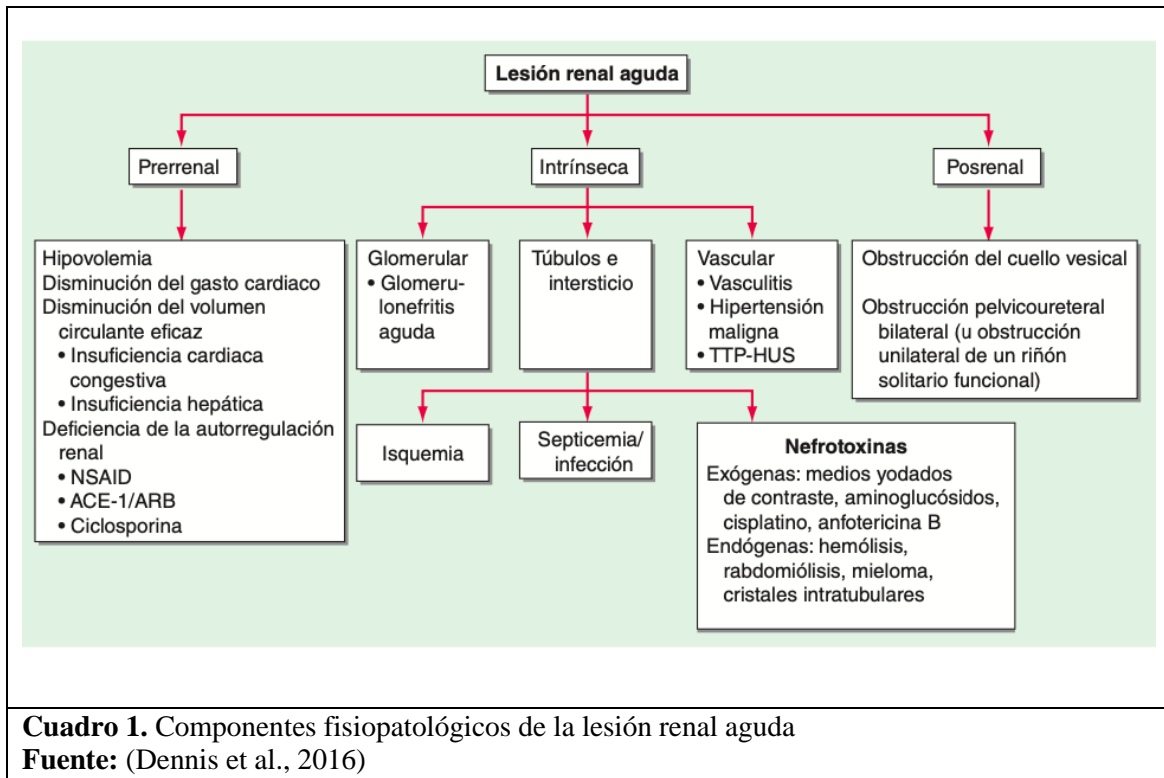
El Grupo de Trabajo KDIGO en el año 2012, postula la unificación de criterios basados en criterios RIFLE y criterios AKIN, logrando definir y asociar el diagnóstico de la Falla Renal Aguda (FRA) con un aumento absoluto en sCr de al menos 0.3 mg/dL o 26.5 μ mol/L dentro de las 48 horas o un aumento del 50% en sCr desde el inicio en los primeros 7 días, o un volumen de orina de menos de 0,5 ml/kg/h durante un tiempo no menor a 6 horas. (Kellum et al., 2012)

Las características nosológicas y los criterios diagnósticos asociados al fallo renal agudo son heterogéneos; sin embargo, todas convergen en caracteres específicos sin alguna poder evidenciar superioridad. (Levi et al., 2013) (Xiong et al., 2015)

2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El FRA a nivel hospitalario posee una incidencia del 20%, ésta asciende al 30 - 50% en las unidades de cuidados críticos a diferencia del FRA extra hospitalario que representa apenas el 1%. (Lee et al., 2016) (Dennis et al., 2016)

Tradicionalmente se ha dividido al FRA según su componente fisiopatológico en Pre Renal – Intrarenal (Intrínseco) – Post Renal.



El FRA de componente Pre Renal es la causa más frecuente en aproximadamente el 60 a 70% de los casos extrahospitalarios y del 40% de los casos intrahospitalarios. Fisiopatológicamente está asociado a una reducción del volumen intravascular efectivo. (Lee et al., 2016) Los cuadros clínicos más frecuentes asociados a la FRA prerrenal son: volemia reducida, gasto cardíaco bajo y fármacos que alteran los mecanismos autorreguladores renales, como antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la angiotensina-II. (Dennis et al., 2016)

El FRA de componente intrarrenal fisiopatológicamente es de etiología multifactorial; e implica a cualquier zona de la nefrona, red vascular o intersticio. Abarca estados de hipoperfusión grave establecidos, enfermedades autoinmunes y de etiología toxicológica terapéutica y diagnóstica; éstas últimas incluyen contraste endovenoso y oral y antibióticos como aminoglucósidos, la nefrotoxicidad por antibióticos se eleva de un 5% al 30 a 50% en pacientes de riesgo alto y muy alto. (Lee et al., 2016)

El FRA de componente post renal es netamente obstructivo del flujo urinario en cualquier segmento de la vía excretoria renal.

2.1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del fallo renal agudo es de manejo clínico y complementarios; donde cifras complementarias de determinación de creatinina con aumento del 0,3mg/dl en 48 horas o reducción del 50% en 1 semana de la cifra basal nos hablarían de la afección renal. (Dennis et al., 2016)

Los estudios de orina son un parámetro complementario importante cuando existe asociación con cronicidad sin embargo en casos de componente agudo se asociaría a isquemia o nefrotoxinas.

Cabe destacar que el manejo del fallo renal agudo es muy diferente de la entidad crónica, donde la determinación de características crónicas muchas veces es de difícil abordaje ya que no se cuenta con estudios basales por lo que es importante la determinación imagenológica complementarias en muchas ocasiones.

A lo largo del tiempo se han desarrollado varios índices para diferenciar el componente del fallo renal agudo dentro de los cuales tenemos variedades de índices, dentro de los cuales podemos destacar el índice BUN / creatinina y la Fracción Excretada de Sodio (FeNa) y en caso de no filiar la causa pese a la complementariedad previamente mencionada es la realización del estudio anatomopatológico por biopsia renal que es un estudio enteramente invasivo y con su asociación de posibles complicaciones.

En la actualidad la definición de fallo renal agudo no ha cambiado; sin embargo, cada vez se asocian mejores posibilidades diagnósticas con mayor precisión donde se deja la tradicional determinación de azoados (Nitrógeno Ureico – Urea - Creatinina) por nuevos biomarcadores de daño hístico. Entre los principales biomarcadores estudiados tenemos: la Molécula-1 de falla renal (KIM-1) que es una proteína transmembrana tipo I manifiesta en la porción proximal del túbulo, la lipocalina vinculada con gelatinasa de Neutrófilos (NGAL) una macromolécula que se une a complejos sideróforos y férricos.

2.2 INJURIA RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS

2.2.1 ANTECEDENTES

La injuria renal aguda por sí sola es un cuadro sindrómico usual entre los pacientes de Cuidados Intensivos, su prevalencia es variable pudiendo superar el 50%, por lo general no existe por sí sola, sino que forma parte de un escenario de falla orgánica múltiple; añadida a sepsis su morbilidad, mortalidad y pronóstico empeoran, se conoce que a los 60 días la IRA añadida al choque séptico incrementa entre 3 a 5 veces más la probabilidad de morir (Ronco et al, 2019). En América se ha reportado una prevalencia de IRA-sepsis del 31%, en Europa hasta 51% con una mortalidad de 41% y en Asia el 47.1% (Peerapornratana et al, 2019).

Wang y cols, realizaron un estudio retrospectivo que reclutó datos de 19579 pacientes en un período de 12 años en hospitales de Beijing, en su análisis aísla una incidencia de injuria renal aguda de 48.1% con una mortalidad global de 53.4%, ésta incrementa en presencia de disfunción orgánica múltiple y en presencia de infecciones: pulmonar OR de 1.33 (IC-95%, 1.18-1.49), abdominal OR 1.46 (IC-95%, 1.32-1.61) y bacteriemia OR de 1.51 (IC-95%, 1.32-1.73). (Wang et al., 2021)

En otro estudio de cohorte retrospectiva de 3867 pacientes en UCIs de Hong Kong mostró que la mortalidad de los pacientes sépticos con AKI era directamente proporcional a la severidad del estadio de injuria renal: KDIGO 1 – 16.7%, KDIGO 2 – 27.5% y, KDIGO 3 – 48.3%; entre los sobrevivientes un 71.6% logró recuperar su funcionalidad renal. (Shum et al., 2016)

2.2.2 CONCEPTUALIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Es poco clara cuál es la manera ideal de calificar la indemnidad de la función renal, pese a las múltiples críticas, los consensos actuales aún recomiendan continuar utilizando la creatinina sérica y el ritmo diurético no sólo para diagnóstico, sino para estadificación. Modificaciones en el nivel de creatinina sérica deben interpretarse cuidadosamente pues están influenciados por: el estado proteico del paciente, su producción y el volumen de distribución del paciente, que por lo general está incrementado en sepsis. Así también cambios en la diuresis están influenciados por: flujo, deshidratación, sobrecarga de fluidos, peso corporal. (Ostermann et al., 2020)

La IRA relacionada a sepsis S-AKI (sepsis-acute kidney injury) se define como la existencia de injuria renal aguda en sepsis, sin influencia de otros factores sobre la alteración renal, para conceptualizarse con mayor precisión, esta patología se define como la coexistencia de los criterios Sepsis-3 (“falla orgánica que amenaza la vida ocasionada por la respuesta alterada del huésped frente una infección” y choque séptico “hipotensión requirente de fármacos vasoactivos para sostener una tensión arterial media mayor a 65 mmHg y lactato sérico >2 mmol / L) y KDIGO (incremento de los niveles de creatinina sérica y reducción del gasto urinario). (Peerapornratana et al, 2019) (Poston et al., 2019)

Table 1 Acute kidney injury (AKI) diagnostic criteria: RIFLE, AKIN, and KDIGO				
Staging	Serum creatinine			Urine output (all)
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Definition of AKI	SCr increase \geq 50% within 7 days	SCr increase \geq 50% or \geq 0.3 mg/dL within 48 h	SCr increase \geq 50% in 7 days or \geq 0.3 mg/dL within 48 h	-
RIFLE-risk; AKIN stage 1; KDIGO stage 1	SCr increase \geq 50% or GFR decrease $>$ 25% within 7 days	SCr increase \geq 50% or \geq 0.3 mg/dL within 48 h	SCr increase \geq 50% in 7 days or \geq 0.3 mg/dL within 48 h	<0.5 mL/kg/h for 6-12 h
RIFLE-injury; AKIN stage 2; KDIGO stage 2	SCr increase \geq 100% or GFR decrease $>$ 50% within 7 days	SCr increase \geq 100%	SCr increase \geq 100%	<0.5 mL/kg/h for \geq 12 h
RIFLE-failure; AKIN stage 3; KDIGO stage 3	SCr increase \geq 200% or GFR decrease $>$ 75% or SCr increase \geq 4 mg/dL (with acute rise \geq 0.5 mg/dL)	SCr increase \geq 200% or \geq 4 mg/dL (with acute rise \geq 0.5 mg/dL) or need for RRT	SCr increase \geq 200% or \geq 4 mg/dL or need for RRT	<0.3 mL/kg/h for \geq 24 h or anuria for 12 h
RIFLE-loss	Need for RRT $>$ 4 weeks	-	-	-
RIFLE-end stage	Need for RRT $>$ 3 months	-	-	-

GFR=glomerular filtration rate; RRT=renal replacement therapy; SCr=serum creatinine.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de Injuria Renal Aguda: RIFLE, AKIN, KDIGO.

Fuente: (Poston et al., 2019)

Uno de los problemas del diagnóstico temprano de IRA son la poca sensibilidad y especificidad del gasto urinario y creatinina sérica, el fallo puede ya haberse desencadenado aún con una tasa de filtrado glomerular normal, el cambio de creatinina sérica puede ser evidente incluso cuando la TFG ha disminuido hasta en un 50%; la creatinina y cistatina C son considerados marcadores de primera generación. Se han ensayado otros marcadores para AKI, de segunda generación: TIMP-2 (inhibidor tisular de la metaloproteinasas 2), IGFBP7 (factor de crecimiento ligado a proteína semejante a la insulina), su medición en orina ha permitido adoptar medidas que redujeron la incidencia de AKI hasta 16.6%. (Ronco et al, 2019)

Estos elementos modernos se consideran marcadores de estrés renal. TIMP-2 e IGFBP7 se liberan en orina al detenerse el ciclo celular a nivel tubular y es detectable desde las 6 horas de iniciada la noxa; otro biomarcador es la lipocalina asociada a la gelatinasa neutrofílica, indicativo de daño tubular epitelial y aparece incluso antes de las 4 horas y puede ser medido en sangre y orina; también se puede medir los niveles de marcador de injuria renal-1 en orina, su existencia se relaciona con disfunción tubular y puede aparecer entre las 12 y 24 horas tras el daño. (Ronco et al, 2019) (Kellum et al., 2021)

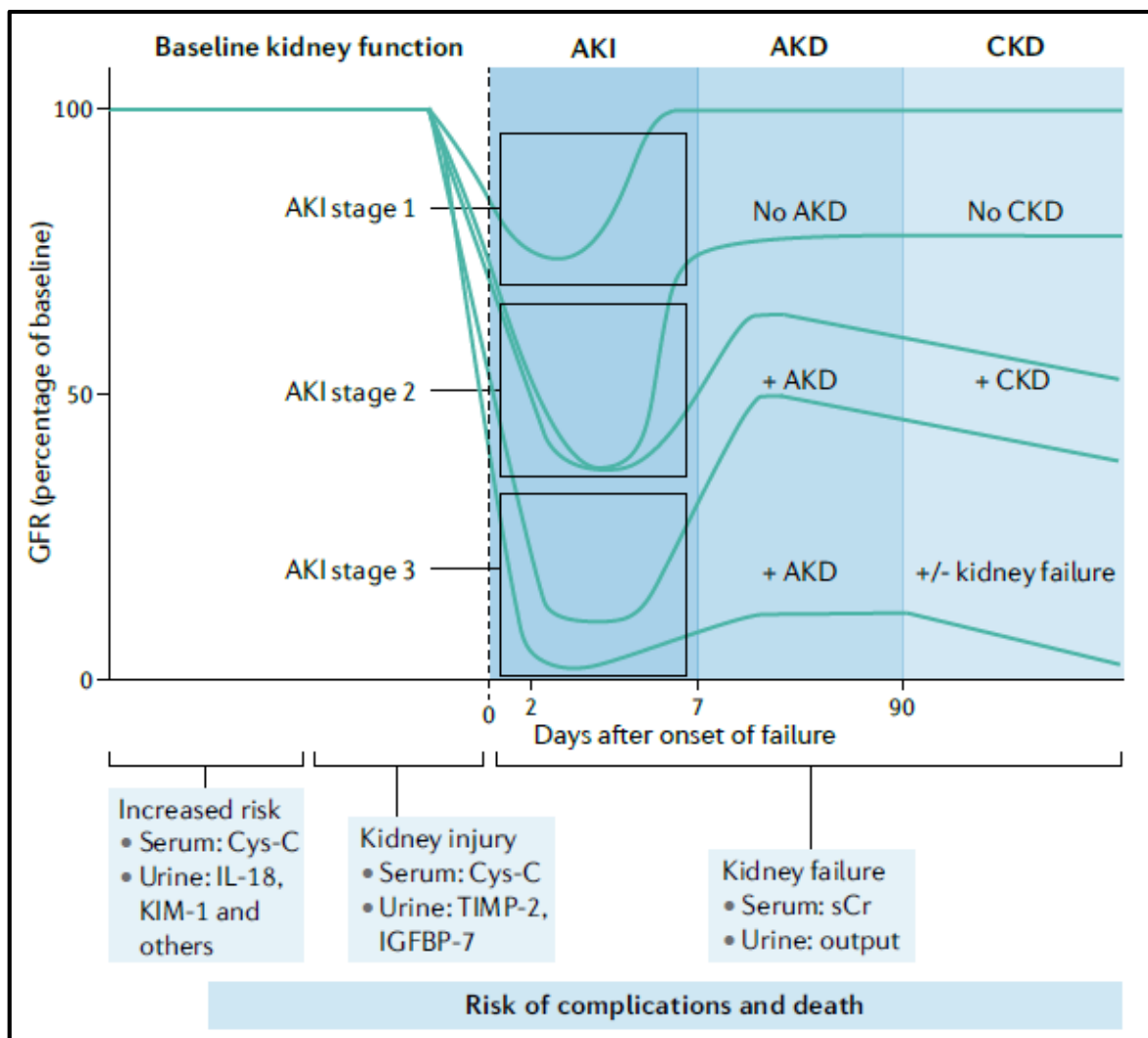
Una vez diagnosticada, es importante aclarar criterios de disfunción en el tiempo, se entiende por: Injuria Renal Aguda aquella ≤ 7 días, Enfermedad Renal Aguda < 3 meses y, Enfermedad Renal Crónica > 3 meses. Por tanto, dependiendo de la temporalidad será la utilidad de los marcadores empleados: en injuria renal son útiles los marcadores de segunda generación en tanto que en disfunción renal aguda y crónica la cuantificación secuencial de creatinina sérica y gasto urinario son medidas de control. (Kellum et al., 2021)

Type of biomarker	Subclass of biomarker	Examples of biomarkers	Comments
Functional biomarker of AKI	Biochemical markers of glomerular filtration/ function	Serum creatinine, serum cystatin c, proenkephalin, visible fluorescent injectates ⁶⁹	Serum creatinine remains the gold standard, but other novel markers of glomerular function have been shown to rise earlier and with the same accuracy as creatinine. Injectables may represent the future of GFR measurement, with the injection of small dextrans providing rapid determination of GFR at the bedside. May be elevated in the setting of CKD
	Global assessment of nephron function	Urine output	Urine output detects less severe AKI compared with creatinine and can be affected by diuretics and other drugs. Generally needs indwelling catheter for reliable measurement, with measurements being less frequent outside ICU
	Global assessment of nephron capacity	Furosemide stress test, renal reserve testing	These tests interrogate the kidney's capacity for increased function via protein loading (hyperfiltration) or diuretic responsiveness but are not validated in the setting of sepsis
Damage/injury biomarkers	Global assessment of nephron injury	Urinalysis	Urinalysis can detect injury along the entire nephron (from glomerulus to tubules); although scoring systems exist (box 2), none has been widely validated in any setting of AKI.
	Biochemical biomarkers of renal tubular injury	Urinary NGAL, urinary KIM-1, soluble FAS	These remain an area of intense AKI research but have yet to be widely validated in the setting of human AKI
AKI risk biomarkers	Biochemical biomarkers of AKI risk	TIMP2*IGFBP7, plasma NGAL	Increasingly available for clinical use, these markers quantify an individual patient's risk for impending AKI
	Biomarkers of AKI risk	Electronic alerts, electronic risk algorithms	Although not specific to SA-AKI, several alerts have shown their ability to predict the impending development of sepsis and AKI separately. Using these alerts in concert with biochemical biomarkers may help to enrich SA-AKI detection and risk stratification

CKD=chronic kidney disease; GFR=glomerular filtration rate; ICU=intensive care unit; IGF7=insulin like growth factor binding protein-7; KIM-1=kidney injury molecule-1; NGAL=neutrophil gelatinase associated lipocalin; SA-AKI=sepsis associated acute kidney injury; TIMP2=tissue inhibitor of metalloproteinase-2.

Cuadro 3. Biomarcadores usados para la detección de Injuria Renal Aguda.

Fuente: (Poston et al., 2019)



Cuadro 4. Monitorización con biomarcadores de las etapas de Injuria Renal Aguda.
Fuente: (Kellum et al., 2021)

2.2.3 FACTORES DE RIESGO

En un estudio de cohorte retrospectiva de miles de pacientes en China, se identificaron como factores de riesgo para IRA: género masculino OR de 1.13 (IC-95%, 1.08-1.19), hipertensión arterial OR de 1.20 (IC-95%, 1.14-1.26), cirrosis OR de 1.69 (IC-95%, 1.49-1.91), choque OR de 1.29 (IC-95%, 1.27-1.31), insuficiencia respiratoria OR de 1.93 (IC-95%, 1.84-2.03). (Wang et al., 2021)

En una revisión Poston y Koyner dividen a los factores de riesgo de acuerdo a su efecto sobre el desarrollo de S-AKI y muerte en S-AKI. Entre los elementos de riesgo para desarrollo figuran: edad ≥ 65 años OR 1.5, enfermedad renal crónica OR 2.9, diabetes mellitus OR 10.3, hipoalbuminemia OR 2.34, enfermedad hepática crónica OR 2.18, falla

cardíaca OR 2.18, fallo cardiovascular OR 1.84. Entre los factores asociados a mortalidad: edad ≥ 65 años OR 1.19, diabetes mellitus OR 1.2, hipoalbuminemia OR 2.47, fallo cardiovascular OR 1.8, ventilación mecánica OR 5.1, falla hepática aguda OR 1.90. (Poston et al., 2019)

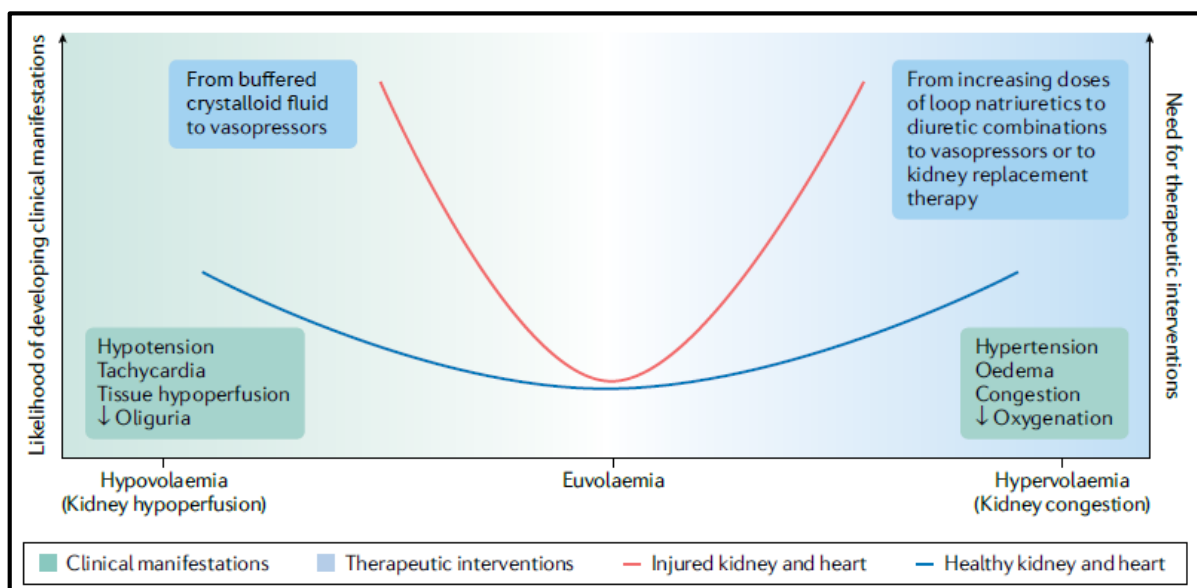
En un metaanálisis y revisión sistemática se estudiaron los datos de 47 estudios (retrospectivos, prospectivos, casos y controles), de 18 países con un total de 55911 pacientes sépticos. Entre las comorbilidades con asociación positiva se detectaron: hipertensión arterial OR de 1.43 (IC-95% 1.20-1.70), diabetes mellitus OR de 11.59 (IC-95%, 1.47-1.71), enfermedad renal crónica OR 3.49 (IC-95%, 2.36-5.15), enfermedad cardiovascular OR de 1.31 (IC-95%, 1.24-1.40) y falla hepática OR de 1.68 (IC-95%, 1.47-1.90). (Liu et al., 2020)

Otros datos del mismo metaanálisis sugieren que: en relación al sitio de infección la mayor asociación fue con la sepsis de origen abdominal OR de 1.44 (IC-95%, 1.32-1.58) y sepsis de foco desconocido OR de 2.01 (IC-95%, 1.35-2.98); la infección por gérmenes Gram negativos también es un elemento de riesgo OR de 2.19 (IC-95%, 1.52-3.15). (Liu et al., 2020)

Hacia el año 2013, Poukkanen y cols, evaluaron los datos obtenidos del estudio prospectivo FINNAKI con el propósito de aislar variables hemodinámicas que fueren factores de riesgo para IRA en sepsis, concluyeron que una TAM < 73 mmHg era un factor independiente de progresión. La norepinefrina durante las primeras 24 horas a dosis superiores a 0.19 mcg/kg/min tiene un OR de 6.40 (IC-95%, 3.45-11.89) para IRA, el riesgo persiste hacia el día 5 con dosis > 0.24 mcg/kg/min. El uso de dobutamina también mostró relación positiva OR 2.68 (IC-95%, 1.1-6.48); al igual que los niveles altos de lactato en las 24 horas iniciales un OR de 1.35 (IC-95%, 1.17-1.55). (Poukkanen et al., 2013)

Respecto a otras medidas de intervención: el uso de vasoactivos es referido como factor de riesgo OR de 3.15 (IC-95%, 2.0-4.96) y el empleo de IECAs OR de 1.61 (IC-95%, 1.10-2.36); ventilación mecánica OR de 1.64 (IC-95%, 1.24-2.16) (Liu et al., 2020). En el mismo estudio de Poukkanen y cols, la administración de corticoides ni de diuréticos mostraron ser elementos de riesgo para S-AKI. (Poukkanen et al., 2013)

La sobrecarga hídrica es un factor que impacta negativamente sobre la morbimortalidad, ésta ocasiona disfunción endotelial tanto por isquemia reperfusion como por la liberación de citocinas proinflamatorias, la fuga capilar conlleva a edema intersticial y pese a existir hipervolemia inicial, al poco tiempo reduce el volumen intravascular renal afectándose el flujo sanguíneo renal. Otros fenómenos que ocurren simultáneamente e inciden sobre la lesión renal son: la distensión auricular que estimula la liberación de péptido natriurético, el incremento de la presión intraabdominal por edema intestinal. (Patil et al., 2020)



Cuadro 5. Estado de volemia en Injuria Renal Aguda.

Fuente: (Kellum et al., 2021)

Determinar un número específico de balance hídrico relacionado con sepsis, aún es impreciso, resultados de varios estudios son imprecisos, hacia las primeras 24 horas la diferencia de algunos reportes fluctúa entre 100 y 300 mililitros, sí se conoce que su asociación de riesgo se mantiene conforma el balance positivo se sostiene en el tiempo. Vilaca y cols, en un estudio prospectivo demostraron que no existe asociación causal en IRA en las primeras 24 horas, pero sí demostraron que tras las 48h mantener un gasto urinario menor a 0.9L y un balance hídrico mayor a 3L sí se asocia a mortalidad en sepsis con AKI. (Vilaca et al., 2015)

En un trabajo de cohorte retrospectiva de Zhao y cols, se evaluaron datos de 14154 pacientes críticos con falla renal aguda, los datos correspondieron a la base MIMIC-III, mediante análisis de propensión mostraron que el empleo de furosemida es un factor protector para

mortalidad global hospitalaria y hacia los 90 días, con OR de 0.67 (IC-95%, 0.61-0.74) y OR de 0.69 (IC-95% 0.64-0.75), respectivamente y con significancia estadística, además de elevar la posibilidad de recuperar función renal basal 1.41 veces más. Este beneficio fue más evidente en los pacientes de fallo agudo estadio 2 y 3, así como en la falla crónica reagudizada, OR de 0.61 y 0.70. (Zhao et al., 2020)

Por otro lado, un metaanálisis de Krzych y Czempik en el que evaluaron información de 20 trabajos investigativos con un total de 2608 pacientes, el uso de furosemida no mostró impacto sobre la muerte a corto y mediano plazo OR 1.015 (IC-95%, 0.82-1.33) ni tampoco en la necesidad de terapia sustitutiva renal OR 0.94 (IC-95%, 0.52-.72), en el análisis por subgrupos y al estratificar su efecto dependiendo de la dosis y estableciendo un rango de Furosemida de 160 miligramos tampoco mostraron beneficio. (Krzych et al., 2019)

2.2.4 FISIOPATOLOGÍA

La injuria renal aguda asociada a sepsis (S-AKI) depende de varios mecanismos, el principal y más conocido es la hipotensión e isquemia renal, injuria celular tubular que generan inflamación y detonan fenómenos apoptóticos, que secuencialmente llevan a disfunción microvascular, disregulación inmunológica y autonómica multifocal renal. (Poston et al., 2019) (Honore et al., 2016)

En sepsis existe un estado cardíaco hiperdinámico con gasto cardíaco elevado y un flujo sanguíneo renal que puede estar conservado, no es suficiente para permitir una filtración efectiva por detrimento de la presión hidrostática capilar, reduce el feedback tubuloglomerular, estasis tubular, obstrucción y nefrosarca. A nivel celular tubular renal, los lipopolisacáridos lesionan las uniones celulares zona ocludens y claudinas, dañan la integridad de la barrera tubular, se reduce el volumen urinario, asciende la presión intrarrenal y se obstruyen los túbulos por detritus celulares. (Chancharoenthana et al., 2017)

En S-AKI también hay un estado de hipercoagulabilidad que ocasionan isquemia local e hipoxia por fenómenos de trombosis intravascular. Otro fenómeno es la depleción de óxido nítrico sintetasa endotelial e incremento de la forma inducible, esta última activa los leucocitos y genera disfunción del músculo liso vascular, la forma de eNOS que es protectora se genera más en corteza que en médula, de modo que, en sepsis, la isquemia es mayor en médula por shunt intrarrenal. (Chancharoenthana et al., 2017)

2.2.5 MANEJO

Ensayos pequeños han intentado demostrar la efectividad de la fosfatasa alcalina como medida para S-AKI, se cree que a través de la defosforilación de endotoxinas podría atenuar la cascada inflamatoria y atenuar las disfunciones orgánicas (Poston et al., 2019); En un ensayo clínico de pacientes con S-AKI, una dosis de 1.6 mg/kg de fosfatasa alcalina no se demostró disminuir los niveles de creatinina sérica hacia el séptimo día, sin embargo, hubo una disminución de mortalidad en el grupo intervención 17.4% vs 29.5% (Pickkers et al., 2018).

En un estudio de análisis secundario de un ensayo clínico, mostró que una dosis de Tiamina de 200 mg BID por 7 días reduce la posibilidad de desarrollar IRA severa y necesidad de hemodiálisis; efecto que podría atribuirse a que suplir la reserva de Tiamina podría mejorar la función de la mitocondria tan crucial en sepsis. Otros ensayos aún en fases clínicas iniciales intentan probar que inhibidores de interleucinas y de caspasas podrían usarse para tratar S-AKI. (Poston et al., 2019)

Otras medidas se han estudiado sin hallar beneficio en el abordaje de IRA en sepsis: el empleo de estatinas pese a sus propiedades antiinflamatorias no redujo la IRA en sepsis ni en neumonía; El control estricto de glucosa no reduce la lesión renal y se asocia con más efectos adversos; respecto a la N-acetilcisteína, un reciclador de las especies oxidativas y radicales libres, algunos estudios en animales mostraron su capacidad preventiva, con resultados fallidos en estudios en humanos; los corticoides pese a ser conocidos por su propiedad antiinflamatoria, en el ensayo APROCCHSS la hidrocortisona no redujo la necesidad de terapia de reemplazo renal, resultado similar al del ensayo ADRENAL 30.6% vs 32.7%. (Poston et al., 2019)

La IRA-sepsis requiere minimizar los factores nefrotóxicos que puedan conducir al progreso del fallo, pese a medidas empleadas, una parte de pacientes requerirá terapia de reemplazo renal, basada en criterios clínicos que evalúan: acidemia, diuresis, trastornos electrolíticos, balance hídrico y efectos sobre otros órganos, con propósito de modificar la depuración y/o ultrafiltración. Sin embargo, es un proceso invasivo que puede ocasionar inestabilidad hemodinámica, muchos optan por la terapia continua versus intermitente por su menor tasa de ultrafiltración y cambios osmóticos, no existe evidencia sobre reducción de mortalidad ni necesidad de TSR a largo plazo entre uno y otro grupo. (Jamme et al., 2021)

Otro punto controversial es el inicio temprano o tardío de TSR, dos ensayos el ELAIN y el IDEAL-ICU no mostraron resultados distintos en la necesidad de diálisis tras los 90 días, en el estudio ELAIN 13.4% para TSR temprana y 15.1% para TSR tardía; ELAIN mostró menor mortalidad (39.3% vs 54.7%) y mayor recuperación de funcionalidad renal antes del día 90 (53.6% vs 38.7%) en el grupo temprano, con un HR 0.66 (IC-95%, 0.45-0.97) y OR de 0.55 (IC-95%, 0.32-0.93), respectivamente (Zarbock et al., 2016).

Por su parte, el ensayo IDEAL-ICU, un estudio multicéntrico que incluyó pacientes sépticos con IRA severa y sepsis, no evidenció diferencias significativas en mortalidad entre el grupo temprano vs tardío 58% vs 54%, y fue interrumpido por futilidad basado en el segundo análisis de sus datos (Barbar et al., 2018). El ensayo STARRT-AKI también estudió la terapia acelerada (antes de las 12h) y estándar o retardada (luego de las 72h), incluyó 2927 pacientes, hacia los 90 días no hubo diferencia en la mortalidad 43.9% vs 43.7%, se presentaron más efectos adversos 23% vs 16.5%; y, entre los sobrevivientes tras el día 90, en el grupo intervención hubo más dependencia de TSR 10.4% vs 6.0% RR 1.74 (IC-95%, 1.24-2.43). (STARRT-AKI Investigators et al., 2020)

Gaudry y cols realizaron un metaanálisis de 9 ensayos clínicos que compararon la terapia sustitutiva renal temprana versus tardía que incluyeron 1724 pacientes, con un 68% de pacientes sépticos y un promedio de SOFA de 11 puntos. Hacia los 28 días no hubo cambio en la mortalidad TSR tardía vs temprana 44% vs 43% RR 1.01 (IC-95%, 0.91-1.13), tampoco el cambio fue evidente en los sépticos 43% vs 45% RR 0.96 (IC-95%, 0.85-1.09). Al realizar análisis de resultados secundarios, la mortalidad a los 90 días no fue diferente estadísticamente significativa 55% vs 56%, ni en la dependencia de TSR tras el alta 12% vs 9%; eventos adversos como: hiperkalemia, arritias y hemorragias no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. (Gaudry et al., 2020)

2.2.6 PREVENCIÓN

Buena parte de los pacientes sépticos ingresa a UCI con algún grado de IRA, impedir su desarrollo es una tarea compleja que requiere abordar, vigilar y monitorizar varias medidas integrales. Dentro de la resucitación por fluidos, los cristaloides isotónicos como Lactato Ringer o Plasma-Lyte se han relacionado con menor incidencia de IRA y mortalidad según los ensayos SMART y SALT-ED, a diferencia del estudio SPLIT que no muestra diferencia

en la tasa de IRA ni en la probabilidad de terapia sustitutiva renal. (Peerapornratana et al, 2019)

La administración de vasopresores es una de las estrategias angulares en el abordaje del choque séptico, tras décadas aún no existe evidencia clara sobre cuál es el mejor vasopresor, la mayoría de las guías clínicas consignan a la norepinefrina como el de primera elección. Fisiopatológicamente, este fármaco mejoraría la perfusión renal; sin embargo, datos histológicos sugieren que generan un shunt del flujo sanguíneo renal hacia la corteza y empeorando la hipoxia medular. (Poston et al., 2019)

Otros vasoactivos también fueron estudiados desde este punto de vista. En el ensayo VASST del 2008, al comparar la vasopresina con la norepinefrina, no mostró resultados estadísticamente significativos en mortalidad, ni tampoco en días libres de falla renal (18.5 vs 21.5 días) ni en el requerimiento de tratamiento de reemplazo renal (23 vs 25 días) entre pacientes con choque séptico (Russel et al., 2008). El ensayo VANISH en 2016 demostró que la vasopresina no reduce los días sin fallo renal, y una tendencia a menor necesidad de hemodiálisis 25.4% versus 35.3% sin tener significancia estadística. (Gordon et al., 2016)

Otro pilar del manejo integral en UCI es la ventilación mecánica. La ventilación con presión positiva a medida que emplea presiones más altas (PEEP, presión plateau) eleva la presión intratorácica y ello se traduce en menor retorno venoso, menor gasto cardíaco e hipoperfusión renal. Así también, durante la ventilación invasiva y más cuando deja de ser protectora desencadena señales inflamatorias y neurohumorales que incrementan el tono simpático y activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterando el flujo sanguíneo renal y generando el mismatch entre corteza y médula. (Poston et al., 2019)

En el año 2000 Brower y cols, no sólo demostraron que el SDRA un menor volumen tidal (6 ml/kg) reducía la mortalidad 31.0 vs 198%, en el análisis secundario observaron más días libres de fallo orgánico extrapulmonar 15 vs 12 días e, el grupo intervención (Brower et al., 2000).

En un metaanálisis con datos de 31 estudios, evaluaron el riesgo de la ventilación mecánica y algunos parámetros ventilatorios para desarrollo de injuria renal, en el análisis encontraron asociación positiva con un OR 3.16 (IC-95%, 2.32-4.28) de forma global en el paciente crítico, en el análisis por subgrupos en sepsis sostiene esta tendencia con OR 2.49 (IC-95%,

1.71-3.63). No obstante, al comparar elementos como volumen tidal bajo vs alto no hubo diferencias OR 0.88 (IC-95%, 0.40-1.96), así también al comparar PEEP alta vs PEEP baja OR 0.83 (IC-95%, 0.43-1.61) (Van den Akker et al., 2013). Con estos resultados, conviene mantener niveles protectivos, tanto de volumen como de presión con propósito de reducir efectos adversos.

2.2.7 PRONÓSTICO

La recuperación de la falla renal en IRA por sepsis depende de muchos factores como: duración de la injuria, severidad del fallo, reserva funcional basal el paciente. En incipiente control de éstos, puede perpetuar los procesos de: inflamación, mismatch vascular renal, fibrosis, hipoxia y estrés oxidativo; resulta importante, que los sobrevivientes sean vigilados por un nefrólogo al menos el primer año (Peerapornratana et al, 2019). Las guías KDIGO recomiendan el seguimiento estricto hacia los 3 meses, datos epidemiológicos muestran que menos del 30% de pacientes cumplen con esta medida. (Jamme et al., 2021)

La progresión a fibrosis a nivel celular depende de la proliferación de miofibroblastos, la interrupción en la fase mitótica G2 de división celular y, la activación y sobreexpresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estudios observacionales sugieren que el empleo de inhibidores del SRAA tras el alta de UCI se relacionan con menor mortalidad y mejores resultados funcionales incluso hasta los 2 años, principalmente en sobrevivientes de IRA KDIGO 3, OR 0.85 (IC-95% 0.81-0.89). (Jamme et al., 2021)

Hasta un 14% de los pacientes con S-AKI requirieron terapia sustitutiva renal a su alta hospitalaria, versus un 9% de pacientes con IRA por otras causas. La reversión del fallo es más usual en los pacientes KDIGO 1 en los primeros 7 días, la presencia de diabetes mellitus complica la recuperación de la funcionalidad del riñón (Poston et al., 2019). Arshad y cols, analizaron los registros médicos de una cohorte retrospectiva de 1636 pacientes en UCIs pakistaníes, entre los sobrevivientes hacia el primer año, 19% desarrollaron fallo crónico y 81% recuperaron funcionalidad, los factores asociados con progresión fueron: edad ≥ 60 años, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. (Arshad et al., 2020)

Sharma y cols, ejecutaron un estudio prospectivo observacional en UCI de India, reclutando 850 pacientes en los que la mortalidad por injuria renal aguda asociada a sepsis alcanzó el 58%, datos similares a otros estudios observacionales, la severidad del fallo cardiovascular

incrementa la probabilidad de morir en 2.74 veces más en sepsis y 6.7 veces más en choque séptico, con resultados estadísticamente significativos. (Sharma et al., 2018)

2.3 EL VALOR DE LA PREDICCIÓN

La presencia de diversos consensos definiendo el Fallo Renal Agudo (FRA) ha permitido el establecimiento y descripción epidemiológica en el paciente críticamente enfermo con cifras de prevalencia que superan el 50% de los casos y más aún en pacientes con patología séptica.(Hoste et al., 2018)

Uno de los mayores retos es la profilaxis del desarrollo y progresión de la falla renal aguda que principalmente se ha visto complicado por el estado hemodinámico muy volátil del paciente crítico del que no se ha podido a la actualidad vislumbrar, un tratamiento farmacológico preventivo debido su alta variabilidad causal y a su diagnóstico tardío.

Múltiples han sido las estrategias diagnósticas desarrolladas a lo largo de la historia médica, actualmente, son bien vistos los biomarcadores; no obstante, su alto costo y disponibilidad representan una barrera principal dentro del abordaje diagnóstico del paciente críticamente enfermo.

En lugares de primer mundo donde existe disponibilidad de biomarcadores; las mejores asociaciones con el manejo clínico y resultados óptimos son: la Lipocalina asociada la gelatinasa del neutrófilo (NGAL) y el Inhibidor de la Metaloproteinasa 2 con la Proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina 7 (TIMP-2*IGFBP7 [Nephro-Check]); el primero determinado a nivel sérico y el último a nivel urinario. (Pickkers et al., 2021)

Es importante señalar que la disponibilidad de biomarcadores no asegura el diagnóstico efectivo en su totalidad; existen datos de alta variabilidad estadística casuística, de modo que ambos biomarcadores poseen un área bajo la curva que fluctúa entre 0,74 – 0,83.(Kashani et al., 2013)(Hoste et al., 2014)(Su et al., 2018)(Zhang et al., 2019)(Albert et al., 2020)

A la actualidad; son prometedores los métodos de predicción basados en regresión logística, muchos de ellos se han desarrollado de forma retrospectiva con datos clínicos y bajo criterios de creatinina con una buena precisión (AUROC 0,75– 0,90); y con una ventana de predicción más corta. (Flechet et al., 2017) (Koyner et al., 2018)(Chiofolo et al., 2019)

Con objeto de predecir S-AKI, se han realizado varios modelos predictores en el contexto del cuidado crítico. Deng y cols, emplearon los datos del MIMIC-III y basados en criterios de Sepsis-3 y KDIGO reclutaron datos de 2917 pacientes y mediante regresión logística identificaron una escala denominada normograma S-AKI con una AUROC 0.79 (IC-95%, 0.76-0.82), que emplearon elementos clínicos y paraclínicos: volumen fluidos, BUN, lactato sérico, peso, temperatura, Cloro sérico, edad, en las primeras 24 horas. (Deng et al., 2019)

Malhotra y cols, elaboraron otro score para predecir IRA en UCI, a partir de un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de 573 pacientes en la cohorte de desarrollo y 1300 pacientes en la validación. Determinaron que el 37.2% de los pacientes críticos desarrolla IRA, y concluyeron con un modelo que incluye en sus variables: disfunción renal crónica, falla hepática crónica, falla cardíaca congestiva, hipertensión, enfermedad aterosclerótica coronaria, pH ≤ 7.30 , nefrotoxinas, ventilación mecánica, anemia y sepsis, arrojando AUROC 0.81 (IC-95%, 0.78-0.83), estableciendo un punto de corte ≥ 5 puntos. (Malhotra et al., 2017)

	Risk factor	Points
Chronic	Chronic kidney disease	2
	Chronic liver disease	2
	Congestive heart failure	2
	Hypertension	2
	Atherosclerotic coronary vascular disease	2
Acute	pH ≤ 7.30	3
	Nephrotoxin exposure	3
	Severe infection/sepsis	2
	Mechanical ventilation	2
	Anemia	1

Minimum total score, 0; maximum total score, 21.

Cuadro 6. Score de predicción de riesgo de Falla Renal Aguda en UCI.
Fuente: (Malhotra et al., 2017)

Una escala bastante práctica para predecir IRA en los primeros 7 días tras el ingreso en el enfermo crítico fue desarrollada y validada por Ferrari y cols, quienes en UCIs de Italia realizaron un estudio retrospectivo de 692 pacientes, esta escala denominada q-AKI score determina como sus elementos: TFG < 90 ml/min/1.73m², SOFA cardiovascular ≥ 2 puntos, Lactato ≥ 2 mmol/L y TIMP*IGFBP7 ≥ 0.3 , con un AUROC 0.76, sensibilidad del 48.8% y especificidad 88.7%. (Ferrari et al., 2019)

Table 4. AKI risk score of the final model.

Risk factors	Points
Obese vs non-obese	1
eGFR < 90 (ml/min/1.73 mq)	3
SOFA cv ≥ 2	2
Lactate ≥ 2 (mmol/L)	2
(TIMP-2)•(IGFBP7) ≥ 0.3 ((ng/ml) ² /1000)	2

eGFR = estimated glomerular filtration rate SOFAcv = cardiovascular sequential organ failure assessment; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinases 2.; IGFBP7, insulin-like growth factor-binding protein 7

Cuadro 7. Score rápido de Injuria Renal Aguda (q-AKI score).

Fuente: (Ferrari et al., 2019)

CAPÍTULO III

3. MÉTODOS

3.1 JUSTIFICACIÓN

La injuria renal aguda es una entidad con altos índices de mortalidad y morbilidad cuyas tasas alcanzan el 23.9% entre los pacientes adultos de forma global (Hoste, 2015). En las últimas décadas, ha experimentado un ascenso en su incidencia entre las Unidades Críticas, con ocurrencia de hasta el 40%, así como los efectos adversos en relación a su estancia en UCI y hospitalaria (Joannidis, 2010).

Se han analizado más de 300 biomarcadores en ensayos observacionales que incluyen más de 1200 pacientes, con propósito de detectar la injuria renal aguda de forma temprana, pues desde hace mucho tiempo conocemos que tanto urea como creatinina son marcadores tardíos de fallo renal, y son útiles en la estadificación del proceso y las pautas de manejo de acuerdo al grado de severidad. En el año 2013 se demuestra la posibilidad de predecir fallo renal agudo con 12 horas de antelación (Kashani, 2013).

Realizar la medición de estos marcadores en las unidades de cuidados críticos alrededor del mundo, resulta costoso, en nuestro país ninguna institución sanitaria está en capacidad aún de medir estos biomarcadores, por lo que resulta imperativo hallar los mecanismos mediante la valoración integral clínica del paciente e identificar factores que de forma conjunta nos permitan reconocer individuos con riesgo elevado de desarrollo de injuria renal moderada a severa.

En función de ello, se desarrolló y validó una escala para identificar el riesgo de fallo renal en pacientes admitidos en UCIs de Italia, cuya relevancia estadística y clínica resulta bastante útil y buena (Ferrari et al., 2019). El escenario de nuestra Terapia Intensiva engloba unidades clínico y quirúrgicas con las restricciones materiales y operacionales de los países en vías de desarrollo, por tanto, crear una escala adaptada a esta realidad y que permita anticiparse a la detección de fallo renal agudo resulta un reto importante.

Éste es un estudio prospectivo viable por la accesibilidad a los datos a analizar, contenidos en los registros de historias clínicas y bitácoras de monitorización clínica diaria, con objeto de proyectar un análisis multivariado que detecte factores estadísticamente relevantes para

agruparlos en una escala de medición e inferir la probabilidad de desarrollar Falla Renal Aguda en el crítico séptico, variables que en ensayos se relacionaron con mortalidad: vasopresores, balance hídrico, ventilación mecánica, foco infeccioso, y otros. Esta herramienta permitiría tomar las medidas apropiadas ante una disfunción inminente (Rocco, 2013).

La importancia del estudio radica en la capacidad predictiva de una escala que incluya pacientes críticamente enfermos y que emplea datos obtenidos de forma rutinaria de estos pacientes a su ingreso a la unidad, permitiendo un diagnóstico temprano, y no basado en el rastreo de azoados y diuresis, como se plantea en la mayoría de protocolos, bajo la consideración que añadir esta comorbilidad a las existentes en la población del paciente crítico, empeora su pronóstico vital y se enlaza a una serie de complicaciones propias de la estancia en UCI.

3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

A lo largo del tiempo la concepción de sepsis ha modificado sustancialmente, muy relacionada inicialmente al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hasta nuestros días en que la definimos como una condición que afecta a la vida por una respuesta desproporcionada del hospedero a un proceso infeccioso, a partir de la que se generan fallos orgánicos, uno de ellos, la injuria renal aguda, esta dualidad conforma un síndrome complejo, común en la población de los individuos críticamente enfermos y que les confiere tasas altas de morbilidad (Peerapornratana, 2019).

La sepsis e injuria renal aguda (SA-AKI), coexisten de forma que la sepsis se asocia con el 50% de injuria renal en pacientes críticos, y cerca del 60% de los pacientes sépticos padecen falla renal aguda (Poston, 2019). Los mecanismos involucrados son varios van desde un estado proinflamatorio exagerado con cascada de citocinas y activación celular hasta alteraciones microcirculatorias que causan hipoperfusión renal (Doi, 2016).

Por este motivo, estimar con exactitud la incidencia de injuria renal aguda por sepsis resulta un reto, basado en la interrelación de todos sus componentes, al parecer es una entidad ascendente que afecta universalmente a cerca de 6 millones de personas, y existen varios estudios observacionales al respecto, unos indican que el 50.4% de los pacientes sépticos tienen fallo renal a su llegada a Emergencias y un 18.7% lo desarrolla en la primera semana, dos tercios de estos pacientes cursan los estadios 2 y 3 (Peerapornratana, 2019), acorde a la clasificación KDIGO ambos estadios se relacionan con mayor mortalidad OR 2.95 y 6.88, respectivamente (Poston, 2019).

Al tratarse de una entidad multifactorial y con severo impacto vital, los intentos por anticipar su aparición han sido múltiples, se han realizado modelos predictivos basados en constantes clínicas, uno de ellos determinó que: el uso de vasopresores, cirrosis hepática, taquicardia, temperatura baja, prolongación del llenado capilar, tenían significancia estadística (Wiersema, 2019). Otros, han planteado escalas predictivas que emplean biomarcadores de fase temprana (IGFBP7, KIM-1, TIMP-2, NGAL, y otros), como los de: Kashani, Malhotra y Flechet, superiores al empleo de creatinina sérica, contrario a ello, están sus elevados costos económicos. (Neyra, 2018)

El diagnóstico de esta patología no es difícil, lo complejo es su prevención, principalmente en los pacientes críticos, por su condición requieren: abordajes, intervenciones terapéuticas y herramientas diagnósticas de naturaleza reno lesiva. La incertidumbre de muchos radica

en determinar la herramienta que permita identificar al paciente con riesgo a desarrollar falla renal aguda con la mayor exactitud posible y de forma temprana. Uno de los modelos predictores es el q-AKI score, combinación de herramientas clínicas y biomarcadores con un AUROC de 0.76, haciendo de ella una escala útil y llamativa, sin embargo, fue desarrollada y validada en una población heterogénea (Ferrari, 2019).

Ante lo expuesto, y adaptando los contenidos descubiertos y desarrollados, conviene a la comunidad de Cuidados Intensivos del país desarrollar una escala propia que emplee los recursos disponibles y que aborde específicamente un grupo circunscrito de pacientes, como los sépticos, que conforman una parte considerable del conglomerado de pacientes críticamente enfermos.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 Objetivo general

Definir la utilidad predictiva para el desarrollo de falla renal de la escala adaptada de Injuria Renal Aguda en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.

3.3.2 Objetivos específicos

- Definir las características clínico demográficas de los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.
- Relacionar el uso de vasopresores con el desarrollo de enfermedad renal aguda en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.
- Relacionar los parámetros de ventilación mecánica con el desarrollo de falla renal aguda en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.
- Relacionar el balance hídrico con el desarrollo de injuria renal aguda en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.
- Determinar la probabilidad de mortalidad en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.
- Estimar la necesidad de terapia sustitutiva renal en los pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.

3.4 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo: observacional, descriptivo, ambispectivo, multicéntrico, de pacientes sépticos en las Unidades de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Quito, con el diagnóstico de sepsis, bajo el consentimiento y aprobación de los Comités de Bioética de cada una de las unidades de salud consideradas para el estudio, durante el período 2020 y 2021.

3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

Para el sistema de selección de la muestra se tomaron en cuenta todos los pacientes ingresados a las Unidades de Terapia Intensiva de los Hospitales: General Docente de Calderón y Pablo Arturo Suárez, con el diagnóstico de SEPSIS, que cumplieron con los criterios de inclusión, y cuyo ingreso se realizó durante el periodo del primero de enero del 2020 a septiembre del 2021.

La Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Docente de Calderón cuenta con 12 camas habilitadas, y mensualmente atiende en promedio de 40 - 50 pacientes, lo cual da anualmente un total de 600 pacientes, con una mortalidad estimada global del 25%. De estos ingresos el paciente con datos de sepsis representa 250 pacientes con una mortalidad anual estimada del 35%.

La Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pablo Arturo Suárez cuenta con 7 camas habilitadas, y mensualmente atiende en promedio de 25 - 30 pacientes, lo cual da anualmente un total de 360 pacientes, con una mortalidad estimada global del 15%. De estos ingresos el paciente con datos de sepsis representa 150 pacientes con una mortalidad anual estimada del 20%.

De acuerdo a la revisión de bibliografía internacional (SEPSIS 3) se considera que el desarrollo de sepsis puede ser hasta 30% con una mortalidad del 42.3%. Para el cálculo del tamaño muestral se consideró estimar una incidencia del 30% con una precisión +/- 5%, con una seguridad del 95%. Esto da como resultado un total de 179 pacientes, considerando una pérdida del 10% de pacientes durante el seguimiento se corrige un tamaño muestral a 197 pacientes.

N: Total de la Población 400.

K: 1.96 nivel de confianza es el 95%.

p: proporción esperada en este caso es del 30%.

q: 1-p (en este caso 1 - 0.30: 0.70).

e: error del 5%.

$n = ((400) \times (1.96)^2 \times (0.30) \times (0.70)) /$

$$((0.05)^2 \times (400 - 1)) + ((1.96)^2 \times (0.30) \times (0.70))$$

$$n = 178.85$$

$$n = 179$$

Cálculo del tamaño muestral sobre la base del porcentaje de pérdidas en un 10%.

$$n = 179 \times 0.10 = 17.9 = 18$$

$$n = 179 + 18 = 197$$

Proporción:

Hospital General Docente Calderón: 60% 118 pacientes

Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez: 40% 79 pacientes

Para la fase retrospectiva del estudio se empleó el método de muestreo probabilístico aleatorio simple durante el período enero a diciembre de 2020.

Para la fase prospectiva del estudio se aplicó el método de muestreo no probabilístico por conveniencia durante el período mayo a octubre de 2021.

3.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo a la definición del SEPSIS 3.
- Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el período 2020 y 2021.

Criterios de exclusión:

- Hombres y mujeres menores de 18 años de edad.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con enfermedad renal crónica o crónica reagudizada.
- Pacientes en terapia de sustitución renal.
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con falla cardíaca NYHA III y IV.
- Pacientes en limitación del esfuerzo terapéutico.
- Pacientes con VIH/SIDA.
- Pacientes que no hayan requerido ventilación mecánica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes transferidos a otras casas de salud.

3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El estudio se realizó en dos Unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad de Quito: Hospital General Docente de Calderón, Hospital Pablo Arturo Suárez, donde se recogieron los datos de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvieron datos de historias clínicas físicas y digitales propias de la institución.

La recolección de información fue realizada en base a historiales clínicos con un formulario de recolección de datos, que contiene datos parametrizados de las variables detalladas en la operacionalización (Anexo 1), consta de varias secciones para organización de la información: Bloque “A” datos demográficos, clínicos y valorativos; Bloque “B” datos analíticos hemodinámicos, renales, ventilatorios, laboratorio; Bloque “C” con datos pronósticos, de tratamiento y desenlace.

Una vez obtenidos los datos a través de dicho formulario, éstos fueron ingresados a la base de datos de Excel, donde fueron homogeneizados y codificados con la finalidad de exportarlos al software estadístico SPSS Statistics 25.0 para el análisis final.

La información recolectada corresponde a las primeras 72 horas de ingreso del paciente a la Unidad de Terapia Intensiva, y el seguimiento de las variables de: pronóstico, tratamiento y desenlace se realizó hasta los 28 días de estancia, alta hospitalaria, fallecimiento, o el primero que haya ocurrido. Se incluyeron variables demográficas y clínicas: edad, sexo, comorbilidades como: diabetes e hipertensión arterial, presencia o no de obesidad, sitio de infección, tasa de filtrado glomerular, uso y dosis de vasoactivos, parámetros de ventilación mecánica, balance hídrico, escala de SOFA, lactato sérico, escala de Charlson.

3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables				
Variable	Definición conceptual	Indicador operacional	Naturaleza de la variable	Escala de medidas
Edad	Es el tiempo de vida de un individuo u otro ser viviente considerado desde el nacimiento.	Edad en años. Adulo joven: 18 a 39 años. Adulto mediano: 40 a 65 años. Adulto mayor: más de 66 años.	Cualitativa categórica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Sexo	Serie de características de individuos de una especie y que los distingue y divide en masculinos y femeninos.	1. Masculino. 2. Femenino.	Cualitativa nominal dicotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Comorbilidad: Diabetes Mellitus.	Es la particular existencia de una comorbilidad, enfermedad crónica o trastorno primario de glucosa.	1. Sí. 2. No.	Cualitativa nominal dicotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Comorbilidad: Hipertensión arterial.	Es la particular existencia de una comorbilidad, enfermedad crónica o trastorno primario de nivel de tensión arterial.	1. Sí. 2. No.	Cualitativa nominal dicotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).

Tasa de filtrado glomerular. (Anexo 2)	Se refiere al volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Tasa de filtrado glomerular obtenida mediante fórmula CKD-EPI ml/min/1.73 m ² .	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Índice de masa corporal (IMC).	Método numérico que relaciona peso y talla para determinar estado nutricional	Kg/m ² ≤ 18 bajo peso > 18.1 a 24.9 normal ≥ 25 a 29.9 sobrepeso ≥ 30 obesidad	Cualitativa ordinal.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Sitio de infección.	Sitio anatómico y funcional invadido por un microorganismo en el que prolifera y genera una respuesta inflamatoria en el huésped.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmonar. 2. Génito-urinario. 3. Abdominal. 4. Hematológico. 5. Partes blandas. 6. Osteoarticular. 7. Sistema nervioso central. 	Cualitativa nominal policotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Vasoactivo / inotrópico.	Fármacos vasoconstrictores / cronotrópicos infundidos que aumentan el tono vascular o mejoran la contractilidad cardíaca.	Microgramos/Kg/minuto.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.

Volumen corriente (VC).	Volumen corriente administrado por ventilación mecánica	ml/Kg.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Presión positiva al final de la espiración (PEEP).	Valor numérico de presión comprimida al término del ciclo ventilatorio.	mmHg.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Índice de Kirby (PaO₂/FiO₂)	Relación de oxigenación entre presión sanguínea de Oxígeno y Concentración de Oxígeno inspirado.	mmHg.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Balance hídrico.	Referido a la diferencia entre la ingesta y la excreta en 24 horas.	Mililitros en 24 horas.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Lactato.	Producto metabólico obtenido al final de los ciclos aerobio y anaerobio del metabolismo de la glucosa.	mmol/L.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Disfunción multiorgánica a SOFA (Anexo 3)	Escala que permite valorar la funcionalidad de varios órganos a través de parámetros determinados y a los que se les	Interpretación mortalidad: 0 a 1= 0.0%. 2 a 3= 6.4%. 4 a 5= 20.2%. 6 a 7= 21.5%. 8 a 9= 33.3%. 10 a 11= 50.0%. 12 a 14= 95.2%.	Cuantitativa discreta.	Media, mediana, moda, desviación estándar.

	asigna un valor numérico.	>14= 95.2%.		
Índice de Charlson. (Anexo 4)	Escala de evaluación de la expectativa vital hacia los diez años relación a la edad y comorbilidades del individuo.	0 a 1= ausencia, 2= comorbilidad baja; ≥ 3 = alta comorbilidad.	Cuantitativa discreta.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Diurético.	Fármacos que favorecen la diuresis, cuantificar dosis.	Mg/Kg en 24 horas.	Cuantitativa continua.	Media, mediana, moda, desviación estándar.
Injuria renal aguda KDIGO. (Anexo 5)	Deterioro de la funcionalidad renal medida a través de creatinina sérica (mg/dl) y gasto urinario (ml/kg/h) durante los primeros 7 días, valorado mediante la clasificación KDIGO.	Estadio 1: Incremento de sCr 1.5 a 1.9 veces del valor basal o, incremento de Scr >0.3 mg/dl o, gasto urinario <0.5 ml/kg/h por 6 a 12h. Estadio 2: Aumento de sCr 2 a 2.9 veces del valor basal o, gasto urinario <0.5 ml/kg/h por >12h. Estadio 3: aumento de sCr >3 veces del basal o, sCr >4 mg/dl o, inicio de RRT o, gasto urinario <0.3 ml/kg/h por >24h o, anuria por >12h.	Cualitativa categórica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).
Terapia sustitutiva renal.	Tratamiento de soporte parcial y completo de la capacidad depurativa y de	1. Sí. 2. No.	Cualitativa nominal dicotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).

	ultrafiltración renal.			
Desenlace en UCI	Estado al egreso de la unidad: vivo o muerto.	1. Vivo. 2. Muerto.	Cualitativa nominal dicotómica.	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje).

Elaborado por: Armendáriz A., y Mora C. (2020)

3.9 ANÁLISIS DE DATOS

3.9.1 Estadística descriptiva.

Las variables cualitativas tanto nominales como ordinales fueron analizadas mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas, expresadas en tablas de contingencia para la descripción muestral y características clínicas de los pacientes incluidos.

Las variables cuantitativas sean discretas o continuas fueron analizadas a través de medidas de tendencia central (mediana, media) y medidas de dispersión (desviación estándar). Los resultados serán expresados en tablas de contingencia y/o en forma de gráfico.

3.9.2 Análisis de la capacidad predictiva de los componentes del score Q-AKI modificado.

Con la finalidad de establecer la capacidad predictiva, se ejecutó un análisis con curva ROC en función de los componentes del score q-AKI (sin biomarcadores) y los parámetros propuestos para reemplazar a los biomarcadores especificados en el q-AKI de Ferrari y colaboradores, 2019.

Para el diseño de la curva ROC, se tomaron como variable de evento a la presencia o ausencia de injuria renal en los pacientes considerados en el estudio, y se probaron cada uno de los parámetros contemplados para la sustitución de los biomarcadores contemplados en el score original. En este caso, se obtuvieron los valores de área bajo la curva de los siguientes parámetros: presencia de obesidad, presencia de hipertensión arterial, presencia de diabetes mellitus, tasa filtrado glomerular, score SOFA, lactato sérico, índice PaO₂/FiO₂, sitio de

infección, uso de vasoactivos, uso de diuréticos, parámetros ventilatorios (volumen corriente, PEEP), balance hídrico, índice de Charlson.

Una vez realizado este análisis, se calcularon los valores de corte de los siguientes parámetros: índice PaO₂/FiO₂, dosis de vasoactivos, dosis de diuréticos, volumen corriente, PEEP, balance hídrico, lactato sérico, score de SOFA, tasa de filtrado glomerular, para lo cual se tomaron las coordenadas obtenidas en las curvas ROC para el cálculo del Índice de Youden cuyo valor extremo superior constituyó el punto de corte para cada parámetro.

Considerando aquellos componentes cuya área bajo la curva sea mayor o igual a 0.6, se consideraron para la asignación de puntaje en este nuevo score y probarlos, previa ejecución de modelo de regresión logística. Con ello se determinaron nuevos componentes dentro de esta escala predictiva y se calculó el área bajo la curva del global, interpretado mediante el método Swets.

3.9.3 Establecimiento de puntajes e intervalos del score q-AKI modificado.

Tras obtener los puntos de corte de los parámetros considerados a reemplazar a los biomarcadores en el q-AKI score original, se diseñó un modelo de regresión logística binario para establecer la fuerza de asociación con el desarrollo de injuria renal aguda en los pacientes con sepsis y choque séptico.

La variable dependiente del modelo de regresión logística fue la presencia o ausencia de injuria renal, en tanto que, las covariables del modelo la constituyeron los puntos de corte de las siguientes variables: índice PaO₂/FiO₂, dosis de vasoactivos, dosis de diuréticos, volumen corriente, PEEP, balance hídrico, lactato sérico, score de SOFA, tasa de filtrado glomerular; con sus respectivos puntos de corte.

Se ejecutó el modelo con método Hacia Adelante (Forward), y se calcularon los test estadísticos de Hosmer Lemershow y Wald para ajuste de confusores y contraste de hipótesis respectivamente.

Los resultados obtenidos se expresaron en Odds ratio y con un intervalo de confianza del 95%. En todos los casos se estableció un valor de p inferior a 0.05 como nivel de significancia estadística. El valor redondeado en el Odds ratio fue empleado para la asignación del puntaje en el score final de la escala propuesta.

3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS

Con este estudio se buscó identificar factores de riesgos asociados al desarrollo de fallo renal agudo en pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis y choque séptico en las Unidades de Terapia Intensiva de dos Hospitales de la ciudad de Quito: Hospital General Docente de Calderón – Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, para finalmente crear una escala predictiva de desarrollo de esta patología.

Este trabajo de investigación no abarca ningún tipo de experimentación, al tratarse de un estudio descriptivo, de modo que no existe peligro para los participantes ni investigadores. Los resultados obtenidos tienen como fin contribuir con un conocimiento científico válido dentro de la Medicina Crítica en el país y mejorar los estándares de calidad de vida y abordaje terapéutico en el grupo de pacientes mencionados.

Se obtuvieron autorizaciones de los departamentos de docencia e investigación de los hospitales: Hospital General Docente de Calderón – Hospital Pablo Arturo Suárez, así como del Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Este estudio considera a la Declaración de Helsinki del año 2008, que contempla la protección de la confidencialidad de la información obtenida de historias clínicas de cada individuo, se omitieron datos personales de identificación ciudadana.

Por las cualidades expuestas, este trabajo no requirió de consentimiento informado.

Los resultados de este trabajo de investigación y titulación son de propiedad de los autores, de los hospitales involucrados y de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

3.11 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

La muestra fue recolectada por los investigadores en las Unidades de Terapia Intensiva de los hospitales: Hospital General Docente de Calderón y Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez en el período 2020 a 2021, bajo asesoría de: director de tesis y director metodológico. El presupuesto total de la investigación fue asumido por los investigadores.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPTIVOS

Para definir la utilidad predictiva de falla renal de la escala modificada de Injurias Renales Agudas (q-AKI score) en los pacientes sépticos, la muestra quedó conformada por 200 pacientes atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva de dos hospitales de Quito durante el período 2020 a 2021.

De los 200 pacientes analizados 41% (82) presentaron falla renal; la mediana de edad fue de 57 años, observándose diferencias significativas en la edad por presencia o ausencia de falla renal con p-valor 0,016, siendo las medianas de edad 55 años para ausencia vs 64 años para presencia de injuria renal. La distribución por sexo de los pacientes fue 53,5% femenino y 46,5% masculino.

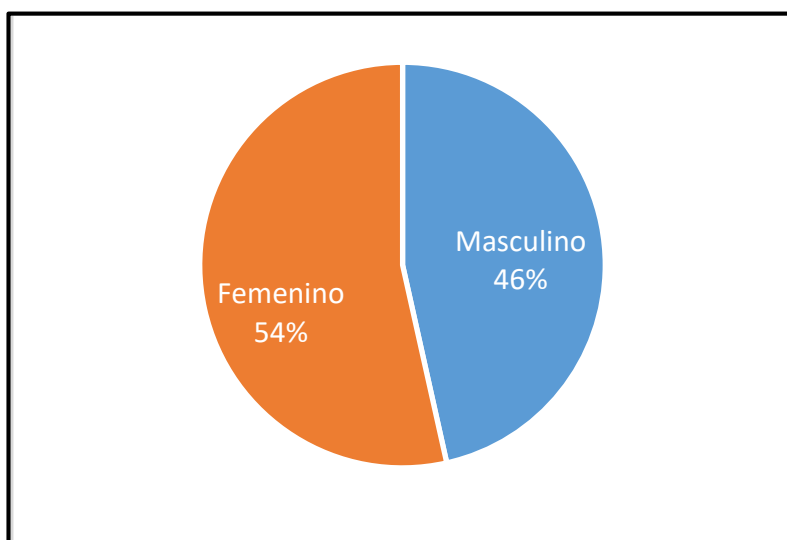


Gráfico 1. Distribución de los pacientes según sexo.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Las comorbilidades más identificables fueron: hipertensión arterial 25% y diabetes mellitus 23%; la mediana del índice de Charlson fue de 2 puntos, observándose diferencias en este índice al comparar con la presencia o ausencia de falla renal con p-valor 0.018, siendo las medianas del índice de Charlson de 1 punto para ausencia vs 2 puntos para presencia de injuria renal.



Gráfico 2. Distribución de los pacientes según comorbilidades.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Respecto al sitio de infección, la infección más recurrente fue la pulmonar en el 46,5%, seguidas de: abdominal 33%, urinario 16%, sistema nervioso central 2,5% y partes blandas 2%.

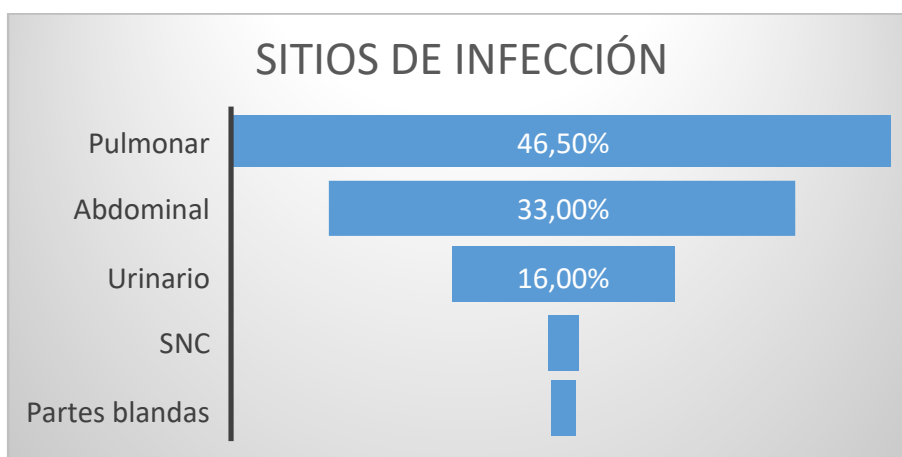


Gráfico 3. Distribución de los pacientes según sitio de infección.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

De los 82 pacientes que evolucionaron a falla renal aguda (41%), se observó que de acuerdo a la clasificación KDIGO se dividieron en estadios: 32,53% para KDIGO 1, 26,51% KDIGO 2 y 40,96% KDIGO 3. El 11,50% de los pacientes requirió terapia sustitutiva renal, al comparar por presencia o ausencia de falla renal con p-valor <0,001, la proporción de terapia sustitutiva renal fue de 0% para ausencia vs 28,05% para la presencia de falla renal.

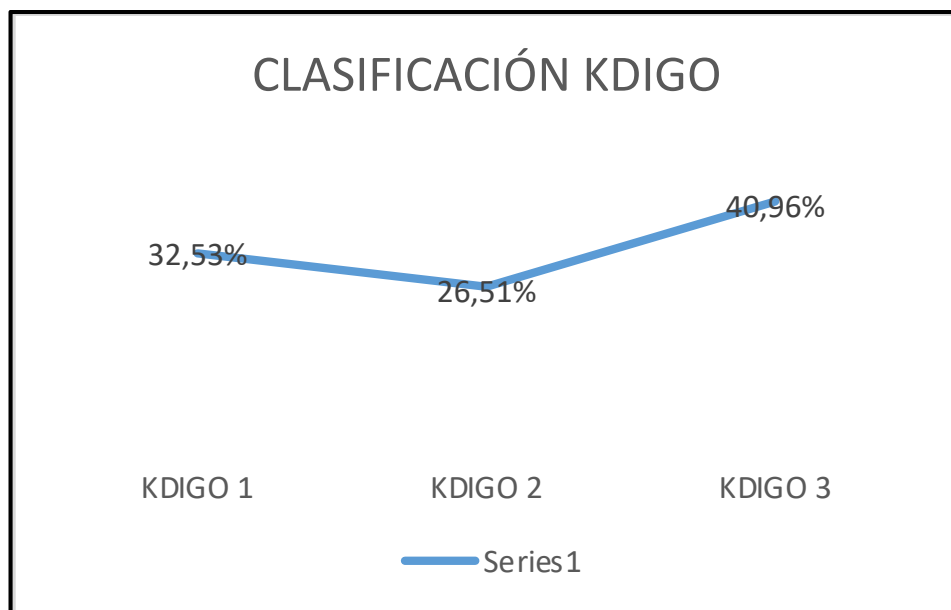


Gráfico 4. Distribución de los pacientes con injuria renal aguda según la escala KDIGO.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

La estancia hospitalaria fue de seis días; la mortalidad fue del 20%, esta última mostró diferencias significativas por presencia o ausencia de falla renal con p-valor 0,006, siendo la mortalidad de 13,56% para los pacientes sépticos sin falla renal vs 29,27% para los pacientes sépticos con falla renal, con una diferencia porcentual de 15.71%.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con sepsis por ausencia o presencia de falla renal.

Características clínicas	Total	Falla renal		p-valor
		Ausente	Presente	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	57 (45-70)	55 (43-68,5)	64 (49-73)	0,016*
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Masculino	93 (46,5)	56 (47,46)	37 (45,12)	0,745
Femenino	107 (53,5)	62 (52,54)	45 (54,88)	
HTA (n (%)) ^{2/}	50 (25)	21 (17,8)	29 (35,37)	0,005*
DM (n (%)) ^{2/}	46 (23)	25 (21,2)	21 (25,6)	0,465
Charlson (mediana (IQR)) ^{1/}	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	0,018*
Sitio de infección (n (%)) ^{2/}				
Pulmonar	93 (46,5)	57 (48,3)	36 (43,9)	0,722
Abdominal	66 (33)	36 (30,5)	30 (36,6)	
Urinario	32 (16)	20 (16,9)	12 (14,6)	
SNC	5 (2,5)	2 (1,7)	3 (3,7)	
Partes blandas	4 (2)	3 (2,5)	1 (1,2)	
Clasificación KDIGO (n (%))				
KDIGO 1	27 (32,53)		27 (32,53)	
KDIGO 2	22 (26,51)		22 (26,51)	
KDIGO 3	34 (40,96)		34 (40,96)	
Terapia sustitutiva renal (n (%))	23 (11,50)	0 (0,00)	23 (28,05)	<0,001*
Estancia hospitalaria (mediana (IQR)) ^{1/}	6 (4-11)	6 (4-11)	6 (4-9,25)	0,610
Mortalidad (n (%)) ^{2/}	40 (20,00)	16 (13,56)	24 (29,27)	0,006*
Nota: IQR= Rango Intercuartílico; * diferencias significativas; 1/prueba Mann Whitney; 2/ prueba Chi-cuadrado				
Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia				
Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)				

4.2 ANÁLISIS BIVARIADO

Al comparar los parámetros propuestos en la escala modificada de Injuria Renal Aguda en relación a ausencia y presencia de falla renal se observó lo siguiente:

Las variables: índice de masa corporal (IMC), presión positiva al final de la espiración (PEEP), PaO₂/FiO₂ (índice de Kirby) y volumen tidal (VT) no presentaron diferencias significativas.

El balance hídrico presentó diferencias significativas con p-valor <0,001, cuyas medianas fueron: -101 mililitros para ausencia vs 497 mililitros para presencia de falla renal aguda.

Así también, el gasto urinario mostró diferencias significativas con un p-valor <0,001, cuyas medianas fueron: 1 mililitro/kilogramo/hora para ausencia vs 0,6 mililitros/kilogramo/hora para presencia de falla renal.

La tasa de filtrado glomerular calculada mediante la fórmula CKD-EPI (TFG) exhibió diferencias significativas con p-valor<0,001, con medianas de: 94 mililitros/minuto/1,73m² para ausencia vs 67 mililitros/minuto/1,73m² para presencia de falla renal.

El lactato presentó diferencias con p-valor <0,001, siendo las medianas de 2 mmol/l para ausencia vs 3 mmol/l para presencia de falla renal.

El score de SOFA exhibió diferencias significativas con un p-valor<0,001, siendo las medianas 8 puntos para ausencia vs 10 puntos para presencia de falla renal.

Tabla 3. Comparación de los parámetros propuestos en la escala modificada de Injuria Renal Aguda (Q-AKI score) con la ausencia y presencia de falla renal aguda.

Parámetros	Falla renal		p-valor
	Ausente	Presente	
IMC (mediana (IQR)) Kg/m ²	26 (24-29,85)	27 (24-29,85)	0,495
Balance hídrico (mediana (IQR)) ml	-101 (-641-414,5)	497 (-283-1061,25)	<0,001*
Gasto urinario (mediana (IQR)) ml/Kg/h	1 (0,8-1,3)	0,6 (0,4-1,3)	<0,001*
TFG (mediana (IQR)) ml/min/1,73m ²	94 (77-109)	67 (53-80,25)	<0,001*
Volumen tidal (mediana (IQR)) ml/kg	468 (397-511,5)	454 (399-512,25)	0,848
PEEP (mediana (IQR)) cmH ₂ O	5 (5-8,5)	5 (5-8,25)	0,802
PaO ₂ /FiO ₂ (mediana (IQR)) mmHg	159 (108-208,5)	161 (106-208,5)	0,792
Lactato (mediana (IQR)) mmol/l	2 (2-2,7)	3 (2-4,95)	<0,001*
SOFA (mediana (IQR))	8 (5-10)	10 (7-13)	<0,001*

Nota: IQR= Rango Intercuartílico; * diferencias significativas prueba Mann Whitney

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

4.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO Y REGRESIÓN LOGÍSTICA

Luego de determinar los componentes con relevancia estadística en el análisis bivariado, se realizaron curvas ROC para determinar si los parámetros propuestos para la escala modificada de Injuria Renal Aguda (Q-AKI score): balance hídrico, gasto urinario, tasa de filtrado glomerular, lactato y SOFA, son predictores de falla renal aguda.

El balance hídrico tuvo un área bajo la curva AUROC de 0,648 (IC-95%, 0,566-0,729), el IC-95% no incluye el valor 0,5, por tanto, es predictor de falla renal aguda, cuyo punto de corte es de 49 mililitros, con sensibilidad del 68% y especificidad del 62%.

El gasto urinario mostró un área bajo la curva AUROC de 0,651 (IC-95%, 0,567-0,734), el IC-95% no incluye el valor 0,5, por tanto, es predictor de falla renal aguda, siendo el punto de corte de 0,6 ml/Kg/h, sensibilidad del 51% y especificidad del 84%.

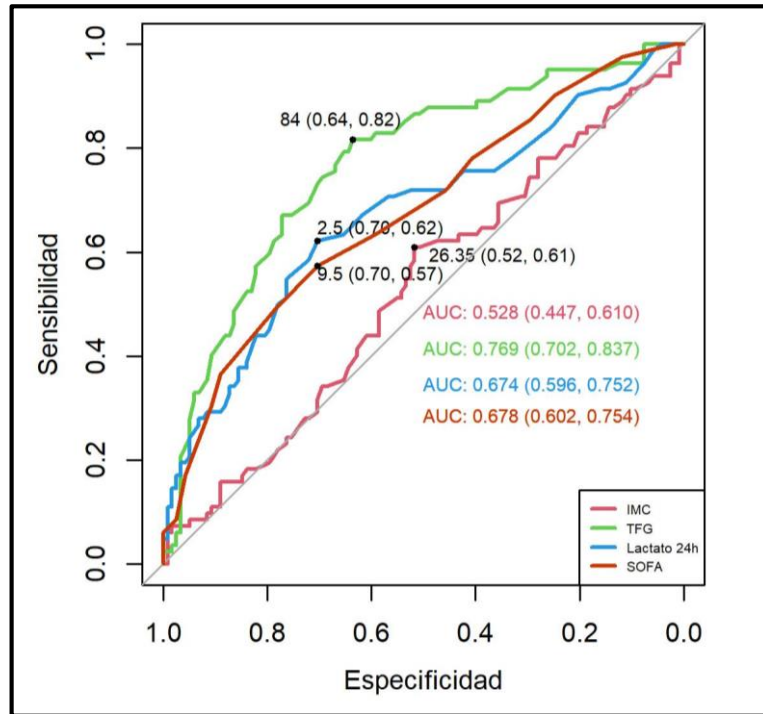
La tasa de filtrado glomerular (TFG) obtuvo un área bajo la curva AUROC de 0,769 (IC-95%, 0,702-0,837), el IC-95% no incluye el valor 0,5, por tanto, la TFG es predictor de falla renal aguda, cuyo punto de corte es de 84 ml/min/1.73m², con una sensibilidad del 82% y especificidad del 62%.

El lactato a las 24 horas exhibió un área bajo la curva AUROC de 0,674 (IC-95%, 0,596-0,752), el IC-95% no incluye el valor 0,5, por tanto, el lactato es predictor de falla renal aguda, con un punto de corte de 2,5 mmol/l, sensibilidad del 62% y especificidad del 70%.

El score de SOFA mostró un área bajo la curva AUROC de 0,678 (IC-95%, 0,602-0,754), el IC-95% no incluye el valor 0,5, por tanto, el score de SOFA es predictor de falla renal aguda, donde el punto de corte es de 10 puntos, sensibilidad del 57% y especificidad del 70%.

Los parámetros: índice de masa corporal IMC, PaO₂/FiO₂, PEEP y volumen tidal no presentaron áreas bajo de la curva ROC significativas para predecir falla renal aguda.

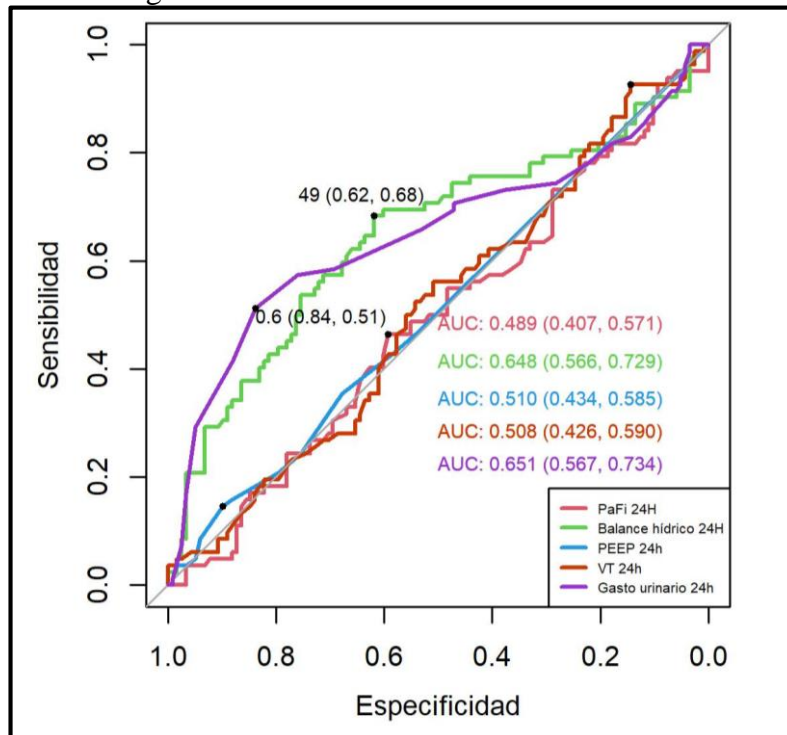
Gráfico 5. Curvas ROC del IMC, TFG, lactato a las 24 horas y SOFA para predecir falla renal aguda.



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Gráfico 6. Curvas ROC de: PaO₂/FiO₂, balance hídrico, PEEP, volumen tidal, gasto urinario para predecir falla renal aguda.



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Se realizó un primer modelo de regresión logística considerando todos los elementos que fueron significativos en las curvas ROC, tomando en consideración los puntos de corte obtenidos, observándose lo siguiente:

La TFG y el gasto urinario fueron predictores de falla renal con p-valores <0,001; para TFG ≤ 84 ml/min/1,73m² se observó 6,46 veces más probabilidad de desarrollar falla renal aguda, mientras que para gasto urinario $\leq 0,6$ ml/Kg/h se observó 4,49 veces más probabilidad de falla renal aguda.

Tanto el score SOFA como el lactato presentaron p-valores 0,062 y 0,067, respectivamente, muy cercanos al nivel de significación.

El balance hídrico no fue significativo con p-valor 0,253.

Tabla 4. Análisis multivariante para predecir falla renal mediante SOFA, TFG, lactato, balance hídrico y gasto urinario.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
SOFA ≥ 10 puntos	0,69	3,50	0,062	2,00	0,97	4,12
TFG ≤ 84 ml/min/1,73m ²	1,87	22,55	<0,001*	6,46	2,99	13,96
Lactato $\geq 2,5$ mmol/l	0,67	3,37	0,067	1,95	0,96	3,99
Balance hídrico ≥ 49 ml/24h	0,42	1,30	0,253	1,53	0,74	3,16
Gasto urinario $\leq 0,6$ ml/Kg/h	1,50	13,73	<0,001*	4,49	2,03	9,94

Nota: Análisis basado en la prueba Chi-cuadrado; * variable significativa p-valor<0,05, ** OR= Odds ratio significativo; basada en Regresión Logística

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Se ajustó un nuevo modelo de regresión logística eliminando al balance hídrico que claramente no fue factor predictor en el análisis multivariante previo. Los resultados mostraron que: la TFG ≤ 84 ml/min/1,73m², lactato $\geq 2,5$ mmol/l y gasto urinario $\leq 0,6$ ml/Kg/h son predictores de falla renal con p-valores <0,001 y 0,043. Estos parámetros

presentaron 7.15, 2.07 y 4.81 veces más probabilidad de desarrollar falla renal aguda, respectivamente.

El SOFA presentó p-valor 0,056, por lo que se considera importante a tener en cuenta en la escala modificada a proponer, pacientes sépticos con SOFA ≥ 10 puntos presentaron 2,03 veces más riesgo de desarrollar injuria renal aguda.

Tabla 5. Análisis multivariante para predecir falla renal mediante: SOFA, TFG, lactato y gasto urinario.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
SOFA ≥ 10 puntos	0,70	3,65	0,056	2,03	0,98	4,16
TFG ≤ 84 ml/min/1,73m ²	1,97	26,13	<0,001*	7,15	3,36	15,19
Lactato $\geq 2,5$ mmol/l	0,73	4,10	0,043*	2,07	1,02	4,20
Gasto urinario $\leq 0,6$ ml/Kg/h	1,57	15,50	<0,001*	4,81	2,20	10,53

Nota: Análisis basado en la prueba Chi-cuadrado; * variable significativa p-valor<0,05, ** OR= Odds ratio significativo; basada en Regresión Logística

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

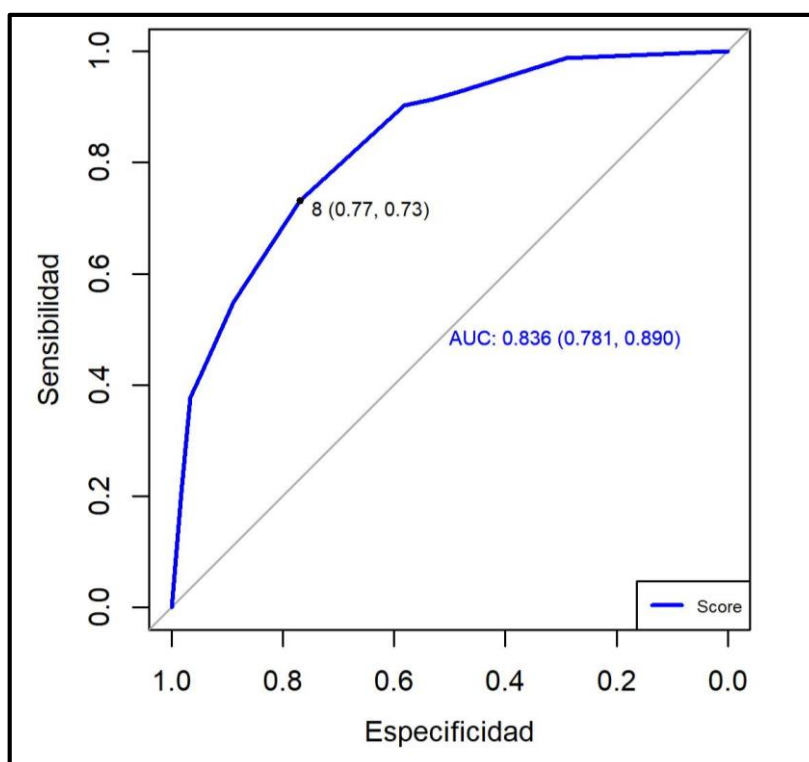
Se consideraron los Odds Ratio del análisis multivariante como los puntajes a tener en cuenta en la escala propuesta, si algún valor es distinto al punto establecido se deberá asignar como cero (0), obteniendo un valor mínimo 0 puntos y máximo de 16 puntos.

Tabla 6. Puntaje para los posibles factores de riesgo de falla renal.

ESCALA ADAPTADA DE INJURIA RENAL AGUDA	PUNTAJE
SOFA ≥ 10 puntos	2 puntos
TFG ≤ 84 ml/min/1,73m ²	7 puntos
Lactato $\geq 2,5$ mmol/l	2 puntos
Gasto urinario $\leq 0,6$ ml/Kg/h	5 puntos
TOTAL	16 puntos
Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia	
Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)	

Basados en los análisis realizados se elaboró el nuevo score para predecir injuria renal aguda en los pacientes sépticos, y se construyó la curva ROC para falla renal aguda, obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,836 (IC-95%, 0,781-0,890), en la cual el IC-95% no incluye el valor 0,5, es decir el score propuesto es predictor de injuria renal aguda, con punto de corte de 8 puntos, sensibilidad 73% y especificidad 78%.

Gráfico 7. Curvas ROC del score propuesto para predecir falla renal aguda.



Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia.

Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)

Mediante regresión logística se evaluó el punto de corte del score propuesto ≥ 8 puntos, donde se observó con p -valor $< 0,001$ que este es predictor de falla renal aguda en pacientes sépticos, es decir, pacientes sépticos con un score ≥ 8 puntos presentaron 9,09 veces más probabilidad de desarrollar injuria renal aguda.

Tabla 7. Relación del score propuesto para predecir falla renal.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Score ≥ 8 puntos	2,21	44,18	$< 0,001^*$	9,09**	4,74	17,43
Nota: Valores basados en la prueba chi-cuadrado; * variable significativa p -valor $< 0,05$, ** OR= Odds ratio significativo; basada en Regresión Logística						
Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia						
Elaborado por: Armendáriz, A., Mora C. (2022)						

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

La incidencia de injuria renal aguda en sepsis varía porcentualmente en distintos lugares, Bagshaw et al., analizaron más de 120.000 pacientes de UCIs australianas y encontraron una incidencia de 11.7% (Bagshaw et al., 2007); a diferencia del estudio de Wang et al., quienes estudiaron datos de 19579 pacientes durante un período de 12 años de UCIs en Beijing – China con incidencia de 59.2% y mortalidad de 55% (Wang et al., 2021). En este estudio el 41% de los pacientes sépticos desarrollaron falla renal aguda, numéricamente más cercano a los datos aislados por Wang y cols, con un corte etéreo de 64 años y siendo más frecuente entre las mujeres 53.5%.

En la cohorte de Ferrari y cols, el 37.9% de pacientes críticos desarrollaron falla renal aguda, el 60.3% en estadio 1 (Ferrari et al., 2019). Nuestro estudio revela datos trascendentales, la mayor parte de los pacientes sépticos alcanzan el estadio 3 de injuria renal, 40.96%, seguido de 32.53% en estadio 1 y 26.51% e estadio 2.

Hallazgos sobre el uso de norepinefrina y su relación o no con IRA son contradictorios. Se conoce que una TAM inferior a 73 mmHg y una dosis de norepinefrina $>0,19$ mcg/kg/min son factores independientes de progresión de IRA (Poukkanen et al., 2013), otros estudios no hallan relación causal. El ensayo VANISH determinó que en el grupo de uso de norepinefrina la incidencia de IRA fue mayor que en el grupo vasopresina 59.2% vs 57% y que la necesidad de terapia de reemplazo renal era superior, 35.3% con una diferencia porcentual de 9.9%. (Gordon et al., 2016). En este trabajo no se identificó asociación de riesgo entre el uso de norepinefrina e IRA.

Poukkanen y cols., establecieron a través de datos del estudio FINNAKI que: la falla renal crónica, niveles altos de lactato, altas dosis de furosemida, uso de dobutamina y una tensión arterial media menor de 73 mmHg prolongada en el tiempo son factores de riesgo independientes de IRA en sepsis (Poukkanen et al., 2013).

La resucitación con fluidos es una medida fundamental en el manejo inicial del paciente séptico, con efectos deletéreos como cualquier otra droga, no sólo por el tipo de fluido prescrito, sino por el volumen administrado (Montomoli et al., 2019). Fisiopatológicamente,

la sobrecarga hídrica se relaciona con mayor incidencia de IRA al ocasionar disfunción endotelial por daño del glicocálix y subsecuente: edema pericapilar, fuga capilar (macromoléculas), congestión renal y edema intersticial (Vélez et al., 2019) (Pati et al., 2020). Vélez y cols, definen al glicocálix como “el regulador por trascendencia de la homeostasis a nivel vascular”, también afectado en sepsis por la sobreexpresión de factores de adhesión leucocitaria al endotelio. (Vélez et al., 2019)

Por años se ha demostrado que la sobrecarga de fluidos se asocia a peor pronóstico en UCI. Vilaca de Oliveira y cols, mediante un estudio prospectivo demostraron que un balance hídrico $>3.4L$ y un gasto urinario $<0.85L/día$ son factores independientes de IRA y mortalidad (Vilaca de Oliveira et al., 2015). En este trabajo no pudimos determinar asociación positiva entre un balance hídrico positivo y la lesión renal. Lo que contrasta con Nogueira y cols, quienes mostraron que un incremento de 100 ml de balance hídrico se asocia con un ascenso del 4% de riesgo de IRA (OR 1.04; 95%-IC 1.01-1.08), y que el balance positivo hacia el cuarto día es un marcador temprano de este fallo (Nogueira et al., 2021).

Tampoco pudimos demostrar asociación causal entre el uso de diurético e IRA. El empleo previo de furosemida en pacientes críticamente enfermos exhibe resultados contradictorios. En un metaanálisis de Krzych y cols, se evaluó el impacto de la furosemida a una dosis $< o >$ a 160 mg/día, sobre la fatalidad y necesidad de terapia de sustitución renal y no hallaron relación estadísticamente significativa sobre ambos resultados, OR 1.19 (95%-IC, 0.848-1.680) y OR 0.727 (95%-IC, 0.466-1.134), respectivamente (Krzych et al., 2019).

Más bien, Zhao y cols, mediante la extensa base de datos del estudio MIMIC-III, determinaron que el empleo de furosemida en el enfermo crítico puede ser útil en mejorar la supervivencia y la probabilidad de restablecimiento de funcionalidad renal, principalmente en los estadios 2 y 3 de disfunción (Zhao et al., 2020).

Resultados de un metaanálisis identificaron como comorbilidades asociadas a IRA-sepsis: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, coronaria y hepática; la infección abdominal como un predictor significativo a diferencia del foco pulmonar; otras variables clínicas como la presencia de choque y la ventilación mecánica también fueron factores con asociación positiva a IRA (Liu et al., 2020). El análisis de resultados del presente trabajo sugiere que son factores asociados: la hipertensión arterial, un índice de

Charlson ≥ 2 . Además de acuerdo al sitio de infección se encontró que el más frecuente es el pulmonar, sin ser estadísticamente significativos para el desarrollo de este fallo.

A la luz de la evidencia, es claro que la IRA en sepsis tiene un margen amplio de factores precipitantes, siendo más difícil y complejo, establecer una única estrategia de intervención, prevención y anticipación. Basados en ello, se han elaborado múltiples modelos predictores de injuria renal aguda, Malhotra y cols, diseñaron un modelo aplicable al paciente críticamente en general, con elementos agudos y crónicos, y con un AUROC 0.81 (Malhotra et al., 2017).

Otros modelos se han centrado en estudiar a los pacientes sépticos, uno de ellos propuesto por Zhou y cols, contiene 16 variables de riesgo independiente con un AUROC 0.861 que, si bien agrupa datos demográficos y clínicos, resultan numerosos y su aplicación podría requerir mayor tiempo (Zhou et al., 2019). El último modelo identificado es el de Yue y cols, que se construye de 11 elementos entre: comorbilidades y datos paraclínicos (hemoglobina, albúmina, otros) con un AUROC de 0.76. Es claro que los modelos mencionados y otros tantos pese a tener una buena capacidad predictiva, incluyen numerosos factores e información detallada en su análisis que, a la hora de aplicarlos al pie de cama en el paciente crítico, quizás resulten poco prácticos y demorosos.

Este estudio se basó en la escala creada por Ferrari y colaboradores, denominada q-AKI score, ésta propone un modelo fácil y conciso, que incluye cinco elementos: TFG < 90 ml/min/1.73m², SOFAcv ≥ 2 , presencia de obesidad, lactato ≥ 2 mmol/L, además de un valor ≥ 0.3 ng/ml del producto de los factores TIMP-2*IGFBP7 (Ferrari et al., 2019); éste último es un biomarcador no disponible en la mayoría de laboratorios para UCIs en nuestro país. Por lo tanto, proponemos un nuevo modelo, adaptado de la escala antes mencionada, aplicable de cualquier unidad crítica.

Nuestra escala ha identificado como fundamentales cuatro variables: SOFA ≥ 10 , TFG ≤ 84 ml/min/1.73m², lactato ≥ 2.5 mmol/L y gasto urinario ≤ 0.6 ml/Kg/h, es evidente que los puntos de corte para TFG y lactato difieren de los especificados en el q-AKI score. Ésta al parecer será una herramienta de aplicabilidad sencilla, precisa y rápida, con una mejor curva ROC que la del estudio que le antecede 0.83 vs 0.76, respectivamente y significancia estadística.

Este estudio comprende algunas limitaciones: se trata de un estudio observacional, al ser ambispectivo, parte de la información recolectada corresponde a una cohorte retrospectiva lo que dificulta la generalización de sus resultados; además, no se incluyeron en el análisis de variables otras condiciones crónicas o marcadores paraclínicos; y al no disponer de biomarcadores como el TIMP-2*IGFBP7 en el país, no pudo analizarse la capacidad predictiva de este elemento en el grupo poblacional estudiado.

La fortaleza de nuestro trabajo radica en que se han estudiado factores dentro de una condición específica del enfermo crítico, la sepsis, lo que convierte a esta escala en un modelo novedoso que permitirá predecir el desarrollo de injuria renal en la etapa aguda del paciente crítico. Un instrumento clínico que puede usarse de forma rutinaria con datos accesibles y fáciles de obtener dentro de las primeras 24 horas de admisión a Cuidados Intensivos, con el propósito de alcanzar un diagnóstico más temprano y aplicar medidas de intervención adecuadas y a tiempo.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- La escala adaptada de Injuria Renal Aguda es útil para predecir el desarrollo de falla renal en pacientes sépticos de las Unidades de Cuidados Intensivos, el modelo propuesto determina que las variables: SOFA, gasto urinario, tasa de filtrado glomerular y lactato sérico en conjunto, muestran un área bajo la curva bastante buena, concordante con una alta capacidad discriminativa de esta herramienta.
- La prevalencia de disfunción renal aguda en los pacientes sépticos es elevada y está influenciada por factores como: edad mayor a 64 años, hipertensión arterial, índice de Charlson ≥ 2 puntos.
- El uso de vasopresores y/o inotrópicos en las primeras 24 horas, ni las dosis de los mismos se relacionaron con evolución a injuria renal aguda entre los pacientes sépticos.
- Ningún parámetro de ventilación mecánica: volumen tidal, presión al final de la espiración, se relacionó con la progresión a falla renal aguda en los pacientes sépticos, tampoco lo fue el índice de Kirby.
- El balance hídrico en las 24 horas iniciales no es un factor estadísticamente significativo relacionado con la evolución a injuria renal aguda en los pacientes sépticos.
- La mortalidad en los pacientes sépticos en las Unidades de Terapia Intensiva observada en este estudio es similar al global reportado en la literatura, pero se duplica en los pacientes sépticos de desarrollaron injuria renal aguda, es decir, exacerba su complejidad y severidad.
- Cuatro de cada diez pacientes sépticos desarrollarán falla renal aguda, la mayor parte alcanza el estadio más severo en la escala KDIGO, casi un tercio de pacientes con este fallo necesitará algún tipo de terapia hemodialítica; de modo que, del global de pacientes sépticos, uno de cada diez requerirá terapia de soporte renal dentro de su abordaje terapéutico.

6.2 RECOMENDACIONES

- Basados en los resultados de esta investigación sugerimos aplicar la escala adaptada de Injuria Renal Aguda como herramienta útil, práctica y accesible para predecir la progresión de este fallo en los pacientes sépticos en las Unidades de Cuidados Intensivos.
- Se recomienda llevar a cabo un estudio de validación de la escala adaptada de Injuria Renal aguda en los pacientes sépticos en las Unidades de Terapia Intensiva, para instituir la como herramienta clínica formal del paciente crítico y universalizar su uso y aplicación.
- Se recomienda realizar estudios prospectivos que permitan verificar si el empleo de vasoactivos, inotrópicos y diuréticos a determinadas dosis son factores asociados con la evolución de injuria renal aguda entre los pacientes sépticos.
- Se sugiere realizar estudios observacionales que permitan ratificar el poder de asociación de los factores identificados en este estudio en el subgrupo de pacientes sépticos que requirieron terapia sustitutiva renal.
- Se recomienda adoptar las medidas preventivas y terapéuticas necesarias en los pacientes que presenten un puntaje elevado de la escala adaptada de Injuria Renal Aguda con el propósito de evitar el desarrollo de este fallo orgánico.
- Se recomienda realizar estudios observacionales que permitan identificar factores asociados con la progresión de injuria renal aguda en otros subgrupos dentro de la población de pacientes críticamente enfermos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Albert, C., Zapf, A., Haase, M., Röver, C., Pickering, J. W., Albert, A., Bellomo, R., Breidthardt, T., Camou, F., Chen, Z., Chocron, S., Cruz, D., de Geus, H. R. H., Devarajan, P., Di Somma, S., Doi, K., Endre, Z. H., Garcia-Alvarez, M., Hjortrup, P. B., ... Haase-Fielitz, A. (2020). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 76(6), 826-841.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.015>
- Arshad, A., Ayaz, A., Rehman, S., Devi, R., Akbar, I., Jamil, B. (2020). Progression of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease in Sepsis Survivors: 1-Year Follow-Up Study. *Journal of Intensive Care Medicine*. DOI: 10.1177/0885066620956621.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 431–439. [PubMed: 17699448]
- Barbar, S., Clere-Jehl, R., Bourredjem, A., Hernu, R., Montini, F., Bruyere, R., Lebert, C., Bohé, J., Badie, J., Eraldi, J., Rigaud, JP., Levy, B., et al. (2018). Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *The New England Journal of Medicine*; 379: 1431-42.
- Brower, R., Hopkins, Matthay, M., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, T., Wheeler, A. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory dsitress syndrome. *The New England Journal of Medicine*; Volumen 342: 18.
- Chiofolo, C., Chbat, N., Ghosh, E., Eshelman, L., & Kashani, K. (2019). Automated Continuous Acute Kidney Injury Prediction and Surveillance: A Random Forest Model. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(5), 783–792. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.009>
- Deng, F., Peng, M., Li, J., Chen, Y., Zhang, B., Zhao, S. (2019). Normogram to predict the risk of septic acute kidney injury in the first 24h of admission: an analysis of intensive

care unit data. Tandfonline, Real Failure, 42: 1, 428-436.

Dennis L. Kasper, MD; Anthony S. Fauci, MD; Stephen L. Hauser, MD; Dan L. Longo, MD; J. Larry Jameson, MD, PhD; Joseph Loscalzo, MD, P. (2016). *PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA - HARRISON* (P. Dennis L. Kasper, MD; Anthony S. Fauci, MD; Stephen L. Hauser, MD; Dan L. Longo, MD; J. Larry Jameson, MD, PhD; Joseph Loscalzo, MD (ed.); 19^a edición). McGRAW-HILL INTERAMERICANA.

Doi, K. (2016). Role of kidney injury in sepsis. Japón.

Ferrari, F., Puci, M., Ferraro, O., et al. (2019). Development and validation of quick Acute Kidney Injury-score (q-AKI) to predict acute kidney injury at admission to a multidisciplinary intensive care unit. Italia.

Flechet, M., Güiza, F., Schetz, M., Wouters, P., Vanhorebeek, I., Derese, I., Gunst, J., Spriet, I., Casaer, M., Van den Berghe, G., & Meyfroidt, G. (2017). AKI predictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Medicine*, 43(6), 764–773. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4678-3>

Fuhrman D., Kane-Gill S., Goldstein S., et al (2018). Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Annals of Intensive Care*. USA; 8: 26.

Gaudry, S., Hajage, D., Benichou, N., Chaibit, K., Barbar, S., Zarbock, A., Lumletgul, :, Wald, R., Bagshaw, S., et al. (2020). Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30531-6.

Gordon, A., Mason, A., Thirunavukkarasu, N., Perkins, G., Cecconi, M., Cepkova, M., Pogson, D., Aya, H., Anjum, A., Frazier, G., Santhakumaran, S., Ashby, D., Brett, S. (2016). Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock, The VANISH Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*; 316, 5.

- Honore, P., jacobs, R., De Waele, E., Diltoer, M., Spapen, H. (2016). Renal blood flow and acute kidney injury in septic shock: an arduous conflict that smolders intrarenally? *Kidney International Journal*, 90, 16-30.
- Hoste, E., Bagshaw, S., Bellomo, R. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study.
- Hoste, E. A. J., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, S. M., Goldstein, S. L., Cerdá, J., & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature Reviews. Nephrology*, 14(10), 607–625. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
- Hoste, E. A. J., McCullough, P. A., Kashani, K., Chawla, L. S., Joannidis, M., Shaw, A. D., Feldkamp, T., Uettwiller-Geiger, D. L., McCarthy, P., Shi, J., Walker, M. G., & Kellum, J. A. (2014). Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(11), 2054–2061. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu292>
- Jamme, M., Legrands, M., Geri, G. (2021). Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? *Annals of Intensive Care*; 11: 60. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00849-x>.
- Joannidis, M., Drumi, W., Forni, L. (2010). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Reino Unido.
- Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S. M., Bell, M., Bihorac, A., Birkhahn, R., Cely, C. M., Chawla, L. S., Davison, D. L., Feldkamp, T., Forni, L. G., Gong, M., Gunnerson, K. J., Haase, M., Hackett, J., Honore, P. M., Hoste, E. A., ... Kellum, J. A. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care*, 17(1), R25. <https://doi.org/10.1186/cc12503>
- Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney*

International Supplements, 2(1), 1. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>

Kellum, J., Romagnani, P., Asuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., Anders, H. (2021). Acute kidney injury. *Disease Primers. Nature Reviews*; 7: 52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z.

Koyner, J. L., Carey, K. A., Edelson, D. P., & Churpek, M. M. (2018). The Development of a Machine Learning Inpatient Acute Kidney Injury Prediction Model. *Critical Care Medicine*, 46(7), 1070–1077. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003123>

Krzych, L., Czempik, P. (2019). Impact of furosemide on mortality and the requirement for renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of Intensive Care*; 9, 85.

LEE GOLDMAN, MD; ANDREW I. SCHAFER, M. (2016). *TRATADO DE MEDICINA INTERNA GOLDMAN - CECIL* (ELSEVIER (ed.)). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Levi, T. M., Souza, S. P. de, Magalhães, J. G. de, Carvalho, M. S. de, Cunha, A. L. B., Dantas, J. G. A. de O., Cruz, M. G., Guimarães, Y. L. M., & Cruz, C. M. S. (2013). Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(4), 290–296. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130050>

Liu, J., Xie, H., Ye, Z., Li, F., Wang, L. (2020). Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*; 21, 318.

Lombi, F., Muryan, A., Canzonieri, R., Trimarchi, H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia? *Revista de la Sociedad Española de Nefrología. España* 2016.

Luo, X., Jiang, L., Du, B., Wen, Y., Wang, M., & Xi, X. (2014). A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*, 18(4), R144. <https://doi.org/10.1186/cc13977>

- Makris, K., & Spanou, L. (2016). *Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes*. 37(2), 85–98.
- Malhotra R., Kashani K., Macedo E., et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation Journal*. USA. 2017; 32: 814.822.
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., & Levin, A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11(2), R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
- Montañés, R., Bover, J., Samper, O., Ballarín, J., García, S. (2010). Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *SciELO. Nefrología*, Volumen 30, Número 2.
- Montomoli, J., Donati, A., Ince, C. (2019). Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney? *Nephron Clinical Practice Journal*. DOI: 10.1159/000501748.
- Neyra, J., Leaf, D. (2018). Risk prediction models for acute kidney injury in critically ill patients: opus in progressu. *Estados Unidos*
- Nogueira, M., Novis, P., Perez, C., Nery, T., Pena, P., Yu, L., Zanetta, D., Burdmann, E. (2021). Positive fluid balance as an early biomarker for acute kidney injury: a prospective study in critically ill adult patients. *Clinics Journal*; 76, e1924.
- Oliver, J., MacDowell, M., & Tracy, A. (1951). The Pathogenesis of acute Renal Failure associated with Traumatic and Toxic Injury. Renal Ischemia, Nephrotoxic damage and the Ischemic Episode. *Journal of Clinical Investigation*, 30(12 Pt 1), 1307–1439. <https://doi.org/10.1172/JCI102550>
- Ostermann, M., Bellomo, R., Burdmann, E., Doi, K., Endre, Z., Goldstein, S., Kane, S., Liu, K., Prowle, J., Shaw, A., Srisawat, N., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W., Kellum, J. (2021). Controversias en la Insuficiencia Renal Aguda. *Conferencia Internacional KDIGO 2020*, 98, 294-309.

- Pati, V., Salunke, B. (2020). Fluid Overload and Acute Kidney Injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine*; 24, 95-97.
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C., Gómez, H., Kellum, J. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Estados Unidos.
- Pickering, J. W., & Endre, Z. H. (2009). GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *The Lancet*, 373(9672), 1318–1319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60751-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60751-0)
- Pickkers, P., Darmon, M., Hoste, E., Joannidis, M., Legrand, M., Ostermann, M., Prowle, J. R., Schneider, A., & Schetz, M. (2021). Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Medicine*, 47(8), 835–850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
- Pickkers, P., Mehta, R., Murray, P., et al. STOP-AKI Investigators. (2018). Effect of human Recombinant Alkaline Phosphatase on 7-Day Creatinine Clearance in Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 320: 1998-2009.
- Poston, J., Koyner, J. (2019). Sepsis associated acute kidney injury. State of the art review. *British Medical Journal*; 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- Poukkanen, M., Wilkman, E., Vaara, S., Pettila, V., Kaukonen, K., Korhonen, A., Uusaro, A., Hovilehto, S., Inkinen, O., Laru-Sompa, R., Hautamaki, R., Kuitunen, A., Karlsson, S. (2013). Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care Journal*, 17, 1-11.
- Ramírez, A. Factores de riesgo para lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de sepsis. Universidad Veracruzana, Departamento de Estudios de Posgrado. México 2019.
- Regueira, T., Andresen, M., Mercado, M., Downey, P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Revista de Medicina Intensiva*. Chile, 2011.

- Rocco, M., Montini, L., Alessandri, E. (2013). Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. Italia.
- Ronco, C., Bellomo, R., Kellum, J. (2019). Acute Kidney Injury. *The Lancet Journal*; 394, 1949-64.
- Russel, JA., Walley, K., Singer, J., Gordon, A., Hébert, P., Coopoe, J., Holmes, C., Mehta, S., et al. (2008). Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*; 358(9): 877-887.
- Sharma, R., Shukla, A., Kumar, A., Kumar, D., Subhani, M., Dixit, A. (2018). Outcomes in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Study. *International Journal of Contemporary Medical Research*; volumen 5, 22-25.
- Shum, H., Kong, H., Chan, K., Yan, W., Chan, T. (2016). Septic acute kidney injury in critically ill patients - a single center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Tandfonline Journal*; at: 23: 55.
- Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Sepsis Shock (Sepsis-3). *JAMA Network*. doi:10.1001/jama.2016.0287
- STARRT-AKI Investigators. (2020). Timing of Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741.
- Su, L.-J., Li, Y.-M., Kellum, J. A., & Peng, Z.-Y. (2018). Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 121(2), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.069>
- Urquiza, G., Chacón, P. Falla renal aguda por sepsis. Hospital de Clínicas Universitario. Bolivia 2019.

- Van den Akker, JP., Egal, M., Groeney, A. (2013). Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*; 17.
- Vélez, J., Montalvo, M., Aguayo, S., Vélez, P., Velarde, G., Jara, F., Barboza, J. (2019). Glicocálix endotelial relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizontes de Medicina*. DOI: 10.24265/horizmed. 2019.v19n4.12.
- Vilaca de Oliveira, F., Resende, F., Ferreira, E., De Castro, I., Toneti, A., Pontes de Azevedo, L., Ribeiro, F. (2015). Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*; 30, 97-101.
- Wang, H., Ji, X., Ying Wang, A., Wu, P., Liu, Z., Dong, L., Liu, J., Duan, M. (2021). Epidemiology of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Beijing, China: A Descriptive Analysis. *International Journal of General Medicine*, 14, 5631-5649.
- Wiersema, R., Koeze, J., Eck, R., et al. (2019). Clinical examination findings as predictors of acute kidney injury in critically ill patients. *Países Bajos*.
- Xiong, J., Tang, X., Hu, Z., Nie, L., Wang, Y., & Zhao, J. (2015). The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 5(December), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep17917>
- Yue, S., Li, S., Huang, X., Liu, J., Hou, X., Wang, Y., Wu, J. (2022). Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Septic Shock. *Hindawi*; volumen 2022, 12 páginas. <https://doi.org/10.1155/2022/9367873>.
- Zarbock, A., Kellum, J., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Pavenstadt, H., Boanta, A., Gerb, J., Meersch, M. (2016). Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 315 (20): 2190-9.

Zhang, D., Yuan, Y., Guo, L., & Wang, Q. (2019). Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(26), e16232. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016232>

Zhao, G., Xu, C., Ying, J., Lu, W, Hong, G, Li, M., Wu, B., Yao, Y., Lu, Z. (2020). Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care*; 24, 75.

Zhou, J., Bal, Y., Wang, X., Yang, J., Fu, P., Cal, D., Yang, L. (2019). A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients. *Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00625-y>.

8. ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recolección de datos.



ADAPTACIÓN DE LA ESCALA DE INJURIA RENAL AGUDA (Q-AKI SCORE) PARA PREDECIR INJURIA RENAL EN LOS PACIENTES SÉPTICOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE DOS HOSPITALES DE QUITO DURANTE EL PERÍODO 2020 A 2021

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.

Identificación del Formulario

Fecha de recolección:	
Responsable:	

Bloque A. Datos Demográficos, Clínicos y Valorativos

A1. Datos Generales						
Edad (años)		Sexo	Masculino		Femenino	
Índice de masa corporal					kg/m ²	
A2. Comorbilidades						
Diabetes Mellitus	<i>Si</i>			<i>No</i>		
Hipertensión Arterial	<i>Si</i>			<i>No</i>		
Índice de Charlson					Puntos	
A3. Etiológicos						
Sitio de infección	<i>Pulmonar</i>			<i>Genito-urinario</i>		
	<i>Abdominal</i>			<i>Hematológico</i>		
	<i>Partes Blandas</i>			<i>Osteoarticular</i>		
	<i>Sistema Nervioso Central</i>			<i>Otros</i>		

Bloque B. Datos Analíticos

B1. Hemodinámicos y Renales		
Balance hídrico		ml/24h
Tasa de filtrado glomerular		ml/min/1.73 m ²
B2. Ventilatorios		

PEEP		cmH2O
Volumen Corriente		ml/kg
Índice PaO2FiO2		Absoluto
B3. Laboratorio		
Lactato sérico		mmol/L

Bloque C. Datos Pronósticos, Tratamiento y Desenlace				
C1. Pronóstico				
Score SOFA			Puntos	
C2. Tratamiento				
Uso de diurético	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	Dosis mg/kg		Medicamento	
Uso de vasoactivos	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	Dosis mcg/kg/min		Medicamento	
C3. Desenlace en UCI				
Insuficiencia Renal Aguda	<i>Si</i>		<i>No</i>	
Score Q-AKI			Puntos	
Tratamiento sustitutivo renal	<i>Si</i>		<i>No</i>	
Estado al egreso	<i>Vivo</i>		<i>Muerto</i>	

Elaborado por: Armendáriz A, Mora C. (2020)

Anexo 2. Fórmula de cálculo de la tasa de filtrado glomerular según CKD-EPI.

Tabla 1. Ecuación de estimación del filtrado glomerular CKD-EPI

Etnia negra

Mujeres

- Si creatinina ≤ 62 : FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,322}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 62 : FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

Hombres

- Si creatinina ≤ 80 : FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 80 : FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

Etnia blanca y otras

Mujeres

- Si creatinina ≤ 62 : FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,322}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 62 : FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

Hombres

- Si creatinina ≤ 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

FG: filtrado glomerular, expresado en ml/min/1,73 m²; creatinina expresada en $\mu\text{mol/l}$; edad expresada en años.

Fuente: (Montañés et al., 2010)

Anexo 3. Escala de SOFA.

Escala SOFA (<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>)					
	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^b Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Fuente: <https://www.franrzmn.com/sepsis-asepsia-y-antisepsia/>

Anexo 4. Índice de Charlson.

Modified Charlson Index	
PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastatic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.

Fuente: <https://www.opimec.org/documentos/877/>

Anexo 5. Clasificación de Injuria Renal Aguda KDIGO.

Tabla 4: Criterios KDIGO de daño renal agudo.

AKI: Acute Kidney Injury

Estadio AKI	Creatinina Sérica	Flujo Urinario
Estadio 1	1,5-1,9 veces el valor de creatinina basal o incremento igual o superior a 0,3 mg/dl (26,4 µmol/L)	< 0,5 ml/kg/hora durante 6-12 horas
Estadio 2	2-2,9 veces el valor de creatinina basal	< 0,5 ml/kg/hora durante más de 12 horas
Estadio 3	3 veces el valor de creatinina basal o valor de creatinina sérica igual o superior a 4 mg/dl (353,5 µmol/L) o Inicio de tratamiento sustitutivo renal o En pacientes menores de 18 años descenso del filtrado glomerular por debajo de 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/hora durante más de 24 horas o anuria durante 12 horas

Fuente: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-cardiorrenal-301>