

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



Prueba de estrés con furosemida como marcador predictivo de progresión de la lesión renal aguda o la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes hospitalizados con lesión renal aguda en el servicio de pediatría del Hospital General de Mexicali.

TRABAJO TERMINAL PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

Presenta

Kelly Jacqueline Ornelas Vázquez

No. de registro: 02-01-HGMXL/2024-07

ASESORES:

Asesor temático: Dr. Francisco José Arturo Calderón Mendieta

Asesor metodológico: Dr. Diego Ovalle Marroquín

Mexicali Baja California febrero de 2024

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
AUTORIZACIÓN DE TRABAJO TERMINAL



Dr. Román Arturo De La Torre Valenzuela

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI




Dr. Diego Fernando Ovalle Marroquín

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y ASESOR METODOLÓGICO



Dr. Francisco José Arturo Calderón Mendieta

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y ASESOR TEMÁTICO



Dra. Angélica María Aguilar Cenicerros

COORDINADOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA



Dra. Kelly Jacqueline Ornelas Vazquez

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

Agradecimientos

A mis padres, abuelos y hermanos que me apoyaron incondicionalmente durante toda mi carrera.

A quienes formaron parte de mi formación estos años, compañeros residentes y ahora mis amigos. A mis maestros quienes me ayudaron a formar la profesional que ahora soy.

Y a mis asesores, por su orientación, y dedicación a este trabajo terminal.

Dedicatoria

A mi madre Carla Ornelas.

Índice

1. Introducción.....	5
2. Marco Teórico.....	6
2.1. Definición de lesión renal aguda	6
2.2. Epidemiología	7
2.3. Etiología y Factores de riesgo	8
2.4. Fisiopatología.....	10
2.6 Manifestaciones clínicas y alteraciones hidroelectrolíticas	16
2.7 Diagnóstico	16
2.8 Tratamiento.....	22
2.9 Pronostico.....	25
3. Antecedentes.....	27
4. Planteamiento del problema.....	33
4.1. Pregunta de investigación.....	35
5. Justificación	35
6. Hipótesis y Objetivos	36
6.1. Hipótesis nula	
6.2. Hipótesis alterna	
6.2. Objetivo general	
6.3. Objetivos específicos	
7. Materiales y Métodos	37
7.1. Diseño del estudio	
7.2. Descripción de la población	
7.3. Cálculo del tamaño de muestra	
7.4. Criterios de selección	

7.4.1. Criterios de inclusión	
7.4.2. Criterios de exclusión	
7.4.3. Criterios de eliminación	
7.5. Variables	
7.5.1. Variables dependientes	
7.5.2. Variables independientes	
7.5.3. Operacionalización de las variables	
7.6. Análisis estadístico	
7.7. Aspectos éticos	
8. Resultados.....	51
9. Discusión.....	55
10. Conclusiones.....	57
11. Bibliografía	58
12. Anexos.....	61

1.INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es definida como la caída brusca de la función renal, caracterizada por una disminución en la tasa de filtrado glomerular que puede asociarse o no a un aumento de la creatinina sérica basal. Considerándose un problema importante de salud por ser un factor de riesgo que incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. Se reporta una incidencia del 25 al 30% en los ingresados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos

El diagnóstico actual de la lesión renal aguda se basa en las alteraciones del gasto urinario y/o elevación de la creatinina sérica; sin embargo, estos marcadores se modifican de forma tardía, sobre todo la creatinina la cual se eleva hasta que disminuye un 50% la función renal, por lo que es difícil realizar un diagnóstico temprano y así poder instalar medidas correctivas de manera temprana.

Nuevos biomarcadores en orina siguen en investigación como parte de las herramientas diagnósticas para esta entidad, sin embargo, el acceso a estos biomarcadores es muy limitado en nuestro medio.

Existen estudios epidemiológicos realizados en adultos donde se ha demostrado que lesión renal aguda se asocia con una mayor mortalidad, ventilación mecánica prolongada y estadía prolongada en las unidades de cuidados intensivos y con ayuda de las guías Kidney Disease en donde definen y estadificar la lesión renal aguda y sus asociaciones entre la gravedad de la lesión renal aguda y el resultado final.

Lo que en comparación con la población pediátrica ha sido muy limitado su estudio en este ámbito.

En la población pediátrica el índice de angina renal ha sido considerada una prueba útil para predecir la progresión de lesión renal aguda, sin embargo, tiene en su contra que es muy limitada por ser consideradas variables estáticas, y muy generalizadas, resuelve de forma parcial la problemática de predicción del riesgo de progresión a LRA severa.

Existe una prueba que está aprobada en adultos; La prueba de estrés con furosemida la cual evalúa el riesgo de progresión a LRA severa y el requerimiento de tratamiento sustitutivo renal. Su mayor ventaja está en que es considerada una prueba dinámica, la cual refleja directamente la capacidad de la función renal. Sin embargo, no está estandarizada en la población pediátrica.

Este estudio surge con la finalidad de determinar la capacidad de la prueba de estrés con furosemida como marcador predictivo de la progresión de la lesión renal aguda y/o el inicio de terapia de sustitución renal.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición de lesión renal Aguda

La lesión renal aguda se define como una disminución abrupta, sostenida y parcialmente reversible de la función renal, establecida durante 7 días o menos, con un descenso brusco del filtrado glomerular e incapacidad para eliminar productos nitrogenados de la sangre, perdiendo la capacidad de regular el medio interno, ocasionando desequilibrio hidroelectrolítico y del estado ácido base.

Esta definición, se ha obtenido de diferentes revisiones a lo largo de los años, con más de 30 modificaciones, intentando unificar los criterios, se introdujo la definición bajo el acrónimo de RIFLE por sus iniciales en inglés clasificando 5 grados de severidad de daño renal, (Risk, Injury, Failure, loss, end) realizada en el 2002, con posteriores modificaciones por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) en el 2007, donde se excluyeron los criterios de caída de filtrado glomerular, manteniendo los criterios de elevación de creatinina y disminución de diuresis y una nueva revisión de la Kidney Disease Improving Global Outcomes realizada en el 2012 donde se unificaron todos los criterios.

En el paciente pediátrico ha sido más difícil unificar estos criterios, estas modificaciones se deben a la superficie corporal, debido a que en el niño es mayor y altera los valores de creatinina, siendo esta el marcador más utilizado para valorar la función renal, sin ser la ideal por alterarse con la masa muscular, ser reabsorbida parcialmente y presentar secreción tubular, además se modifica 48 horas después de instaurada la lesión renal.

Para valorar la función renal, definir y clasificar la lesión renal aguda se utiliza el nivel de creatinina sérica y el gasto urinario. Teniendo como limitaciones que la creatinina se debe interpretar con precaución porque puede ser el resultado de cambios de producción de esta en agudo o cambios en el volumen de distribución. Los biomarcadores, la biopsia y estudios de imagen ayudan para la estratificación, clasificación y determinar la etiología.

La lesión renal aguda se reporta en un 50% de los pacientes post operados de cardiopatías congénitas, en un 20 a 30% de los pacientes ingresados a terapia intensiva pediátrica, representando un mayor riesgo de complicaciones, alta mortalidad, mayor tiempo de ventilación mecánica y de estancia en terapia intensiva.

Dentro de la definición se destaca la alteración de todas las funciones renales, del manejo de agua corporal y electrolitos, productos nitrogenados, funciones endocrinas y desequilibrio ácido base y por lo tanto cambios en la homeostasis por

lo que se debe considerar a la lesión renal aguda con carácter sindrómico. [12,13,25]

La falla renal, comprende dentro de su evolución la presencia de factores de riesgo, que promueven la progresión de la enfermedad en sus 3 fases: estrés, lesión e insuficiencia, requiriendo en últimas instancias tratamiento de sustitución renal u ocasionando la muerte.

Los criterios para diagnóstico de lesión renal aguda incluyen la elevación de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumentó ≥ 1.5 veces el valor inicial o basal ocurrido en los 7 días previos o disminución del gasto urinario < 0.5 mL/kg/hora por 6 horas. [25]

2.2. Epidemiología.

La incidencia de la lesión renal aguda en pediatría no está completamente establecida, debido a la gran heterogeneidad en los criterios diagnósticos. Se ha reportado que en la población pediátrica hasta un 5-7% de los pacientes hospitalizados presenta algún grado de lesión renal aguda, aumentando el porcentaje según la gravedad de la enfermedad de base, así como siendo mayor en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se reporta del 25-30%. Encontrando una incidencia global con lesión renal aguda grave KDIGO 2 o 3 del 11.6%. [4]

Basado en la dificultad para registrar la incidencia de la lesión renal aguda, se realizó en el 2015 el estudio prospectivo AWARE (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology), registrando 5000 pacientes críticos pediátricos, de 31 unidades de cuidados intensivos, incluyendo pacientes mayores de 90 días de edad y menores de 25 años, donde se documentó información demográfica, el diagnóstico de ingreso, comorbilidades, estado de hidratación y uso de vasopresores, índice de angina renal, biomarcadores en los días 0 a 3 del ingreso, incluyendo lipocalina de gelatinasa de neutrófilos NGAL, molécula 1 de lesión renal KIM-1, proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático e interleucina 18. [4]

En la población neonatal, el estudio AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates) realizado en 2014, en 24 instituciones de 4 países, centrándose en la epidemiología, factores de riesgo y el rol del equilibrio hídrico en la morbilidad, mortalidad y desarrollo de lesión renal aguda. Se determinó la incidencia de lesión renal aguda dependiendo la edad gestacional, siendo en los recién nacidos menores a 29 semanas de gestación del 48%, entre 30 y 35 semanas de gestación una incidencia del 18% y los mayores a 36 semanas del 37%. Además se reportó una mortalidad del 10% en los pacientes con lesión renal aguda en comparación a los que no desarrollaron la misma la cual fue del 1%.La estancia

hospitalaria en UCIN fue también mayor en los pacientes con lesión renal aguda reportada de 23 días en comparación a 19 días con los pacientes sin lesión renal. En este estudio además se determinó una sobrecarga hídrica cuando hay un aumento del peso mayor al 10% con respecto al nacimiento en los recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación en la primera semana de vida, reportando una mayor incidencia de ventilación mecánica que en los que no se reportó sobrecarga hídrica.

Debido a los cambios y avances en los tratamientos, la epidemiología de la lesión renal aguda ha cambiado, siendo en la actualidad principalmente secundaria a complicaciones de otras patologías y en menos casos por patología renal primaria. Dentro de las principales patologías asociadas son las cardiopatías congénitas y sus correcciones quirúrgicas asociadas a tiempos prolongados de circulación extracorpórea y choque séptico.

La lesión renal aguda se asocia a complicaciones como una estancia hospitalaria prolongada, progresión a enfermedad renal crónica y un incremento de la mortalidad intrahospitalaria. Incrementa el riesgo de muerte en los 28 días de estancia hospitalaria, asociado a tratamiento de reemplazo renal y de larga estancia hospitalaria y requerir ventilación mecánica. [3]

2.3 Etiología y factores de riesgo de lesión renal aguda

Se ha documentado que aproximadamente el 50-70% de los cuadros de lesión renal aguda son de origen prerrenal, el 40% renal o parenquimatosa y un 5% post renal. En el medio intrahospitalario las principales causas son isquemia, sepsis y exposición a fármacos nefrotóxicos.

Dentro de las causas de etiología prerrenal, en los países desarrollados la más común son los estados postquirúrgicos de cardiopatías congénitas reportando lesión renal aguda en un 20 a 40% de estas cirugías, seguido del estado de sepsis y uso de nefrotóxicos. [26]

El uso de medicamentos nefrotóxicos es una causa común de lesión renal aguda en pediatría. Se ha reportado que aproximadamente el 80% de los pacientes hospitalizados reciben algún medicamento nefrotóxico a lo largo de su estancia intrahospitalaria. Se registra una asociación del 19 al 31% del uso de aminoglucósidos intravenosos con lesión renal aguda. Debido a lo anterior se realizó la iniciativa NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by just in time Action), un programa de detección de lesión renal aguda en pacientes pediátricos hospitalizados fuera del área de terapia intensiva, con medicamentos nefrotóxicos, siendo un programa unicéntrico, que logró reducción en la exposición a nefrotóxicos y la subsecuente presentación de lesión renal aguda en los tres años y medio

posterior al inicio del programa. Después este programa se aplicó en otras instituciones y se hizo entonces multicéntrico, obteniendo los mismos resultados,

Aquí se definió una exposición de alto riesgo nefrotóxico a el uso de igual o mayor a 3 días de aminoglucósido intravenoso o más de 3 medicamentos nefrotóxicos el mismo día, siendo considerado el tiempo de exposición durante el tratamiento y dos días posterior al finalizar el mismo. Se define como lesión renal aguda según los criterios KDIGO con incremento en la creatinina sérica del 50% ocurriendo en 7 días o un aumento de 0.3 mgdL en las primeras 48 horas, siendo una medición diaria durante el uso del medicamento nefrotóxico hasta dos días de concluido el tratamiento, contando con una creatinina basal de hasta seis meses previos. En el primer centro de estudio se reportó una disminución de lesión renal aguda del 62% con este programa de intervención. [7]

Las causas de origen pre renal pueden ser por disminución de flujo renal por hipovolemia: deshidratación, hemorragia, quemaduras, fuga al tercer espacio e hipoalbuminemia. Por disminución de flujo plasmático renal sin hipovolemia: hipoxemia, asfixia perinatal, distrés respiratorio, síndrome de circulación fetal persistente. Insuficiencia cardiaca secundaria a malformaciones cardiacas, cirugía cardiaca. Choque séptico. Secundario a agentes vasoactivos como inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, fármacos adrenérgicos.

Las causas renales son las mismas causas pre renales ya comentadas no resueltas, síndrome hemolítico urémico, glomerulopatías, postinfecciosa, rápidamente progresiva, las secundarias y vasculitis, malformaciones renales congénitas como agenesia bilateral, hipoplasia bilateral, displasia bilateral, enfermedades poliquísticas, alteraciones vasculares como trombosis bilateral de las venas renales, arterias renales, estenosis bilateral de las arterias renales y necrosis cortical. Las Nefritis intersticiales agudas, pielonefritis aguda, fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, vancomicina, contrastes radiográficos y obstrucción tubular por hemoglobinuria y ácido úrico.

Las post renales son las litiasis, válvulas de la uretra posterior, estenosis de uretra, ureterocele, estenosis pieloureteral bilateral, megauréter bilateral, vejiga neurogénica, prepucio imperforado.

2.4 Fisiopatología

Las causas pre renales son secundarias a una disminución de la perfusión renal, debido a una disminución del volumen circulante efectivo, disminución del tono vascular o del gasto cardiaco que se traduce en un menor aporte sanguíneo al riñón. En un inicio esto ocasiona mecanismos compensatorios que incluyen la acción del sistema nervioso simpático, activando el sistema renina angiotensina que libera hormona antidiurética y liberación de prostaglandinas, donde las arteriolas aferentes glomerulares se dilatan para mantener el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular. La angiotensina II produce vasoconstricción de la arteriola eferente, con esto se estimula la reabsorción de sodio y urea y consecuentemente agua lo que produce oliguria.

La isquemia renal es la principal causa de falla renal aguda, interviniendo alteraciones de tipo vascular, tubular e inflamatorio. El endotelio regula la permeabilidad vascular y las respuestas homeostáticas, vasomotoras y las inflamatorias. Cuando se produce un daño en las células del endotelio posterior a un episodio isquémico produce alteración de la perfusión renal, hipoxia y lesión de la célula epitelial tubular.

En las causas renales hay un daño parenquimatoso renal directo, siendo el daño en la región tubular, intersticial, vascular o glomerular. La causa más común sigue siendo una causa pre renal que progresa a necrosis tubular aguda después de hipoperfusión prolongada.

Si la hipoperfusión se prolonga, se ocasiona un daño oxidativo e hipóxico en las células tubulares renales, perdiendo polaridad, necrosis y apoptosis, con un fracaso renal establecido. Las porciones que son más susceptibles al daño agudo son las células del túbulo proximal en su parte recta, por su alto contenido de peroxisomas, así como las células del túbulo colector.

Estas lesiones se describen como Necrosis tubular aguda, un término que estrictamente se define por histología. Las causas más frecuentes posterior a la hipoperfusión renal son la exposición a nefrotóxicos directos, causas inmunológicas, como vasculitis o nefritis intersticial aguda, embolismos y trombosis.

Dentro de los nefrotóxicos más importantes están los aminoglucósidos y los contrastes yodados, que tienen toxicidad directa en las células tubulares. Otros modifican la hemodinámica renal como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos. Otros compuestos que producen daño directo son la mioglobina liberada por lesión muscular, provocando rabiomólisis, aumentando la filtración de mioglobina que excede la capacidad tubular renal proximal, alcanzando una concentración elevada en el túbulo que lo

obstruye, interactuando con la proteína de Tamm Horsfall, que en pH urinario ácido ejerce toxicidad en la célula tubular renal.

Por otra parte los trastornos electrolíticos como la hipocalcemia, hiperkalemia, acidosis e hiperfosfatemia, modifican y afectan el gasto cardíaco y con ello la perfusión renal. El aciclovir causa daño tubular por cristalización, así como el metotrexato y el urato precipitándose con el ácido úrico en un pH urinario ácido frecuentemente en el síndrome de lisis tumoral.

Dentro de la evolución del daño renal se han descrito fases. En la primera fase, de iniciación hay una disminución del flujo sanguíneo al riñón (pre renal), progresando con menor flujo especialmente en la región medular externa, resultando en una estasis y congestión de capilares peritubulares lo que corresponde en los vasos rectos, llevando a una isquemia en la célula epitelial del túbulo proximal. Al iniciar el proceso isquémico y en la medida que este aumenta, se disminuye el nivel de adenosin trifosfato lo que ocasiona lesiones con necrosis de la célula tubular, desprendimiento de las mismas y obstruyendo la luz tubular, alterando la filtración glomerular. Las células del endotelio vascular también se lesionan, llevando a mayor disminución de la función renal. Con esta lesión celular se produce la liberación de citocinas de la cascada inflamatoria IL-6, IL-18, IL -1, MCP-1, TNF alfa, NF-kB.

En la fase de extensión aumenta la hipoxia y se establece con mayor fuerza el estado pro inflamatorio, alcanzando la unión corticomedular, con presencia de leucocitos, eritrocitos y éstasis sanguínea, comprometiendo con más intensidad las células endoteliales que empeoran la isquemia y hay mayor daño a las células tubulares ocasionando necrosis y desencadenando apoptosis.

Las fases de mantenimiento y recuperación dependen de la oportuna corrección de la causa que desencadenó la lesión renal. En la fase de mantenimiento, continúa la migración celular, apoptosis y proliferación para intentar establecer la función tubular. Hay reparación y reorganización celular, lo que ocasiona una recuperación de la función renal de manera lenta. El flujo sanguíneo regresa a la normalidad y las células epiteliales se restablecen.

En la fase de recuperación se continúa la diferenciación celular y se recupera la función renal.

En las causas post renales hay una obstrucción del flujo de orina. Inicialmente los riñones cumplen su función de manera adecuada de filtrar, reabsorber y secretar, sin embargo la obstrucción del flujo urinario repercute en las funciones si es bilateral provocando anuria, el grado de reversibilidad es alto y la función renal suele recuperarse al corregirse la causa y facilitar que la orina se excrete.

Es importante señalar que en las lesiones renales agudas graves, en las que el 90% de las células son destruidas, el 10% restante son capaces de entrar en procesos de proliferación, estimuladas por hormonas y factores de crecimiento, permitiendo restablecer el epitelio tubular. [1,12,13,14,26,29]

2.5.1 Fisiopatología por nefrotóxicas

La exposición a medicamentos nefrotóxicos es una causa común de insuficiencia renal aguda, en los pacientes hospitalizados más del 80% reciben un medicamento nefrotóxico. El 10 a 40% de los adultos y niños que sobreviven a una lesión renal aguda desarrollan enfermedad renal crónica.

Afecta aproximadamente al 19-31% de los niños que reciben algún aminoglucósido intravenoso. La lesión renal aguda se duplica cuando el paciente recibe 3 o más medicamentos nefrotóxicos el mismo día.

Se publicó en el 2019 un estudio prospectivo multicéntrico, nombrado NINJA por sus iniciales en inglés Nephrotoxic Injury Negated by Just in time Action, que estudiaba el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados pediátricos en áreas no críticas expuestos a alta dosis de medicación nefrotóxica, iniciando un programa para reducir esta exposición, en este estudio se definió como una exposición alta a medicamentos nefrotóxicos, recibir aminoglucósidos intravenosos igual o más de 3 días consecutivos o más de 3 medicamentos nefrotóxicos en el mismo día. [7]

Representan después de la isquemia, la causa más frecuente de lesión renal aguda. Los principales mecanismos son los siguientes:

- Reducción de la perfusión renal y alteración de la hemodinámica renal: ciclosporina, anti inflamatorios no esteroideos, contrastes radiológicos, anfotericina B, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.
- Toxicidad tubular directa: aminoglucósidos, contrastes radiológicos, cisplatino, ciclosporina, anfotericina B, solventes.
- Toxicidad tubular, rabdomiolisis: cocaína, etanol, lovastatina, quemaduras, traumatismo.
- Obstrucción intratubular, precipitación: Aciclovir, sulfonamidas, etilenglicol.
- Nefritis intersticial alérgica: Penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, ciprofloxacino, diuréticos tiazídicos, furosemida, cimetidina, alopurinol.
- Síndrome urémico hemolítico. Ciclosporina, mitomicina, cocaína, quinina.

2.5.1.1. Nefrotoxicidad por Antiinflamatorios no esteroideos.

Los antiinflamatorios no esteroideos, tienen efecto analgésico, antipirético, antitrombótico y antiinflamatorio. Inhiben la enzima ciclooxigenasa, que participa en

la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas, hormonas formadas a partir del ácido araquidónico de las membranas celulares, en el riñón en situaciones normales la producción de prostaglandinas es reducida, y su efecto es dilatar la vasculatura renal en situaciones como depleción de volumen, de sodio, nefritis nefrotóxica, insuficiencia cardíaca congestiva, reducción del gasto cardíaco, nefrectomía unilateral, cirrosis hepática, reducción de la presión de perfusión renal, isquemia renal, hipertensión, obstrucción uretral, diabetes y toxicidad por aminoglucósidos.

Generalmente la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES no altera el flujo plasmático renal ni el filtrado glomerular en condiciones normales. Sin embargo es en situaciones en las cuales las hormonas vasoconstrictoras se encuentran incrementadas como en pacientes con depleción de volumen, en los cuales se activa el sistema renina angiotensina aldosterona y se activan el resto de estas hormonas como angiotensina II, catecolaminas, vasopresina y endotelina. Se produce vasoconstricción, y al inhibirse la síntesis de prostaglandinas por los anti inflamatorios no esteroideos, se inhibe el efecto dilatador sobre la vasculatura renal exacerbando los efectos de las hormonas vasoconstrictoras.

En la insuficiencia renal crónica, las prostaglandinas se encuentran elevadas, como parte de un mecanismo de adaptación, minimizando el descenso de la función renal global, aumentando la filtración por la nefrona, así como en la obstrucción uretral, nefrotoxicidad por contraste, ciclosporina y gentamicina. En estas situaciones se incrementa la síntesis de prostaglandinas que vasodilatan y se intenta disminuir los efectos vasoconstrictores generados en el riñón. En estas situaciones la administración de anti inflamatorios no esteroideos lleva a un descenso exagerado de la función renal. [12,26]

2.5.2.2. Nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

Afectan al 20% de los pacientes manejados con estos antibióticos, llegando hasta el 50% en terapia prolongada, es decir por más de dos semanas. Presenta una lesión renal no oligúrica, una disfunción del túbulo proximal, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia, y una recuperación lenta de la función renal. En el túbulo proximal se concentran los aminoglucósidos, asociado a mecanismos hemodinámicos que promueve la reducción del filtrado glomerular por disminución del flujo sanguíneo y del coeficiente de ultrafiltración glomerular. [26]

2.5.1.3. Nefrotoxicidad en sepsis.

Se ha estudiado la fisiopatología asociada a endotoxinas, representadas por los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, sin embargo bacterias Gram

positivas y otros microorganismos tienen otras moléculas que pueden desencadenar respuesta similar a los lipopolisacáridos.

Se reconoce a los lipopolisacáridos por el receptor CD14, uniéndose a la proteína de unión de lipopolisacáridos formando un complejo, actuando con glicosilfosfatidilinositol, anclando el CD14 de la membrana celular de neutrófilos que provoca fosforilación del complejo factor nuclear Kappa B, y su inhibidor, liberando al complejo NF kB transportado al núcleo celular, promoviendo la transcripción de citocinas como TNF alfa, PAF, Leucotrienos y Prostaglandinas, IF gama, IL -1 IL -6,8,12, liberados a la circulación, ocasionando desequilibrio hemodinámico, disfunción celular y orgánica, con apoptosis y necrosis.

También se estimulan las células endoteliales y epiteliales en general y de las células renales, que liberan más citocinas y son capaces además de formar moléculas de adhesión vascular o intercelular y selectinas, responsables de atraer y adherir polimorfonucleares a las células endoteliales, aumentando la permeabilidad vascular, incrementando la salida del espacio intravascular al intersticio, disminuyendo el volumen efectivo e hipotensión. Se induce la pérdida de adhesión célula a célula, con desprendimiento y necrosis de las células lo que a nivel tubular renal se producen cilindros intratubulares y obstruyen los túbulos y contribuyen a la disminución de la función renal.

Se produce por lo anterior una inflamación como respuesta inmune del huésped y de la lesión tisular. En la sepsis generalmente la lesión renal aguda está asociada a síndrome de falla multi orgánica, elevando la mortalidad hasta un 90%.

Los principales mediadores para lesión renal aguda en sepsis son el TNF alfa, el factor activador de plaquetas, endotelina 1, actuando de manera vasoconstrictora y reduciendo la filtración y flujo plasmático glomerular. La sintetasa inducible de óxido nítrico se implica como generadora de óxido nítrico, teniendo un efecto vasodilatador de gran importancia en el síndrome séptico. Siendo estimulada por la vía TNF y la IL 1 de los macrófagos de las células musculares de los vasos sanguíneos y de las células mesangiales. El óxido nítrico actúa como regulador del filtrado glomerular, manteniendo hemodinamia glomerular, cuando no se inhibe el óxido nítrico, aumenta la proteinuria, reduce la filtración glomerular y hay trombosis glomerular.

El tromboxano A2, un potente vasoconstrictor, se estimula por los lipopolisacáridos en la corteza renal, actuando además liberando factor activador de plaquetas. Se ha visto que antagonistas selectivos de tromboxano A2 proporciona protección renal a la isquemia. Los leucotrienos son vasoconstrictores también, que reducen la filtración glomerular y flujo plasmático renal, aumentados en sepsis.

En la sepsis hay factores hemodinámicos y no hemodinámicos que contribuyen a la lesión renal aguda, dentro de los hemodinámicos, hay un aumento de la resistencia de la arteriola aferente que disminuye el flujo plasmático glomerular y posteriormente el filtrado glomerular. En la función tubular en etapa temprana la fracción excretada de sodio es normal <1%, sugiriendo que la vasoconstricción inducida permite que este segmento de la nefrona absorba el sodio disponible. En etapas más avanzadas progresa y se impide esta absorción. [12, 13, 16, 26]

Como se comentó en el apartado anterior, la lesión renal por isquemia y reperfusión es la causa más común, también puede ser secundario a hemoglobinuria y mioglobinuria en casos de hemólisis o destrucción muscular, resultando en una disminución del flujo sanguíneo renal, disminuyendo el transporte de oxígeno, resultado en desequilibrio, produciendo alteraciones estructurales de los túbulos renales, reduciendo el ATP intracelular ocasionando apoptosis y necrosis.

El túbulo proximal es el segmento que con mayor frecuencia se lesiona y posteriormente resto de la nefrona, con el intersticio, aumento de sodio y de la presión osmolar, con difusión retrógrada, trombosis de vasos peritubulares y lesión glomerular. Hay pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal, alterando y desprendiendo las microvellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal, produciendo ampollas en la membrana y posterior lesión por isquemia. Hay desprendimiento, resultado en dilatación tubular proximal y formación de cilindros tubulares distales, que reducen la tasa de filtrado glomerular.

La estructura y función celular, polaridad, endocitosis y transducción de señales, así como mortalidad, movimiento de organelos, exocitosis y división celular, migración, función de barrera de complejos de unión y de adhesión con la matriz celular, dependen del citoesqueleto de la actina. Cuando hay pérdida del ATP intracelular, se interrumpe la actina apical por despolimerización de la colina y redistribución de la actina nuclear, volviendo inestable a la membrana, formando vesículas en la membrana que se exfolian hacia la luz tubular. Se incrementa además la permeabilidad intersticial y la fuga intersticial por daño de la membrana basal tubular, por daño en el citoesqueleto. Provoca transporte bidireccional de sodio y agua en la porción apical y basolateral de la célula, incrementando la concentración de sodio en el filtrado glomerular, alcanzando el túbulo distal.

Las alteraciones regionales del flujo sanguíneo renal reguladas por las células endoteliales y musculares lisas de la microcirculación, desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de la lesión renal aguda, de manera que el flujo sanguíneo que llega a la médula externa se reduce de manera súbita, el endotelio y las arteriolas renales de la vasa recta experimentan una vasoconstricción por aumento de la endotelina, angiotensina II, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y

D4 y adenosina. Vasoconstricción amplia debido a la producción de catecolaminas, separando el lumen del vaso sanguíneo y controlando el intercambio entre las células y el líquido de los compartimientos. La permeabilidad microvascular incrementada condiciona una disrupción de la monocapa endotelial y del citoesqueleto de actina, rompiendo la matriz perivascular, las uniones estrechas entre células endoteliales, y entre éstas y el glucocalix, permitiendo la migración del sistema inmunitario, produciendo una inflamación renal. [16, 26]

2.6. Manifestaciones clínicas y alteraciones electrolíticas

Las manifestaciones clínicas de la lesión renal aguda se pueden dividir en alteraciones en el gasto urinario, sobrecarga hídrica, elevación de azoados, trastornos electrolíticos y manifestaciones generales.

Manifestaciones generales: astenia, anorexia, adinamia, anemia, fiebre, artralgia, hipertensión, prurito, cefalea, disfunción plaquetaria.

Hay una disminución del gasto urinario, aunque en el 50% de los casos puede cursar con gasto urinario normal siendo una lesión renal aguda no oligúrica.

Sobrecarga hídrica: Edema facial, de extremidades, edema pulmonar y cerebral.

Elevación de azoados: alteración del estado de alerta presentando somnolencia, irritabilidad, delirium, convulsiones, encefalopatía urémica, náuseas y vómito.

Trastorno electrolítico: Hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipo/hipernatremia, acidosis metabólica. [12,13, 29]

2.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la lesión renal aguda se basa en las cifras de creatinina y la diuresis.

En un inicio es asintomática, haciendo el diagnóstico secundario a otra enfermedad aguda. La oliguria es una señal clínica de lesión renal, sin embargo, no es específica ni sensible. Cuando hay elevación de creatinina sérica, hay que verificar si corresponde a lesión renal aguda, enfermedad renal crónica o enfermedad renal crónica agudizada.

La creatinina se modifica por la edad, el sexo, el estado nutricional, cantidad de masa muscular, uso de esteroides, sangrado de tubo digestivo y terapia hídrica, elevándose únicamente cuando la tasa de filtrado glomerular se encuentra disminuida en un 50%.

Para el abordaje diagnóstico de lesión renal aguda, la historia clínica es clave. Realizar una adecuada anamnesis, exhaustiva exploración física. El identificar los antecedentes de alergia, uso de fármacos nefrotóxicos, antecedentes patológicos, contacto con tóxicos, gastroenteritis, drenajes o sangrados o síntomas de fuga al tercer espacio.

Se debe interrogar antecedentes que nos sugieran hipo perfusión renal como deshidratación, así como uso de tóxicos como aminoglucósidos, contrastes, anfotericina B, vancomicina, aciclovir, ganciclovir, foscarnet, bifosfonatos como el ácido zolendróico o antineoplásicos como el cisplatino y la ifosfamida.

La hemoptisis u otros datos de hemorragia o condensación pulmonar no nos orientará hacia un cuadro pulmón-riñón, de etiología infecciosa o autoinmune (síndrome de Goodpasture, LES, o poliangeitis microscópica) o simplemente tratarse de un edema agudo de pulmón.

La exploración física consiste en valorar el estado de conciencia, hidratación, coloración de la piel y perfusión distal, así como frecuencia y facilidad respiratoria y temperatura.

Seguida de su situación hemodinámica y auscultación cardiopulmonar. La valoración abdominal intentará determinar el tamaño de los órganos, descartar la irritación peritoneal y estimar la motilidad intestinal.

Buscar adenopatías cervicales, axilares e inguinales y descartar la existencia de hernias complicadas. Inspeccionar las extremidades en busca de heridas, mordeduras o picaduras o pinchazos que hayan dado lugar a la entrada directa de toxinas o microorganismos o a sustancias que indirectamente posterior a una rabdomiólisis causen lesión renal.

Identificar intencionalmente lesiones cutáneas pueden aparecer en enfermedades alérgicas por fármacos o autoinmunes, enfermedades infecciosas como endocarditis o meningitis.

Lo más importante es saber la etiología de la lesión renal, en la mayoría de los casos hay una causa grave, que debe de ser corregida para solucionar con ello la falla renal que generalmente está asociado a una falla multiorgánica.

El cuadro clínico depende de la patología base, pudiendo existir palidez, edema, alteraciones neurológicas, náuseas, vómitos, decaimiento, hipertensión arterial, diuresis para evaluar si hay oliguria y anuria.

Dentro del diagnóstico se deben de solicitar diferentes marcadores bioquímicos, dentro de estos, la determinación sérica de creatinina, urea y nitrógeno ureico, iones

mono y divalentes, gasometría para valorar pH. Biometría para recuento leucocitario, tira reactiva de orina, análisis semicuantitativo de orina. En situaciones especiales se deberán solicitar además creatina fosfocinasa, DHL, amilasa y transaminasas. [13, 29]

2.7.1. Tasa de filtrado glomerular

El riñón, mantiene la homeostasis interna, regulando el pH, la composición electrolítica de la sangre y manteniendo el volumen extracelular y la presión sanguínea así como eliminando los productos tóxicos de la sangre.

La tasa de filtrado glomerular es la principal herramienta de medición de la función renal, siendo esta relativamente baja en el recién nacido comparada con el adulto con un aproximado de 20ml/min/1.73 m² al nacimiento y 120 ml/min/1.73 m² en el paciente adulto.

Se define como la cantidad de plasma filtrado por el glomérulo cada minuto. En este contexto siendo la principal función del riñón mantener la homeostasis interna, a mayor cantidad de plasma filtrado, se eliminan mayor cantidad de sustancias tóxicas, y contrario a esto, si disminuye el plasma filtrado, se produce un desequilibrio por falta de eliminación de electrolitos y sustancias dañinas para el organismo.

La tasa de filtrado glomerular es considerada la principal herramienta para evaluar a los pacientes con alteración en el funcionamiento renal.

El riñón recibe el 25% del gasto cardiaco, del cual el 20% resulta filtrado por glomérulo. La tasa de filtrado glomerular representa el total de volumen del plasma filtrado por el glomérulo funcional por unidad de tiempo.

Se puede medir a partir de la depuración de una sustancia del plasma, la cual se define como el proceso en el que un volumen de plasma es removido completamente de una sustancia por el riñón en una cantidad determinada de tiempo. La fórmula de la depuración es igual a la concentración urinaria de una sustancia por el flujo urinario dividiendo el resultado entre la concentración plasmática de la misma sustancia.

El marcador ideal de la filtración glomerular debe consistir en una sustancia que su depuración es igual que la tasa de filtrado glomerular, es decir que es libremente filtrado por el glomérulo sin ser secretado ni reabsorbido en los túbulos renales.

La tasa de filtrado glomerular se expresa en ml por minuto, para conseguir un rango normal aplicable a los pacientes de diferente tamaño corporal, se estandariza la tasa de filtrado glomerular por la superficie corporal, que en adultos es de 1.73 m²,

existiendo diferentes fórmulas para la estimación de la tasa de filtrado glomerular, siendo la ecuación de Cockcroft Gault y la CKD EPI, las más utilizadas para la depuración de creatinina en adultos. [11]

2.7.1.1. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular basados en la creatinina sérica.

En los pacientes pediátricos se utiliza la tasa de filtrado glomerular estimado con la ecuación de Schwartz, que consiste en una constante por la talla en centímetros entre la creatinina sérica en mg/dL. En los pacientes prematuros la constante es 0.33, en los neonatos a término de 0.45, resto de pacientes pediátricos y adolescentes mujeres la constante es de 0.55 y en adolescentes del sexo masculino es 0.7. Siendo la ecuación $K(\text{constante}) \times \text{Longitud (cm)} / \text{Creatinina plasmática (mg/dL)}$. [10, 11]

2.7.2. Biomarcadores.

No hay un marcador ideal para la lesión renal aguda, sin embargo, se describen diferentes marcadores que ayudan en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico por predicción de la lesión renal aguda, ayudando a tomar decisiones en el manejo e iniciar de manera temprana la terapia de reemplazo de función renal.

Las características que debe cumplir un marcador es presentar concentraciones estables en plasma, poca unión a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica. Para evaluar la FGR disponemos de marcadores exógenos y endógenos. [11]

2.7.2.1. Biomarcadores endógenos.

2.7.2.1.1. Creatinina.

El principal marcador endógeno es la creatinina, por su producción constante y mínima depuración hepática o extrarrenal. La creatinina se produce a partir del metabolismo muscular, de manera generalmente constante, de 10 mg/kg en pacientes pediátricos y 20 mg/kg en adultos, eliminado por los riñones. Ayuda a estimar la tasa de filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica, generalmente en un tiempo de recolección de orina de 24 horas para determinar la creatinina y el volumen urinarios. La creatinina es libremente filtrada en el glomérulo, pero una parte de la creatinina es secretada en los túbulos desde los capilares peritubulares, por esta razón la depuración de creatinina no es sinónimo de la tasa de filtrado glomerular, pero se aproxima en 15 a 20%. Se debe de recolectar orina por 24 horas, si la recolección es menor o mayor se puede infra o sobre valorar la depuración de creatinina.

Hay diferentes factores que modifican la tasa de filtrado glomerular basado en la cuantificación de creatinina sérica, como la edad, el sexo, siendo mayor en hombres que en mujeres, incrementado con la masa muscular, en raza afroamericana, dieta rica en carne roja, suplantación con creatina, medicamentos como inhibidores de la secreción tubular como la cimetidina, trimetoprima, fibratos, incremento de la producción de creatinina como los esteroides, vitamina D y sus metabolitos. Los factores que disminuyen la creatinina sérica son: una masa muscular disminuida, sexo femenino, raza asiática e hispana, enfermedad crónica, amputación de extremidades, dieta vegetariana. [10,11,12]

2.7.3. Pruebas de función tubular.

Además de la creatinina, se debe de valorar la función tubular, pudiendo encontrar una creatinina normal, una tasa de filtrado glomerular conservada, pero encontrando alteraciones en la función tubular, la cual tiene un papel importante y fundamental en mantener el equilibrio ácido y base, de electrolitos y agua.

Para valorar su función se estudia la reabsorción y excreción de los diferentes componentes urinarios, la capacidad de concentración y acidificación. Puede resultar del análisis de orina de una sola micción o el análisis de orina de 24 horas.

En la orina de una sola micción todos los solutos se relacionan con la creatinina, esto fundamentado que en situaciones donde hay ausencia de insuficiencia renal la creatinina se elimina de manera constante.

Las formas de expresar la eliminación urinaria de una determinada sustancia en orina de una micción son el índice o cociente urinario expresado en mg o mEq de una sustancia que aparece en la orina con relación a la creatinina filtrada, calculada dividiendo la concentración de la sustancia estudiada entre la creatinina en orina.

La excreción fraccional de una sustancia está referida al volumen de sangre que queda sin una sustancia por cada 100 ml de filtrado, expresado con la fórmula de sustancia en orina por creatinina plasmática dividiendo el resultado entre la concentración plasmática de la misma sustancia estudiada multiplicada por la creatina en orina y posteriormente multiplicando el resultado por 100.

La tercera manera de medir la eliminación de una sustancia en orina es el índice de excreción, relacionando la cantidad eliminada de una sustancia por cada 100 ml de filtrado glomerular expresado con la fórmula de valor urinario de la sustancia estudiada dividió por el valor de la creatinina en orina y este resultado multiplicado por la creatinina sérica.

2.7.3.1. Eliminación urinaria de sodio.

La eliminación en situaciones normales es igual a la ingesta. Cuando existe contracción de volumen, el túbulo renal reabsorbe mayor cantidad de sodio, donde hay menor eliminación de sodio generalmente de 10 a 20 mEq/día.

En la orina de una micción la determinación de sodio nos ayuda en para orientarnos en la etiología, en insuficiencia renal el sodio bajo, con una fracción excretada menor a 1% o sodio urinario menor de 15 a 20 mEq/L orienta a causa prerrenal y si se encuentra incrementado >1% o sodio urinario mayor a 20 a 40 mEq/L nos sugiere causa renal intrínseca.

2.7.3.2. Fracción excretada de urea.

No se modifica con el uso de diuréticos siendo una ventaja en pacientes hospitalizados para valorar función renal y posible lesión renal aguda y orientar al origen de esta siendo una fracción excretada de urea mayor a 40-70% sugiriendo causa renal y <20-30% prerrenal.

2.7.3.3. Relación BUN/ creatinina.

La proporción normal entre nitrógeno ureico y creatinina es 10:1. En caso de deshidratación, esta proporción se eleva a 20:1. Otras causas que aumentan la relación BUN: Creatinina es el mayor catabolismo del BUN (sangrado intestinal, lisis celular y uso de corticoides), incrementos de proteínas en la dieta.

La relación BUN/ creatinina permite diferenciar una insuficiencia renal de una pre renal, si la relación es mayor a 20% nos orienta a causa pre renal y si es menor a 10% a causa renal.

2.7.4. Sedimento urinario

Nos orienta a descartar las diferentes causas de lesión renal, de origen pre renal y post renal. En la insuficiencia prerrenal en el sedimento no suele encontrarse células pero puede haber cilindros hialinos, formados por la proteína de Tamm Horsfall. En la necrosis tubular hay cilindros granulados, pigmentados y de células epiteliales, asociados a hematuria microscópica. Los cilindros hemáticos reflejan enfermedad glomerular o nefritis intersticial aguda, al igual que los eritrocitos dismórficos.

La proteinuria refleja la incapacidad de las células tubulares para reabsorber las proteínas normalmente filtradas y la eliminación de restos celulares.

La hemoglobinuria y mioglobinuria nos deben hacer sospechar de hemólisis o rabdomiólisis.

Los cristales, pueden ser de ácido úrico siendo de morfología pleomórfica, siendo característicos en la lesión renal aguda funcional y nefropatía aguda por ácido úrico secundario a lisis tumoral en uso de quimioterapia.

2.7.5. Ultrasonido renal

Estudio poco invasivo, de fácil acceso en los diferentes centros médicos, que nos ayudan a valorar morfología renal y a orientar etiología de la lesión renal, sugiriendo en situaciones especiales cronicidad de la enfermedad, esto se sugiere al encontrar riñones pequeños, hiperecogénicos, que se pueden encontrar en reagudización de la insuficiencia renal previa. Ayuda a descartar poliquistosis renal.

En los casos de reflujo vesicoureteral con dilatación de la vía excretora, para ser causante de insuficiencia renal debe afectar a los dos riñones o a uno solo si este proporciona la mayoría o toda la función renal.

Se pueden encontrar diferentes patrones en el ultrasonido, encontrando riñones con dilatación de la vía excretora con hidronefrosis, riñones de tamaño normal con ecogenicidad conservada, con papilas hipoecogénicas, reducidos de tamaño, hiperecogénicos con mala diferenciación cortico medular o cortical muy reducida, o aumentados de tamaño, con grandes quistes y parénquima renal reducido.

2.7.6. Biopsia renal

La biopsia renal, en insuficiencia renal aguda, se indica en casos de sospechase casos diferentes a necrosis tubular aguda o etiología prerrenal, como por ejemplo vasculitis de pequeños vasos, glomerulonefritis, nefritis intersticial inmunoalérgica, o nos oriente al pronóstico por el grado de afectación y variante histológica, si se sospecha de enfermedad sistémica como lupus eritematosos sistémico, o en casos de necrosis tubular renal con evolución clínica prolongada y complicada que no recupera y no responde al manejo.[26, 29]

2.8. Tratamiento

Se fundamenta en las medidas de soporte, con el principal objetivo de disminuir el daño renal y evitar las complicaciones, controlando las alteraciones metabólicas y mejorando las condiciones nutricionales.

Se deben suspender los nefrotóxicos en medida de lo posible, ajustar dosis al filtrado glomerular, buscar otras alternativas y monitorizar niveles. La nefrotoxicidad por aminoglucósidos se puede disminuir con una dosis única diaria y monitorizar niveles. La anfotericina B se debe de administrar en sus formas lipídicas, preferir el uso de azoles y equinocandinas.

Se debe monitorizar al paciente para valorar la volemia, en situaciones de choque, se debe iniciar reanimación con cristaloides, o hemoderivados en caso de choque hipovolémico por hemorragia, valorar el inicio de vasopresores, para mejorar la perfusión renal y el transporte de oxígeno.

El uso de diuréticos sólo se recomienda en situaciones de sobrecarga de volumen e hipercalemia, monitorizando la volemia por ocasionar en situaciones de hipovolemia disminución de la perfusión renal y aumentando el daño. En pacientes críticos se prefiere el uso de furosemida en infusión a 0.1-1 mg/kg hora posterior a un bolo.

La nutrición debe de tener como objetivo mantener un balance metabólico adecuado, ajustando el volumen de líquidos a la diuresis, dependiendo además del uso de técnicas de reemplazo renal. Los requerimientos de proteínas y calorías dependen de la edad, estado catabólico actual y la gravedad del daño renal. [8]

2.8.1. Tratamiento sustitutivo.

Las indicaciones de Acute dialysis initiative (ADQI) Son oliguria o anuria, acompañado de acidosis metabólica con pH menor de 7.1, hiperazoemia con BUN igual o mayor de 80 mg/dL, hiperkalemia mayor de 6.5 mEq/L, hiponatremia 115 mEq/l o hipernatremia mayor de 160 mEq/L. Hipertermia o anasarca. Síndrome de disfunción orgánica múltiple. Considerando que si existe un punto de los anteriores se debe considerar terapia de reemplazo renal y si se presentan dos es obligatoria y si hay 3 es una urgencia.

La AKI now initiative, en su publicación en 2020 titulado Recomendaciones e indicaciones para el reconocimiento, y manejo de la lesión renal aguda, describe las siguientes indicaciones para iniciar terapia de reemplazo renal:

- 15% o más de sobrecarga hídrica que no responde a la terapia con diuréticos y conducen a complicaciones como edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Complicaciones urémicas como pericarditis o sangrado.
- Trastornos metabólicos potencialmente mortales refractarios al tratamiento médico (hipercalemia, acidosis metabólica)
- Eliminación de sustancias tóxicas, que no se excretan adecuadamente por riñones.

Las modalidades de tratamiento sustitutivo son la diálisis peritoneal, hemodiálisis y las técnicas continuas de depuración extra renal. La elección de la técnica depende de la clínica, la situación hemodinámica, objetivos de la diálisis y disponibilidades de la técnica y su experiencia de uso en cada unidad de salud. [25]

2.8.1.1 Diálisis peritoneal.

La diálisis peritoneal se utiliza en niños pequeños en los que otras técnicas no es posible y hay inestabilidad hemodinámica. Se encuentra contraindicada en el onfalocele, hernia diafragmática o gastrosquisis y en la cirugía abdominal reciente, derivaciones ventriculoperitoneal, infecciones de la pared abdominal, colostomía y ureterostomías.

Consiste en colocar un catéter en el abdomen, en la línea media infraumbilical a 1/3 proximal de la distancia ombligo y sínfisis de pubis, con la vejiga vacía, en neonatos se coloca lateralmente en el lado izquierdo. Se colocan catéter temporales de preferencia, con guía flexible con técnica de Seldinger.

El líquido de diálisis consiste en preparados estándar con distintas concentraciones de glucosa, siendo la más utilizada al 1.5%, se reserva las de mayor concentración para situaciones en las que se requiera balances negativos de líquidos con mayor rapidez. Tienen un contenido de sodio de 135 mEq/L, cloro de 100 y calcio de 1.2-1.7 mMol/l. Hay preparados con o sin potasio. Contienen lactato 35 mEq/l, que puede sustituirse por bicarbonato en casos de acidosis metabólica severa en caso de neonatos o enfermedades metabólicas. Los intercambios se inician a volúmenes bajos de 10 a 20 ml por kg, aumentando si se tolera hasta 30 ml por kg en lactante y hasta 40 a 45 ml por kg en los preescolares y escolares sin sobrepasar los 2 litros.

Las principales complicaciones son la hiperglucemia, peritonitis, obstrucción del catéter, salida de líquido alrededor del catéter y en menor frecuencia el paso del líquido de diálisis al tórax por comunicaciones diafragmáticas, hipofosforemia, perforación de vejiga u otra visceral al utilizar catéter con estilete. [25]

2.8.1.2. Hemodiálisis.

Tienen de ventaja tener mayor eficacia y rapidez para eliminar un soluto y exceso de líquidos. Requiere un acceso vascular y un volumen extracorpóreo no mayor de 8 cc por kg. El catéter se puede colocar en la vena yugular por técnica de colocación más sencilla que subclavia o femoral pero con riesgo de infección. El flujo de la bomba suele ser de 150 a 200 ml/m² hora o de 6 a 8 ml/kg minuto, con ultrafiltración menor a 0.2 ml/kg minuto. La superficie efectiva de la membrana dializadora debe ser igual a la superficie corporal del enfermo. Los filtros oscilan entre 0.4 a 1.3 m².

La anticoagulación se realiza con heparina en infusión de 20 a 30 UI/kg hora o con heparina de bajo peso molecular a 1 mg/kg en bolo al inicio de la sesión. El líquido dialítico contiene bicarbonato, concentraciones fisiológicas de calcio y glucosa, y sodio de 132 a 140 mEq/l, con flujo de 500 ml por minuto. Las primeras diálisis

deben de ser cortas generalmente de 4 horas, el aclaramiento de urea debe de ser de unos 3 ml kg para evitar el síndrome de desequilibrio.

Las principales complicaciones son inestabilidad hemodinámica, hipotensión, por depleción aguda de volumen, embolia gaseosa, pérdida de fármacos y nutrientes y complicaciones del acceso vascular.

2.9. Pronóstico

Los factores de riesgo para lesión renal aguda son tener el antecedente de una enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, antecedente previo de lesión renal aguda, oliguria por hipovolemia, hipotensión, dificultad de acceso al agua, diarrea, síntomas de uropatía obstructiva, síntomas de síndrome nefrítico, soporte cardíaco, sepsis, enfermedad hematológica maligna, prematuros, o bajo peso al nacer menos de 1500 gr, distrés respiratorio, ductus arterioso persistente, exposición a nefrotóxicos como antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, aminoglucósidos, contrastes, cirugía cardíaca, traumatismos, quemaduras, administración materna de drogas en los neonatos, fototerapia, intubación al nacimiento.

En la mayoría de las situaciones el pronóstico depende de la enfermedad basal o subyacente del paciente que desencadenó la lesión renal y la duración de la misma.

La lesión renal aguda eleva cuatro veces la mortalidad y la estancia en terapia intensiva en pediatría independientemente de la patología base.

En pacientes con tratamiento sustitutivo, el inicio tardío del mismo posterior a 5 días aumenta la mortalidad del 50%.

Otro factor pronóstico de suma importancia es la sobrecarga hídrica, siendo la mortalidad directamente proporcional al porcentaje de sobrecarga hídrica.

Se recomienda evaluar al tercer mes de la recuperación la función renal, debido a que superado el proceso agudo, muchos pacientes continúan con secuelas renales, un tercio de los paciente pueden requerir tratamiento sustitutivo. [28]

Se sabe que la lesión renal aguda secundaria por nefropatía tiene buen pronóstico, mientras que el que aparece por cardiopatías, en el trasplante de médula ósea o en el contexto de falla multiorgánica de cualquier origen no.

En todo caso, la mortalidad parece ser inferior a la de los adultos. La mortalidad se relaciona con el número de órganos afectados.

Se ha demostrado que hay una relación lineal de la probabilidad de muerte en las causas pre renales, con la hipotensión, la necesidad de ventilación mecánica, la edad menor de un mes y los valores de creatinina. [25,12]

2.9.1. Predictores de progresión de la lesión renal aguda

La importancia de investigar predictores de progresión de la lesión renal aguda es porque como ya se ha comentado a lo largo de este trabajo, en un inicio es asintomática, y los hallazgos clínicos característicos se presentan secundario a otra enfermedad aguda, y de manera tardía por lo que se busca identificar de manera temprana los cambios bioquímicos antes de las manifestaciones clínicas para intervenir de manera oportuna. La oliguria es una señal útil de lesión renal, sin embargo no es sensible ni específica. La creatinina sérica y urea son cambios que pueden ser alteraciones tardías, elevaciones correspondientes a lesión renal aguda del riñón, enfermedad renal crónica o una agudización de la enfermedad crónica. Además como se mencionó estos marcadores se modifican con diversos factores y se elevan hasta que el filtrado glomerular disminuye en un 50%.

Un biomarcador ideal debe predecir y diagnosticar la lesión renal aguda, identificar la ubicación, el tipo y la etiología de la lesión; predecir los resultados y permitir la iniciación y seguimiento de las intervenciones terapéuticas.

Los más estudiados aplicados en la práctica médica en adultos son la cistatina C biomarcador ya comentado y la prueba de estrés con furosemida. [26, 30]

2.9.1.1. Prueba de estrés con furosemida.

La furosemida es un diurético que actúa en la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona, bloqueando el transportador sodio, potasio y cloro, aumentando la excreción de sodio, potasio, calcio y magnesio. No se filtra por los glomérulos por ser un ácido orgánico débilmente unido a proteínas y pasa a la luz tubular por secreción activa por vía del transportador de aniones en el túbulo proximal. Se ha propuesto la posibilidad de identificar a los pacientes ya con lesión renal pero clínicamente sin evidencia para estratificar al paciente y valorar la progresión de la lesión renal y la posible respuesta al tratamiento sustitutivo, con esto identificar de manera temprana a los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal.

Chawla y col. en el 2013 propusieron un protocolo de prueba de estrés de furosemida estándar en pacientes sin tratamiento previo con diurético recibiendo 1 mg por kg y en los pacientes que estuvieron expuestos a furosemida se aplicó dosis de 1.5 mg por kg, valorando una respuesta de 200 ml a las dos horas. Los factores que podían influir en la respuesta al diurético eran la disminución de la expresión

del cotransportador 2Na, K, Cl, la redistribución de la Na K ATP asasa y del transportador de ácido orgánico.

Por esta razón la prueba de estrés de furosemida proporciona un método rápido y fácil corroborado en adultos para valorar la función glomerular y daño tubular. [8, 9]

3.ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por tener un espectro clínico amplio y ser causado por distintos factores, y es considerada una complicación frecuente en pacientes pediátricos hospitalizados en terapias intensivas, además de asociarse a una alta morbimortalidad. Siendo un problema de salud importante.

El diagnóstico de este espectro clínico está basado en la clasificación KDIGO 2012 tomando en cuenta las alteraciones del gasto urinario y de la elevación de creatinina sérica, esta clasificación se establece con fines de homogeneizar a los pacientes con algún tipo de daño renal reciente y así poderlos agrupar y estudiar.

Clínicamente la lesión renal aguda se puede manifestar y clasificar dependiendo del flujo urinario: falla renal con flujo urinario disminuido siendo la forma clásica oligúrica si el gasto urinario es entre 0.5-1 ml/kg/hora o anúrica menor a 0.5 ml/kg/hora o no oligúrica, no clásica o de gasto alto con poliuria con diuresis incluso mayor a 3 ml/kg/hora, elevando creatinina y otros marcadores renales.

Aquellos pacientes con presentación oligúrica tienen un pronóstico más sombrío; asociado en mayor frecuencia a síndrome de falla multiorgánica en comparación con la presentación no oligúrica. Por esta razón se ha buscado con mayor énfasis pruebas que permitan predecir la progresión de la lesión renal aguda a falla renal crónica y requerir manejo de sustitución renal para iniciar de manera temprana manejo correctivo y disminuir la tasa de mortalidad con la que se asocia a los pacientes con lesión renal aguda.

El término insuficiencia renal fue reemplazado por por daño o lesión renal aguda, para delimitar la condición caracterizada por daño al órgano renal sin progresar en ese momento a disfunción o insuficiencia.

Por lo que, tomando en cuenta, la detección de los marcadores séricos y urinarios aplicados habitualmente en la práctica (flujo urinario o creatinina), detectan a los pacientes en estado de insuficiencia asociándose a estadios avanzados y limitando las opciones terapéuticas y con un mal pronóstico, por lo que se han investigado nuevos biomarcadores para detectar al paciente en estado de daño renal.

Se ha hablado de nuevos biomarcadores en estudio que permiten diagnosticar de manera precoz y con mayor especificidad el daño renal agudo antes de la progresión a insuficiencia.

En los últimos años se han estudiado diversos marcadores séricos y urinarios: los primeros son: la cistatina C, la Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y ácido úrico. Los urinarios se clasifican en: enzimas que son liberadas de las células tubulares con daño (fosfatasa alcalina γ , glutamyltranspeptidasa, alanina aminopeptidasa, fructosa 1-6 bifosfatasa, isoenzimas de la glutatión S transferasa alfa, y N acetil B-D-glucosaminidasa). Moléculas de bajo peso molecular expresadas en daño renal agudo (alfa 1 microglobulina, B2 microglobulina, proteína ligadora de retinol, cistatina C, proteína ligadora de adenosindeaminasa). Proteínas específicamente producidas por el riñón en lesión renal aguda (proteína rica en cisteína, NGAL, KIM-1, citocinas y quimiocinas como IL-18, proteínas estructurales y funcionales tubulares (actina F, intercambiador Na/H isoforma 3) y marcadores de filtrado glomerular (pro ANP, cistatina C).

Se siguen llevando a cabo estudios con intención de establecer criterios diagnósticos basados en estos biomarcadores en la población pediátrica que modifiquen las definiciones actuales de lesión renal aguda, siendo el principal inconveniente el factor económico, haciendo difícil el acceso en la gran mayoría de los centros hospitalarios. Además los estudios actuales varían en los puntos de corte elegidos como valores predictivos positivos negativos para lesión renal aguda. No se ha establecido el método de laboratorio ni condiciones de muestreo, así como demostrar que los biomarcadores cambian dependiendo de diferentes eventos moleculares y celulares durante la fase subclínica y clínica de la lesión renal aguda.

Es por esto que se ha intentado buscar marcadores o escalas clínicas que ayuden a identificar o predecir la progresión de la lesión renal aguda. Una herramienta que ha sido un pilar importante es el uso de la furosemida, un diurético de asa utilizado ampliamente en pacientes con diferentes patologías; entre ellas enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico, así como enfermedades extra renales, existiendo evidencia contradictoria sobre su utilidad en lesión renal aguda.

Tiene propiedades farmacocinéticas que la convierten en una herramienta funcional atractiva. A diferencia de otros fármacos que se eliminan por el riñón, la furosemida no se filtra eficazmente por el glomérulo. Como ácido orgánico, la furosemida está estrechamente unida a las proteínas séricas y obtiene acceso a la luz tubular mediante secreción activa a través del sistema transportador de aniones orgánicos humanos (hOAT) en el túbulo contorneado proximal. Una vez en la luz tubular, la furosemida inhibe el transporte luminal activo de cloruro a lo largo de la rama ascendente gruesa de Henle, previniendo así la reabsorción de sodio y provocando

natriuresis y aumento del flujo de orina. En estudios previos realizados en adultos se ha tomado en cuenta que los aumentos en la producción de orina inducidos por furosemida podrían ser un método para evaluar la integridad de la función tubular renal en el contexto de IRA temprana. Planteando en estos estudios clínicos la hipótesis de que la respuesta del riñón o la falta de respuesta a la prueba de estrés con furosemida, como evaluación clínica de la función tubular, podría identificar pacientes con lesión tubular grave antes de que fuera clínicamente evidente.

Existen algunos protocolos ya documentados el primer ejemplo es en el 2013 Chawla et al. Realizaron un protocolo de prueba de estrés de furosemida estándar, donde pacientes sin tratamiento previo a furosemida se aplicaba una dosis de 1 mg por kg y en pacientes con tratamiento previo con diurético se administraba dosis de 1.5 mg por kg. Se valoró la producción de orina a las 2 horas siendo una prueba positiva con adecuada respuesta una producción de 200 ml como punto de corte, proporcionando de manera fácil una evaluación de la función glomerular y tubular. [9]

El estudio comentado previamente, publicado en el 2013 con el título de Desarrollo y estandarización de la prueba de estrés con furosemida como predictor de severidad en la lesión renal aguda, por Chawla et al. en la revista Critical Care, se realizó debido a que la lesión renal aguda en fase temprana generalmente es asintomática y se requieren herramientas predictoras para valorar la progresión de la lesión renal a estadios severos. La metodología utilizada fue el aplicar una dosis de furosemida a 1 mg por kilogramo si no hay antecedente de aplicación del mismo los 7 días previos al estudio o a dosis de 1.5 mg por kilogramo si existía este antecedente, con la finalidad de predecir la progresión a estadio III en 2 cohortes con lesión renal aguda en etapa temprana. La cohorte 1 fue retrospectiva, la cohorte 2 fue multicéntrica y prospectiva, teniendo como resultado 77 pacientes en estudio, 23 de la cohorte 1 y 54 de la cohorte 2, los criterios de inclusión fueron una edad mayor de 18 años, ingresados en terapia intensiva, AKIN I o AKIN II, sonda vesical permanente, cilindros granulares o epiteliales en orina o excreción fraccionada de sodio mayor a 1 % y en adecuado estado de hidratación. Los criterios de exclusión fueron una tasa de filtración glomerular estimada basal menor de 30 ml min 1.73m², aloinjerto renal, embarazo, uropatía obstructiva, sangrado activo, alergia a diuréticos de asa y etapa AKIN III. Se demostró que los pacientes que tuvieron progresión de la lesión renal aguda tuvieron una producción menor de orina después de la prueba de estrés de furosemida en las primeras 6 horas.

Del total de pacientes, la edad media fue de 65.3 años, 42.8% hombres, 44 de raza afroamericana, 23 caucásicos y 10 hispanos. 25 pacientes cumplieron el objetivo primario de progresión a AKIN III y 16 fallecieron. De los 25 pacientes que

progresaron 11 recibieron terapia de reemplazo renal. El gasto urinario de igual o menor a 200 ml a las 2 horas tuvo mejor sensibilidad y especificidad para predecir la progresión de lesión renal, demostrando que la prueba de estrés con furosemida es factible y bien tolerado en los pacientes. [8]

En el 2016 se realizó en México un estudio de precisión diagnóstica de la prueba de estrés con furosemida como predictor de daño renal agudo severo, realizado en el Hospital Regional de Guadalajara, mediante una cohorte prospectiva del 2014 al 2015, donde incluyeron pacientes con clasificación KDIGO 1 y 2, utilizando ultrasonografía para valorar estado de volemia, administrando una dosis única de 1 mg por kilogramo de furosemida, considerando la prueba positiva una diuresis mayor de 200 ml en las 2 horas posteriores. Completando vigilancia de gasto urinario por seis horas. Los objetivos eran evaluar la progresión de la lesión renal aguda, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad. Se incluyeron 20 pacientes, KDIGO 1 Y 2 y se clasificaron en grupo de respondedores y los no respondedores a la prueba, del grupo no respondedor se obtuvieron cuatro pacientes que corresponden a progresión a KDIGO 3 y terapia de sustitución renal y mayor asociación a mortalidad, concluyendo que la prueba de estrés a furosemida predice de manera adecuada la función renal, encontrando concordancia con estudios previos pero teniendo como principal limitación requiriendo mayor población. [22].

Recientemente se publicó en 2020 en la revista Critical Care un meta análisis titulado como prueba de estrés de furosemida como marcador predictivo de progresión de lesión renal aguda y necesidad de terapia de reemplazo renal del autor Chen et al en el Memorial Hospital, No. 5, Fu Shin Street en Taiwán. En este meta análisis se realizó una revisión sistemática en las diferentes bases de datos electrónicas hasta marzo del 2020, buscando la sensibilidad, especificidad, número de eventos, falsos positivos y verdaderos positivos de los diferentes estudios publicados hasta el momento, se incluyeron 11 ensayos clínicos, con un total de 1366 pacientes. La sensibilidad y especificidad para la predicción de la progresión de la lesión renal aguda fue 0.81 y 0.88 respectivamente con IC de 95%. La sensibilidad y especificidad para la predicción de terapia renal de reemplazo fue de 0.84 y 0.77 respectivamente con un IC del 95%. Esta predicción para el tratamiento sustitutivo fue mejor en los estadios 1 y 2 comparado con el estadio 3. Por lo que este estudio reporta que la prueba de estrés de furosemida es una herramienta de predicción para lesión renal aguda en estadios tempranos. [9]

En la población pediátrica, debido a una reciente búsqueda de pruebas de predicción de progresión de lesión renal aguda se publicó en el diario de cirugía torácica y cardiovascular en junio del 2019, un estudio realizado por Penk Jamie et

al, titulado: La respuesta a furosemida predice lesión renal aguda en niños posterior a cirugía cardiaca. Argumentado por la escasa información en pacientes pediátricos de una evaluación estandarizada de la respuesta a furosemida como predictor de la lesión renal aguda que se ha descrito en la población adulta previamente. En este estudio se evaluó la respuesta a la furosemida en una cohorte multicéntrica de pacientes pediátricos posterior a cirugía cardiaca. De manera retrospectiva se seleccionaron los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiaca con una puntuación de 3 o más de la Sociedad de Cirugía Torácica y la Asociación Europea de Cirugía Cardiorádica. Se administró una primera dosis posterior a la cirugía y se registró la diuresis en las siguientes 6 horas posteriores al diurético, la tasa de flujo de orina se utilizó como predictor de lesión renal aguda. En los resultados se comenta que fueron un total de 166 pacientes, ocurriendo lesión renal aguda en 54 pacientes (33%), donde se observó que en estos el flujo urinario fue menor a las 2 y 6 horas posterior a la administración de furosemida que en los pacientes que no desarrollaron lesión renal aguda. Además se asoció una mayor estancia hospitalaria a los pacientes con menor flujo urinario. Concluyendo en el mismo estudio que hacen falta más estudios de tipo prospectivo para determinar y estandarizar la participación de la furosemida como predictor de lesión renal aguda. [31]

En el reciente estudio publicado en 2020, titulado “Momento de inicio de la terapia de reemplazo renal en la lesión renal aguda” (realizada en conjunto por los investigadores STARRT-AKI Canadiense, la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y Nueva Zelanda, Grupo de investigación de Cuidados intensivos de Reino Unido y la asociación Canadiense de nefrología y el grupo de ensayos clínicos de la unidad de Cuidados intensivos de Irlanda), esta investigación se realizó con fundamento de no contar con un momento claramente establecido efectivo para el inicio de la terapia sustitutiva, buscando principalmente anticipar el inicio para evitar las complicaciones vistas en los pacientes con lesión renal aguda.

En este estudio realizado en adultos, se desarrolla basado en que la mayoría de los pacientes que inician terapia de reemplazo renal es secundario a una complicación de la lesión renal aguda, asociado a trastornos metabólicos importantes como acidosis, hiperkalemia, uremia y sobrecarga hídrica.

Es fundamental definir el inicio indicado de la terapia de reemplazo renal antes de la aparición de complicaciones mayores, para permitir restaurar y mantener la homeostasis ácido base y equilibrar el balance hídrico. Sin embargo la evidencia descrita como antecedente a este artículo conduce a iniciar la terapia a pacientes que sin la misma no hubieran sobrevivido ni recuperado función renal, expuestos a los riesgos de la sustitución de la función renal.

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, donde participaron pacientes con lesión renal aguda grave. Se asignaron los pacientes al azar, donde un grupo recibió terapia de reemplazo renal acelerada; es decir en las primeras 12 horas posteriores a cumplir criterios de elegibilidad y un segundo grupo de estrategia estándar donde la terapia se instauró a las 72 horas de persistir la lesión renal aguda.

Se incluyeron 1465 pacientes en el grupo de estrategia acelerada y 1462 en el grupo de pacientes de estrategia estándar, el resultado principal fue que a los 90 días la muerte se presentó en 643 pacientes del primer grupo 43.9% y 639 pacientes 43.7% en el grupo de estrategia estándar. De los pacientes que sobrevivieron el 10.5% (85 pacientes) del grupo de estrategia acelerada y el 6% (49 pacientes) del grupo de estrategia estándar continuó la dependencia de la terapia de reemplazo renal. [33]

Aún no se ha establecido el momento de inicio de la terapia de reemplazo renal óptimo, motivo por el cual es de importancia encontrar estrategias y herramientas que basadas en el comportamiento clínico del paciente, nos permitan anticipar la necesidad de reemplazo de sustitución renal para instaurar medidas preventivas y correctivas a tiempo y evitar complicaciones. Por este motivo surge la necesidad de adaptar la prueba de estrés de furosemida como predictor en lesión renal aguda en pacientes con necesidad de terapia sustitutiva.

4. Planteamiento del problema

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes pediátricos ingresados en las unidades de cuidados intensivos, siendo una entidad que incrementa la morbilidad, la mortalidad y la estancia intrahospitalaria, el diagnóstico se realiza con la disminución del gasto urinario y la elevación de creatinina sérica, siendo estos marcadores poco sensibles así como ésta última de instauración tardía cuando ya la lesión se ha establecido, surgiendo la necesidad de encontrar parámetros bioquímicos y pruebas de función renal que nos puedan anticipar la progresión de la enfermedad e iniciar medidas preventivas.

Es difícil hablar de la epidemiología de la lesión renal aguda en la población pediátrica debido a la dificultad de homogeneizar criterios diagnósticos, reportando una incidencia aproximada del 25-30% de todos los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de pediatría, estableciendo en el reciente estudio AWARE (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology), una incidencia de la lesión renal aguda grave en el 11.6% siendo tres veces más este riesgo en pacientes que requirieron ventilación mecánica, trasplante de médula ósea y uso de inotrópicos y vasopresores. En los pacientes

recién nacidos la incidencia reportada es de un 30% de los ingresados a cuidados intensivos neonatales con una mortalidad del 30 al 44% asociada principalmente a la sobrecarga hídrica.

En pacientes adultos se han realizado múltiples estudios para valorar la respuesta a la prueba de estrés con furosemida, como un predictor de progresión de lesión renal aguda. El primer estudio realizado en 2013 por Chawla et al, se definió la dosis de furosemida para la prueba, siendo de 1 mg por kg en pacientes sin tratamiento previo con diurético y a 1.5 mg por kg en los pacientes ya con tratamiento previo, siendo los pacientes respondedores si se obtenía un gasto urinario de 200 ml a las 2 horas. Posterior a este estudio se han realizado en diferentes instituciones a nivel mundial llegando en el 2020 a la publicación de un metaanálisis donde se incluyeron un total de 11 ensayos clínicos donde se realizó la misma metodología establecida por Chawla et al, concluyendo que la prueba de estrés de furosemida es una herramienta útil para evaluar la función glomerular y tubular y un predictor sensible para progresión de la lesión renal aguda y necesidad de terapia sustitutiva.

Otro estudio realizado en pacientes pediátricos en el 2019 donde el objetivo fue valorar la respuesta a furosemida en pacientes post operados de cirugías cardíacas complejas vigilando gasto urinario por 6 horas, con el objetivo de predecir el desarrollo de lesión renal aguda, reportando en los resultados que los pacientes en los cuales se cuantificó un gasto urinario bajo fueron los que desarrollaron lesión renal aguda.

El tratamiento de la lesión renal aguda se basa principalmente en medidas de soporte, optimizando el estado hemodinámico del paciente, disminuyendo la exposición a nefrotóxicos, vigilando el balance hídrico y en algunos casos el inicio de la terapia de reemplazo renal.

Estas medidas se inician generalmente posterior a que ya se estableció la lesión renal aguda por una detección tardía de la misma, asociada a mayor mortalidad.

Los pacientes que desarrollan lesión renal aguda frecuentemente requieren terapia de reemplazo renal, siendo esta una de las decisiones más complicadas ya que en el tratamiento multidisciplinario de la lesión renal aguda, no siempre están de acuerdo sobre el momento óptimo para iniciar la terapia de sustitución renal.

Responder a la pregunta ¿Cuándo se debe iniciar la terapia de sustitución renal? es complicado ya que es un procedimiento invasivo con riesgos inherentes y uno no querría iniciar esta terapia si el paciente estuviera destinado a recuperar la función renal sin intervención.

Sin embargo, el inicio tardío de la terapia de sustitución renal también expone al paciente complicaciones y una alta mortalidad.

Por lo tanto, si se pudiera diseñar una prueba que prediga la probabilidad de progresar a una etapa más grave de lesión renal aguda, las decisiones sobre el momento óptimo para iniciar la TRR estarían mejor informadas.

Este impacto sobre la morbilidad y mortalidad despierta el interés en establecer una prueba dinámica que sea útil para la proyección del daño renal y la necesidad de requerir terapia de sustitución renal.

Por esta gran problemática y con base a la evidencia encontrada en pacientes adultos que comprueba que la prueba de esfuerzo con furosemida es un buen marcador predictivo de progresión de la lesión renal aguda y de necesidad de terapia sustitutiva renal, surge la inquietud de determinar si en la población pediátrica se obtienen resultados similares que logren mejorar el pronóstico y disminuir las complicaciones y la mortalidad de los pacientes con lesión renal aguda.

4.1. Pregunta de investigación

¿Puede la prueba de estrés con furosemida ser un marcador predictivo de progresión de daño renal y/o de la necesidad de terapia de reemplazo renal en los pacientes con lesión renal aguda del servicio de pediatría del Hospital General de Mexicali?

5. Justificación

La lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes pediátricos ingresados en las unidades de cuidados intensivos, ocasionando un aumento en la morbilidad, la mortalidad y la estancia intrahospitalaria. Su diagnóstico se basa en la disminución del gasto urinario y la elevación de creatinina sérica, siendo estos marcadores poco sensibles, así como ésta última de instauración tardía cuando ya la lesión se ha establecido, surgiendo la necesidad de encontrar parámetros bioquímicos y pruebas de función renal que nos puedan anticipar la progresión de la enfermedad e iniciar medidas preventivas.

Existen biomarcadores de la lesión renal aguda como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en orina, la metaloproteínasa 2, proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina y cistatina, los cuales se ha demostrado en estudios realizados a pacientes pediátricos que fueron sometidos a cirugías cardiorácicas que predicen la lesión renal aguda antes de la elevación de la creatinina sérica. Sin embargo, actualmente no contamos en nuestro medio con estos marcadores.

La furosemida, un diurético de asa, tiene propiedades farmacocinéticas que la convierten en una herramienta funcional atractiva. A diferencia de otros fármacos que se eliminan por el riñón, la furosemida no se filtra eficazmente por el glomérulo. Como ácido orgánico, la furosemida está estrechamente unida a las proteínas séricas y obtiene acceso a la luz tubular mediante secreción activa a través del sistema transportador de aniones orgánicos humanos (hOAT) en el túbulo contorneado proximal. Una vez en la luz tubular, la furosemida inhibe el transporte luminal activo de cloruro a lo largo de la rama ascendente gruesa de Henle, previniendo así la reabsorción de sodio y provocando natriuresis y aumento del flujo de orina. En estudios previos realizados en adultos se ha tomado en cuenta que los aumentos en la producción de orina inducidos por furosemida podrían ser un método para evaluar la integridad de la función tubular renal en el contexto de IRA temprana. Planteando en estos estudios clínicos la hipótesis de que la respuesta del riñón o la falta de respuesta a la prueba de estrés con furosemida, como evaluación clínica de la función tubular, podría identificar pacientes con lesión tubular grave antes de que fuera clínicamente evidente.

Esta prueba de estrés con furosemida se empezó a considerar su uso e investigación en adultos desde el 2013, en aquellos pacientes con lesión renal aguda estadio I y II por la clasificación de AKIN y vigilando el gasto urinario posterior a su aplicación, concluyendo que es una prueba sensible y específica para la predicción de la progresión de la enfermedad a estadio III, requerir terapia de reemplazo renal e incremento de la mortalidad.

La evidencia encontrada en estudios individuales y metaanálisis en adultos sobre la prueba de estrés de furosemida demuestra que es útil para identificar a los pacientes que se beneficiarían de iniciar de manera temprana, terapia de sustitución renal. En un estudio en pacientes pediátricos donde se incluyeron solo pacientes de cirugía cardiotorácica con circulación extracorpórea se han descrito los mismos resultados, identificando a los niños sometidos a cirugía cardiaca que basada a la respuesta de furosemida se podría iniciar de manera temprana diálisis peritoneal para evitar la progresión de la lesión renal y disminuir la mortalidad.

Este protocolo surge con la finalidad de evaluar la función renal con la prueba de estrés con furosemida en la población pediátrica con lesión renal aguda, además de integrar y tomar en cuenta la presencia de comorbilidades, factores de riesgo asociados como el uso de nefrotóxicos, y el estado de sepsis con intención de predecir la progresión de esta a estadios graves y tomar decisiones oportunas para el inicio de terapia de sustitución renal y así lograr una disminución en la morbimortalidad de los pacientes pediátricos del hospital general de Mexicali.

6. Hipótesis y objetivos

6.1 Hipótesis nula

H0. En pacientes pediátricos con lesión renal aguda la respuesta a la prueba de estrés con furosemida es un adecuado marcador predictivo de progresión del daño renal y/o de la necesidad de terapia de reemplazo renal.

6.2 Hipótesis alterna

H1. En pacientes pediátricos con lesión renal aguda la respuesta a la prueba de estrés con furosemida no es un adecuado marcador predictivo de progresión del daño renal y/o de la necesidad de terapia de reemplazo renal.

6.3. Objetivo General

Identificar la capacidad de la prueba de estrés con furosemida como marcador predictivo de la progresión de la lesión renal aguda y/o la necesidad de terapia de sustitución renal.

6.4. Objetivos secundarios:

-Identificar la mortalidad asociada a los diferentes grados de lesión renal aguda, en el servicio de pediatría del Hospital General de Mexicali.

-Identificar las causas más frecuentes asociadas al desarrollo de lesión renal aguda en el servicio de pediatría del hospital general de Mexicali

-Identificar la asociación de fármacos nefrotóxicos con el desarrollo y la progresión de lesión renal aguda en el hospital general de Mexicali

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, analítico, cuasi experimental, tipo prueba piloto, unicéntrico y longitudinal.

7.2. Descripción de la población

Población pediátrica de 1 día de vida a 18 años cumplidos, hospitalizados en el servicio de pediatría del hospital general de Mexicali en el periodo de tiempo de abril del 2021 a octubre de 2023

7.3. Cálculo del tamaño de muestra

Estudio final: Cálculo basado en la incidencia reportada en la literatura publicada de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados (6%), contando con un total de 752 ingresos al año, según el registro manual de ingreso a hospitalización en el servicio de pediatría del hospital general de Mexicali

Tamaño de la muestra: 40 pacientes. Con un Universo de 45 pacientes, 50% heterogeneidad, margen de error: 5, e intervalo de confianza del 95%.

Se aplicará la prueba de estrés de furosemida a los 40 pacientes.

7.4. Criterios de selección

Pacientes pediátricos de 1 día de vía a 18 años hospitalizados en el servicio de pediatría, que durante su ingreso o estancia hospitalaria presentaron lesión renal aguda.

7.4.1. Criterios de inclusión

Pacientes ingresados al servicio de pediatría de 1 a 18 años que cursan con falla renal aguda

-AKI I (oliguria $<0.5\text{ml/kg/hr}$ por 6 horas) o incremento de creatinina sérica 0.3 mg/dL , o incremento del 150 a 200% de la creatinina basal.

-AKI II (12 horas de oliguria $<0.5\text{ ml/kg/hr}$) o incremento del 200 al 300% de la creatinina basal.

-AKI III (Volumen urinario $<0.5\text{ ml/kg/hr}$ por 24 horas o anuria por 12 horas) o aumento de creatinina sérica > 3 veces el valor normal.

Se aplicará en todos los pacientes la prueba de estrés con furosemida 1mg/kg/dosis a aquellos no expuestos previamente a diurético de ASA y a 1.5 mg/kg/dosis a aquellos expuestos previamente a diurético de ASA en los últimos 7 días.

7.4.2. Criterios de exclusión

-Antecedente de enfermedad renal crónica con TFG $<30\text{ ml/min}1.73\text{ m}^2$.

-Uropatía obstructiva

-Alergia a furosemida

7.4.3. Criterios de eliminación

Efecto adverso presentado a furosemida

7.5. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Relación	Naturaleza	Nivel de medición	Indicador
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae a un cuerpo.	Masa o el peso en kilogramos de una persona	Independiente	Cuantitativa Continua	Razón	Kilogramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Independiente	Cuantitativa Continua	Razón	Centímetros
Ingresado en UTIP	Paciente que requiere atención sanitaria precisa, continua e inmediata, por presentar alteraciones fisiopatológicas que han alcanzado un nivel de severidad tal que representan una amenaza actual o potencial para su vida y, al mismo tiempo, son susceptibles de recuperación.	Paciente que se encuentra en estado crítico y es necesario su ingreso a área de cuidados intensivos para dar medidas de soporte necesarias para preservar la vida.	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómico	Sí No
Edad	Tiempo de vida de una persona contado desde su nacimiento	Tiempo recorrido a partir del nacimiento de una persona hasta la fecha de su ingreso a hospitalización.	Independiente	Cuantitativa Continua Agrupadas	Razón	X=corresponde a ese grupo de edad.
RN		Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 0-28 días de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.

1-6 meses	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 1-6 meses de vida	Independiente	ok	Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
6 -12 meses	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 6-12 meses de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
12-18 meses	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 12-18 meses de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
18-24 meses	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 18-24 meses de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
2-5 años	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 2-5 años de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
5-10 años	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 5-10 años de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
10-15 años	Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 10-15 años de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.
>15 años	Pacientes cuyas edades estén comprendidas mayor a 15 años de vida	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.

Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie que hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción.	Independiente	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Femenino Masculino X = corresponde al sexo del paciente.
Femenino	Se define por la producción de un tipo de células reproductivas especializadas denominadas óvulos o gametos femeninos, que poseen la mitad de la información genética necesaria para generar un nuevo ser.	Identificación que hace el sujeto de sexo femenino	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde al sexo femenino
Masculino	Se define por la producción de un tipo de células reproductivas especializadas denominadas espermatozoides o gametos masculinos.	Identificación que hace el sujeto de sexo masculino	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde al sexo masculino
Diagnóstico principal	Motivo que produce que un Paciente que, procediendo del exterior del hospital, realiza la admisión en una unidad de hospitalización, con la consiguiente ocupación de una cama.	Motivo incluido dentro de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) que es causa de admisión hospitalaria de un paciente ocupando una cama.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del diagnóstico principal registrado en el expediente.

Comorbilidad	Situación de padecer dos o más enfermedades al mismo tiempo.	Presencia de una o más enfermedades además del diagnóstico principal que fue la causa de la admisión hospitalaria.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Prematurez, cardiopatías congénitas, desnutrición, broncodisplasia, Leucemia, neoplasia sólida, obstrucción intestinal, dismorfismo, parálisis cerebral infantil, insuficiencia renal crónica, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, hidrocefalia, sx colestásico, epilepsia, hipotiroidismo, asma y malformaciones urológicas.
Previamente sano	Que no tiene ninguna lesión ni padece ninguna enfermedad y ejerce con normalidad todas sus funciones.	Que no cuenta con ninguna enfermedad o comorbilidad previo a su ingreso hospitalario	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a previamente sano.
Prematuro tardío	Nacimiento antes de que se cumplan las 37 semanas de gestación y después de las 35 semanas de gestación	Antecedente que al nacimiento se le otorgó una edad gestacional entre 35-37 semanas de gestación al momento del nacimiento	Independiente	Cualitativa	Nominal	x= corresponde a antecedente de prematurez tardío

Prematuro moderado	Nacimiento entre las semanas 32- 34.6 semanas de gestación.	Antecedente que al nacimiento se le otorgó una edad gestacional entre 32-34.6 semanas de gestación al momento del nacimiento	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de prematuridad moderado
Muy prematuro	Nacimiento entre las semanas 29-31.6 semanas de gestación.	Antecedente que al nacimiento se le otorgó una edad gestacional entre 29-31.6 semanas de gestación al momento del nacimiento	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de muy prematuro
Prematuro extremo	Nacimiento antes de las 28 semanas de gestación	Antecedente que al nacimiento se le otorgó una edad gestacional menor a 28 semanas de gestación al momento del nacimiento	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de prematuridad extrema.
Cardiopatía congénita	Grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de alteraciones estructurales del corazón producidas por defectos en la formación del mismo durante el período embrionario.	Antecedente de diagnóstico de una condición médica o comorbilidad que se caracteriza por alteraciones en la estructura o funcionamiento del corazón y están presentes desde el nacimiento.	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de cardiopatía congénita.

Desnutrición	Condición patológica inespecífica, sistémica y reversible en potencia que resulta de la deficiente utilización de los nutrimentos por las células del organismo	Paciente que en su historia clínica cuenta con diagnóstico de desnutrición descrito como un estado fisiológico anormal a consecuencia de una ingesta alimentaria deficiente en energía, proteína y micronutrientes o por absorción deficiente de éstos, puede clasificarse como aguda o crónica	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a antecedente de desnutrición.
Leucemia	Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea.	Paciente con diagnóstico en su expediente de comorbilidad hematológica caracterizada por un aumento en la proliferación celular de la médula ósea	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a antecedente de leucemia.
Neoplasia sólida	Masa anormal de tejido que, por lo general no contiene áreas con quistes o líquidas, pueden ser benignas o malignas.	Antecedente de diagnóstico de neoplasia. Condición médica caracterizada por la presencia de una masa anormal secundaria a una multiplicación acelerada de las células y una muerte celular inadecuada	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde al antecedente de neoplasia.
Exposición a nefrotóxicos	Toda situación patológica o estructura química que situada en el sistema renal, es capaz de producir perturbaciones y desequilibrios en sus	Exposición a algún compuesto nefrotóxico, previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	X= Expuesto.

	aspectos morfológicos y fisiológicos que conducen a lesión del órgano.					
AINES	Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente.	Uso crónico o agudo de antiinflamatorios no esteroideos previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	X= Expuesto.
Aminoglucósidos	antibióticos bactericidas que detienen el crecimiento bacteriano actuando sobre sus ribosomas y provocando la producción de proteínas anómalas.	Administración de algún aminoglucósido previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	X= Expuesto.
Vancomicina	Antibiótico de tipo glucopéptido ejerce su efecto bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, ya que posee gran afinidad por los precursores de esta estructura.	Administración de vancomicina como antibioticoterapia previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	X= Expuesto.

Post cirugía cardiaca	Estado posterior a procedimiento quirúrgico de la corrección de trastornos y enfermedades del sistema cardiovascular.	Paciente en estado posterior a procedimiento quirúrgico realizado para la corrección de alteraciones cardiacas	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Expuesto.
Sepsis	Afección potencialmente mortal que se produce cuando la respuesta del cuerpo a una infección ataca a sus propios tejidos y órganos.	Contando en su estancia hospitalaria actual con disfunción orgánica grave causada por una respuesta mal regulada a una infección.	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Expuesto.
Uso previo de diurético de ASA	Grupo de medicamentos que actúan sobre la porción de la nefrona llamada Asa de Henle, con gran poder natriurético e incrementa diuresis.	Administración de diurético de ASA 7 días previo a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Independiente	Cualitativo	Nominal Dicotómico.	Si/NO.
Datos clínicos						
Creatinina basal sérica.	Prueba que mide los niveles de creatinina en la sangre.	Última creatinina sérica medida previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Dependiente	Cuantitativa Continua.	Razón	Se expresa en Mg/dl
Creatinina actual	Prueba que mide los niveles de creatinina en la sangre.	Creatinina sérica cuantificada posterior o al momento de la caída del gasto urinario.	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en mg/dl

TFG basal	La tasa o índice de filtración glomerular es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de	Tasa de filtrado glomerular cuantificada antes o al momento del ingreso hospitalario	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/min/1.73 m ²
TFG actual	Última cuantificación realizada del volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Tasa de filtrado glomerular cuantificada al momento o posterior a la lesión renal aguda	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/min/1.73 m ²
Ingresos totales	Cuantificación de líquidos administrados al paciente por diferentes vías, enteral o parenteral	Cuantificación de líquidos administrados al paciente desde su ingreso hospitalario hasta la realización de la prueba de estrés con furosemida.	Dependiente	Cuantitativa Continua.	Razón	Se expresa en ml
Egresos totales	Cuantificación de las cantidades de líquidos eliminados por diferentes vías	Cuantificación de líquidos eliminados por el paciente desde su ingreso hospitalario hasta la realización de la prueba de estrés con furosemida.	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml
Fe UR	Es la proporción de Urea que es excretada por la orina, en relación con la sanguínea. Marcador de perfusión renal.	Proporción de urea excretada por la orina en relación a la sanguínea calculada con la siguiente fórmula: (Urea orina / Urea plasma) / (Cr orina / Cr plasma) *	Independiente	Cuantitativa continua	Razón	%

		100. Marcador de perfusión renal identificando causa prerrenal, realizado en pacientes con uso de diurético supliendo a la fracción excretada de sodio.				
PIM 2 score	Índice de mortalidad pediátrica que incluye variables fisiológicas, de laboratorio y clínicas asociadas con mortalidad	Índice de mortalidad pediátrica que incluye variables fisiológicas, de laboratorio y clínicas asociadas con mortalidad realizado con los datos de ingreso de los pacientes que presentaron lesión renal aguda.	Independiente	Cuantitativa Continua	Razón	%
Índice de angina renal	Herramienta que valora factores de riesgo para predecir LRA. Se determinan valores de riesgo y se multiplican por los valores de daño generando un valor numérico proporcional al riesgo de desarrollar LRA.	Índice que predice lesión renal aguda realizado en los pacientes sometidos a prueba de estrés de furosemida, tomando valores registrados a su ingreso hospitalario. Siendo una puntuación mayor a 8 para riesgo de lesión renal aguda.	Independiente	Cuantitativa Discreta	Razón	Se expresa en números enteros que representan la puntuación obtenida de la multiplicación de los factores de riesgo por daño.
Estadio AKI	Clasificación el diagnóstico y severidad del daño renal	Clasificación para diagnóstico y severidad de determinada en aquellos pacientes	Independiente	Cualitativa	ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III

		con diagnóstico de lesión renal aguda basado en incrementos de creatinina y del gasto urinario.				
Diuresis kg/hr a las 2 horas	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg en 2 horas de estudio en particular.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 2 horas posteriores al bolo de diurético	Dependiente	Cuantitativa Continua	razón	Se expresa en ml/kg/hra
Diuresis Kg/hr a las 3 horas	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg en 3 horas de estudio en particular.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 3 horas posteriores al bolo de diurético	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/kg/hra
Diuresis kg/hr a las 4 horas	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg en 4 horas de estudio en particular.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 4 horas posteriores al bolo de diurético	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/kg/hra
Diuresis kg/hr a las 5 horas	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg en 5 horas de estudio en particular.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 5 horas posteriores al bolo de diurético	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/kg/hra
Diuresis horaria kg/hr a las 6 horas.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg en 6 horas de estudio en particular.	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 6 horas posteriores al bolo de diurético	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Se expresa en ml/kg/hra
AKI III	Último estadio en la escala de severidad de la lesión renal aguda	Incremento de CrS > 3 veces el valor basal, o Cr \geq 4 mgdL o aumento igual o mayor de 0.5 mgdL, en pacientes con terapia de reemplazo de sustitución renal.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a progresión a AKI III.

							Diuresis menor de 0.5 ml/kg/h en 24 horas o anuria por 12 horas.
Terapia de reemplazo de función renal	Se refiere a las terapias que purifican la sangre en forma extracorpórea, sustituyendo la función renal	Necesidad de una terapia extracorpórea para reemplazar la función renal durante la estancia hospitalaria, posterior a la prueba de estrés con furosemida.	Dependiente	cualitativa	Nominal	X=Corresponde a manejo con terapia de reemplazo de función renal.	
Muerte	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	Ausencia de signos vitales como frecuencia cardiaca y tensión arterial sin responder a maniobras de reanimación.	Dependiente	Cualitativo	Nominal	X=Corresponde a muerte.	
Respondedores	Se refiere a aquellos en donde se obtiene el resultado esperado de la intervención estudiada.	Aumento de volumen urinario > 1.5 ml/kg/hra en las primeras dos horas posterior a la administración de bolo de furosemida.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X=Corresponde a respondedores.	
No respondedores	Se refiere a aquellos donde no se obtienen los resultados esperados de la intervención estudiada.	Volumen urinario <1.5 ml/kg/hra en las primeras dos horas posterior a la administración de bolo de furosemida.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X=Corresponde a no respondedores.	

Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cantidad de pacientes pediátricos fallecidos dentro del periodo del estudio en relación al total de pacientes en los que se realizó la prueba de estrés de furosemida.	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Expresada en número de personas por población en estudio en porcentaje.
------------	--	--	-------------	-----------------------	-------	---

7.6 Aspectos éticos

Durante esta investigación se realizó la intervención siguiendo los criterios de inclusión y exclusión estrictamente, con intención de evitar efectos secundarios, los cuales no se presentaron durante la misma.

Todos los pacientes a los que se les realizó la prueba de estrés con furosemida fueron altamente supervisados por los servicios de pediatría, nefrología pediátrica y terapia intensiva pediátrica.

El presente estudio no conlleva ningún conflicto de intereses.

Respecto al acceso de los datos y políticas de diseminación se logró con acceso a los datos mediante expediente físico y electrónico de cada paciente sin documentar su nombre o datos personales, respetando de esta manera su confidencialidad. Sin embargo se expondrán resultados finales con fines de publicación.

7.7 Análisis estadístico

8. RESULTADOS

Tabla.1 Tabla de resultados.

	%(n)	IC 95%
Sexo		
Femenino	57.7% (23)	40.89% - 72.96%
Masculino	42.5% (17)	27.04% - 59.11%
Grupo de edad		
Recien nacido	5% (2)	0.61%- 16.92%
1-6 meses	12.5% (5)	4.19% - 26.8%
6-12 meses	5% (2)	0.61% - 16.92%

12-18 meses	5% (2)	0.61% - 16.92%
2-5 años	7.5% (3)	1.57% - 20.39%
5-10 años	20% (8)	9.05%-35.65%
10-15 años	32.5% (13)	18.57 - 49.13%
>15 años	12.5 (5)	4.19% - 26.80%
Ingresado en UTIP	85% (34)	70.16% - 94.29%
Número de comorbilidades		
0	72.5% (29)	56.11 - 85.40%
1	27.5% (11)	14.60% - 43.89%
2	5% (2)	0.61% - 16.92%
Prematurez	2.5% (1)	0.06% - 13.16%
Cardiopatía congénita	15% (6)	5.71% - 29.84%
Desnutrición	5% (2)	0.61% - 16.92%
Leucemia	5% (2)	0.61% - 16.92%
Neoplasia sólida	5% (2)	0.61% - 16.92%
Post cirugía cardíaca	12.5% (5)	4.19% - 26.80%
Exposición a nefrotóxicos	82.5% (33)	67.22% - 92.66%
Cantidad de nefrotóxicos		
0	17.5% (7)	7.34% - 32.78%
1	62.5% (25)	45.80% - 77.27%
2	12.5% (5)	4.19% - 26.80%
3	5% (2)	0.61% - 16.92%
5	2.5% (1)	0.06% - 13.16%
AINES	25% (10)	12.69% - 41.20%
Aminoglucósidos	10% (4)	2.79% - 23.66%
Post cirugía cardíaca	12.5% (5)	4.19% - 26.80%
Sepsis	52.5% (21)	36.13% - 68.49%
Vancomicina	15% (6)	5.71% - 29.84%
Uso previo de Diurético de ASA	30% (12)	16.56% - 46.53%
AKI		
1	40% (16)	24.86% - 56.67%

2	27.50% (11)	14.60% - 43.89%
3	32.50% (13)	18.57% - 49.13%
Aumento de Creatinina	72.5% (29)	56.11% - 85.40%
Disminución de uresis	52.5% (21)	36.13% - 68.49%
Respondedores	65% (26)	48.32% - 79.37%
Cumplian criterio Terapia de reemplazo renal	47.5% (19)	31.51% - 63.87%
Sobrecarga hidrica 15%	50% (20)	33.80% - 66.20%
Alteraciones metabolicas	30% (12)	16.56% - 46.53%
Complicaciones uremicas	10% (4)	2.79% - 23.66%
Toxemia	0	
Cumplian criterio Terapia de reemplazo renal	47.5% (19)	31.51% - 63.87%
Recibieron TRR	25% (10)	12.69% - 41.20 %
Muerte	32.50% (13)	18.57% - 49.13%
Mas de 1 evento	5% (2)	0.61% - 16.92%

Se obtuvieron un total de 40 pacientes en el periodo comprendido entre abril del 2021 y octubre de 2023, de los cuales el 57.5% fueron mujeres (IC95% 40.89-72.96) y 42.50% pacientes hombres (IC 95% 27.04 - 59.11), la distribución por edad se registraron en el grupo de recién nacidos el 5% de los pacientes (IC95% 0.61 - 16.92), de 1 a 6 meses el 12.5%, (IC95% 4.19 -26.8) de 6 a 12 meses 5% (IC95% 0.61 - 16.92) de 12 a 18 meses el 5% de los pacientes (IC95% 0.61-16.92), de 2 a 5 años el 7.5% (IC95% 1.57 - 20.39) el 20% tenía de 5 a 10 años (IC95 9.05%-35.65) de 10 a 15 años un 32,5% de pacientes (IC95% 18.57 - 49.13) y mayores a 15 años se fueron el 12.5%, (IC95% 4.19 - 26.80). Del total de pacientes incluidos en el estudio el 85% de pacientes se encontraban hospitalizados en el área de terapia intensiva pediátrica, (IC95% 70.16 - 94.29).

Se tomó en cuenta las comorbilidades asociadas al momento del ingreso para valorar su relación con la presencia y la progresión de la lesión renal aguda. Del total de pacientes el 72.5% eran considerados previamente sanos, (IC95% 56.11 - 85.40), el 27.5% pacientes tenían antecedentes de comorbilidades, de los cuales el 22.5% contaban con solo una comorbilidad (IC95% 14.60 - 43.89) y el 5% de pacientes con dos comorbilidades asociadas(IC95% 0.61 - 16.92), dentro de estas comorbilidades reportadas, el 2.5% era prematuro (IC95% 0.06 - 13.16); El 5% de los pacientes tenían diagnóstico de desnutrición (IC95% 0.61 - 16.92) el 15%

contaban con diagnóstico de una cardiopatía congénita, (IC95% 5.71 - 29.84) dentro de estos pacientes el 12.5% (IC95% 4.19 - 26.80), habían sido sometidos a algún procedimiento de corrección quirúrgica previo al desarrollo de la lesión renal aguda. Dentro de las comorbilidades asociadas se incluyen las oncológicas, con un 5% pacientes con neoplasias sólidas (IC95% 0.61 - 16.92) y el 5% pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, (IC95% 0.61 - 16.92).

La exposición a nefrotóxicos también fue buscada intencionalmente con el objetivo de asociarla a la progresión de la lesión renal aguda, de los pacientes incluidos en el estudio el 82.5% contaban con exposición a nefrotóxicos (IC95% 67.22 - 92.66), el 62.5% se expusieron a un solo nefrotóxico (IC95% 45.80 - 77.27) el 12,5% de los pacientes fueron expuestos a 2 nefrotóxicos (IC95% 4.19 - 26.80) , el 5% estuvieron expuestos a 3 tipos de nefrotóxicos (IC95% 0.61- 16.92) , y el 2.5% a los 5 nefrotóxicos registrados (IC95% 0.06 - 13.16). De los cuales se incluyen exposición a AINES en el 25% de pacientes (IC95% 12.69 - 41.20), exposición a aminoglucósidos en el 10% de pacientes (IC95% 2.79 - 23.66), tratamiento con vancomicina fue registrado en el 15% de pacientes (IC95% 5.71 - 29.84). El 12.5% se habían sometido a un procedimiento de corrección por cardiopatía congénita (IC95% 4.19 - 26.80) y el 52.5% de los incluidos en el estudio cumplían criterios para sepsis al momento del ingreso o previo al desarrollo de la lesión renal aguda, (IC95% 36.13 - 68.49).

Los criterios diagnósticos y la clasificación para establecer la lesión renal aguda en los pacientes estudiados fue con base a la clasificación AKIN; Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 40% (IC95% 24.86- 56.67) se clasificaron como AKIN I, un 27.5% (IC95% 14.60-43.89) de pacientes como AKIN II y el 32.5% (IC95% 18.57-49.13) de pacientes como AKIN III; De los cuales el 27.5% (IC95% 36.13-68.49) cursaron con disminución de la diuresis, el 45% (IC 95% 56.11-85.40) con elevación de creatinina.

Se realizó la prueba de estrés con furosemida a todos los pacientes incluidos en el estudio, un 30% (IC95% 16.56- 46.53) había recibido un diurético de ASA en los últimos 7 días. Se administró 1.5 mg/kg dosis y 1 mg kilo dosis respectivamente a cada grupo con base al protocolo establecido, vigilando la respuesta del mismo con la cuantificación de diuresis a las 2,4 y 6 horas, tomando como pacientes respondedores a aquellos con diuresis mayor a 1.5 ml por kilo a las 2 horas posteriores de la administración del medicamento.

El 65% (IC95% 48.32-79.37) de pacientes fueron considerados respondedores y el 35% no respondedores.

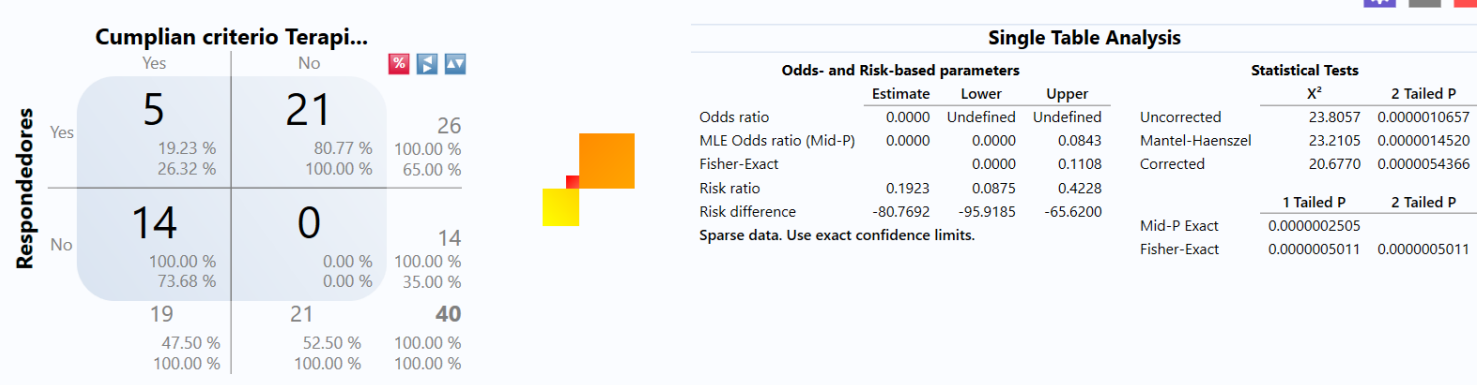
Del 65% de pacientes respondedores un 19.2% cumplieron con criterios para inicio de sustitución renal, de los cuales 11.5% recibieron terapia de reemplazo renal, y ese 11.5% fallecieron.

Los 14 (35%) pacientes que no respondieron todos cumplieron con criterios para inicio de terapia de sustitución renal, de los cuales 7 (50%) recibieron terapia de reemplazo renal de los que recibieron terapia de reemplazo renal 2 fallecieron, y 7 (50%) no lograron recibir terapia de sustitución renal de este grupo 5 pacientes fallecieron.

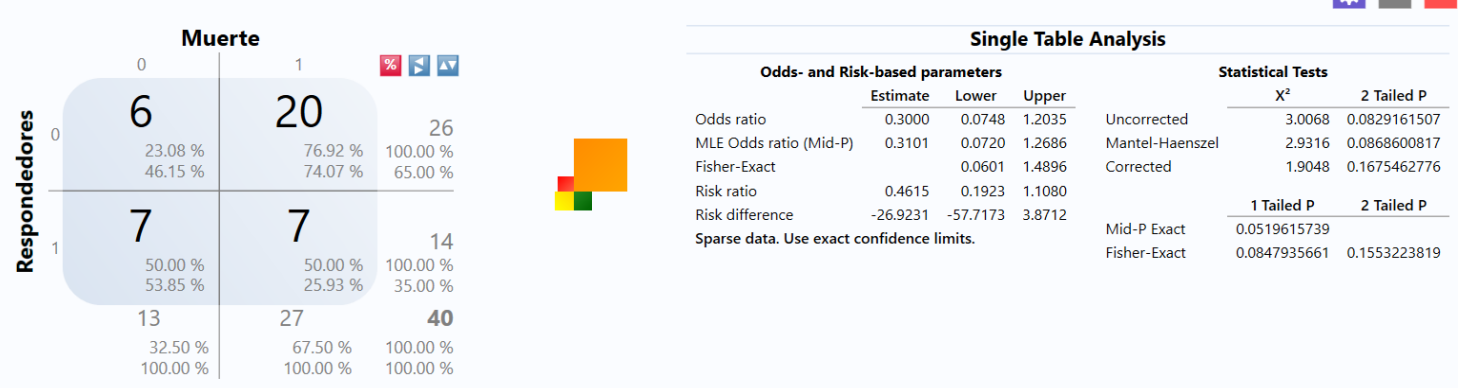
Para tomar la decisión del inicio de terapia de reemplazo renal se tomaron en cuenta los siguientes criterios: porcentaje de sobrecarga hídrica >15% presentándose en el 50% (IC95% 33.80 - 66.20) de los pacientes, complicaciones urémicas en el 10% (IC95% 2.79-23.66) de los pacientes, alteraciones metabólicas persistentes (acidosis metabólica, hipocalcemia) en el 30% (IC95% 16.56 - 46.53) de los pacientes y toxemia la cual no fue documentada en ningún paciente.

Del total de los pacientes incluidos el 47.5% (IC95% 31.51 - 63.87) cumplieron criterios de terapia de sustitución renal, el 25% (IC95% 12.69 - 41.20) recibieron terapia de sustitución renal y el 32.5% (IC95% 18.57 - 49.13) Fallecieron.

Crosstabulation



Crosstabulation



Para valorar la proporción de la asociación de la respuesta de la prueba de estrés de furosemida con la necesidad de terapia de sustitución renal, se aplicó la prueba de Chi cuadrada, para poder calcularla se realizó una tabla de contingencia 2x2, obteniendo un resultado invalidado al contar con un valor en 0, condicionando un resultado no significativo, por lo que no se logró realizar más análisis estadístico.

9.DISCUSIÓN

La lesión renal aguda es un síndrome caracterizado por la pérdida súbita de la función renal, siendo un proceso dinámico, multifactorial complejo, aumentando la morbilidad y mortalidad a corto plazo.

Los biomarcadores ya estudiados ampliamente son capaces de apoyar el diagnóstico oportuno, sin embargo, por la poca disponibilidad al acceso de estos nuevos biomarcadores en los múltiples centros de atención de salud, y la falta de estudios multicéntricos en pediatría no se han establecido criterios que definan indicadores predictivos de la progresión de la lesión renal aguda basado en biomarcadores en la población pediátrica.

La importancia de la identificación temprana ocurre en que es considerada la complicación más frecuente de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, condicionando una alta mortalidad.

La prueba de estrés con furosemida, siendo este un fármaco no se filtra eficazmente por el glomérulo fue propuesta para valorar la función tubular renal en pacientes con lesión renal aguda antes de ser bioquímicamente manifestada.

La sensibilidad y especificidad reportada de esta prueba en población adulta para predecir la progresión y el requerimiento de terapia de reemplazo renal ha sido de 87.5 y 85.2% respectivamente con un VPP de 55.6% y VPN de 88.5%, con AUC de 0.87. Sin embargo, hay escasa información en población pediátrica ya que no se cuenta con suficientes estudios donde se valide la prueba de estrés de furosemida.

Existe un estudio que fue realizado en pacientes pediátricos post operados de cirugía cardíaca, en 2019 realizado por Penk Jamie et al; un estudio multicéntrico donde posterior a la cirugía se administró una primera dosis de furosemida y se registró diuresis a las 6 horas posteriores, la respuesta al diurético se catalogó como predictor de lesión renal aguda, en los resultados obtenidos el 33% presentaron lesión renal aguda con un flujo urinario menor a las 2 y 6 horas que los pacientes que no presentaron lesión renal aguda.

En los resultados se comenta que fueron un total de 166 pacientes, ocurriendo lesión renal aguda en 54 pacientes (33%), donde se observó que en estos el flujo urinario fue menor a las 2 y 6 horas posterior a la administración de furosemida que en los pacientes que no desarrollaron lesión renal aguda. Además, se asoció una mayor estancia hospitalaria a los pacientes con menor flujo urinario. Concluyendo en el mismo estudio que hacen falta más estudios de tipo prospectivo para determinar y estandarizar la participación de la furosemida como predictor de lesión renal aguda.

La intención de este estudio era replicar la intervención de la prueba de estrés con furosemida en la población pediátrica con lesión renal aguda de esta unidad hospitalaria, valorando así la integridad tubular y determinar con base a la respuesta de esta la progresión de la enfermedad y la necesidad de terapia de sustitución renal.

Comparando los resultados obtenidos en nuestro estudio con los reportados en la bibliografía encontrada, y con base en nuestro análisis descriptivo coincide que el mayor porcentaje de pacientes que progresaron en el cuadro de lesión renal aguda, e incluso requirieron terapia de sustitución renal fueron aquellos pacientes con un flujo urinario menor en las primeras 2 horas posteriores a la prueba.

La mortalidad asociada a la LRA se identificó en 32.5% de los pacientes esto se evidencio en los pacientes que tenían AKI II y III y que estaban ingresados al servicio de terapia intensiva con 1 comorbilidad asociada. La literatura reporta que la lesión renal aguda es un factor de riesgo independiente para mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y según diferentes series del 15 hasta el 35%.

En países desarrollados la causa más frecuente de lesión renal aguda en pediatría está directamente relacionada con el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, sin embargo, en los países subdesarrollados la lesión renal aguda por disminución del volumen circulante debido a pérdidas gastrointestinales y choque séptico, son las causas más comunes, en nuestra población la causa que predominó fue el choque séptico.

Los nefrotóxicos se han relacionado con lesión renal aguda desde los primeros reportes en 1900, a partir de esa fecha se han documentado múltiples medicamentos como responsables de daño renal, no es hasta los estudios realizados por el Dr Goldstein de finales de la década pasada que se ha podido identificar la relación entre el número de nefrotóxicos y el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, definiendo una exposición de alto riesgo nefrotóxico a el uso de igual o mayor a 3 días de aminoglucósido intravenoso o más de 3 medicamentos nefrotóxicos el mismo día; En nuestra muestra estudiada se reportó el uso de aminoglucósidos en el 10% de los pacientes y el 12.5% estuvieron expuestos a 2 o más nefrotóxicos durante su estancia intrahospitalaria.

En nuestro estudio no fue posible realizar un análisis estadístico adecuado siendo esta la primera limitación de nuestro estudio debido a contar con una muestra pequeña. Otra limitación importante es la poca bibliografía encontrada sobre estudios realizando la prueba de estrés con furosemida en pacientes pediátricos.

Por lo que es necesario continuar con la investigación y ampliar la muestra de nuestro estudio, con intención de obtener resultados significativos. Y así lograr en determinado momento hablar de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la prueba de estrés de furosemida en la población pediátrica.

10. CONCLUSIONES

De este estudio podemos concluir que se requiere la realización de más estudios en la población pediátrica para lograr establecer a la prueba de estrés con furosemida como herramienta para predecir la progresión de la lesión renal aguda y el requerimiento de terapia de sustitución renal.

Sin embargo, identificamos que en nuestra unidad el choque séptico es la principal causa de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados sobre todo en el área de cuidados críticos pediátricos.

Consideramos importante es importante continuar replicándose en nuestra unidad con intención de lograr un tamaño mayor de muestra y así establecer con significancia estadística la especificidad, sensibilidad y valores predictivos de la prueba de estrés de furosemida

11. BIBLIOGRAFÍAS

1. Fragasso, T. Ricci, Z. & Goldstein, S. L. (2018). Pediatric Acute Kidney Injury. *Contributions to nephrology*, 193, 113–126. <https://doi.org/10.1159/000484968>
2. Hessey, E., Melhem, N., Alobaidi, R., Ulrich, E., Morgan, C., Bagshaw, S. M., & Sinha, M. D. (2021). Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Is Not all Acute: Lessons Over the Last 5 Years. *Frontiers in pediatrics*, 9, 648587. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.648587>
3. Kaddourah, A., Basu, R. K., Bagshaw, S. M., & Goldstein, S. L. (2017). Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, 376(1), 11–20. doi:10.1056/nejmoa1611391
4. Basu, R. K., Kaddourah, A., Terrell, T., Mottes, T., Arnold, P., Jacobs, J., Andringa, J., Goldstein, S. L., & Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI) (2015). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC nephrology*, 16, 24. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0016-6>
5. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, Selewski DT, Abitbol CL, Kaskel FJ, Mhanna MJ, Ambalavanan N, Charlton JR and the Neonatal Kidney Collaborative (2016) Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front. Pediatr.* 4:68. doi: 10.3389/fped.2016.00068

6. Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A., & Kimmel, P. L. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine*, 371(1), 58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1214243>
7. Goldstein, S. L., Dahale, D., Kirkendall, E. S., Mottes, T., Kaplan, H., Muething, S., Walsh, K. (2019). A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney International*. doi:10.1016/j.kint.2019.10.015
8. Chawla, L. S., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Koyner, J. L., Arthur, J. M., Shaw, A. D., Tumlin, J. A., Trevino, S. A., Kimmel, P. L., & Seneff, M. G. (2013). Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 17(5), R207. <https://doi.org/10.1186/cc13015>
9. Chen, J. J., Chang, C. H., Huang, Y. T., & Kuo, G. (2020). Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 24(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02912-8>
10. Pasala, S., & Carmody, J. B. (2017). How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 102(1), 37–43. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311062>
11. Mian, A. N., & Schwartz, G. J. (2017). Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Advances in chronic kidney disease*, 24(6), 348–356. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.09.011>
12. Mercado, M. G., Smith, D. K., & Guard, E. L. (2019). Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *American family physician*, 100(11), 687–694.
13. Sutherland, S. M., & Kwiatkowski, D. M. (2017). *Acute Kidney Injury in Children. Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(6), 380–387. doi:10.1053/j.ackd.2017.09.007
14. Kwiatkowski, D. M., & Sutherland, S. M. (2017). Acute kidney injury in pediatric patients. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(3), 427–439. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.08.007>
15. Nakhjavan-Shahraki, B., Yousefifard, M., Ataei, N., Baikpour, M., Ataei, F., Bazargani, B., Abbasi, A., Ghelichkhani, P., Javidilarijani, F., & Hosseini, M. (2017). Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 18(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0539-0>
16. Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L., & Bagshaw, S. M. (2015). Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 35(1), 2–11. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.002

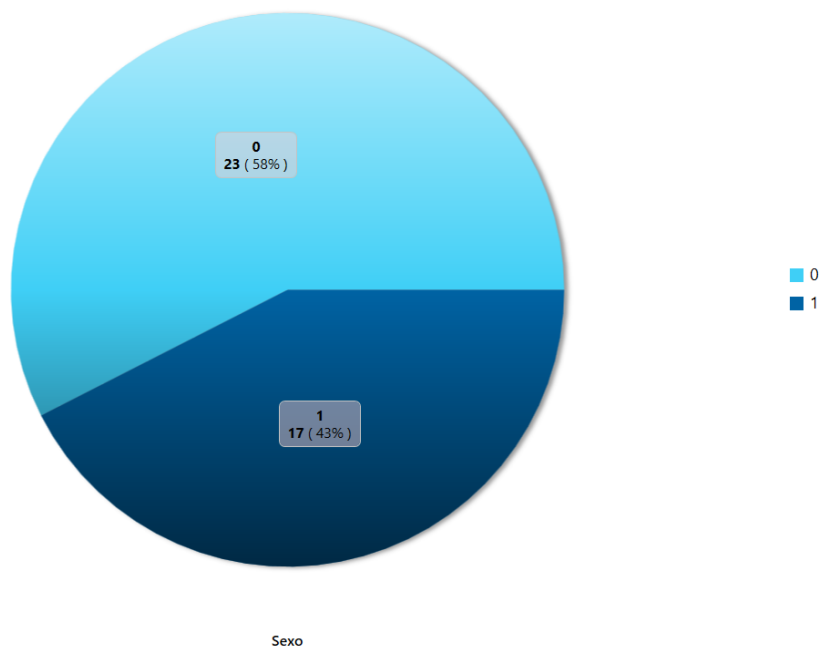
17. Sandokji, I., & Greenberg, J. H. (2020). Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Current opinion in pediatrics*, 32(3), 354–359. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000891>
18. Basu, R. K., Kaddourah, A., Goldstein, S. L., & AWARE Study Investigators (2018). Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2(2), 112–120. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30181-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30181-5)
19. Abbasi, A., Mehdipour Rabori, P., Farajollahi, R., Mohammed Ali, K., Ataei, N., Yousefifard, M., & Hosseini, M. (2020). Discriminatory Precision of Renal Angina Index in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine*, 8(1), e39.
20. Goldstein S. L. (2018). The Renal Angina Index to Predict Acute Kidney Injury: Are Adults Just Large Children?. *Kidney international reports*, 3(3), 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.03.004>
21. Koyner, J. L., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Chalikonda, D. M., Arthur, J. M., Shaw, A. D., Tumlin, J. A., Trevino, S. A., Bennett, M. R., Kimmel, P. L., Seneff, M. G., & Chawla, L. S. (2015). Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(8), 2023–2031. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014060535>
22. Vega, M., Aguirre, G., Chávez, J., Colunga, L., Estrada, F (2016). Precisión diagnóstica de prueba de estrés con furosemida para predicción de daño renal agudo severo. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 30(4), 230-234. Recuperado en 18 de junio de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332016000400230&lng=es&tlng=es.
23. D. Bailey, V. Phan, C. Litalien, T. Ducruet, A. Merouani, J. Lacroix, et al. (2007), Risk factors of acute renal failure in critically ill children. A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*, 8 . 29-35 <http://dx.doi.org/10.1097/01.pcc.0000256612.40265.67>
24. Pérez, E., Monroy-Chargoy A, Conde-Mercado JM, et al. (2017). Comparación de la prueba de estrés con furosemida y biomarcadores séricos como predictores de la lesión renal aguda. *Rev Hosp Jua Mex*. 84(4):196-202.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.*, Suppl. 2012; 2: 1–138.
26. Díaz de León, M., Briones-Garduño JC, Carrillo-Esper R, et al. (2017). Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología,

- cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Rev Mex Anest.* 40(4):280-287.
27. Henríquez FP, Antón GP, Marrero SR, González FC, Rodríguez JP. (2013). La sobrecarga hídrica como biomarcador de insuficiencia cardiaca y fracaso renal agudo. *Nefrología*;33(2):256-265.
 28. Basu, R. K., Zappitelli, M., Brunner, L., Wang, Y., Wong, H. R., Chawla, L. S., Wheeler, D. S., & Goldstein, S. L. (2014). Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney international*, 85(3), 659–667. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.349>
 29. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. (2014). Daño renal agudo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:355-71.
 30. Seijas M. Baccino C. Nin N. Lorente J. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. (2013). Elsevier. 38(6): 376-385
 31. Penk J, Gist KM, Wald EL, Kitzmiller L, Webb TN, Li Y, Cooper DS, Goldstein SL, Basu RK. (2019). Furosemide response predicts acute kidney injury in children after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 157(6):2444-2451. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.12.076. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30745052.
 32. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, Goldstein SL, Coghill C, Askenazi DJ. (2019). Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.*;215:223-228.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.046. PMID: 31761141; PMCID: PMC7393580.
 33. The STARRT-AKI Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group.(2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 383:240-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741

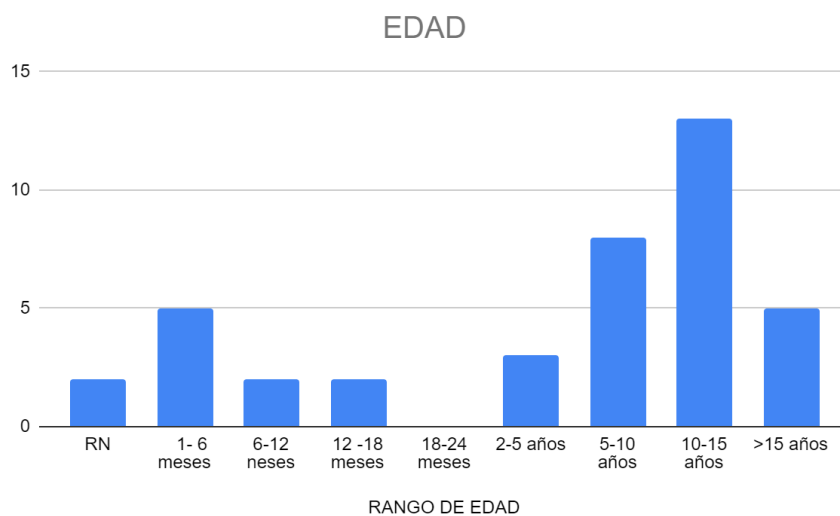
12 ANEXOS

12.1 Gráficos y tablas

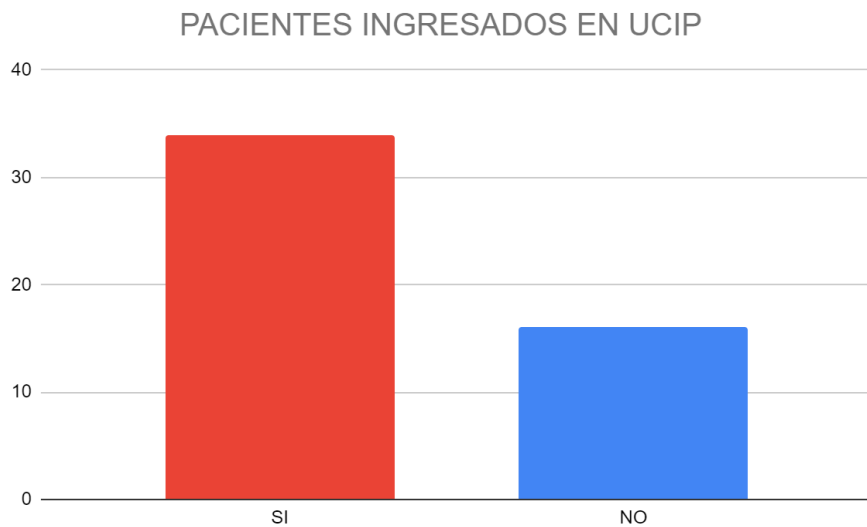
Distribución por sexo



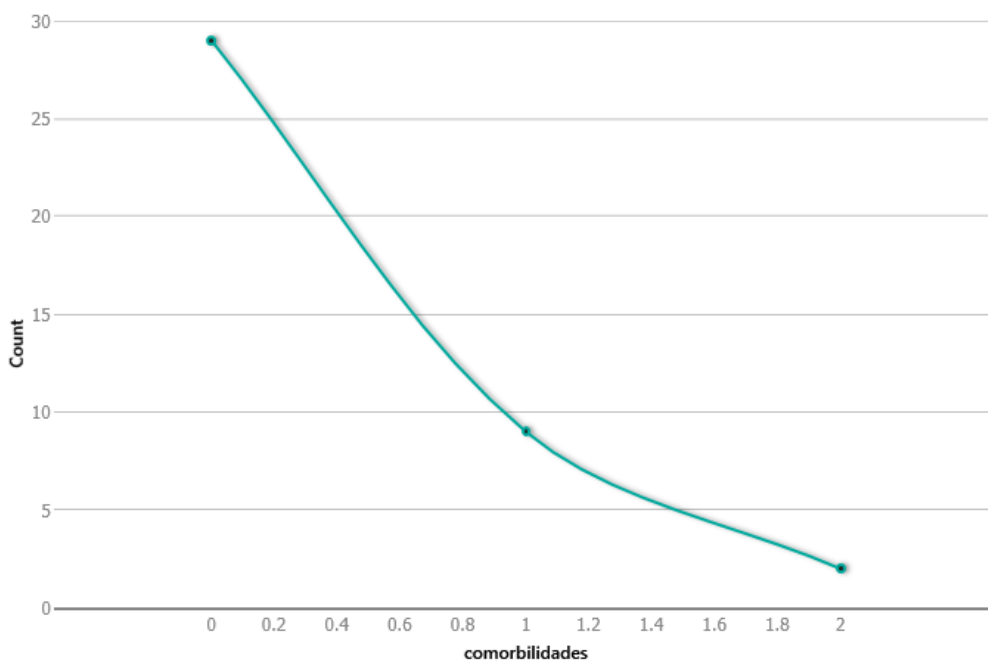
Gráfica 1. Distribución según el sexo de los pacientes incluidos en el estudio, 0: Femenino 1: masculino



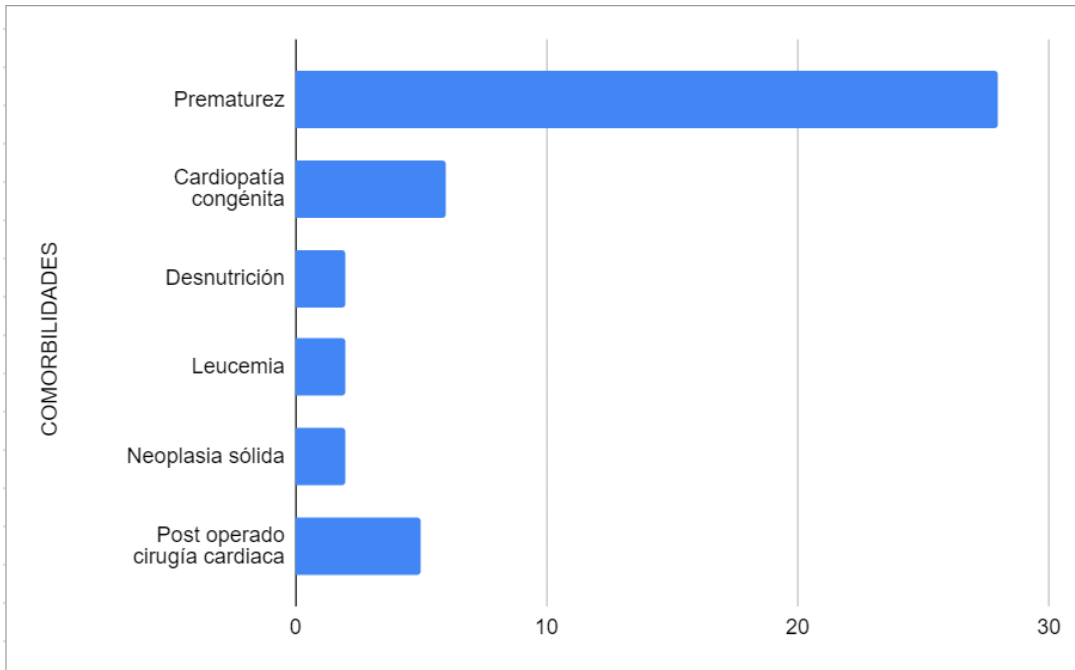
Gráfica 2. Distribución por rangos de edad de los pacientes que presentaron LRA y recibieron intervención con la prueba de estrés con furosemide



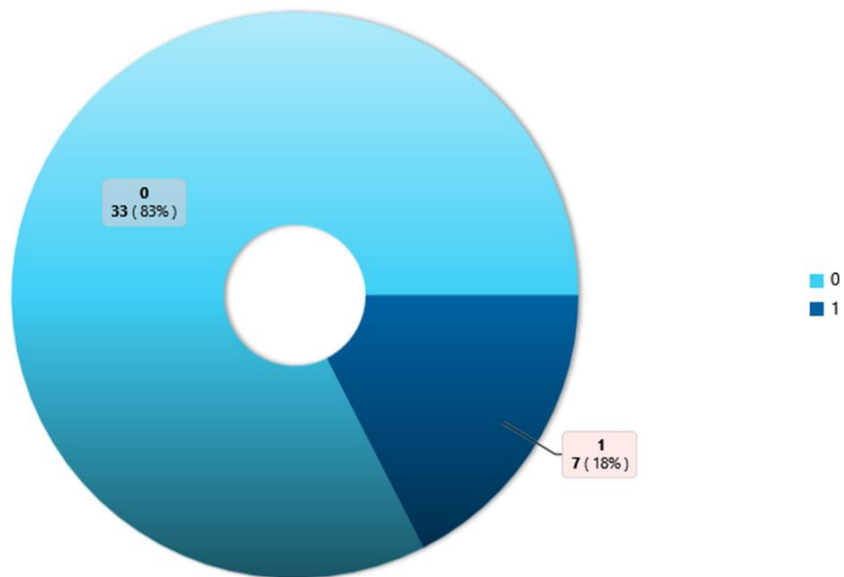
Gráfica 3. Número de pacientes ingresados a terapia intensiva y los no ingresados (hospitalizados en sala general de pediatría).



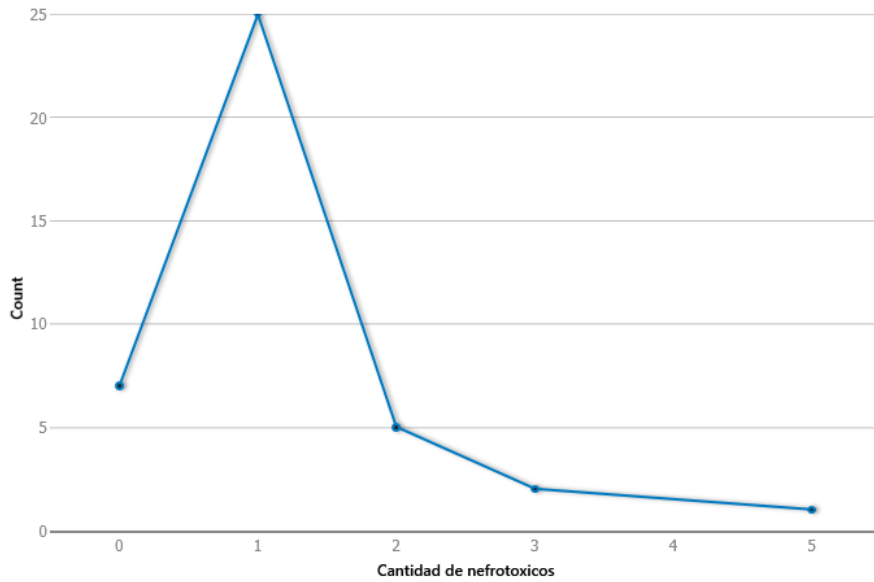
Gráfica 4. Distribución de pacientes sanos (1) pacientes con una comorbilidad (2) y pacientes con dos comorbilidades registradas en su expediente clínico



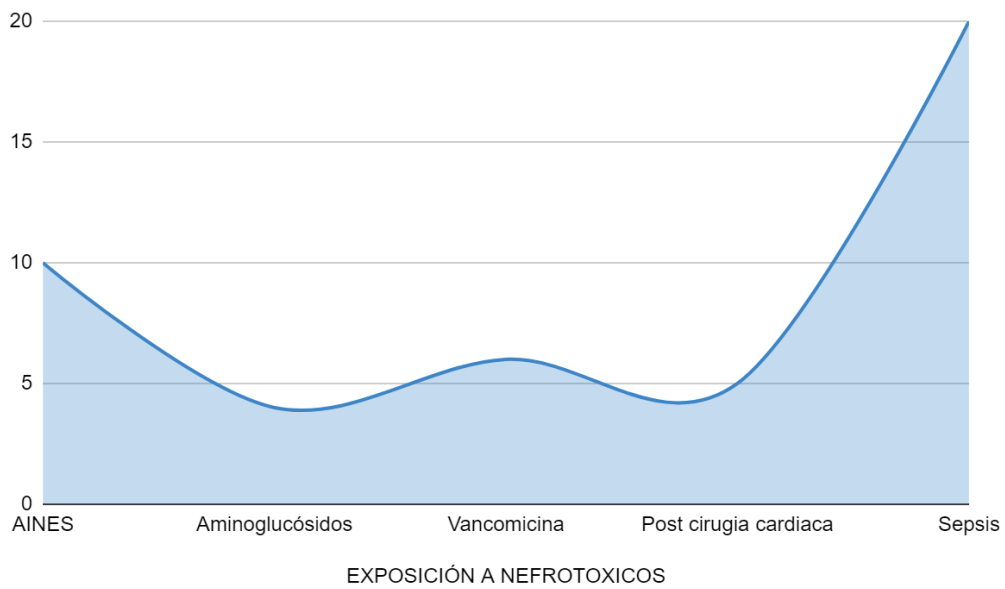
Gráfica 5. Principales comorbilidades registradas en el expediente electrónico de los pacientes ingresados al estudio.



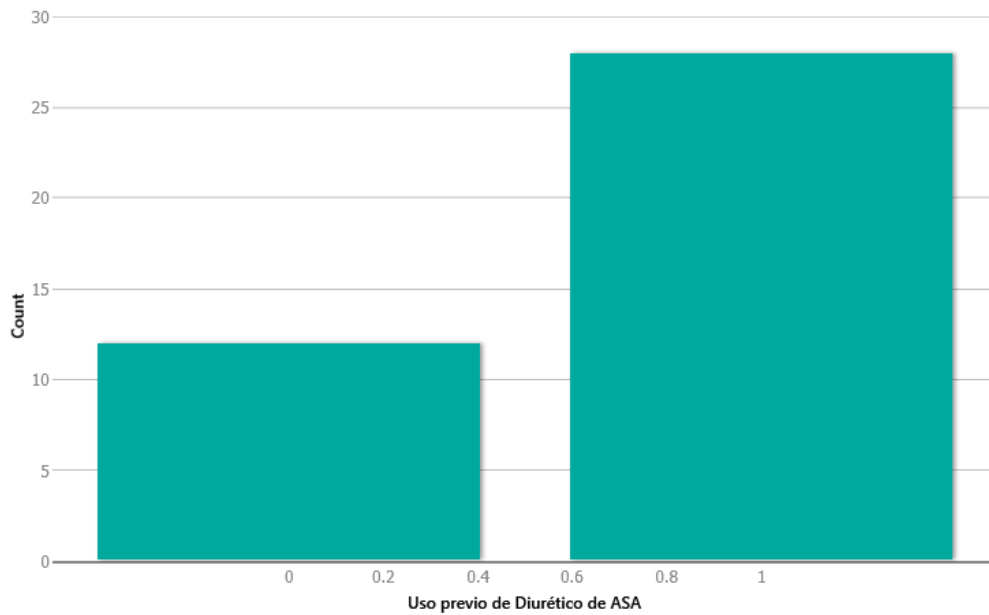
Gráfica 6. Número de pacientes expuestos a nefrotóxicos previo al desarrollo de lesión renal aguda con base a expediente clínico electrónico.



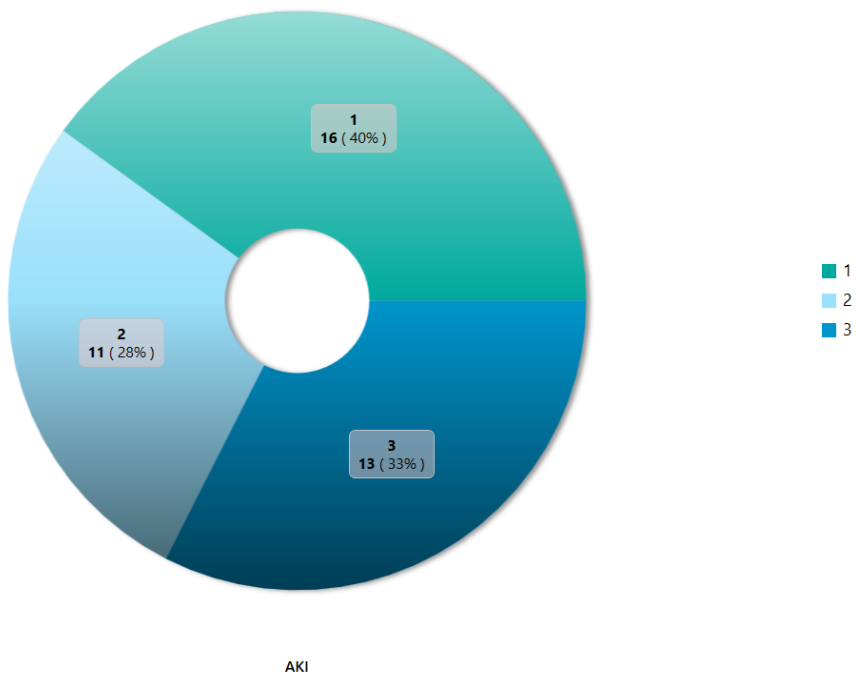
Gráfica 7. Distribución de pacientes según la cantidad de nefrotóxicos expuestos



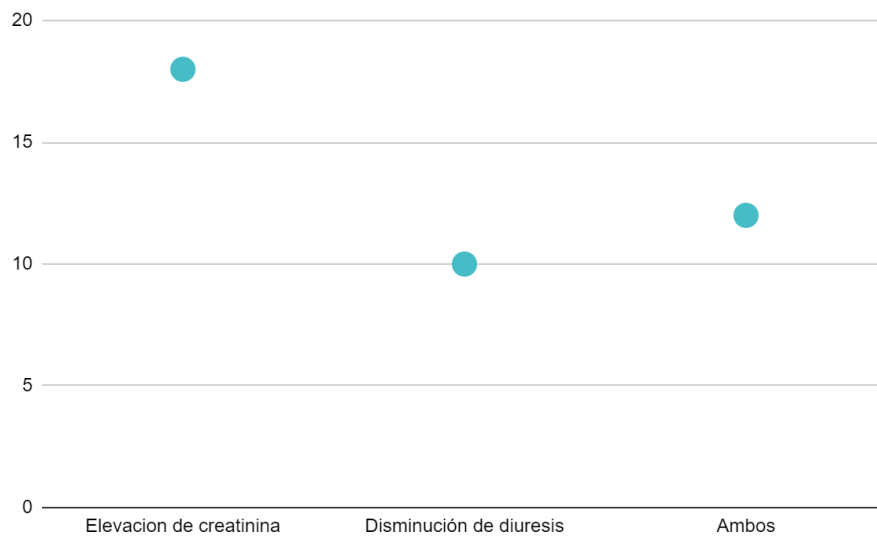
Gráfica 8. Distribución según el tipo de nefrotóxico al que se expuso cada paciente



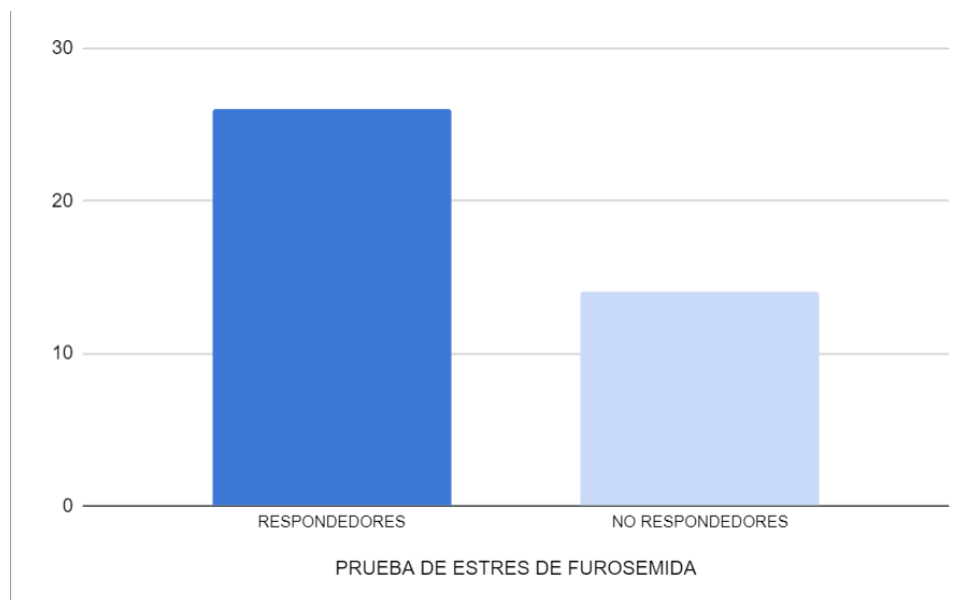
Gráfica 9. Número de pacientes con uso previo de diurético de ASA a quienes se les realizó la prueba de estrés con furosemida.



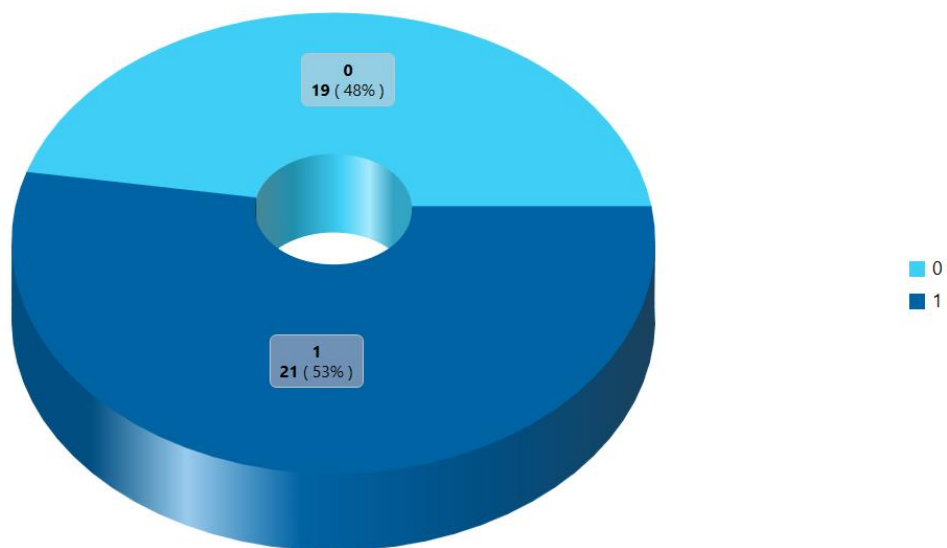
Gráfica 10. Pacientes incluidos en el estudio distribuidos según la clasificación de AKI al momento del diagnóstico de lesión renal aguda



Gráfica 11. Alteraciones de la función renal presentadas en los pacientes incluidos en el estudio al momento del diagnóstico de lesión renal aguda.

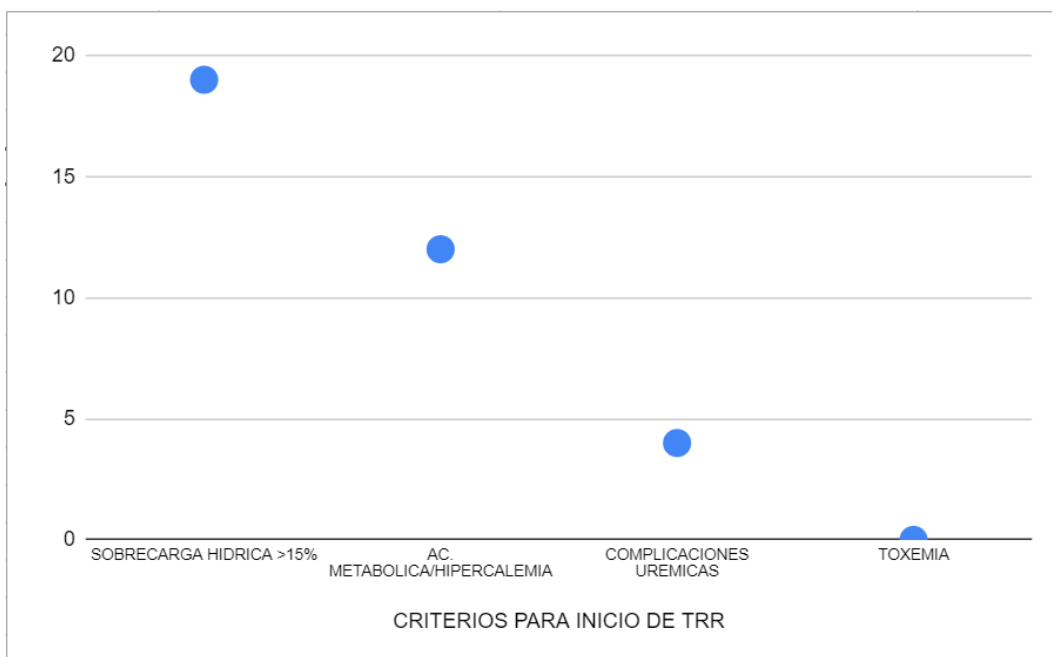


Gráfica 12. Distribución de los pacientes respondedores y no respondedores a la prueba de estrés de furosemida, pacientes a los que se les realizó intervención al cumplir criterios de LRA, vigilados y registrando diuresis. Se consideró como respondedores a los pacientes que tuvieron una diuresis igual o mayor a 1.5 ml/kg/hora a las 2 horas de la administración del diurético de asa.

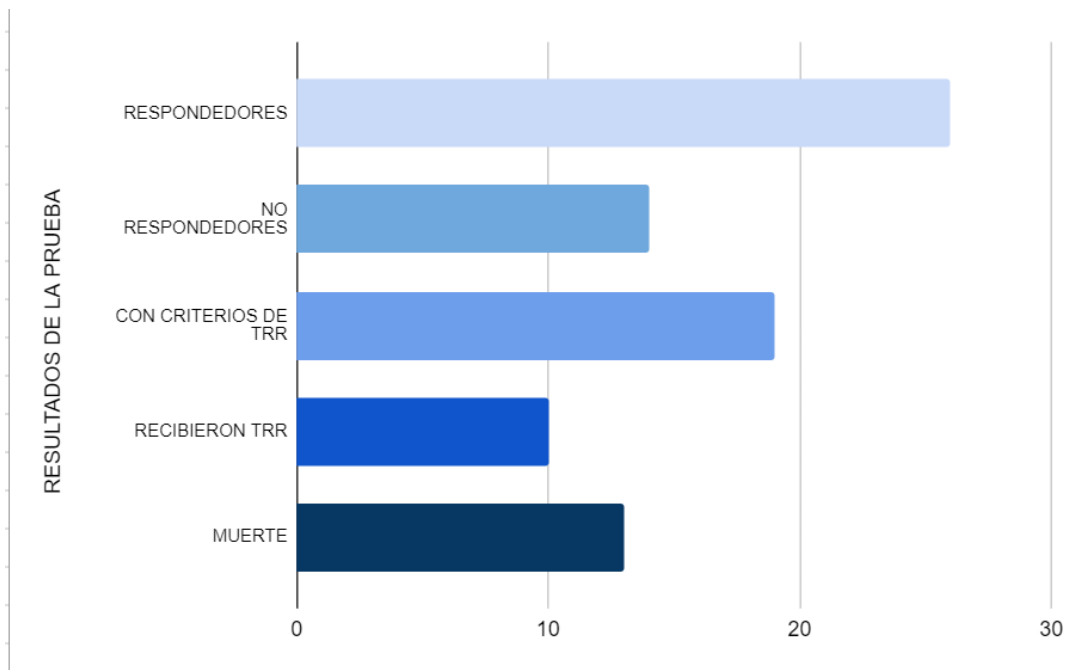


Cumplan criterio Terapia de reemplazo renal

Gráfica 13. Distribución de pacientes que cumplieron criterios de terapia de sustitución renal



Gráfica 14. Criterios tomados en cuenta para inicio de terapia de reemplazo renal en pacientes incluidos en el estudio



Gráfica 13. Resultados obtenidos en el grupo de 40 pacientes a los que se les realizó

ACTIVIDADES	Marzo - Junio 2021	Marzo 2022- Octubre 2023	Octubre 2023- Enero 2024
Busqueda de bibliografía y estudios realizados previamente	X		
Realización de protocolo de investigación	X		
Recolección de formatos	X		
Registro del protocolo al comite de ética e investigación			X
Recolección y registro de pacientes		X	
Resultados			X
Análisis estadístico			X
Presentación de protocolo final			X

la prueba de estrés con furosemide **12.2 Cronograma**

12.3 Consentimiento informado

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

Nombre del paciente:

Edad: _____ Sexo: _____ Expediente: _____ Fecha: _____

Por medio de la presente, el servicio de pediatría del Hospital General de Mexicali, responsable del protocolo de investigación con título: Comparación de la prueba de estrés de furosemida con el índice de angina renal en pacientes pediátricos ingresados en el Hospital General de Mexicali que presentaron lesión renal aguda para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal; se hace constar la siguiente información.

El objetivo principal de este estudio es determinar si la respuesta a la prueba de estrés con furosemida es un predictor de progresión de la lesión renal aguda y de requerimiento de terapia de sustitución renal. La progresión de la lesión renal aguda con insuficiencia orgánica múltiple resulta en un mal pronóstico, es por eso que se requiere detectar a los pacientes que son candidatos a progresión de la falla renal aguda a requerir tratamiento sustitutivo y su asociación a incrementar el riesgo de complicaciones y mortalidad, por lo que es de utilidad como predecir progresión de enfermedad y predecir terapia de reemplazo renal. Este protocolo consta de cuantificar estrictamente el volumen urinario durante la hospitalización del paciente, al detectar una disminución por debajo de 0.5ml/kg/hora se valorará por médico administración de una dosis única de diurético de asa de nombre furosemida 1mg/kg/dosis si no cuenta con el mismo medicamento previamente o 1.5mg/kg/dosis al tener prescrito previamente el medicamento. Se registrará el volumen urinario posterior a la administración del medicamento con el objetivo de ser mayor a 1.5 ml/kg/hora como resultado positivo a la prueba.

Durante la administración de medicamento pueden ocurrir desequilibrios hidroelectrolíticos como disminución de sodio sérico, cloro, náuseas, vómito, hipotensión, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, debilidad, alteraciones auditivas, mareos, cefalea, visión borrosa y vasculitis. El paciente se encontrará monitorizado las 24 horas donde se medirán diferentes parámetros de laboratorios para corregir las posibles alteraciones presentadas con el medicamento así como los síntomas desencadenados con el mismo, vigilado y atendido por el personal de enfermería y médico del piso de pediatría. El estudio nos apoyará para determinar la importancia de la prueba de estrés con furosemida para saber su correlación con la progresión a falla renal y el requerir tratamiento sustitutivo, permitiendo el paciente estar con una vigilancia estrecha durante su administración del medicamento y de esta manera detectar tempranamente y oportunamente posibles complicaciones por patología de base por encontrarse en riguroso control clínico y laboratorio. En caso de tener alguna duda del procedimiento de la prueba, de los riesgos, beneficios y posibles complicaciones se podrá consultar al personal de atención médica pediátrica para su explicación en cualquier momento. Se puede retirar el consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio. Todo lo contenido en el estudio será enteramente información confidencial del paciente.

Firmo de consentimiento informado, he leído y comprendido la información que aquí se me presenta para participar en el protocolo de investigación con título: Comparación de la prueba de estrés de furosemida con el índice de angina renal en pacientes pediátricos ingresados en el Hospital General de Mexicali que presentaron lesión renal aguda para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.
