

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



“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”

TRABAJO TERMINAL

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

MARTHA PAOLA FRANCO LÓPEZ

Mexicali, Baja California

Junio de 2022



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

**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL
TRABAJO TERMINAL**

Mexicali, B.C., a 21 de junio de 2022.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "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", que para obtener el Diploma de **Especialidad en Pediatría**, presenta el(la) C. Martha Paola Franco López, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto aprobarla por unanimidad.

Dr. Francisco José Arturo Calderon Mendieta,
Presidente

Dr. David Rafael Cañez Martínez.
Secretario

Dr. Jesús Manuel Cedeña Rodríguez
Sinodal

Dr. Ángel Isaac Gómez Jácome
Sinodal

Dr. Ricardo de León Figueroa
Sinodal

AGRADECIMIENTOS

Mi residencia médica significó un periodo de alta exigencia, un gran desafío, teniendo como principal recompensa mi crecimiento profesional.

Agradezco de manera especial a mi familia, a mi esposo por el apoyo incondicional siempre recibido, a todo el personal del hospital, a mis compañeros de residencia, médicos internos de pregrado y a mis maestros que me han compartido lo mejor de ellos para convertirme en mejor médico y sobre todo una mejor persona. A mis asesores de este trabajo fundamentales en la ejecución del mismo, así como sembrar en mí el hábito indispensable para un médico en el desempeño de su profesión, la investigación científica y la actualización constante basada en evidencias.

ABREVIATURAS

LRA: Lesión renal aguda.

PSF: Prueba de estrés de furosemida.

IAR: Índice de angina renal

UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica

UCIN: Unidad de cuidado intensivos neonatales

P-RIFLE: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of function y End stage renal disease

AKIN: Acute Kidney Injury Network

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

IL-18: Interleucina 18

KIM 1: Kidney Injury Molecule 1

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

L-FABP: Liver – fatty acid binding protein

NINJA: (Nephrotoxic Injury Negated by just in time Action)

AWARE: (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology),

AWAKEN: (Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates)

HGM: Hospital General de Mexicali

AINES: Anti inflamatorios no esteroideos

CONTENIDO

Agradecimientos	2
Abreviaturas	3
Contenido	4
Índice de Tablas	9
Resumen	11
1. Introducción	12
2. Marco teórico	13
2.1. Definición de lesión renal aguda	13
2.2. Epidemiología	14
2.3. Clasificación de la lesión renal aguda por severidad	16
2.4. Etiología y Factores de riesgo	19
2.5. Fisiopatología	21
2.5.1. Mecanismos celulares y moleculares en la lesión renal aguda	24
2.5.2. Fisiopatología por nefrotoxinas	24
2.5.2.1. Nefrotoxicidad por anti inflamatorios no esteroideos	25
2.5.2.2. Nefrotoxicidad por aminoglucósidos	26
2.5.2.3. Nefrotoxicidad por sepsis	27
2.6. Manifestaciones clínicas y alteraciones electrolíticas	29
2.7. Diagnóstico	30
2.7.1. Tasa de filtrado glomerular	32

2.7.1.1. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular basado en creatinina sérica	33
2.7.1.2. Ecuaciones basadas en la Cistatina C sérica	33
2.7.2. Biomarcadores	33
2.7.2.1. Biomarcadores endógenos	34
2.7.2.1.1. Creatinina	34
2.7.2.1.2. Cistatina C	34
2.7.2.2. Biomarcadores exógenos	35
2.7.2.2.1. Inulina	35
2.7.2.3. Nuevos biomarcadores	35
2.7.2.3.1. NGAL.	35
2.7.2.3.2. Interleucina 18	36
2.7.2.3.3. Molécula de lesión renal KIM-1	36
2.7.2.3.4. L-FABP.	36
2.7.2.3.5. B2 microglobulina	36
2.7.3. Pruebas de función tubular	37
2.7.3.1. Eliminación urinaria de sodio	38
2.7.3.2. Eliminación urinaria de cloro	38
2.7.3.3. Eliminación urinaria de potasio	38
2.7.3.4. Eliminación urinaria de calcio	38
2.7.3.5. Eliminación urinaria de fosfato	39

2.7.3.6. Eliminación urinaria de ácido úrico	39
2.7.3.7. Eliminación urinaria de glucosa	39
2.7.3.8. Eliminación urinaria de citrato	39
2.7.3.9. Fracción excretada de urea	39
2.7.3.10. Relación BUN/creatinina	39
2.7.3.11. Capacidad de acidificación	40
2.7.3.12. Capacidad de concentración renal	40
2.7.4. Sedimento urinario	41
2.7.5. Ultrasonido renal	41
2.7.6. Biopsia renal	42
2.8. Tratamiento	42
2.8.1. Tratamiento sustitutivo	43
2.8.1.1. Diálisis peritoneal	44
2.8.1.2. Hemodiálisis	44
2.8.1.3. Depuración lenta continua	45
2.9. Pronóstico	46
2.9.1. Predictores de progresión de la lesión renal aguda	47
2.9.1.1. Prueba de estrés con furosemida	48
2.9.1.2. Índice de angina renal aguda	48
2.9.1.3. Sobrecarga hídrica	49
2.10. Prevención	49

3. Antecedentes	51
4. Planteamiento del problema	58
5. Justificación	61
6. Hipótesis y Objetivos	63
6.1. Hipótesis nula	63
6.2. Hipótesis alterna	63
6.3. Objetivo General	63
6.4 Objetivos secundarios	63
7. Material y métodos	64
7.1. Diseño del estudio	64
7.2. Descripción de la población	64
7.3. Cálculo del tamaño de la muestra.	64
7.4. Intervención	64
7.5. Criterios de selección	65
7.5.1 Criterios de inclusión	65
7.5.2 Criterios de exclusión	65
7.6. Caracterización de las variables	66
7.7. Análisis estadístico	97
7.8. Aspectos éticos	97
8. Resultados	98
9. Discusión	101

10. Conclusión	104
11. Bibliografía	105
Anexos	
Anexo A. Acta de aprobación del comité de Ética en investigación.	110
Anexo B. Gráficos y tablas.	111
Anexo C. Carta de consentimiento informado.	126
Anexo D. Flujograma de intervención de prueba de estrés de furosemida.	128
Anexo E. Formato de hoja de recolección de datos.	129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Diferentes clasificaciones de LRA.</i>	17
Tabla 2. <i>Caracterización de las variables.</i>	66
Tabla 3. <i>Edad (años)</i>	111
Tabla 4. <i>Rango de edades.</i>	111
Tabla 5. <i>Pacientes ingresados a UTIP.</i>	112
Tabla 6. <i>Sexo.</i>	112
Tabla 7. <i>Diagnósticos principales.</i>	113
Tabla 8. <i>Comorbilidades.</i>	113
Tabla 9. <i>Pacientes con exposición a nefrotóxicos.</i>	114
Tabla 10. <i>Uso previo de diuréticos de asa.</i>	114
Tabla 11. <i>Valor de creatinina basal y durante intervención.</i>	115
Tabla 12. <i>Tasas de filtrado glomerular previo y durante la intervención.</i>	115
Tabla 13. <i>Ingresos y egresos.</i>	116
Tabla 14. <i>Fracción excretada de urea durante la intervención.</i>	116
Tabla 15. <i>Riesgo de mortalidad según escala PIM 2.</i>	117
Tabla 16. <i>Estadio de LRA de los pacientes al ingresar al estudio.</i>	117
Tabla 17. <i>Índice de angina renal.</i>	118
Tabla 18. <i>Pacientes respondedores y no respondedores a la PSF</i>	118
Tabla 19. <i>Resultados.</i>	119

Tabla 20. <i>Tabla de contingencia de la respuesta a furosemida y la necesidad de terapia de sustitución renal.</i>	119
Tabla 21. <i>Prueba de Chi cuadrada de pacientes respondedores y no respondedores y tratamiento de sustitución de la función renal.</i>	120
Tabla 22. <i>Pruebas de corrección o ajuste a Chi cuadrada.</i>	120
Tabla 23. <i>Coeficientes de asociación.</i>	121
Tabla 24. <i>Medición del Odds Ratio de la asociación entre la prueba estrés de furosemida y riesgo de requerir tratamiento sustitutivo de la función renal.</i>	122
Tabla 25. <i>Curva ROC de la asociación del IAR y la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.</i>	123
Tabla 26. <i>Sensibilidad y especificidad del IAR para requerir tratamiento sustitutivo de la función renal.</i>	124
Tabla 27. <i>Índice de Youden para determinar sensibilidad y especificidad del IAR.</i>	124
Tabla 28 y 29. <i>Área bajo la curva del IAR para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.</i>	125
Tabla 30. <i>Hoja de formato de recolección de datos.</i>	129

RESUMEN

Introducción: La Lesión renal aguda representa múltiples retos, siendo un problema importante de salud y un factor que incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. El diagnóstico actual se basa en pruebas poco sensibles y poco específicas. Se buscan nuevas herramientas de diagnóstico temprano y predicción de necesidad de tratamiento de sustitución de la función renal.

Objetivo: Establecer la precisión predictiva, especificidad y sensibilidad de la respuesta a la prueba de estrés de furosemida para necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal y comparar con el índice de angina renal.

Material y métodos: Estudio prospectivo, analítico, cuasi experimental, tipo prueba piloto, unicéntrico y longitudinal. Población pediátrica de 1 día de vida a 18 años cumplidos, ingresados en hospitalización en el servicio de pediatría del HGM, en el periodo de tiempo de abril a diciembre del 2021. La intervención fue administrar dosis de furosemida 1 mg/kg o 1.5 mg/kg. Se cuantificó el gasto urinario por 6 horas, considerando respondedores a los pacientes con gasto urinario mayor a 1.5 ml/kg/hora a las 2 horas. Se les realizó a todos los pacientes intervenidos el IAR.

Resultados: 18 pacientes fueron incluidos en la prueba piloto de la PSF, mismo a los que se les calculó el IAR. Se reportó que no responder a furosemida tiene un riesgo de 6 veces mayor de requerir tratamiento sustitutivo (IC 95% 0.7045-51.03), por lo que no se descarta la posibilidad de deberse al azar. Una puntuación del IAR igual o mayor a 8 tuvo una sensibilidad del 100% (54-100%), especificidad del 75% (42.8-94.5%), valor predictivo positivo del 66% y precisión del 83.3% para predecir necesidad de terapia de sustitución de la función renal.

Conclusiones: Con los resultados del trabajo actual se confirma que el IAR sigue siendo la mejor herramienta para predecir la necesidad de tratamiento sustitutivo en la LRA. Se requiere continuar la investigación para completar la muestra y determinar la utilidad de la PSF.

1.INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) se define como una disminución de las funciones renales de manera brusca, la cual conlleva múltiples retos tanto médicos como administrativos, siendo un problema importante de salud y un factor 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 LRA 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.

En el paciente pediátrico el índice de angina renal consiste en una prueba de gran utilidad para predecir LRA severa, pero este índice tiene varios defectos, al ser una prueba estática, y al tener dentro de sus variables los marcadores clásicos, tendrá las mismas limitaciones antes mencionadas, por lo que esta herramienta resuelve de forma parcial la problemática de predicción del riesgo de progresión a LRA severa. La prueba de estrés de furosemida (PSF) está validada en adultos para evaluar el riesgo de progresión a LRA severa y/o tratamiento sustitutivo. su ventaja radica en que es una prueba dinámica, valora la integridad de la unidad funcional del riñón, además es económica y fácil de aplicar e interpretar

Este trabajo surge con la finalidad de evaluar ambas pruebas como factores predictores que anticipen la necesidad de terapia sustitutiva de la función renal en pacientes pediátricos. Basado en las publicaciones sobre herramientas predictoras de progresión de la LRA en niños, siendo las más estudiadas el índice de angina renal (IAR) comparado contra la herramienta predictora de la LRA más utilizada en adultos que es la PSF.

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 la misma 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 endócrinas 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 LRA 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 LRA 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 LRA, 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 LRA grave KDIGO 2 o 3 del 11.6%. [4]

Basado en la dificultad para registrar la incidencia de la LRA, 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, PSF, 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 LRA. Se determinó la incidencia de LRA 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 LRA 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 LRA 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 LRA ha cambiado, siendo actualmente 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 LRA 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. Clasificación de la lesión renal aguda por severidad.

En el 2004 fue establecida por la Adequate Dialysis Quality initiative (ADQI) la clasificación RIFLE (por sus siglas en inglés Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage), con una versión pediátrica realizada en el 2007 pRIFLE, en estas clasificaciones no se tomaba con validez únicamente la disminución de creatinina sérica sino además la tasa de filtrado glomerular, siendo esto por la poca sensibilidad de la creatinina sérica para etapas tempranas, así como ajustando a ocho horas para estadio Riesgo y 15 para estadio Injury o daño, en lugar de 6 y 12 respectivamente. En neonatos la diuresis debe elevarse hasta 1.5 ml/kg/hr. En el 2007 la Acute Kidney Injury Network modificó la clasificación siendo unificadas en el 2012 por la guía internacional KDIGO.

La European Renal Best Practice, recomienda la clasificación KDIGO modificada con 3 estadios I, II y III. Valorando diuresis en bloques separados de 6 horas y valorar porcentaje de aumento de creatinina sérica con respecto a la basal, siendo esta la primera creatinina registrada en el internamiento actual. Se toma para la clasificación el criterio (diuresis o creatinina sérica) que de mayor severidad.

Otra clasificación fue la propuesta SIRE (Susceptibility, Insult, Response, End-organ consequences) que representan los factores predisponentes, la naturaleza y acción de la causa, la respuesta del riñón y las consecuencias sobre otros órganos. [25, 29]

En la siguiente tabla se resumen los diferentes criterios diagnósticos y clasificaciones por severidad de la LRA.

Tabla 1.

Diferentes clasificaciones de LRA.

Esta- dio	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE	AKIN	KDIGO 2012
(R), I	Creatinina: Incremento x1.5 cr basal TFG: Disminución >25% - <50% (<7días) Diuresis: <0.5mlkghr por 6 horas	TFG: Disminución >25%-<50% (<7días) Diuresis: <0.5mlkghr por 8 horas	Diuresis: <1.5mlkghr por 24 horas	Creatinina: Incremento x1.5-2 cr basal o >0.3 mg/dL en 48 horas. Diuresis: <0.5mlkghr por 6 horas	Creatinina: Incremento x1.5- 1.9 cr basal o >0.3 mg/dL en 48 horas Diuresis: <0.5mlkghr por 6 horas
(I), II	Creatinina: Incremento x2 cr basal TFG: Disminución >50%-<75% (<7días) Diuresis: <0.5mlkghr por 12 horas	TFG: Disminución >50%-<75% (<7días) Diuresis: <0.5mlkghr por 16 horas	Diuresis: <1.0 mlkghr por 24 horas	Creatinina: Incremento x2-3 cr basal Diuresis: <0.5mlkghr por 12 horas	Creatinina: Incremento x2- 2.9 cr basal o >0.3 mg/dL en 48 horas Diuresis: <0.5mlkghr por 12 horas
(F), III	Creatinina: Incremento x3 cr basal, >4mgdL, Ascenso > 0.5mg/dL	TFG: Disminución >75% (<7días) o <35 ml/min/1.73m ²	Diuresis: <0.7 mlkghr por 24 horas/ anuria 24 horas	Creatinina: Incremento x3 cr basal, >4 mg/dL, incremento >0.5mgdL/	Creatinina: Incremento x3 cr basal, >4 mg/dL, Terapia de reemplazo renal.

	TFG: Disminución >75%/<35 ml/min/1.73m ² . (<7días) Diuresis: <0.3 ml/kg/hr por 24 horas/ anuria 12 horas	Diuresis: <0.3ml/kg/hr por 24 horas/ anuria por 12 horas.		Terapia de reemplazo renal. Diuresis: <0.3ml/kg/hr por 24 horas/ anuria 12 horas.	Diuresis: <0.3ml/kg/hr por 24 horas/ anuria 12 horas.
(L)	Pérdida de la función por >4 semanas	Pérdida de la función por >4 semanas	Pérdida de la función por >4 semanas		Pérdida de la función por >4 semanas
(E)	Pérdida de la función por >3 meses	Pérdida de la función por >3 meses	Pérdida de la función por >3 meses		Pérdida de la función por >3 meses

Nota: Tabla de las diferentes etapas de LRA, clasificadas por distintas asociaciones, comparando las definiciones de cada etapa para pacientes adultos, pediátricos y neonatales. RIFLE (Risk, Injury, Failure, loss and End), p RIFLE (clasificación para paciente pediátricos), nRIFLE (clasificación para pacientes neonatos). AKIN (Acute Kidney Injury Network). KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

La clasificación de LRA neonatal por la KDIGO es: estadio 0 correspondiendo a una diuresis mayor de 1 ml/kg hora, sin cambios de la creatinina sérica o menores de 0.3 mg/dl, el estadio 1 incrementos en la creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dl en 48 horas o incremento mayor o igual a 1.5-1.9 veces la creatinina basal en 7 días, diuresis mayor a 0.5 ml/kg hora y menor o igual a 1 ml/kg hora. El estadio 2 es una creatinina sérica mayor o igual a 2-2.9 veces la creatinina basal, diuresis mayor a 0.3 ml/kg hora o menor o igual a 0.5 ml/kg hora. Y el estadio 3 es un incremento de la creatinina mayor o igual a 3 veces

el valor de la creatinina basal o mayor o igual a 2.5 mg/dL o requerir diálisis y una diuresis menor o igual a 0.3 ml/kg/hr. [25]

2.4. Etiología y Factores de riesgo

Dentro de las diferentes causas de la LRA se deben en su mayoría a causas pre renales hasta en un 50-70%, 40% renal o parenquimatosa y un 5% de origen post renal. En los pacientes hospitalizados las principales causas son isquemia, sepsis y fármacos. En la unidad de Cuidados intensivos las principales causas suelen ser multifactoriales, relacionadas a falla multiorgánica.

La etiología en los pacientes pediátricos depende de la morbilidad de cada hospital y país. Anteriormente el síndrome hemolítico urémico era una causa frecuente, siendo esta todavía una causa importante en países en desarrollo. Como ya se mencionó la principal etiología actualmente son las extrarrenales, y hasta en un 80% de los pacientes que requieren tratamiento sustitutivo la etiología es pre renal.

Dentro de las causas de etiología prerrenal, en los países desarrollados la más común son los estados postquirúrgicos de cardiopatías congénitas reportando LRA 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 LRA en pediatría. Se ha reportado que más del 80% de los pacientes hospitalizados reciben algún medicamento nefrotóxico. Se registra una asociación del 19 al 31% del uso de aminoglucósidos intravenosos con LRA. Debido a lo anterior se realizó la iniciativa NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by just in time Action), un programa de detección de LRA 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 LRA 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, una reducción en la carga de medicamentos nefrotóxicos y una menor tasa de LRA en los pacientes. En este programa se definió una exposición de alto riesgo nefrotóxico 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 LRA 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 LRA del 62% con este programa de intervención. [7]

En el 2019 se realizó el estudio Baby NINJA, basado en la iniciativa anterior, donde el objetivo principal fue evaluar si la LRA inducida por medicamentos nefrotóxicos, es prevenible en neonatos ingresados en unidad de cuidados intensivos neonatales, utilizando el programa de vigilancia sistemática usado previamente en los pacientes pediátricos fuera de unidad de cuidados intensivos. En este programa de pacientes neonatales se definió como alto riesgo la exposición igual o mayor a 3 medicamentos nefrotóxicos en 24 horas o igual o mayor a 4 días de un aminoglucósido intravenoso.

En los pacientes que cumplían criterios se determinó la creatinina sérica diario durante el tratamiento hasta 2 días después de la exposición. Se dividió en 3 fases, la fase pre NINJA, de inicio y de sostén. Comparando la fase de inicio con la de sostén, hubo una reducción en la tasa de exposición alta a medicamentos nefrotóxicos de 16.4 a 9.6 por 1000 días paciente (p 0.03), reducción en porcentaje de nefrotóxico-LRA del 30.9% al 11% (p <0.001) y una disminución de LRA de 9.1 a 2.9 por 100 pacientes/días susceptibles (p<0.001), evitando 100 episodios de LRA. Se confirmó que esta iniciativa es una intervención útil para disminuir la incidencia de LRA en pacientes hospitalizados secundario a exposición a neurotóxicos. [32]

Otra de las patologías que suelen complicarse con LRA son las quemaduras graves, que incrementan su mortalidad al presentarse en conjunto estas dos patologías.

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 cardíaca secundaria

a malformaciones cardíacas, cirugía cardíaca. 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, ureteroceles, estenosis pieloureteral bilateral, megaureter bilateral, vejiga neurogénica, prepucio imperforado. [29]

2.5. 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 cardíaco 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 hemostáticas, 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 rabdomiolisis, 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 cardiaco 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 éstasis 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. Mecanismos celulares y moleculares en la LRA.

Un sitio primario del daño en la LRA es la membrana plasmática, existiendo 4 mecanismos potenciales por los que desempeña un papel importante en la fisiopatología. El primero es la composición de la membrana, habiendo la composición de microdominios ricos de colesterol, que se alteran. El segundo son las proteínas de membrana, en la cual hay una expresión del sistema Fas- ligando, alterando la expresión de caveolina y disminución de los transportadores de sodio. El tercero es la actividad enzimática de la membrana, existiendo una disminución de la fosfatasa alcalina y expresión alterada de la metaloproteinasa meprina A dependiente de Zinc. Y por último el cuarto, que son componentes de señalización de la membrana, con un papel importante de las microvesículas y exomas.

Otras células que desarrollan un papel importante en la LRA son los pericitos, que expresan alfa actina del músculo liso, necesaria para regular el diámetro de los vasos y el flujo sanguíneo, actuando como puente de señalización también entre capilares endoteliales y peritubulares, regulando el flujo sanguíneo medular en el diámetro capilar de la vasa recta. La acetilcolina, la angiotensina II, ATP, endotelina 1, noradrenalina y la vasopresina actúan estimulando los pericitos y producen vasoconstricción. [26]

Después de haberse descrito los mecanismos fisiopatológicos en general y principalmente de etiología isquémica siendo esta la más frecuente, a continuación, se comentará la fisiopatología de causas específicas de daño renal.

2.5.2. 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 LRA desarrollan enfermedad renal crónica.

Afecta aproximadamente al 19-31% de los niños que reciben algún aminoglucósido intravenoso. La LRA 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 LRA 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 LRA. 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, cocaína, quinina.

2.5.2.1. Nefrotoxicidad por Anti inflamatorios 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 los vasos renales 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]

2.5.2.3. Nefrotoxicidad en sepsis.

Se ha estudiado la fisiopatología asociado 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 LRA está asociada a síndrome de falla multi orgánica, elevando la mortalidad hasta un 90%.

Los principales mediadores para LRA 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 LRA, 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 LRA, 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 estas 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 LRA 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 LRA 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: Hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipo/hipernatremia, acidosis metabólica. [12,13, 29]

2.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la LRA, 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 LRA, 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 LRA, 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 poliangietis 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 rabdomiolisis 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 monos 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 $20 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ al nacimiento y $120 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 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]

2.7.1.2. Ecuaciones basadas en la cistatina C sérica

En estas ecuaciones no se incluyen valores antropométricos, siendo más sencillas que las basadas en creatinina. La fórmula de estimación de la tasa de filtrado glomerular con Cistatina C es $70.69 \times (\text{cistatina C en mg/L})$.

Continúan diferentes investigaciones sobre los biomarcadores de daño renal, la biopsia y las imágenes que pueden ser útiles en un futuro para la estadificación, clasificación de la causa, el pronóstico y tratamiento. [11]

2.7.2. Biomarcadores.

No hay un marcador ideal para la LRA, sin embargo, se describen diferentes marcadores que ayudan en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico por predicción de la LRA, 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 urinaria y el volumen urinario. 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, suplementación con creatina, medicamentos como inhibidores de la secreción tubular como la cimetidina, trimetoprim, 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]

2.7.2.1.2. Cistatina C.

Molécula con un peso molecular de 13 kDa, proteína inhibidora de la proteasa cisteína, que se filtra libremente en el glomérulo, se reabsorbe 100% en túbulo contorneado

proximal y nunca se detecta en orina en pacientes sin lesión renal. Se eleva 48 horas antes que la creatinina sérica. [10]

2.7.2.2. Biomarcadores exógenos.

Pueden ser sustancias radioisotópicas y no radioisotópicas. Los marcadores radioisotópicos más utilizados son el I- iotalamato, el ácido etilendiaminotetra acético y el ^{99m}Tc ácido dietilentriaminopeta acético, todos estos con limitación de su uso en pacientes pediátricos.

Las sustancias no radioisotóicas son la inulina el iotalamato y el iohexol, sin embargo, también tiene una complejidad en la técnica y una mayor incomodidad en su administración que los marcadores endógenos, por lo que no son utilizados en la práctica habitual, dejando únicamente su aplicación para medición exacta de la tasa de filtrado glomerular en casos en los que se ocupe ajustar dosis de fármacos de alta nefrotoxicidad.

2.7.2.2.1. Inulina

Es un polisacárido de la fructosa, usado como marcador exógeno, por ser una molécula lo suficientemente pequeña (5.2 kDa) para ser filtrada libremente por el glomérulo sin ser secretada ni reabsorbida en ningún segmento de la nefrona. Se aplica de manera endovenosa, y se deben tomar niveles plasmáticos en sangre periférica, así como la obtención de muestra urinaria, siendo esto difícil en paciente pediátricos que aún no controlan esfínteres, requiriendo colocar sonda vesical, además de no tener como otra limitación el no contar con inulina en todos los centros de atención de la salud.

2.7.2.3. Nuevos biomarcadores

2.7.2.3.1. NGAL. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

Proteína de 25 kDa, encontrada en los neutrófilos dentro de sus gránulos, proteína de células epiteliales que se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en túbulo proximal. El aumento de la excreción urinaria sugiere daño tubular proximal por la reabsorción alterada o incremento en sus síntesis y excreción en la nefrona distal.

Predice lesión renal con mayor sensibilidad y especificidad. Se incrementa de 1 a 2 horas después de instaurada la LRA.

2.7.2.3.2. Interleucina 18

La interleucina 18, es una citocina pro inflamatoria, que se produce por las células epiteliales tubulares proximales posterior a una lesión, se secreta en la orina antes de la disminución de la función renal. Se incrementa de 4 a 6 horas después de iniciar la lesión renal.

2.7.2.3.3. Molécula de lesión renal KIM-1.

Molécula de lesión renal KIM-1 Molécula de injuria renal, es una glicoproteína de la membrana expresada en células epiteliales tubulares renales en respuesta de la lesión celular. Estimula la fagocitosis de células apoptóticas y no se expresa en riñones sin alteraciones.

2.7.2.3.4. L-FABP. Proteína enlazadora de ácidos grasos hepáticos.

El FABP (Proteína enlazadora de ácidos grasos hepáticos), proteína de citosol, marcador de LRA que facilita la beta oxidación. Se incrementa 4 horas posterior a la lesión renal.

2.7.2.3.5. B2 microglobulina

Aislada en la enfermedad de Wilson, que se caracterizaba por daño tubular proximal, esta molécula es un polipéptido de bajo peso molecular, 11.8 kd, es sintetizada en todas las células nucleadas y forma parte de la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad HLA 1, con función importante en reconocimiento celular, se filtra en el riñón y se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal, cuando hay un aumento en los niveles plasmáticos puede ser por disminución del filtrado (ayudando en la detección de LRA) y la otra razón del aumento es el incremento en la síntesis, como en patologías del sistema inmune como lupus, artritis reumatoide, linfomas, infecciones virales y neoplasias. [12, 26, 29]

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 parece en la orina en 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. Eliminación urinaria de cloro.

Es en condiciones normales similar a la eliminación de sodio, la eliminación de cloro en orina nos ayuda para valorar pacientes con alcalosis metabólica para orientarnos en la etiología, una concentración urinaria de cloro mayor a 20 mEq sugiere pérdida renal como el síndrome de Barter, diuréticos, depleción de magnesio, una concentración menor de 10 mEq es sugerente a una pérdida extrarrenal.

2.7.3.3. Eliminación urinaria de potasio:

Depende de la dieta y de la acción hormonal de la aldosterona en el túbulo colector, la interpretación de fracción excretada depende del volumen urinario y de la carga distal de sodio, se puede determinar con el gradiente transtubular de potasio, el cual es la concentración urinaria de potasio por la osmolaridad plasmática entre la concentración sérica de potasio por la osmolaridad urinaria.

2.7.3.4. Eliminación urinaria de calcio:

Depende de la dieta, la edad, zona geográfica, metabolismo fosfocálcico, absorción intestinal. Su estudio es principalmente en la litiasis renal, tubulopatías, en infecciones de orina, se considera hipercalciuria >4 mg/kg día.

2.7.3.5. Eliminación urinaria de fosfato

Depende del aporte dietético de fósforo y de la acción hormonal de la PTH, influido además por hormonas tiroideas, acidosis, corticosteroides y catecolaminas.

2.7.3.6. Eliminación urinaria de ácido úrico.

Las variaciones séricas del ácido úrico pueden ser secundarios a alteraciones en su eliminación, por lo que se debe valorar la fracción excretada de ácido úrico, siendo en los pacientes pediátricos de 7.2 ± 2.8 ml/100ml e índice de excreción elevado si es mayor a 0.53 mg/100 ml.

2.7.3.7. Eliminación urinaria de glucosa.

Las causas pueden ser una glucemia >180 mg/dL siendo mayor al umbral renal o debido a un defecto de reabsorción.

2.7.3.8. Eliminación urinaria de citrato.

Su determinación ayuda en el abordaje de la litiasis renal, por ser un protector endógeno para la formación de cristales de oxalato de calcio, siendo también un marcador de acidosis metabólica. En esta entidad se produce un aumento de la reabsorción tubular proximal y disminuyendo su eliminación urinaria.

2.7.3.9. Fracción excretada de urea.

No se modifica con el uso de diuréticos siendo una ventaja en pacientes hospitalizados para valorar función renal y posible LRA y orientar al origen de la misma siendo una fracción excretada de urea mayor a 40-70% sugiriendo causa renal y $<20-30\%$ pre renal.

2.7.3.10. 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.

2.7.3.11. Capacidad de acidificación

El pH urinario nos orienta a valorar la capacidad de acidificación, siendo en condiciones de acidosis metabólica menor a 5.35, si el valor es superior nos sugiere una alteración en la capacidad renal de acidificación. El anión gap plasmático se orienta en las acidosis metabólicas para valorar si la causa es por pérdida de bicarbonato o por incremento en la producción de otros ácidos. El anión gap normal indica pérdida de bicarbonato en el espacio extracelular, pérdidas digestivas o secundario a una acidosis tubular renal, acompañada de hipercloremia. El anión Gap elevado nos indica una elevada producción de ácidos orgánicos como por ejemplo cetonas, lactato acompañado de normocloremia.

El anión gap urinario es la suma de cationes y aniones en orina, siendo el valor normal cercano a cero. El aumento de eliminación de NH_4 se acompaña de un aumento en la eliminación de cloro, útil en acidosis metabólica hiperclorémica con anión Gap plasmático normal.

2.7.3.12. Capacidad de concentración renal.

El volumen urinario correspondiente a 100 ml de tasa de filtrado glomerular es una alternativa de medir el volumen urinario de 24 horas, reflejando los mililitros de orina que se forman por cada 100 ml de filtrado glomerular, que al encontrarse elevado nos indica poliuria.

La capacidad de concentración máxima estudia la función renal, orientándose si la osmolaridad urinaria máxima es normal excluye la existencia de insuficiencia renal. Ayuda en el seguimiento de uropatías y nefropatía cicatricial. Es una de las primeras funciones tubulares que se pierden en los trastornos renales. [10, 12, 26]

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 granulosos, 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 LRA 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 hipoeecogénicas, reducidos de tamaño,

hiperecogénicos con mala diferenciación corticomedular 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 sospecharse 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 hipercalcemia, 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 mgdL, 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 LRA, 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 cardiaca 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 catéteres 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.

2.8.1.3. Depuración lenta continua.

Las terapias lentas continuas son útiles en pacientes inestables con hipervolemia y en depuración de toxinas. Consiste en circular lentamente por un circuito extracorpóreo a través de un filtro con membrana de elevado coeficiente de filtración, permitiendo convección de eliminación de líquidos y solutos. Se repone el líquido y los solutos eliminados mediante una solución con composición similar al plasma permitiendo mantener la homeostasis.

Se requiere de un acceso vascular y anticoagulación con heparina o con citrato,

Se requiere de filtros, catéter, equipos de hemofiltración, anticoagulación, líquidos de sustitución y líquido de diálisis.

Las principales indicaciones son la falla renal en pacientes hemodinámicamente inestables, teniendo como inconveniente en los pacientes neonatos y lactantes menores el difícil acceso venoso. Las situaciones hipervolemia son otra indicación para obtener de manera lenta el líquido, en las cirugías de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea, se realiza ultrafiltración modificada, similar a la ultrafiltración estándar y se realiza insertando un hemofiltro en el circuito extracorpóreo favoreciendo a pacientes con hipertensión pulmonar preoperatoria, los que requieren by pass por más de 2 horas

y en neonatos. Se ha demostrado menor duración del soporte inotrópico, ventilatorio y menor necesidad de hemoderivados en el estado postoperatorio. Permite la depuración de toxinas y mediadores de la falla multiorgánica y choque séptico. Está indicado como ya se mencionó en las intoxicaciones de sustancias de bajo peso molecular y pobre unión a proteínas, vancomicina o litio son algunos ejemplos, las intoxicaciones en metabolopatías neonatales y en descompensaciones. La depuración hepática mediante plasmaféresis ha mejorado la evolución de la falla hepática aguda como medida puente para el trasplante. [25]

2.9. Pronóstico

Los factores de riesgo para LRA son tener el antecedente de una enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, antecedente previo de LRA, 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 LRA 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 pacientes pueden requerir tratamiento sustitutivo. [28]

Se sabe que la LRA 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 LRA

La importancia de investigar predictores de progresión de la LRA, 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 identificar de manera temprana y 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 LRA 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 LRA, 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 PSF 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 asas y del transportador de ácido orgánico.

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

2.9.1.2. Índice de angina renal.

El PSF fue propuesto para valorar el riesgo de progresión de falla renal aguda y valorar la mortalidad a partir del día del ingreso al paciente.

Es valorado al ingreso de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, es una predicción confiable con la intención de optimizar tratamiento, predice LRA grave subsiguiente a las 72 horas de la evaluación, el índice tiene un total de 40 puntos, siendo la puntuación de 8 a su ingreso predictivo de LRA al tercer día, valores menores de 8 tenían valores predictivos negativos.

Es útil para identificar niños críticamente enfermos en riesgo de LRA grave que dura más allá de la lesión funcional. [18, 19, 28]

2.9.1.3. Sobrecarga hídrica.

La severidad de la sobrecarga hídrica se ha demostrado correlacionar con un resultado clínico más severo. En un estudio realizado por Goldstein et al encontraron un mayor porcentaje de sobrecarga hídrica en el momento de inicio de la terapia renal de reemplazo asociada a mayor mortalidad. La fórmula para calcular el porcentaje de sobrecarga hídrica es la resta de los ingresos y egresos entre el peso al ingreso y multiplicando el resultado por 100. Un porcentaje mayor del 15% de sobrecarga hídrica al inicio de la terapia renal se asocia a mayor mortalidad. [27]

2.10. Prevención.

Consiste en controlar los factores desencadenantes y de riesgo, controlar tóxicos, adecuada dosis de medicamentos, medir niveles séricos de los nefrotóxicos, mantener adecuado volumen intravascular y previo a quimioterapias administrar una adecuada terapia hídrica.

Si hay sospecha de depleción de volumen, se debe administrar hidratación intravenosa, con solución salina 0.9% a dosis de 20 ml/kg en media hora. La administración de furosemida a 1 mg/kg dosis e incrementar dosis hasta una máxima de 5 mg/kg, para conseguir diuresis deseada. La dopamina, como prevención de necrosis tubular, se ha utilizado en estados postoperatorios de cirugía cardiovascular y trasplantes renales, sin existir aún evidencia de su eficacia, a dosis de 1-5 mg/kg/min.

La prevención de nefropatía por antibióticos depende en gran medida de la dosificación en el caso de aminoglucósidos administrar una dosis cada 24 horas disminuye el riesgo de LRA de manera importante por producir menos toxicidad, así como evitar combinaciones aminoglucósidos y vancomicina y monitorizar niveles de estos antibióticos.

La prevención por lisis tumoral se realiza con hiperhidratación (3 L/m²/día), valorar alcalinización urinaria esta medida ya en uso controvertido, y administración de alopurinol. Con la administración de rasburicasa la alcalinización es menos necesaria

pero la hiperfosforemia sigue siendo un riesgo por lo que debe controlarse estrechamente.

La prevención de la nefropatía por contraste consiste principalmente en evaluar el riesgo de LRA antes de la administración de contrastes yodados, si existe riesgo se debe valorar otras técnicas de imagen, optimizando la indicación de tomografías, angiografías y administrando la menor dosis de contraste posible, valorar opciones isoosmolares o hipoosmolares. Preparar al paciente con expansión de volumen con cristaloides y administrar N acetilcisteína oral cuatro horas antes de la infusión de contraste. [25, 29]

3. ANTECEDENTES

La LRA representa un espectro clínico amplio, originado por múltiples causas que determinan un daño, manifestada como falla brusca de todas las funciones renales; la lesión puede ocurrir a nivel de los túbulos, capilares, intersticio o glomérulos. Es un importante problema de salud principalmente de pacientes hospitalizados y un factor determinante en su pronóstico, siendo una complicación frecuente de los pacientes ingresados a terapia intensiva gravemente enfermos.

Su diagnóstico actualmente es basado en la clasificación de la KDIGO 2012, la cual consiste en identificar las alteraciones del gasto urinario y de la elevación de creatinina sérica, esta clasificación se hizo con fines de homogeneizar a los pacientes con algún tipo de daño renal reciente y así poderlos agrupar y estudiar.

Clínicamente la LRA 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. Los pacientes con presentación oligúrica tienen peor pronóstico; 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 LRA 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 LRA.

Se ha reemplazado el término de insuficiencia renal aguda por daño o LRA, para delimitar la condición caracterizada por daño al órgano renal sin progresar en ese momento a disfunción o insuficiencia.

En relación a esto, la detección de los marcadores séricos y urinarios usados habitualmente en la práctica (flujo urinario o creatinina), detectan a los pacientes en estado de insuficiencia, por lo que limitan 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.

Los nuevos biomarcadores en estudio 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 , glutamitranspeptidasa, alaninaminopeptidasa, fructosa 1-6 bifosfatasa, isoenzimas del 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 LRA (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).

Aún continúan estudios para establecer criterios diagnósticos basados en estos biomarcadores en pacientes pediátricos que modifiquen las definiciones actuales de LRA, 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 LRA. 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 LRA.

Durante muchos años se ha utilizado furosemida, un diurético de asa, ya con farmacocinética, farmacodinamia y efectos adversos bien definidos, 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 LRA.

En el 2013 Chawla et al. Realizaron un protocolo de PSF 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 LRA, por Chawla et al. en la revista Critical Care, se realizó debido a que la LRA 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 LRA 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 LRA tuvieron una producción menor de orina después de la PSF 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]

También en el 2013 se publicó un artículo por Stuart L. Goldstein, y Lakhmir S. Chawla, titulado como angina renal, con la intención de buscar biomarcador que haciendo analogía con el síndrome de isquemia miocárdica; buscando un semejante a la troponina, pero renal, debido a que la LRA es silente, su detección temprana permitiría iniciar tratamiento antes de establecerse el daño. Posteriormente en el 2013 se publicó un artículo por Basu et al, titulado como derivación y validación del PSF para mejorar la predicción de la LRA en niños críticamente enfermos, con la intención de hacer un predictor llamado PSF. Justificando el estudio con la necesidad de una herramienta de predicción confiable de LRA grave para optimizar el tratamiento. Este índice se evaluó al ingreso de terapia intensiva pediátrica para valorar LRA grave subsiguiente a las 72 horas de la evaluación. Valoraba 3 aspectos de riesgo: ingresó a terapia intensiva, trasplante de células madre, ventilación mecánica, y la valoración de daño renal que incluye disminución de la tasa de filtrado glomerular y el porcentaje de sobrecarga hídrica. En todas las cohortes analizadas las tasas de LRA en el tercer día fueron más altas en pacientes con un PSF igual o mayor de 8 puntos. Un PSF menor a 8 tiene valor predictor negativo de 92-99%, superando los marcadores tradicionales en pediatría, siendo entonces un método clínicamente factible y aplicable para identificar a los pacientes críticamente enfermos en riesgo de LRA. [28]

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 LRA, 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 PSF como marcador predictivo de progresión de LRA 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 LRA 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 PSF es una herramienta de predicción para LRA en estadios tempranos. [9]

En la población pediátrica, debido a una reciente búsqueda de pruebas de predicción de progresión de LRA 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 LRA en niños posterior a cirugía cardíaca. Argumentado por la escasa información en pacientes pediátricos de una evaluación estandarizada de la respuesta a furosemida como predictor de la LRA 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 cardíaca. De manera retrospectiva se seleccionaron los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con una puntuación de 3 o más de la Sociedad de Cirugía Torácica y la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrespiratoria. 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 LRA. En los resultados se comenta que fueron un total de 166 pacientes, ocurriendo LRA 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 LRA. 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 LRA. [31]

En el reciente estudio publicado en 2020, titulado “Momento de inicio de la terapia de reemplazo renal en la LRA” (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 LRA.

En este estudio realizado en adultos, se desarrolla basado en que la mayoría de los pacientes que inician terapia de reemplazo renal es secundaria a una complicación de la LRA, 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 LRA 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 LRA.

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 PSF como predictor en LRA en pacientes con necesidad de terapia sustitutiva.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LRA es una disminución abrupta, sostenida y parcialmente reversible de la función renal con incapacidad para eliminar productos nitrogenados de la sangre, impidiendo la regulación del medio interno, ocasionando desequilibrio hidroelectrolítico y del estado ácido base.

La LRA en los pacientes pediátricos es una complicación común en las unidades de cuidados intensivos, sin estar completamente registrada su epidemiología 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 LRA 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 México no contamos con un registro único de enfermedades renales, desconociendo la verdadera prevalencia e incidencia de estas entidades, lo que sí se ha esclarecido en los registros nacionales es el cambio en las entidades etiológicas, siendo anteriormente la principal causa secundaria a deshidratación por enfermedades diarreicas, que debido a los programas de rehidratación oral ha cambiado esta estadística, siendo actualmente la principal causa la asociación a pacientes hospitalizados en las terapias intensivas, en el contexto de una comorbilidad en sepsis, cardiopatías congénitas y estados postoperatorios, neoplasias por síndrome de lisis tumoral, y falla multiorgánica.

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 LRA. 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 réplicas del estudio anterior, por lo que en 2020 se publicó un meta análisis donde se incluyeron un total de 11 ensayos clínicos donde se realizó la misma metodología establecida por Chawla et al, concluyendo que la PSF es una herramienta útil para evaluar la función glomerular y tubular y un predictor sensible para progresión de la LRA y necesidad de terapia sustitutiva.

En pacientes pediátricos en el 2013 se estableció el PSF como predicción de LRA y mortalidad en niños ingresados en terapia intensiva a las 72 horas, con un punto de corte de 8 puntos o menos como predictor negativo para la progresión, siendo un marcador factible y fácil de aplicar para identificar a los pacientes en riesgo de LRA.

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 LRA, reportando en los resultados que los pacientes en los cuales se cuantificó un gasto urinario bajo fueron los que desarrollaron LRA.

El tratamiento de la LRA 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 LRA por una detección tardía de la misma, asociada a mayor mortalidad. Este impacto sobre la morbilidad y mortalidad despierta interés en su diagnóstico temprano, siendo en etapas iniciales asintomática, basándose el diagnóstico actualmente en la disminución de la diuresis y elevación de cifras de creatinina sérica, sin embargo la oliguria es un signo poco sensible, y la elevación de creatinina un marcador tardío de lesión renal elevándose posterior a una disminución del filtrado glomerular del 50%, siendo además modificable por diversos factores como la edad, el sexo, el estado nutricional y la masa muscular. Actualmente contamos con escasos marcadores de LRA temprana que permita realizar intervenciones de manera oportuna para evitar la progresión de la LRA. Existen

biomarcadores séricos y urinarios de LRA antes de la elevación de la creatinina sérica que ayudan a predecir antes de establecerse clínicamente, sin embargo, no se utilizan de manera rutinaria por no estar disponibles en nuestro medio.

Por esta razón y por contar con evidencia en pacientes adultos que la prueba de esfuerzo con furosemida es un buen predictor de la LRA y de necesidad de terapia sustitutiva renal, así como no contar con estudios previos realizados en pacientes pediátricos actuales sin patología en especial, que presenten LRA, se realiza la siguiente interrogante.

Pregunta de investigación

¿En pacientes pediátricos con lesión renal aguda, la prueba de estrés con furosemida en comparación con el índice de angina renal ayuda a predecir la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal?

5. JUSTIFICACIÓN

La LRA 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.

Existen biomarcadores de la LRA como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en orina, la metaloproteinasa 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 cardiotorácicas que predicen la LRA antes de la elevación de la creatinina sérica. Sin embargo, actualmente no contamos en nuestro medio con estos marcadores.

La prueba de estrés con furosemida se propuso en adultos desde el 2013, como una prueba en pacientes con LRA estadio I y II vigilando el gasto urinario posterior a su aplicación, reportando 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 meta análisis en adultos sobre la PSF, 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.

El desarrollo de este trabajo nos ayudará a tener los primeros estudios y resultados de la PSF en pacientes pediátricos que presenten LRA, extrapolando la metodología utilizada en estudios de poblaciones adultas para valorar la sensibilidad y especificidad como marcador predictor de progresión y necesidad de terapia sustitutiva y mortalidad, realizando una comparación con el PSF el cual ya se conoce su sensibilidad y especificidad para predecir LRA y mortalidad, con la intención de iniciar las investigaciones en este grupo etario, de manera prospectiva, debido a ser una herramienta factible de utilizar en todas las instituciones de salud, de bajo costo, para predecir de manera oportuna la progresión de LRA, iniciar manejo de manera temprana y evitar las complicaciones y las comorbilidades antes mencionadas así como disminuir la estancia hospitalaria, menor tiempo de apoyo con ventilación mecánica, y uso de inotrópicos y vasopresores, siendo esto reflejado en mayor sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. H0. (nula)

En pacientes pediátricos con LRA la prueba de estrés con furosemida comparado con el índice de angina renal no es un buen predictor de necesidad de terapia de sustitución renal.

6.2 H1. (Alternativa).

En pacientes pediátricos con LRA la prueba de estrés con furosemida comparado con el índice de angina renal es un buen predictor de necesidad de terapia de sustitución renal.

6.3. Objetivo General

Establecer la precisión predictiva, especificidad y sensibilidad de la respuesta a la prueba de estrés de furosemida para necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.

6.4. Objetivos secundarios:

- Obtener la mortalidad asociada a la LRA, en el servicio de pediatría del Hospital General de Mexicali.
- Identificar factores de riesgo asociados a LRA.
- Identificar la etiología más frecuente de la lesión renal aguda en pediatría.

7. MATERIA 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, ingresados en hospitalización en el servicio de pediatría del HGM, en el periodo de tiempo de abril a diciembre del 2021.

7.3. Cálculo del tamaño de la muestra

Estudio final: Cálculo basado en la incidencia reportada en la literatura publicada de LRA en pacientes hospitalizados (6%), contando con un total de 1101 ingresos al año, basado en la estadística de ingresos hospitalarios en pediatría en el 2016 (último año de registro electrónico).

Tamaño de la muestra: 57 pacientes. Con un Universo de 66 pacientes, 50% heterogeneidad, margen de error: 5, e intervalo de confianza del 95%.

Se aplicarán las dos pruebas de predicción: PSF y PSF a 57 pacientes.

Prueba piloto: 18 pacientes

7.4. Intervención

Administrar dosis de furosemida con la siguiente posología:

Pacientes sin tratamiento en los 7 días previos con furosemida administrar 1 mg/kg dosis única.

Pacientes con tratamiento previo con furosemida administrar 1.5 mg/kg dosis única.

Valorar el flujo urinario a la una, dos, tres, cuatro, cinco y seis horas posteriores a la administración del diurético.

Considerar respondedores a los pacientes con un gasto urinario de 1.5 ml/kg/hr a las dos horas de realización de la prueba.

Realizar a todos los pacientes con LRA el PSF según datos obtenidos en expediente electrónico, físico, hojas de enfermería y laboratorios reportados a su ingreso.

7.5. Criterios de selección

Pacientes ingresados al servicio de pediatría, que durante su ingreso o estancia hospitalaria presentaron LRA.

7.5.1. Criterios de inclusión.

Pacientes pediátricos de 1 día de vida extrauterina a 18 años ingresados a hospitalización.

·AKI I (oliguria <0.5ml/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 ml/kg/hr) o incremento del 200 al 300% de la creatinina basal.

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

7.5.2. Criterios de exclusión

· Antecedente de enfermedad renal crónica con TFG <30 ml/min/1.73 m².

·Uropatía obstructiva

-Alergia a furosemida

7.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 2.

Caracterización de las 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	Paciente que se encuentra en estado crítico y es necesario su ingreso a área de cuidados	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómico	Sí No

	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.	intensivos para dar medidas de soporte necesarias para preservar la vida.				
Edad	Tiempo de vida de una persona contado desde su nacimiento	Tiempo recurrido 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	Independiente		Intervalo	X=corresponde a ese grupo de edad.

		entre 0-28 días de vida				
1-6 meses		Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 1-6 meses de vida	Inde- pen- diente		Inter- valo	X=corres- ponde a ese grupo de edad.
6 -12 meses		Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 6-12 meses de vida	Inde- pen- diente		Inter- valo	X=corres- ponde a ese grupo de edad.
12-18 meses		Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 12-18 meses de vida	Inde- pen- diente		Inter- valo	X=corres- ponde a ese grupo de edad.
18-24 meses		Pacientes cuyas edades estén comprendidas entre 18-24 meses de vida	Inde- pen- diente		Inter- valo	X=corres- ponde 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	Conjunto de las peculiaridades que	Independiente	Cualitativa	Nominal, dicotómico	Femenino

	individuos de una especie que hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción.			tómi- ca	Masculi- no X = corres- ponde al sexo del paciente.
Feme- nino	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	Inde- pen- diente	Cualita- tiva	Nomi- nal	X= corres- ponde al sexo femenino
Mascu- lino	Se define por la producción de un tipo de	Identificación que hace el	Inde- pen- diente	Cualita- tiva	Nomi- nal	X= corres- ponde al

	células reproductivas especializadas denominadas espermatozoides o gametos masculinos.	sujeto de sexo masculino				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.

Comor- bilidad	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.	Inde- pen- diente	Cualita- tiva	Nomi- nal	Prematu- rez, cardiopa- tías congén- tas, desnutri- ción, bronco- displasia, Leuce- mia, neopla- sia sólida, obstruc- ción intestinal, dismor- fismo, parálisis cerebral infantil, insuficien- cia renal crónica, Enferme- dad de reflujo gastro-
---------------------------	--	--	-------------------------	------------------	--------------	--

						esofágico, 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	Antecedente que al nacimiento se le otorgó una edad	Independiente	Cualitativa	Nominal	x= corresponde a antecedente de

	después de las 35 semanas de gestación	gestacional entre 35-37 semanas de gestación al momento del nacimiento				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 moderada
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 extremo.
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.
Broncodisplasia pulmonar	Lesión pulmonar secundaria al manejo ventilatorio de los recién	Paciente con antecedente en su historia clínica de comorbilidad pulmonar	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a antecedente de bronco-

	nacidos a concentraciones altas de oxígeno, especialmente entre los neonatos prematuros que sobreviven al SDR grave.	asociada a ventilación mecánica a alto flujo de oxígeno en recién nacidos				displasia pulmonar .
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	Antecedente de diagnóstico de neoplasia. Condición médica	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde al antecedente de

	quistes o líquidas, pueden ser benignas o malignas.	caracterizada por la presencia de una masa anormal secundaria a una multiplicación acelerada de las células y una muerte celular inadecuada				neoplasia.
Obstrucción intestinal	Afección gastrointestinal en la que se impide que el material digerido se elimine normalmente a través del intestino.	Cuadro clínico abdominal ocasionado por la detención, más o menos completa, más o menos persistente, de heces y gases en cualquier tramo intestinal, ocasionada por causas orgánicas o funcionales	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de obstrucción intestinal.

Dismorfismo	Anomalía en la forma de alguna parte del cuerpo de un ser vivo producida durante su desarrollo.	Condición médica caracterizada por una Anomalía del desarrollo morfológico de un segmento, aparato u órgano	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de dimorfismo.
Parálisis cerebral infantil	Es un grupo de trastornos que afectan la capacidad de una persona para moverse y mantener el equilibrio y la postura.	Antecedente de contar con comorbilidad caracterizada por alteraciones permanentes que afectan la función motora y funciones del sistema nervioso central	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de Parálisis cerebral infantil.
Insuficiencia renal crónica	Pérdida irreversible de función renal produciendo disminución progresiva del	Paciente que cuenta con diagnóstico de Insuficiencia renal crónica definida por	Independiente	Cualitativa	Nominal.	X= corresponde a antecedente de enferme-

	filtrado glomerular.	daño renal de > 3 meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con/sin disminución del filtrado glomerular.				dad renal crónica.
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Se trata de una enfermedad crónica que ocurre cuando el ácido estomacal o la bilis ascienden por el esófago, lo que irrita su revestimiento.	Enfermedad gastrointestinal crónica causada por el paso involuntario de contenido gástrico hacia el esófago	Independiente	Cualitativo	Nominal	X= corresponde a antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Hidro- cefalia	Es la acumulación de líquido dentro de los ventrículos cerebrales.	Antecedente de trastorno médico que consiste en un acúmulo excesivo de líquido cefalorraquídeo o intraventricular	Inde- pen- diente	Cualita- tivo	Nomi- nal	X= corres- ponde a antece- dente de hidroce- falia.
Sx colestá- sico	Situación en la que existe una alteración del flujo biliar, con el consiguiente incremento en sangre de componentes de la bilis que condiciona un cuadro clínico característico, con: ictericia, coluria, hipo o acolia y prurito,	Antecedente de contar con condición clínica que se caracteriza por la presencia de una alteración en el flujo biliar. Se caracteriza por la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros	Inde- pen- diente	Cualita- tivo	Nomi- nal	X= corres- ponde a antece- dente de sx colestá- sico.

	aumento de bilirrubina directa, GGT, fosfatasa alcalina y colesterol.	componentes de la bilis				
Epilepsia	Enfermedad del sistema nervioso, debida a la aparición de actividad eléctrica anormal en la corteza cerebral, que provoca ataques repentinos caracterizados por convulsiones violentas y pérdida del conocimiento.	Enfermedad crónica la cual se manifiesta de manera transitoria con signos o síntomas causados por actividad cerebral anormal excesiva	Independiente	Cualitativo	Nominal	X= corresponde a antecedente de epilepsia.
Hipotiroidismo	Enfermedad que se caracteriza por	Enfermedad que resulta del déficit de	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= Antecedente de

	la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.	hormonas tiroideas causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroides, en la síntesis, en el transporte intracelular a las células blanco o acción de las hormonas tiroideas				hipotiroidismo.
Asma	Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por Inflamación, hiperreactividad bronquial que lleva a episodios recurrentes de sibilancias y broncoespasmo.	Antecedente de contar con diagnóstico de asma caracterizada por episodios recurrentes de sibilancias y broncoespasmo.	Independiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a antecedente de Asma.

Mal- forma- ciones uroló- gicas.	Son alteraciones de las vías urinarias que ocurren durante el desarrollo embrionario, debido a factores genéticos, medioambientales, y en algunos casos desconocidos.	Paciente con antecedente de malformación urológica.	Inde- pen- diente	Cualita- tiva	Nomi- nal	X= Antece- dente de malfor- mación urológica .
Exposi- ción a nefro- tóxicos	Toda situación patológica o estructura química que, situada en el sistema renal, es capaz de producir perturbaciones y desequilibrios en sus aspectos morfológicos y fisiológicos que conducen a	Exposición a algún compuesto nefrotóxico, previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular	Inde- pen- diente	Cualita- tiva dicotó- mica	Nomi- nal	X= Expuesto .

	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 .
Amino-glucósidos	antibióticos bactericidas que detienen el crecimiento	Administración de algún aminoglucósido	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	X= Expuesto .

	bacteriano actuando sobre sus ribosomas y provocando la producción de proteínas anómalas.	previamente a la caída de la tasa de filtrado glomerular				
Vanco- micina	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	Inde- pen- diente	Cualita- tiva dicotó- mica	Nomi- nal	X= Expuesto .
Post cirugía cardiaca	Estado posterior a procedimiento quirúrgico de la corrección de trastornos y enfermedades	Paciente en estado posterior a procedimiento quirúrgico realizado para la corrección	Inde- pen- diente	Cualita- tiva	Nomi- nal	X= Expuesto .

	del sistema cardiovascular.	de alteraciones cardiacas				
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	Tasa de filtrado glomerular cuantificada antes o al momento del ingreso hospitalario	Dependiente	Cuantitativa Continua.	Razón	Se expresa en ml/min/1.73 m2
TFG actual	Última cuantificación realizada del volumen de	Tasa de filtrado glomerular cuantificada al	Dependiente	Cuantitativa	Razón	Se expresa en

	fluido filtrado por unidad de tiempo	momento o posterior a la LRA		Continua.		ml/min/1.73 m2
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: $(\text{Urea orina} / \text{Urea plasma}) / (\text{Cr orina} / \text{Cr plasma}) * 100$. Marcador de perfusión renal identificando causa prerrenal, realizado en pacientes con uso de diurético supliendo a la fracción excretada de sodio.	Independiente	Cuantitativa Continua.	Razón	%
PIM 2 score	Índice de mortalidad pediátrica que incluye variables	Índice de mortalidad pediátrica que incluye variables	Independiente	Cuantitativa Continua.	Razón	%

	fisiológicas, de laboratorio y clínicas asociadas con mortalidad	fisiológicas, de laboratorio y clínicas asociadas con mortalidad realizado con los datos de ingreso de los pacientes que presentaron LRA.				
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	Índice que predice LRA realizado en los pacientes sometidos a PSF, tomando valores registrados a su ingreso hospitalario. Siendo una puntuación mayor a 8 para riesgo de LRA.	Independiente	Cuantitativa Discreta	Razón	Se expresa en números enteros que representan la puntuación obtenida de la multiplicación de los factores de riesgo por daño.

	riesgo de desarrollar LRA.					
Estadio AKI	Clasificación el diagnóstico y severidad del daño renal	Clasificación para diagnóstico y severidad de determinada en aquellos pacientes con diagnóstico de LRA basado en incrementos de creatinina y del gasto urinario.	Independiente	Cualitativa	ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III
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	Independiente	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	Inde-pen-diente	Cuanti-tativa Conti-nua	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	Inde-pen-diente	Cuanti-tativa Conti-nua	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	Inde-pen-diente	Cuanti-tativa Conti-nua	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	Cuantificación de diuresis horaria en ml/kg 6 horas posteriores al	Inde-pen-diente	Cuanti-tativa Conti-nua	Razón	Se expresa en ml/kg/hra

	estudio en particular.	bolo de diurético				
AKI III	Último estadio en la escala de severidad de la LRA	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. Diuresis menor de 0.5 mlkgh en 24 horas o anuria por 12 horas.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X= corresponde a progresión a AKI III.
Terapia de reemplazo de función renal	Se refiere a las terapias que purifican la sangre en forma extracorpórea,	Necesidad de una terapia extracorpórea para reemplazar la función renal durante la estancia	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a manejo con terapia de reemplazo

	sustituyendo la función renal	hospitalaria, posterior a la prueba de estrés con furosemida.				zo 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 cardíaca y tensión arterial sin responder a maniobras de reanimación.	Dependiente	Cualitativo	Nominal	X= Corresponde a muerte.
Res-ponde-dores	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 posteriores a la administración de bolo de furosemida.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a respondedores.
No respon-dedores	Se refiere a aquellos donde no se obtienen los resultados	Volumen urinario <1.5 ml/kg/hra en las primeras	Dependiente	Cualitativa	Nominal	X= Corresponde a

	esperados de la intervención estudiada.	dos horas posteriores a la administración de bolo de furosemida.				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 PSF.	Dependiente	Cuantitativa Continua	Razón	Expresada en número de personas por población en estudio en porcentaje.

7.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de resultados para los pacientes respondedores y no respondedores y criterios de sustitución renal se utilizó análisis de chi cuadrada (χ^2), con corrección por Test de Fisher, y para el análisis sobre el PSF para predecir requerimiento de sustitución renal fue una curva ROC para determinar precisión (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo).

7.8. Aspectos éticos:

En la investigación presente se realizó la intervención siguiendo los criterios de inclusión para evitar efectos secundarios, los cuales no se presentaron durante la misma, lo cual también fue reportado en estudios previos.

Los casos sometidos a la investigación fueron 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 disseminación se dispuso acceso a los datos mediante expediente físico, electrónico sin documentar nombre de paciente por lo que se respeta la confidencialidad de los datos del paciente, sin embargo, se expondrán resultados finales con fines de publicación.

8. RESULTADOS.

De un total de 18 pacientes registrados en la prueba piloto, la edad promedio fue de 5.69 años, el rango de edad donde más se presentó LRA fue de 5 a 10 años con un total de 5 pacientes (27.7%), la mayoría fueron pacientes femeninos con un total de 14 (77.7%) y 4 fueron del grupo masculino (22.2%).

12 pacientes fueron ingresados a unidad de cuidados intensivos pediátricos (66.66%).

Los diagnósticos principales registrados fueron alguna cardiopatía congénita y su corrección quirúrgica en 6 pacientes, representando un 33.3%, (canal AV, transposición de grandes vasos, arco aórtico interrumpido, atresia tricuspídea con cámara derecha rudimentaria, tetralogía de Fallot). 4 pacientes ingresaron al estudio con diagnóstico de apendicitis aguda y post operados (22.2%). 3 pacientes con politraumatismo (16.6%), y 2 pacientes con diagnóstico de leucemia o sx mieloproliferativo en estudio (11.1%) 1 paciente contó con diagnóstico de sx hemofagocítico, y otro paciente con hepatoblastoma.

Del total de pacientes 11 eran previamente sanos (61.11%), 6 tenían una cardiopatía congénita (33.33%), 1 paciente tenía dentro de sus diagnósticos desnutrición, sin especificar clasificación.

14 pacientes fueron expuestos durante su estancia hospitalaria y previo a la realización de la PSF a AINES (77.77%), 4 a aminoglucósidos (22.2%), a 5 pacientes se les prescribió vancomicina (27.7%), a 4 se les había realizado cirugía de corrección de cardiopatía congénita con circulación extracorpórea (22.2%), y 3 desarrollaron sepsis durante la estancia hospitalaria (16.6%).

Un 44.4% (8 pacientes) tenían indicado diurético de asa 1 semana antes a la prueba de estrés con furosemida.

10 pacientes (55.55%) fueron clasificados en estadio I de LRA, 4 pacientes en estadio II (22.2%) y 4 (22.2%) en estadio III de la clasificación AKIN.

Se realizó el PSF a todos los pacientes en el estudio, 9 pacientes tuvieron una puntuación mayor a 8 (50%).

Se reportó a 11 pacientes como respondedores (61.1%), y no respondedores 7 pacientes (38.8%).

De los 18 pacientes incluidos en la investigación y prueba piloto 2 (11.1%) progresaron de estadio I o II a estadio III. 6 pacientes (33.3%) cumplieron criterios para terapia sustitutiva, siendo los mismos reportados como fallecidos, con una mortalidad del 33.3%.

De los 7 pacientes no respondedores, 4 (57.14%) requirieron tratamiento sustitutivo y 3 (42.85%) no.

Los sí respondedores (11 pacientes), 9 (81.8%) no requirieron tratamiento sustitutivo y 2 (18.1%) sí. De los 6 pacientes que cumplían criterios para terapia de sustitución de la función renal 4 (66.6%) eran del grupo de no respondedores y 2 (33.3%) de los sí respondedores

Para valorar la proporción de la asociación de la respuesta de la PSF con la necesidad de terapia de sustitución renal, se aplicó la prueba de Chi cuadrada, para poder calcularla se realizó la tabla de contingencia, donde la sumatoria de las diferencias del valor observado y el esperado entre los grupos de respondedores y no respondedores y su asociación a el requerimiento de terapia de sustitución renal, reportó un total de 2.92, según la curva de distribución de datos y la tabla de valores críticos nos da como resultado una p menor al 5% que infiere que no es estadísticamente significativo, y que el resultado no se descarta que sea debido al azar, y que la asociación de las variables es independiente, sin embargo esto es debido al tamaño de la muestra de la población en estudio siendo grupos menores a 5 pacientes por lo que se realizó corrección con el Test de Fisher con una probabilidad de que la asociación se deba al azar del 11.65%, es decir un 88.3% de probabilidad que el requerimiento de sustitución renal sea dependiente de la respuesta a furosemida. Según el coeficiente de contingencia de Pearson de 0.37 así como el resto de coeficientes de asociación, se establece una correlación positiva entre ambas variables, con una correlación moderada.

Para determinar la asociación entre la respuesta a furosemida y la probabilidad a requerir tratamiento sustitutivo se calculó el OR, reportando que no responder a furosemida tiene un riesgo de 6 veces mayor de requerir tratamiento sustitutivo que los del grupo de si

respondedores, con un intervalo de confianza amplio (IC 95% 0.7045-51.03), por lo que no se descarta la posibilidad de deberse al azar.

Analizando los puntos de corte del PSF basado en el área bajo la curva, se puede predecir requerir terapia de tratamiento sustitutivo con una puntuación de 8 o mayor con una sensibilidad del 100% (54-100%), especificidad del 75% (42.8-94.5%), valor predictivo positivo del 66% y precisión del 83.3%.

Por el tamaño de la muestra, comentado previamente y por no poder descartar que la asociación de la respuesta a furosemida y el requerimiento de terapia sustitutiva es debida al azar, no se pudo calcular sensibilidad, especificidad y valor predictivo, a la PSF, por lo que se requiere aún continuar estudio para establecer y definir si la asociación es significativa.

9. DISCUSIÓN

La LRA 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.

Actualmente hay una necesidad importante de un diagnóstico temprano de la LRA. Recientemente se ha demostrado que los biomarcadores de LRA pueden ayudar para el diagnóstico oportuno, pero aún existen controversias sobre su rendimiento predictivo, por lo que los nuevos estudios se enfocan en combinar el uso de biomarcadores y el PSF para su identificación temprana e incluso como indicadores de progresión. 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 LRA basado en biomarcadores en la población pediátrica.

Las herramientas diagnósticas con las que se cuenta actualmente para LRA se ven afectadas por múltiples razones, alterándose cuando ya se ha establecido la lesión renal, disminuyendo la capacidad diagnóstica, secundario a que el daño renal generalmente es silente, por este motivo se ha buscado nuevos marcadores para el diagnóstico temprano, este biomarcador buscado se le ha llamado troponina renal, por esta razón Goldstein et al. desarrollaron el concepto de angina renal basado en la fisiopatología de la isquemia miocárdica, como predictor de LRA de manera que se pudiera anticipar a la presentación de la misma. Valora una serie de factores al ingreso de cada paciente, otorgando una puntuación y se puede predecir con la misma, la evolución de la función renal al tercer día del ingreso, con la finalidad de iniciar tratamiento oportuno. La puntuación va de 1 a 40, estando ya establecido que un valor igual o mayor a 8 al ingreso se relaciona con una progresión de LRA al tercer día, sugiriendo que una puntuación menor a 8 sea reversible, y se pueda mantener con una infusión de líquidos adecuada, mientras que en una puntuación mayor a 8 probablemente se mantenga la lesión y se tenga que considerar restricción de volumen hídrico.

Se describe en las diferentes cohortes pediátricas estudiadas que el PSF tiene un rendimiento de predicción de LRA con un ROC de 0.74 a 0.81 y un valor predictivo negativo de 92 a 99%, y sensibilidad alta de hasta 92%. En el estudio actual descrito se obtuvo que un PSF mayor a 8 tiene una sensibilidad de hasta el 100%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo del 65% para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo. El enfoque principal de utilizar el PSF aguda se está dirigiendo según las nuevas investigaciones, para valorar pacientes a los cuales sería beneficioso realizar el resto de los nuevos biomarcadores.

Se ha buscado un biomarcador que identifique y ayude a predecir la LRA, siendo lo ideal que nos ayude a clasificar e identificar la causa de la lesión, para permitir intervenciones terapéuticas y un seguimiento adecuado de la evolución. A partir de este objetivo se ha estudiado en múltiples ensayos clínicos en población adulta la prueba de estrés con furosemida, siendo un diurético que no se filtra por los glomérulos, propuesta para valorar la función tubular renal en pacientes con LRA antes de ser bioquímicamente manifestada. La sensibilidad y especificidad en población adulta para predecir la progresión y el requerimiento de terapia de reemplazo renal ya han sido reportadas 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 PSF. El único estudio reportado hasta la fecha fue realizado únicamente en pacientes pediátricos post operados de cirugía cardiaca, 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 LRA, los resultados fueron que del total de pacientes el 33% presentaron LRA con un flujo urinario menor a las 2 y 6 horas que los pacientes que no presentaron LRA. Este estudio fue realizado de manera retrospectiva, por lo que se concluye en el mismo que hacen falta más estudios de tipo prospectivo para determinar y estandarizar la PSF en pacientes pediátricos.

En nuestro estudio se intentó extrapolar la PSF establecido en adultos para pacientes de edad pediátrica que presentaron datos de LRA, incluyendo a pacientes hospitalizados en sala general y en cuidados intensivos, ampliando la etiología de la LRA, a diferencia del

estudio realizado por Penk Jamie et al, en el cual solo se incluyó pacientes post operados de cirugía cardíaca. En nuestros resultados, también el 38.8% correspondían a alguna cardiopatía congénita, se obtuvo que existe una asociación positiva entre la respuesta a furosemida y la necesidad de terapia sustitutiva reportando un riesgo de 6 veces mayor de requerir tratamiento sustitutivo en el grupo de no respondedores a furosemida, sin embargo, por el tamaño de la muestra corresponde a un intervalo de confianza amplio por lo que no se descarta la posibilidad de deberse al azar. Además de que al menos en la evidencia encontrada en población adulta, se determina como una prueba dinámica, y multifactorial.

Según lo obtenido en nuestro estudio, el PSF, sigue siendo la mejor herramienta para predecir la progresión de la LRA y necesidad de terapia sustitutiva, corroborando que una puntuación mayor a 8 tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 75% y un VPP de 66%, correlacionado con lo descrito previamente en otros estudios.

Se identificaron algunas limitaciones en nuestro estudio, la primera; Es la poca evidencia bibliografía encontrada sobre estudios multicéntricos aleatorizados en niños aplicando la prueba de estrés con furosemida o el PSF como predictores de progresión renal aguda, la limitación de la muestra actual, no contar una cohorte retrospectiva, la valoración subjetiva del estado hemodinámico, lo que nos limita a comparar nuestro estudio con otros.

Es necesario continuar con la investigación, ya que este estudio piloto tiene como principal limitación el tamaño de la muestra, considerada relativamente pequeña y no significativa, lo que nos impide lograr una adecuada comparación entre los dos indicadores utilizados en nuestro estudio. Y aunque demuestra ser una prueba factible, práctica, aplicable de manera dinámica y fácil de medir resultados, se requiere completar el tamaño de la muestra a estudiar para hablar con mayor detalle de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la PSF y hacer la comparación final con el PSF, y lograr valorar si la asociación descrita en los resultados de la respuesta a furosemida y su predicción para terapia sustitutiva es estadísticamente significativa.

10. CONCLUSIÓN

Este trabajo confirma que el PSF es la mejor herramienta de predicción de progresión y de necesidad de terapia de sustitución renal, en el paciente pediátrico. Ambas pruebas son herramientas predictoras que se pueden realizar en todos los centros pediátricos, son replicables, y son útiles para valorar la progresión debido a que la enfermedad es clínicamente silente en un inicio con la finalidad de establecer medidas correctivas.

Siendo la primera parte del estudio, consideramos es importante continuar replicándose para completar el tamaño de la muestra para establecer con significancia estadística la especificidad, sensibilidad y valores predictivos de la prueba de estrés de furosemida y corroborar la asociación reportada en esta primera parte, para comprobar si los resultados obtenidos son aplicables a la población mexicana pediátrica en general.

11. BIBLIOGRAFÍA

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 furosemda y biomarcadores séricos como predictores de la LRA. *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 cardíaca 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

ANEXOS

ANEXO A. ACTA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

	Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali	HGMXL-CEI-2018-001
Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza		Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación

Asunto: **DICTAMEN DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO**

Mexicali, B. C., a miércoles 20 de noviembre de 2020

DRA. MARTHA PAOLA FRANCO LÓPEZ
Médico Residente de PEDIATRÍA
Hospital General de Mexicali
P R E S E N T E

Por medio de la presente, nos complace informar que el protocolo **“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.”**, presentado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali con No. de Registro: **02-01-HMGMXL/PED//2020-11-20/280** ha sido:

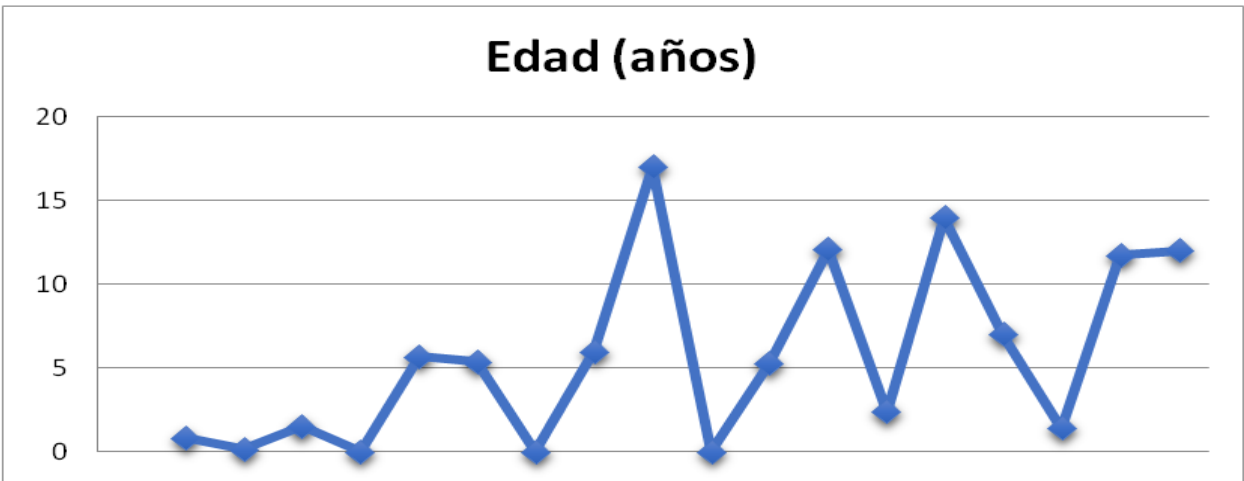
APROBADO



Dr. David Rafael Cañez Martínez
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

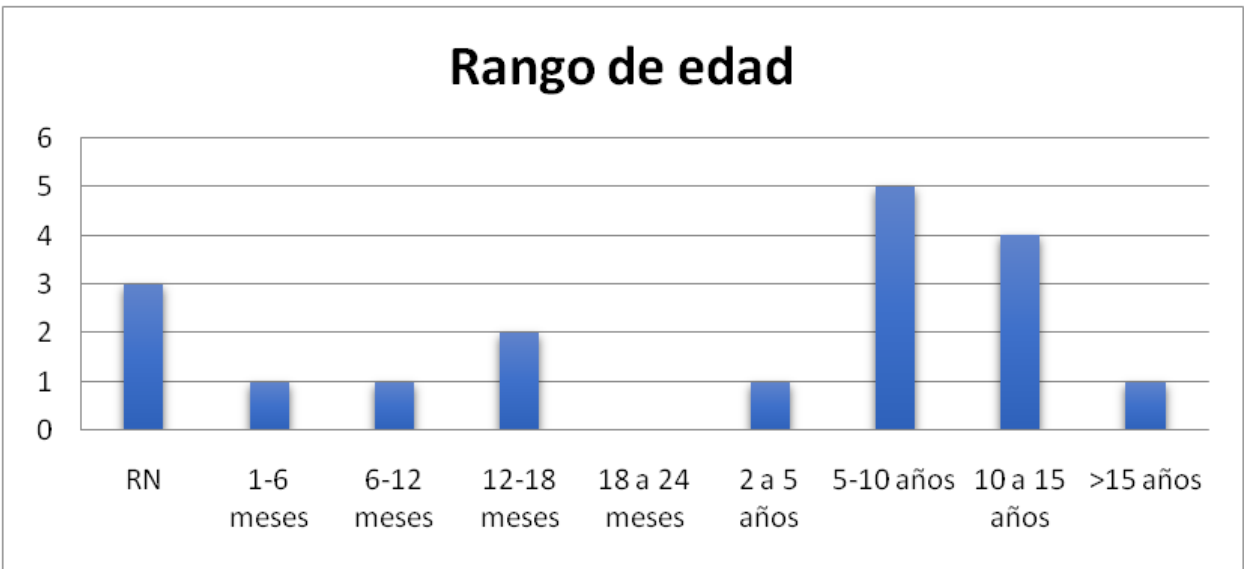
ANEXO B. GRÁFICOS Y TABLAS.

Tabla 3. *Edad (años)*



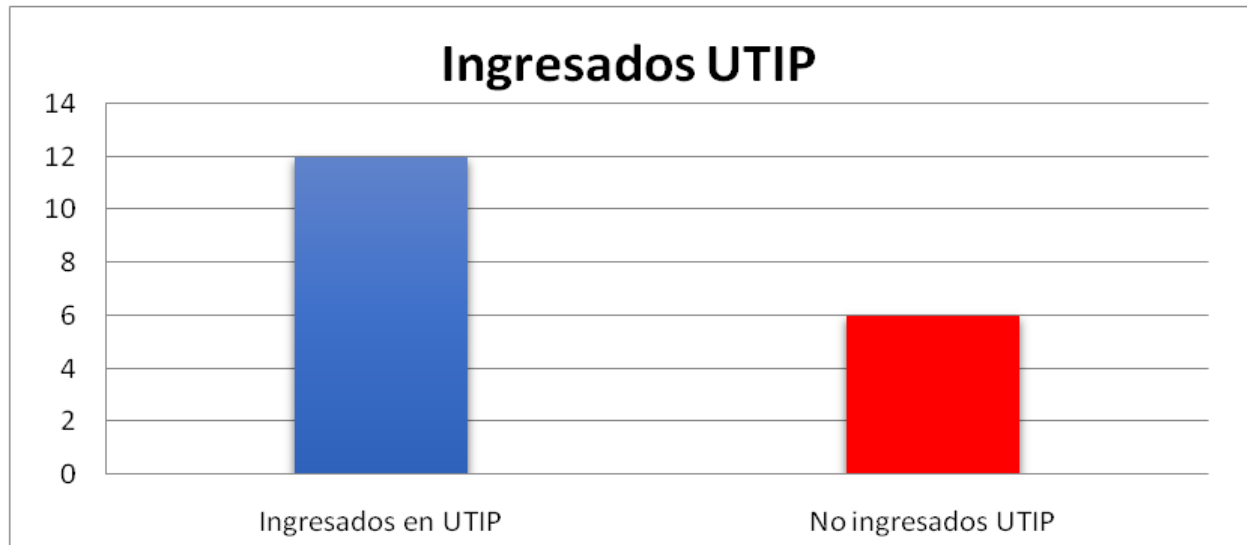
Nota: Distribución de edades en pacientes que presentaron LRA y recibieron intervención con PSF y se realizó el IAR.

Tabla 4. *Rango de edades.*



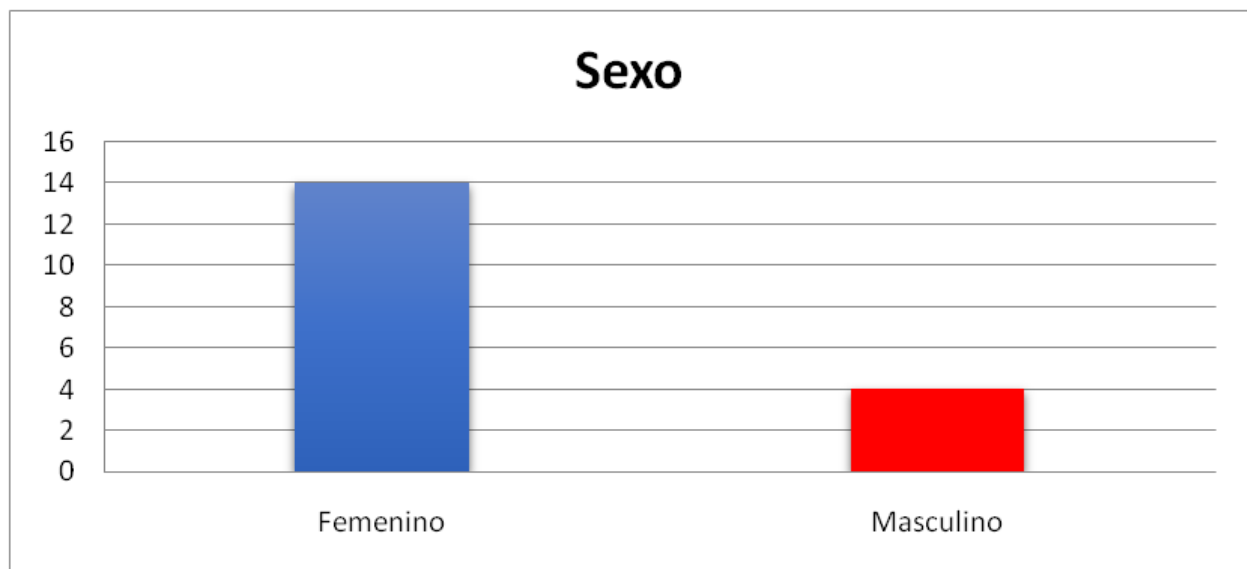
Nota: Distribución por rangos de edad de los pacientes que presentaron LRA y recibieron intervención con PSF y se realizó el IAR.

Tabla 5. *Pacientes ingresados a UTIP.*



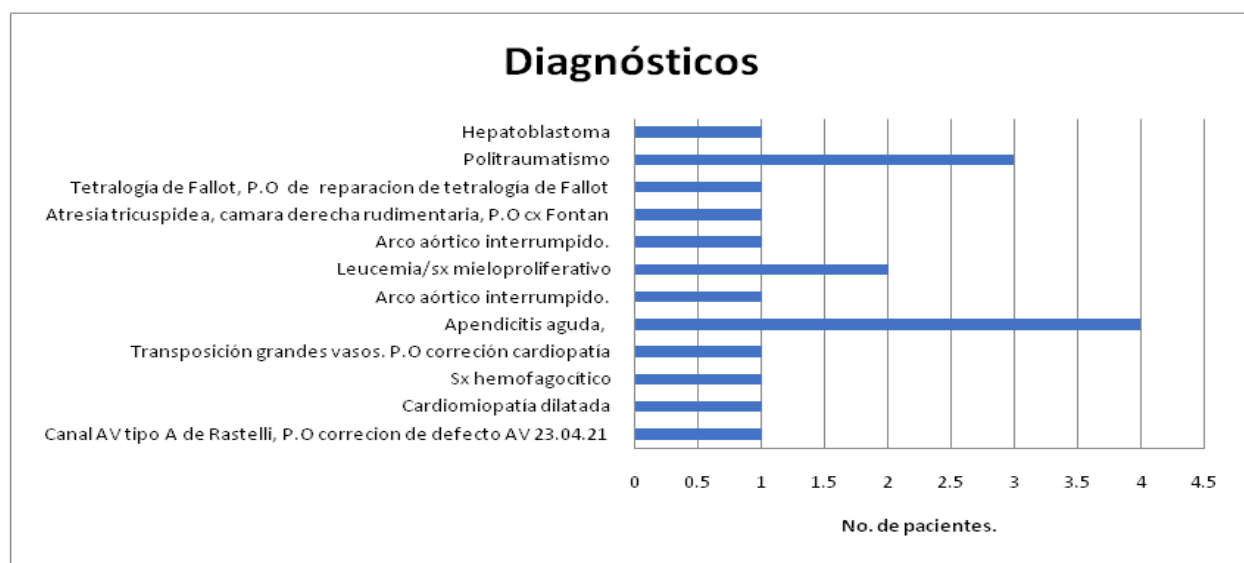
Nota: Número de pacientes ingresados a terapia intensiva y los no ingresados (hospitalizados en sala general de pediatría).

Tabla 6. *Sexo.*



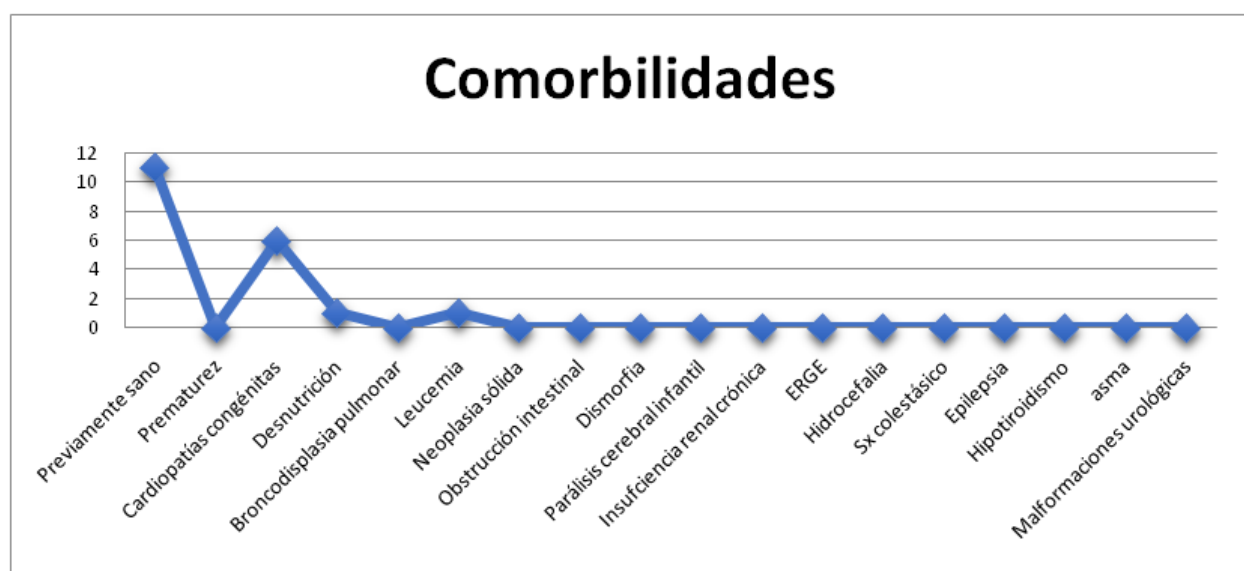
Nota: Distribución según el sexo de los pacientes ingresados al estudio.

Tabla 7. Diagnósticos principales.



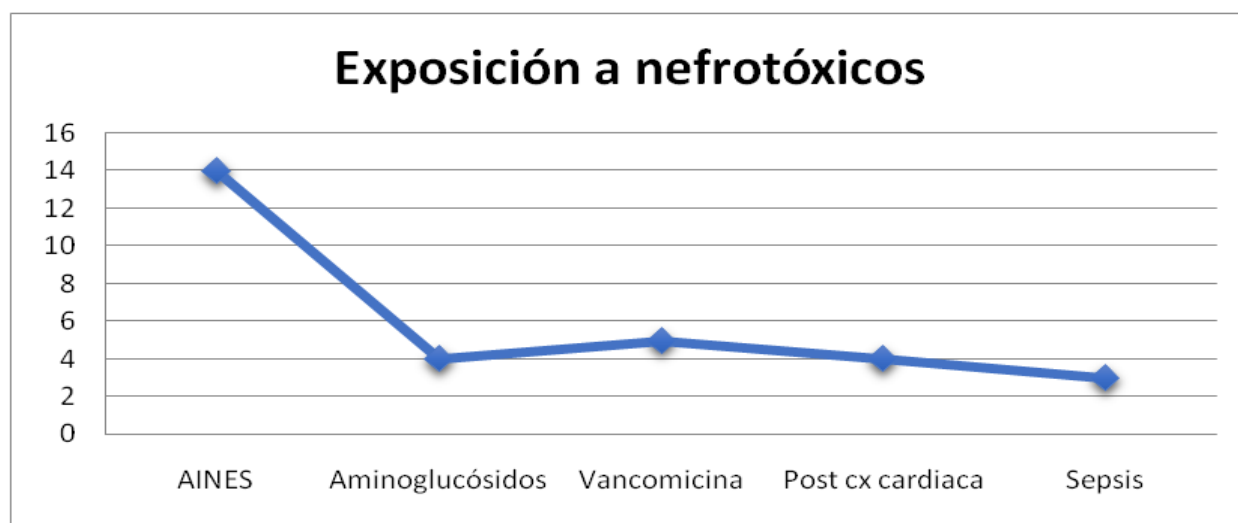
Nota: Diagnósticos principales registrados en el expediente electrónico de los pacientes ingresados al estudio.

Tabla 8. Comorbilidades.



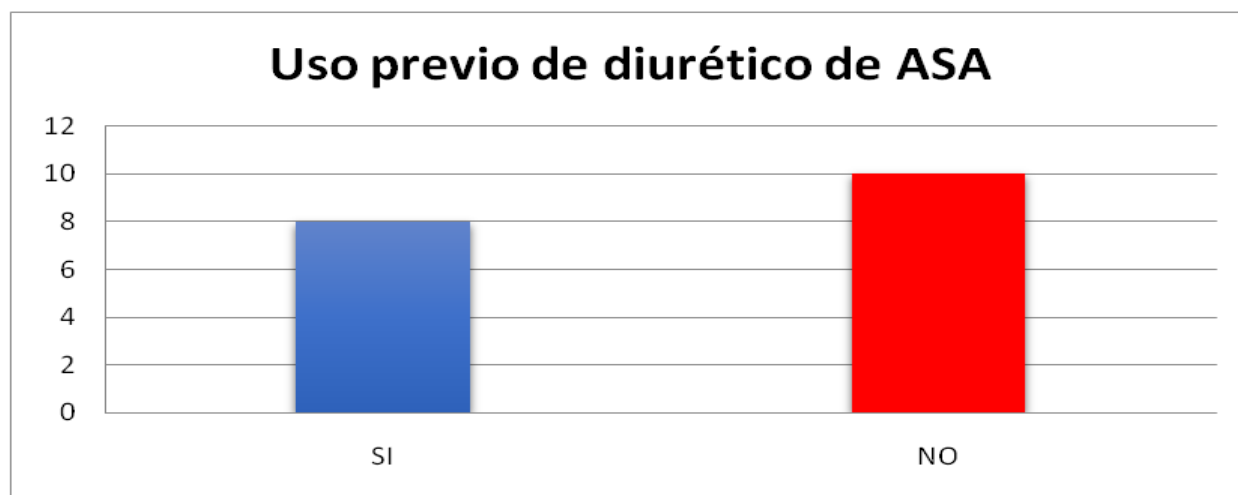
Nota: Distribución y mención de las principales comorbilidades observadas en LRA en los pacientes estudiados, registradas en el expediente electrónico.

Tabla 9. *Pacientes con exposición a nefrotóxicos.*



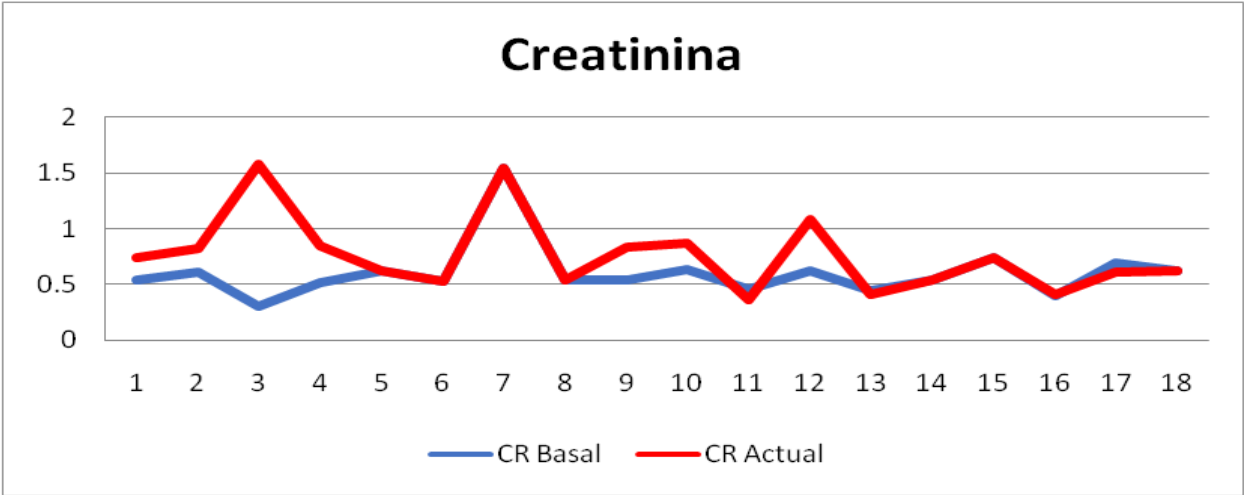
Nota: Número de pacientes expuestos a los diferentes nefrotóxicos estudiados, obteniendo información del expediente electrónico y de hojas de enfermería.

Tabla 10. *Uso previo de diuréticos de ASA.*



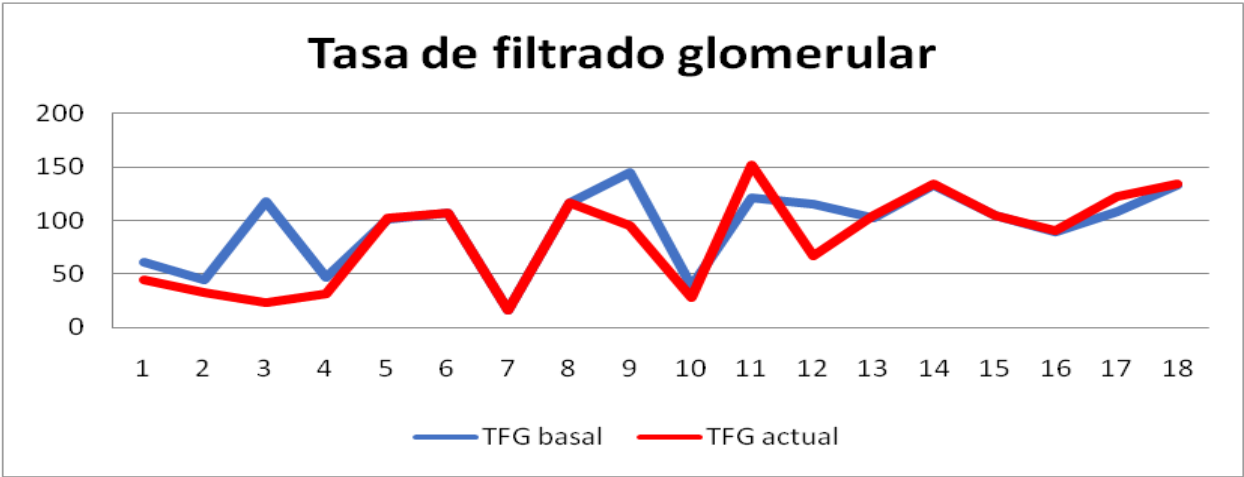
Nota: Número de pacientes que estaban en tratamiento previo con diurético de asa 7 días antes del inicio del estudio, según expediente electrónico, físico, historia clínica, hojas de indicaciones y de enfermería. Motivo por el que recibieron dosis de furosemida diferente dependiendo si recibían tratamiento previo o no.

Tabla 11. Valor de creatinina basal y durante intervención.



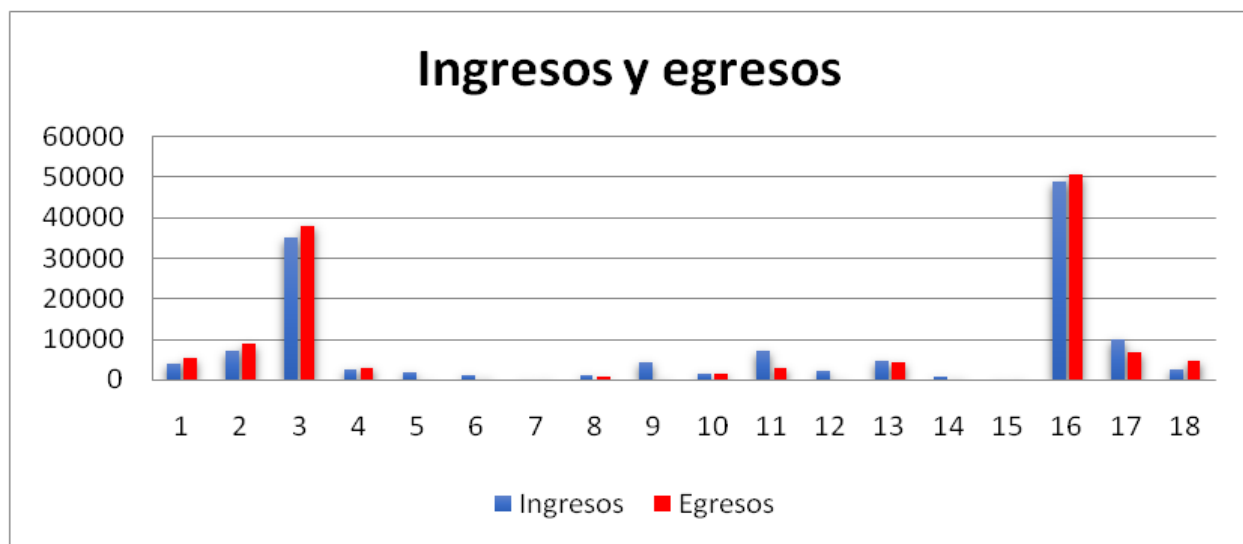
Nota: Comparación de la creatinina basal y la actual. Tomando como creatinina basal la obtenida al momento del ingreso y la actual la previa a iniciar intervención. Datos obtenidos de resultados de laboratorio del expediente electrónico.

Tabla 12. Tasas de filtrado glomerular previo y durante la intervención.



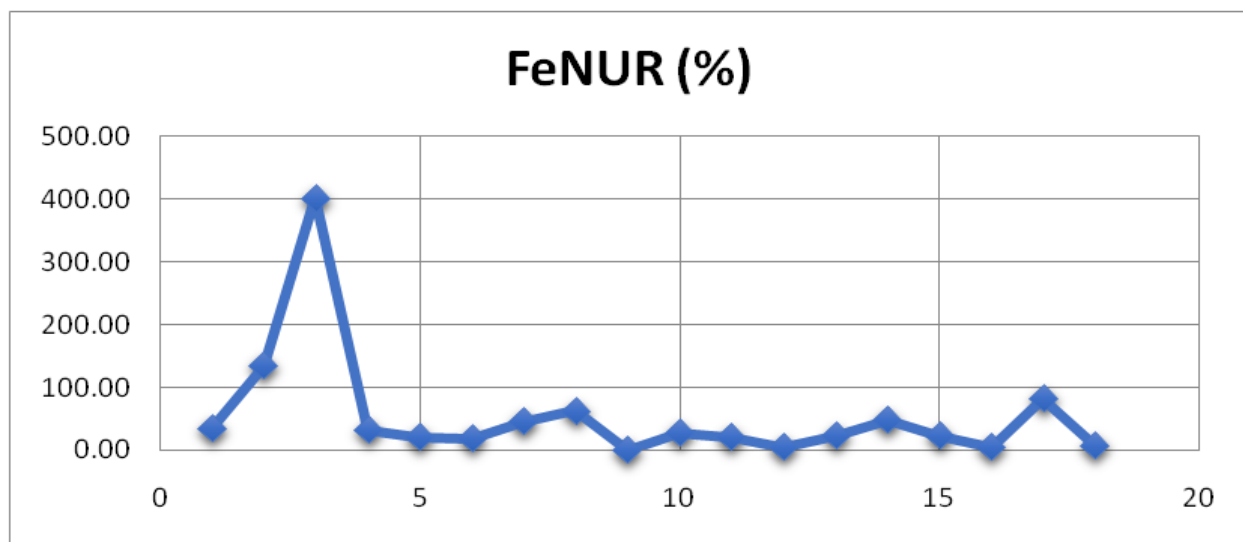
Nota: Comparación de la tasa de filtrado glomerular basal y la actual. Tomando como basal la obtenida al momento del ingreso y la actual la previa a iniciar intervención. Fueron obtenidas según pruebas de estimación de la tasa de filtrado glomerular de Schwartz cambiando la constante según la edad. Datos obtenidos de resultados de laboratorio del expediente electrónico.

Tabla 13. *Ingresos y egresos.*



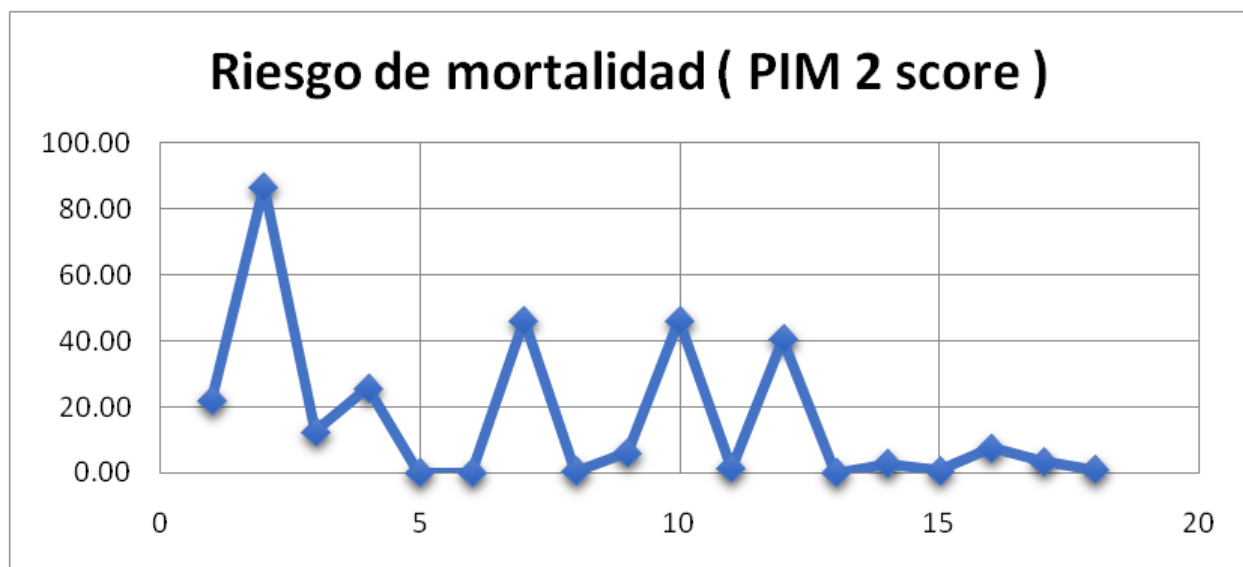
Nota: Comparación de los ingresos y egresos registrados desde el ingreso del paciente hasta el momento previo a la intervención. Obteniendo datos de las hojas de enfermería del expediente físico.

Tabla 14. *Fracción excretada de urea durante la intervención.*



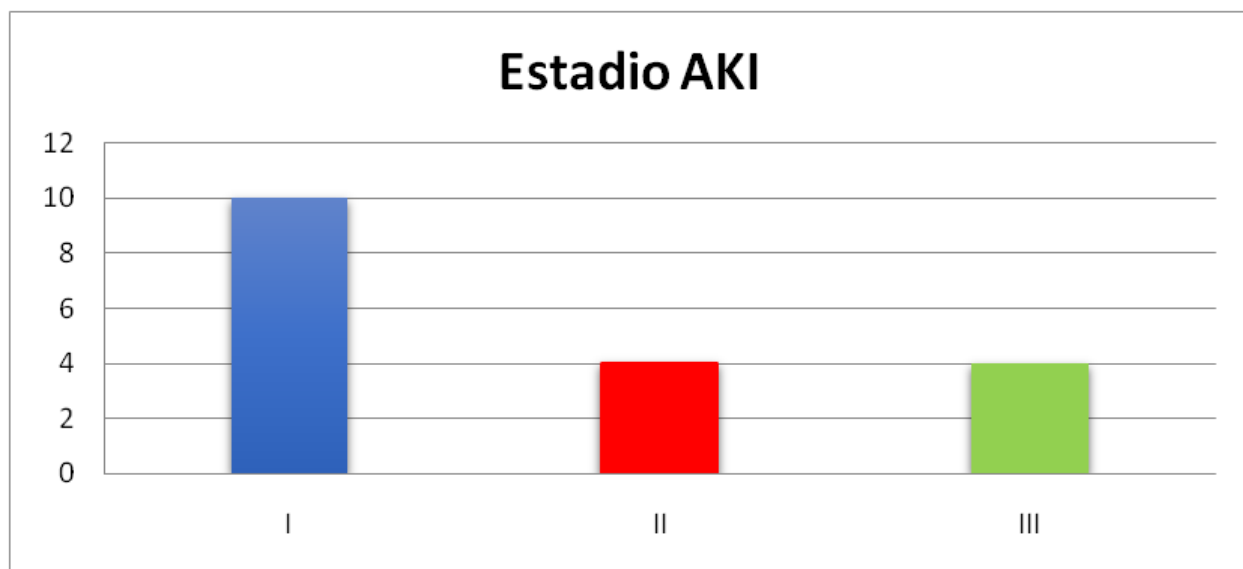
Nota: Fracción excretada de urea, obtenida de laboratorios en expediente electrónico, solicitados posterior a la realización de la prueba de estrés de furosemida, para valorar origen prerrenal vs origen renal.

Tabla 15. Riesgo de mortalidad según escala PIM 2.



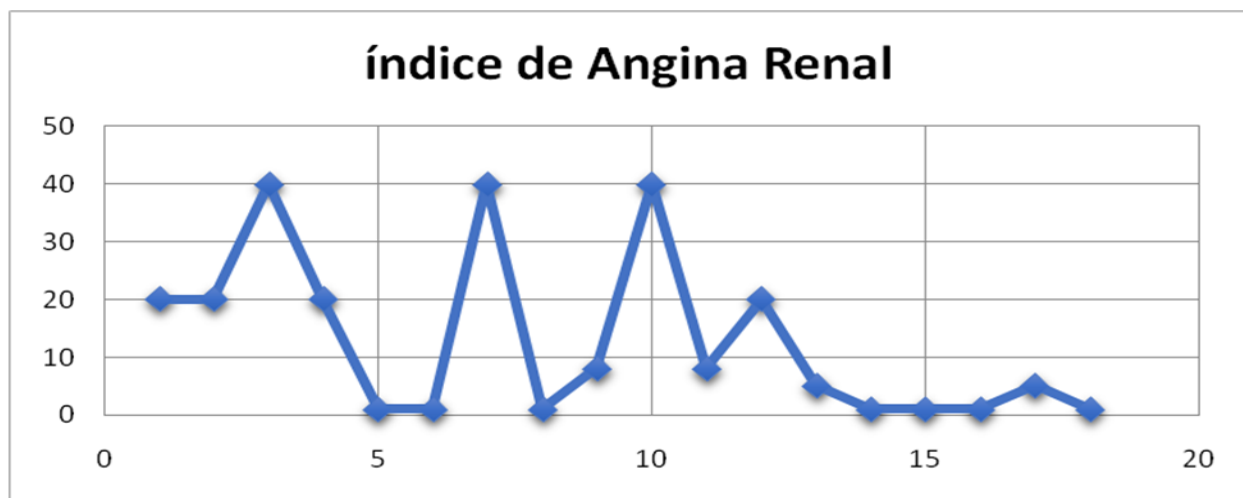
Nota: Riesgo de mortalidad calculada de manera electrónica con la escala validada PIM 2 score según datos obtenidos de expediente físico, electrónico y hojas de enfermería.

Tabla 16. Estadío de LRA de los pacientes al ingresar al estudio.



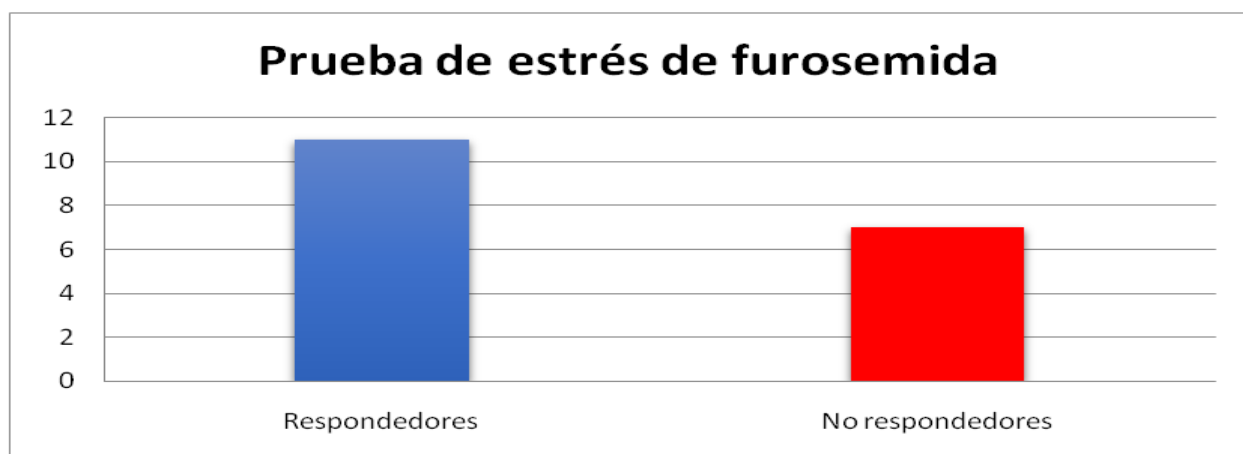
Nota: Distribución de los estadios de LRA de los pacientes al momento de la intervención.

Tabla 17. *Índice de angina renal.*



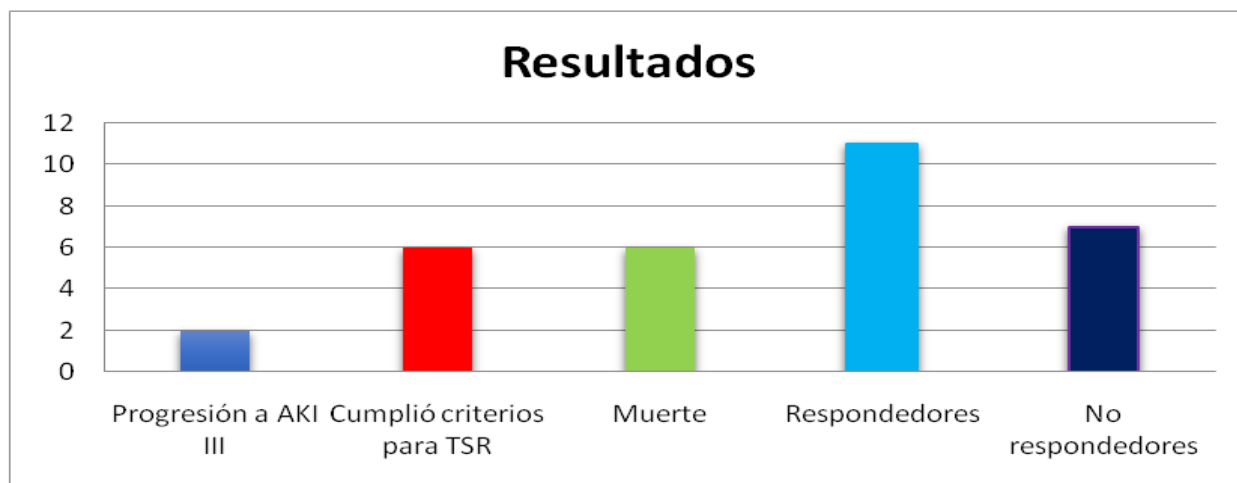
Nota: Índice de angina renal calculado en los pacientes que cumplieron criterios de LRA, siendo los mismos a los cuales se les realizó la prueba de estrés de furosemida.

Tabla 18. *Pacientes respondedores y no respondedores a la prueba de estrés de furosemida.*



Nota: 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.

Tabla 19. Resultados.



Nota: Resultados de los pacientes a los cuales se les realizó la prueba de estrés de furosemida y el IAR.

Tabla 20. Tabla de contingencia de la respuesta a furosemida y la necesidad de terapia de sustitución renal.

Cross Tabulation Report

Dataset: Untitled
Row Variable: Responde a Furosemida
Column Variable: Requiere Sustitución Renal

Counts Table
(Responde a Furosemida by Requiere Sustitución Renal)

Responde a Furosemida	Requiere Sustitución Renal		Total
	No	Si	
No	3	4	7
Si	9	2	11
Total	12	6	18

Nota: Tabla de contingencia, de los pacientes respondedores y no respondedores a la prueba de estrés de furosemida y de los pacientes que cumplieron criterios de terapia de sustitución de la función renal.

Tabla 21. Prueba de Chi cuadrada de pacientes respondedores y no respondedores y tratamiento de sustitución de la función renal.

Chi-Square Contributions Table (Responde a Furosemida by Requiere Sustitución Renal)			
Responde a Furosemida	Requiere Sustitución Renal		Total
	No	Si	
No	0.595	1.190	1.785
Si	0.379	0.758	1.137
Total	0.974	1.948	2.922

Nota: Tabla de Chi cuadrada para comparar proporciones entre las variables en estudio de los pacientes respondedores y no respondedores a la prueba de estrés de furosemida y de los pacientes que cumplieron criterios terapia de sustitución de la función renal.

Tabla 22. Pruebas de corrección o ajuste a Chi cuadrada.

Tests for Row-Column Independence
(Responde a Furosemida by Requiere Sustitución Renal)

H0: "Responde a Furosemida" and "Requiere Sustitución Renal" are independent.
H1: "Responde a Furosemida" and "Requiere Sustitución Renal" are associated (not independent).

Test	Type	Chi-Square Value	DF	Prob Level	Reject H0 at $\alpha = 0.05$?
Pearson's Chi-Square†	2-Sided	2.922	1	0.0874	No
Yates' Cont. Correction	2-Sided	1.432	1	0.2315	No
Likelihood Ratio	2-Sided	2.923	1	0.0873	No
Fisher's Exact	2-Sided			0.1414	No
Fisher's Exact (Lower)	1-Sided			0.1165	No
Fisher's Exact (Upper)	1-Sided			0.9872	No

† WARNING: At least one cell had an expected value less than 5.

Nota: Tabla de corrección/ ajuste de Chi cuadrada por resultado previo mayor al 5%, secundario a tamaño de muestra, para comparar proporciones entre las variables en estudio de los pacientes respondedores y no respondedores a la PSF y de los pacientes que cumplieron criterios terapia de sustitución de la función renal.

Tabla 23. Coeficientes de asociación.

Cross Tabulation Report	
Dataset	Untitled
Row Variable	Responde a Furosemida
Column Variable	Requiere Sustitución Renal
Association and Correlation Statistics (Responde a Furosemida by Requiere Sustitución Renal)	
Statistic	Value
Phi	0.403
Cramer's V	0.403
Pearson's Contingency Coefficient	0.374
Tschuprow's T	0.403
Lambda A .. Rows dependent	0.286
Lambda B .. Columns dependent	0.167
Symmetric Lambda	0.231
Kendall's tau-B	-0.196
Kendall's tau-B (with correction for ties)	-0.403
Kendall's tau-C	-0.370
Gamma	-0.714

Nota: Tabla de coeficientes de asociación, valorando correlación o asociación entre las variables estudiadas (respuesta a furosemida y necesidad de tratamiento de sustitución de la función renal).

Tabla 24. Medición del Odds Ratio de la asociación entre la prueba estrés de furosemida y riesgo de requerir tratamiento sustitutivo de la función renal.

	Condition		Totals	Expected Cell Frequencies per Null Hypothesis	
	Absent	Present			
Group 1	3	4	7	4.67	2.33
Group 2	9	2	11	7.33	3.67
Totals	12	6	18		

Calculate Reset

	Rate	Risk Ratio	Odds	Odds Ratio	Log Odds
Group 1	0.5714	3.1429	1.3333	6	1.7918
Group 2	0.1818		0.2222		

Rate = proportion in group with condition present

Risk Ratio = Rate[1]/Rate[2]

Odds[1] = present[1]/absent[1]

Odds[2] = present[2]/absent[2]

Odds Ratio = Odds[1]/Odds[2]

Log Odds = natural logarithm of Odds Ratio

	Observed	.95 Confidence Intervals	
		Lower Limit	Upper Limit
Risk Ratio	3.1429	0.7687	12.8505
Odds Ratio	6	0.7045	51.1037

Nota: Correlación entre la respuesta a furosemida y riesgo de requerir sustitución renal. Grupo 1 son no respondedores y Grupo 2 son Respondedores, medida del efecto de correlación es el Odds Ratio.

Tabla 25. Curva ROC de la asociación del IAR y la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.

ROC Report

Dataset

Untitled

Condition Variable

Requiere Sustitución Renal

Common Rates and Indices for each Cutoff Value

Criterion Variable: Índice de Angina Renal

Estimated Prevalence = 6 / 18 = 0.3333

Estimated Prevalence is the proportion of the sample with a positive condition of 1, or $(A + C) / (A + B + C + D)$ for all cutoff values. The estimated prevalence should only be used as a valid estimate of the population prevalence when the entire sample is a random sample of the population.

Table Counts

Cutoff Value	TPs A	FPs B	FNs C	TNs D	TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accur- acy	TPR + TNR
≥ 1.00	6	12	0	0	1.0000	0.0000	0.3333	0.3333	1.0000
≥ 5.00	6	5	0	7	1.0000	0.5833	0.5455	0.7222	1.5833
≥ 8.00	6	3	0	9	1.0000	0.7500	0.6667	0.8333	1.7500
≥ 20.00	5	2	1	10	0.8333	0.8333	0.7143	0.8333	1.6667
≥ 40.00	3	0	3	12	0.5000	1.0000	1.0000	0.8333	1.5000

Definitions:

Cutoff Value

Indicates the criterion value range that predicts a positive condition.

A

The number of True Positives.

B

The number of False Positives.

C

The number of False Negatives.

D

The number of True Negatives.

TPR

The True Positive Rate or Sensitivity = $A / (A + C)$.

TNR

The True Negative Rate or Specificity = $D / (B + D)$.

PPV

The Positive Predictive Value or Precision = $A / (A + B)$.

Accuracy

The Proportion Correctly Classified = $(A + D) / (A + B + C + D)$.

TPR + TNR

The Sensitivity + Specificity.

Nota: Tabla de comparación según los puntos de corte de IAR para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal, reportando especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y precisión.

Tabla 26. Sensibilidad y especificidad del IAR para requerir tratamiento sustitutivo de la función renal.

TPR (Sensitivity) and TNR (Specificity) Confidence Intervals						
Criterion Variable: Índice de Angina Renal						
Cutoff Value	TPR (Sens.)	95% Confidence Limits		TNR (Spec.)	95% Confidence Limits	
		Lower	Upper		Lower	Upper
≥ 1.00	1.0000	0.5407	1.0000	0.0000	0.0000	0.2646
≥ 5.00	1.0000	0.5407	1.0000	0.5833	0.2767	0.8483
≥ 8.00	1.0000	0.5407	1.0000	0.7500	0.4281	0.9451
≥ 20.00	0.8333	0.3588	0.9958	0.8333	0.5159	0.9791
≥ 40.00	0.5000	0.1181	0.8819	1.0000	0.7354	1.0000

Definitions:
Cutoff Value Indicates the criterion value range that predicts a positive condition.
TPR The True Positive Rate or Sensitivity = A / (A + C).
Lower and Upper Confidence Limits Form the confidence interval for TPR.
TNR The True Negative Rate or Specificity = D / (B + D).
Lower and Upper Confidence Limits Form the confidence interval for TNR.

Nota: Tabla de comparación de la sensibilidad y especificidad de cada punto de corte del IAR para terapia de sustitución de la función renal.

Tabla 27. Índice de Youden para determinar sensibilidad y especificidad del IAR

ROC Report										
Dataset	Untitled									
Condition Variable	Requiere Sustitución Renal									
Counts, Youden Index, Sensitivity + Specificity, Distance to Corner, LR+, LR-, DOR										
Criterion Variable: Índice de Angina Renal										
Table Counts										
Cutoff Value	TPs A	FPs B	FNs C	TNs D	Youden Index	Sens. + Spec.	Dist. to Corner	LR+	LR-	DOR (LR+/LR-)
≥ 1.00	6	12	0	0	0.0000	1.0000	1.0000	1.0000		
≥ 5.00	6	5	0	7	0.5833	1.5833	0.4167	2.4000	0.0000	
≥ 8.00	6	3	0	9	0.7500	1.7500	0.2500	4.0000	0.0000	
≥ 20.00	5	2	1	10	0.6667	1.6667	0.2357	5.0000	0.2000	25.0000
≥ 40.00	3	0	3	12	0.5000	1.5000	0.5000	0.5000	0.5000	
Definitions:										
Cutoff Value	Indicates the criterion value range that predicts a positive condition.									
A	The number of True Positives.									
B	The number of False Positives.									
C	The number of False Negatives.									
D	The number of True Negatives.									
Youden Index	The Sensitivity + Specificity - 1.									
Sensitivity + Specificity	The True Positive Rate plus the True Negative Rate.									
Distance to Corner	The distance from the top left corner of the ROC curve to the point on the ROC curve.									
LR+	The Positive Likelihood Ratio, or the ratio of TPR (Sensitivity) to FPR (1 - Specificity).									
LR-	The Negative Likelihood Ratio, or the ratio of FNR to TNR.									
DOR	The Diagnostic Odds Ratio, or the ratio of LR+ to LR-.									

Nota: Tabla para definir sensibilidad y especificidad de cada punto de corte del IAR para predecir tratamiento sustitutivo según el índice de Youden.

Tabla 28 y 29. Área bajo la curva del IAR para predecir necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.

Area Under Curve Analysis (Empirical Estimation)

Estimated Prevalence = $6 / 18 = 0.3333$

Estimated Prevalence is the proportion of the sample with a positive condition of 1. The estimated prevalence should only be used as a valid estimate of the population prevalence when the entire sample is a random sample of the population.

Criterion	Count	AUC	Standard Error	Z-Value to Test AUC > 0.5	Upper 1-Sided P-Value	95% Confidence Limits	
						Lower	Upper
Índice de Angina Renal	18	0.9375	0.0501	8.733	0.0000	0.7193	0.9873

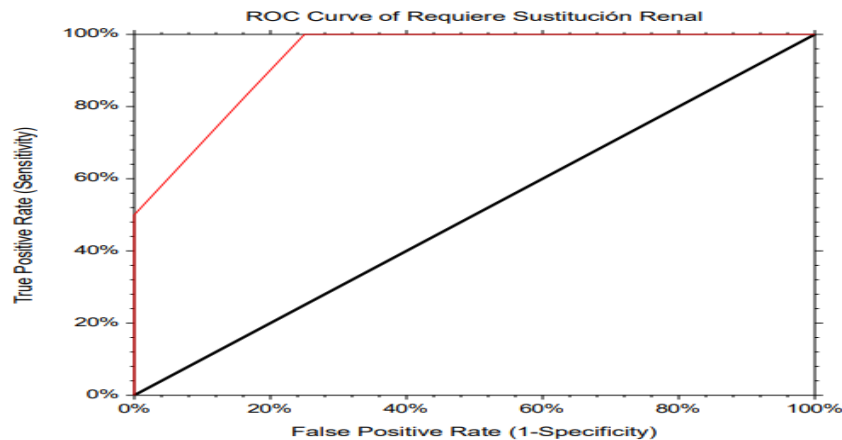
Definitions:

Criterion	The Criterion Variable containing the scores of the individuals.
Count	The number of the individuals used in the analysis.
AUC	The area under the ROC curve using the empirical (trapezoidal) approach.
Standard Error	The standard error of the AUC estimate.
Z-Value	The Z-score for testing the designated hypothesis test.
P-Value	The probability level associated with the Z-Value.
Lower and Upper Confidence Limits	Form the confidence interval for AUC.

ROC Report

Dataset: Untitled
Condition Variable: Requiere Sustitución Renal

ROC Plot Section



The plot can be made to contain the empirical ROC curve, the Binormal ROC curve, or both, by making the proper selection after clicking the ROC Plot Format button.

Nota: Curva ROC, con mayor AUC en el punto de corte de 8 para el IAR, reportando la sensibilidad, especificidad y precisión del IAR para predecir tratamiento sustitutivo de la función rena

ANEXO C. CARTA DE 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.

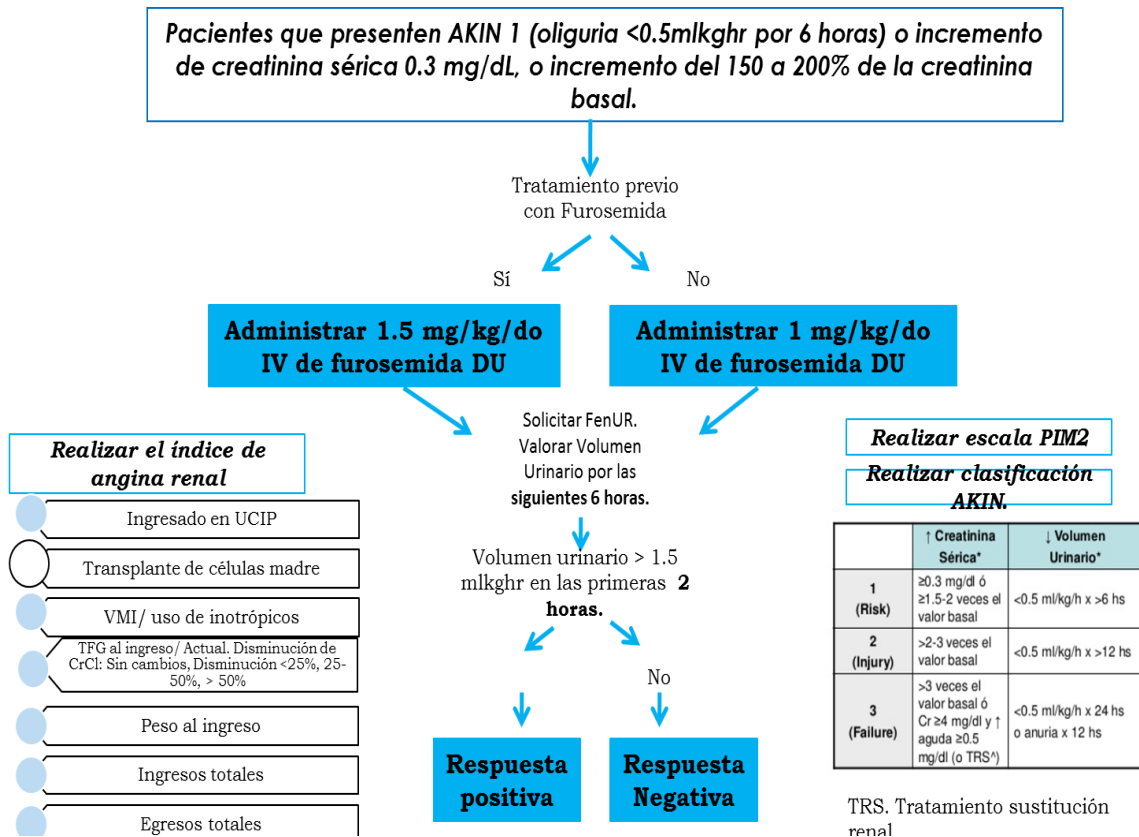
Persona que otorga el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Investigador principal

ANEXO D. FLUJOGRAMA DE INTERVENCIÓN PRUEBA DE ESTRÉS DE FUROSEMIDA



ANEXO E. TABLA 30. FORMATO DE LA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

[illegible][illegible]

[illegible][illegible]

