



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

The American British Cowdray Medical Center I. A. P.

MEDICINA CRÍTICA

**Validación de la fórmula de predicción dinámica de
requerimiento de terapia de reemplazo renal continua
en el paciente séptico.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

Presenta:

Dra. CARELI GÓMEZ MOCTEZUMA

ASESOR DE TESIS: Dr. Enrique Monares Zepeda



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	12
Primario.....	12
Secundario.....	12
HIPÓTESIS.....	12
METODOLOGÍA.....	13
Diseño de estudio	13
Universo de estudio.....	13
Tamaño de la muestra.....	13
Criterios de selección.....	13
Definiciones.....	14
Descripción de procedimientos.....	17
Análisis Estadístico.....	17
RESULTADOS.....	18
Resultados demográficos y características generales.....	18
Descripción de la evolución y rendimiento de los puntajes DIPS y LVIS en desenlaces clínicos.	20
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28

AGRADECIMIENTOS

A mi madre quien me enseñó amor y respeto por la vida, tenacidad y entereza.

A mi padre, cuya paciencia, serenidad y sabios consejos me guiaron en mi formación como ser humano y cómo profesional.

A mi hermano, por su apoyo y cariño, por su ejemplo de fuerza ante la adversidad.

A mis maestros a quienes agradezco sus consejos personales y académicos; su apoyo y confianza en mí como persona y en mi trabajo.

A mis compañeros con quienes compartí grandes momentos, durante esta andanza de la residencia médica, no me resta más que desearles éxito en su proyecto de vida.

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) se presenta en aproximadamente el 7% de los pacientes hospitalizados¹ y en los pacientes críticos es variable según la definición utilizada y la población estudiada, pero oscila entre el 35 y el 50%.² Hasta 5% a 6% de los pacientes con LRA de las unidades de cuidados intensivos (UCI) requieren terapia de reemplazo renal, en dicha población la mortalidad asciende hasta 50-70%.^{3,4}

En el grupo de investigación de BEST⁵ el diagnóstico de sepsis da cuenta de 47.5% de las causas de LRA en el paciente en estado crítico. En dicha publicación la mortalidad de los pacientes sépticos con LRA es de 70.2%, mientras que la de aquellos LRA sin sepsis es del 51.8%, por lo que el riesgo relativo de muerte es 35% mayor para el grupo de sépticos con lesión renal aguda y aún ajustado a covariables permanece asociado de manera independiente con un riesgo relativo de muerte de 48%.

La LRA que se presenta en el paciente séptico, se diagnostica en todo paciente que cumple los criterios de sepsis, alguno de los criterios RIFLE/AKIN y que no tenga otras causas establecidas para explicar la LRA, como uso de medio de contraste o nefrotóxicos.³

El uso de la creatinina y del flujo urinario para el diagnóstico y el pronóstico de la LRA presenta varias limitaciones. El ascenso en los niveles de creatinina plasmáticos es un fenómeno tardío, y para que se produzca un ascenso de creatinina debe asociarse con una gran disminución de la capacidad de filtrado glomerular. Así mismo, la medición de la creatinina sérica infra estima la gravedad de la disfunción renal, además de los factores ya conocidos como género, edad,

masa muscular, y raza, y por último, existen alteraciones en el volumen de distribución de la creatinina que pueden alterar su concentración reportada.⁶

Por otro lado, el flujo urinario, como criterio diagnóstico de LRA, se ve afectado por el estado de volemia del paciente y por el uso de diuréticos, ambas situaciones muy comunes en el contexto del enfermo crítico.

La necesidad de encontrar marcadores que permitan un diagnóstico más precoz y sensible de LRA que el ascenso de la creatinina plasmática o la caída del flujo urinario, ha originado la búsqueda de biomarcadores de origen renal que reflejen daño celular en etapas precoces de la enfermedad.

Hasta la fecha, desconocemos la fisiopatología de la LRA por sepsis, lo cual ha retrasado el desarrollo de intervenciones farmacológicas, y gran parte del tratamiento de esta entidad clínica se basa en el diagnóstico precoz, prevención y en ocasiones soporte de la función renal.

De manera que validar una fórmula que permita establecer el riesgo de mortalidad, con criterios clínicos y químicos permitirá identificar a aquellos pacientes con alto riesgo para no demorar su tratamiento.

MARCO TEÓRICO

La tasa de filtrado glomerular (TFG) depende de la diferencia de presión hidrostática y osmótica de los capilares glomerulares y la luz de la cápsula según la fórmula de Starling:

$$P_{EF} = [(P_C + \pi_B) - (P_B + \pi_C)] = [(45 + 0) - (10 + 20)] = 15 \text{ mmHg}$$

Donde PEF= Presión efectiva filtrado. P_c = presión hidrostática del capilar glomerular. P_B = presión hidrostática de la capsula de bowman. π_C = presión oncótica del plasma sanguíneo del capilar. π_B = presión oncótica de la cápsula de Bowman, al no existir proteínas en el filtrado se considera 0.

La presión hidrostática del capilar glomerular es determinada por la presión arterial media PAM y el tono de las arteriolas aferentes y eferentes. Los mecanismos regulatorios mantienen ésta P_c constante en cierto rango de presiones arteriales medias, esto es entre 70 a 130 mm Hg.⁷

El paciente séptico pierde la presión efectiva de filtrado, la presión capilar y la TFG por hipotensión aunado a un aumento del tono de las arterias aferentes y disminución de las eferentes. Las arteriolas aferentes, no se comportan perdiendo su tono por que preservan el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular y bien puede compensar inicialmente la vasodilatación que acompaña al estado séptico. Sin embargo éstos cambios en la vasculatura renal resultan insuficientes para explicar la fisiopatología de ésta entidad como lo detallaremos más adelante.⁸

Se ha planteado esta disminución de la TFG que acompaña a la LRA inducida por sepsis, es un mecanismo protector del riñón, pues limita el filtrado de toxinas como los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y con ello, el estrés oxidativo, la exposición a toxinas y la lesión a células del túbulo.⁹

Así mismo, es una manera más eficiente desde el punto de vista energético éste estado de reposo, pues recordemos que la reabsorción de sodio es la principal determinante del consumo de oxígeno renal, constituyendo 80% de su gasto energético.¹⁰

El FG no puede medirse directamente, pero puede ser estimado a través de la medición del aclaramiento urinario de sustancias exógenas como la inulina (considerada como el «gold-estándar»), iohexol o iotalamato. Sin embargo su costo elevado relega su utilidad en la práctica clínica, por lo cual se recurre a la estimación del FG a través de sustancias endógenas como la creatinina sérica.¹¹

La creatina es un residuo nitrogenado elaborado por el hígado formado a partir de los aminoácidos glicina y arginina, que es almacenado en el músculo donde se utiliza como reserva de energía celular en forma de fosfato de creatina.

La creatinina, un producto de degradación, se produce a una velocidad constante y a través del metabolismo no enzimático e irreversible de la creatina y fosfocreatina muscular. Tiene un peso molecular de 13.3 kilodaltons, y dado sus características de solubilidad fácilmente se distribuye en el agua corporal total para posteriormente filtrarse por el glomérulo, junto con aquella procedente de la ingesta alimentaria y para, finalmente ser excreta en la orina y heces.¹²

La velocidad de producción de la creatinina se determina principalmente por la masa muscular. De aquí son bien conocidas las variantes existentes con la edad, género, raza. Sin embargo, no olvidemos que en el contexto del paciente en estado crítico la producción puede ser diferente tanto por factores que aumentan su producción: trauma, fiebre, inmovilización como por aquellos que la limitan como la enfermedad hepática, y la reducción que ocurre de la pérdida de masa muscular magra secundaria al aumento del gasto energético en reposo.⁶

El aclaramiento de la creatinina está inversamente relacionado con la función renal, de tal manera que cualquier disminución de la filtración glomerular, tiene como resultado el incremento en la creatinina sérica, hasta que se alcanza un

nuevo estado estable, y la cantidad aclarada por día semeja a la velocidad de producción.

Sin embargo, cuando los pacientes sufren un cambio abrupto en la función renal como la LRA, que per se es un estado no estable, hay que tomar con mucha reserva la estimación de TFG por fórmulas que incorporan variables demográficas ya que tienden a sobreestimarla.¹³

FISIOPATOLOGÍA DE LESIÓN RENAL AGUDA INDUCIDA POR SEPSIS (SAKI)

Los eventos fisiopatológicos que conducen a la lesión renal aguda y el momento de tales eventos durante su desarrollo no se entienden completamente.

Los cambios morfológicos que describen en los modelos de necrosis tubular aguda clásica isquémica y tóxica no se observan en el AKI séptico. En una revisión de Langenberg¹⁴ se describió que la necrosis tubular aguda únicamente se encontró en 22% de los modelos humanos histopatológicos de lesión renal aguda por sepsis. Más aún, el grupo de Takasu¹⁵ examinó muestras histopatológicas post-mortem de pacientes sépticos, de apariencia normal en la microscopía directa y sin embargo con evidencia por inmunohistoquímica de daño tubular focal en 77% de los riñones sépticos, de predominio en la unión corticomedular.

Con la excepción de los pacientes en quienes se observa miocardiopatía por sepsis, el común denominador del perfil hemodinámico del paciente séptico es el gasto cardiaco elevado, vasodilatación sistémica e hipotensión, la respuesta renal

es similar a la sistémica con vasodilatación de predominio en arteriola eferente¹⁶ y aumento del flujo sanguíneo renal.^{8,17}

Así fue que Bellomo¹⁸ describió la lesión renal aguda hiperémica, con la aparición de oliguria y disminución del aclaramiento de creatinina a pesar de un aumento en el flujo sanguíneo renal (FSR).

En condiciones normales, el aumento del FSR condiciona, aumento de la TFG y de la carga filtrada de sodio, que a su vez incrementa su consumo de oxígeno. Este excedente de flujo sanguíneo, es redireccionado preferencialmente a la corteza para optimizar el proceso de filtrado y la reabsorción de solutos. Lo que deja menos perfundida a la médula para preservar los gradientes osmóticos y concentrar la orina, y recordemos qué per se la médula en condiciones fisiológicas trabaja con una baja PO₂ de 10- 20 mmHg, lo que la hace más sensible a los estados que propicien disminución en el aporte DO₂ de oxígeno.¹⁹

Lo que pasa en el paciente séptico es totalmente distinto, hay un desacople entre el aumento del FSR y el aumento de la TFG. Aquí el gasto cardiaco funciona como el determinante del FSR, como lo demostró Prowle²⁰ quien evaluó con resonancia magnética con contraste de fase el FSR en pacientes sépticos versus controles sanos. El flujo renal indexado a superficie corporal de pacientes SAKI era de 244 mL/min/m² (rango 165-662) lo que suponía que como fracción del gasto cardiaco era bajo 7.1% (4.4- 10.8%).

En un modelo porcino de peritonitis fecal Chvojka²¹ replicó la reanimación hídrica y el uso de vasopresores para mantener una TAM >65 mmHg, y reportó que la presión de perfusión renal disminuyó en el grupo SAKI como resultado del aumento de la presión venosa renal con una disminución de la microcirculación a

nivel de la corteza renal, lo que supone que esta condición puede existir a pesar de una TAM adecuada.

El incremento de la presión venosa central ocasiona aumento en la presión de flujo venoso renal lo que a su vez transmite este flujo venoso retrógrado a las venas renales y parénquima renal, y recordando que la cápsula es un continente rígido, esto disminuye el flujo sanguíneo. A este respecto Legrand²² describió los parámetros hemodinámicos de una cohorte retrospectiva de 137 pacientes sépticos, en su estudio los pacientes con LRA tenían presiones diastólicas menores y presiones venosas centrales más altas, y tras su análisis de regresión logística aún la PVC persistió como predictor de LRA con un OR 1.22 por cada aumento de 1 mmHg.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿En pacientes sépticos con lesión renal aguda, el puntaje predictivo dinámico (DIPS) identifica correctamente aquellos que requirieron terapia de reemplazo renal continua comparado contra aquellos que no recibieron dicha intervención durante su estancia en la unidad de terapia intensiva?

JUSTIFICACIÓN.

La incidencia de lesión renal aguda (LRA) en los pacientes críticos es variable según la definición utilizada y la población estudiada, pero se reporta entre el 35 y el 50%. La sepsis se reconoce como una de las principales causas de LRA en las

unidades de cuidados intensivos (UCI) con una incidencia reportada de 47-50% de los casos.

El manejo inicial del paciente séptico incluye la reanimación hídrica, la revaloración de la respuesta clínica a la administración de líquidos y en su caso el apoyo con vasopresores en aquellos no respondedores.²³

Hace 15 años, se tenía el paradigma de reanimar con metas basadas en parámetros estáticos, por lo cual se volvió bastante común toparse con balances hídricos positivos, en la actualidad se reconoce su asociación con mayor mortalidad en varias publicaciones^{24, 25, 26, 27}, recientemente Marik²⁸ reportó un aumento de 2.3% de mortalidad por cada litro adicional que se administra a partir de los 5 litros.

En el grupo de investigación de Bagshaw⁵ la presencia de LRA en un paciente séptico es un factor independiente de mortalidad con un riesgo relativo de muerte de 48%.

En cuanto al pronóstico de la población que requirió terapia de reemplazo renal continua durante su estancia en la unidad de terapia intensiva, el estudio de Schiffi²⁹ dió seguimiento a una cohorte de 425 pacientes a 10 años, reportando una mortalidad intrahospitalaria de 47% y de 65% al primer año, 75% a los 5 años y 80% a los 10 años.

En el contexto del mal pronóstico que le confiere a un paciente presentar LRA asociada a sepsis, parece prudente identificar a los pacientes con riesgo de requerir terapia de reemplazo renal continua y de mortalidad para orientar la toma de decisiones respecto a su manejo médico, de ahí la importancia de validar el puntaje predictivo dinámico (DIPS)

OBJETIVOS.

Primario

Validar el puntaje predictivo dinámico (DIPS) y con ello establecer el mejor punto de corte para predecir requerimiento de terapia de reemplazo renal continuo.

Secundario

Medir la mortalidad de la población estudiada.

Establecer el mejor punto de corte para predecir mortalidad utilizando el puntaje predictivo dinámico (DIPS).

Conocer la influencia de la lesión renal aguda que requiere terapia de reemplazo renal continua sobre los días de estancia hospitalaria, los días de estancia en la unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica.

HIPÓTESIS.

Hipótesis verdadera: El puntaje de DIPS en pacientes con lesión renal aguda por sepsis que requirieron terapia de reemplazo renal continuo será mayor en comparación con los pacientes con lesión renal aguda por sepsis no requirieron dicha terapia.

Hipótesis nula: El puntaje de DIPS en pacientes con lesión renal aguda por sepsis que requirieron terapia de reemplazo renal continuo será igual en comparación con los pacientes con lesión renal aguda por sepsis no requirieron dicha terapia.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, cohortes, trasversal para evaluar la validez diagnóstica de un puntaje de predicción clínica y poder establecer su mejor punto de corte. Para ello se utilizaron datos de pacientes atendidos en la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC, en el periodo de enero de 2012 a agosto de 2016.

Universo de estudio.

Pacientes con sepsis que desarrollaron lesión renal aguda de novo ingresados en la terapia intensiva del hospital ABC.

Tamaño de la muestra.

Muestra por conveniencia.

Criterios de selección.

Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de edad.

Diagnóstico de sepsis con o sin foco identificado.

Desarrollo de lesión renal aguda durante el internamiento en la unidad de terapia intensiva por criterios de AKI.

Criterios de exclusión:

Enfermedad renal crónica previa con o sin requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Expediente incompleto para para completar las variables requeridas en el cálculo del puntaje

Definiciones.

Sepsis.

Síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección. Según el último consenso internacional de la Sociedad Europea de Medicina Critica y la Sociedad de Medicina Critica este proceso traduce una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.³⁰

La disfunción orgánica se documenta por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA).³¹

Choque séptico.

Subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad. Requieren soporte con vasopresores para mantener la presión arterial media de 65 mm Hg o más y tienen cifras de lactato mayores a 2 mmol/l (>18mg/dl) pese a la reanimación hídrica inicial.

Lesión renal aguda.

Disminución abrupta de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días e incluye un

amplio espectro que comprende desde cambios a nivel estructural sin que se presenten con azoemia u oliguria hasta la pérdida franca de la función con el subsecuente requerimiento de terapia de reemplazo renal.³²

La falta de una definición adecuada para la LRA, impidió por mucho tiempo la comparación entre estudios y poblaciones, fue hasta el año 2004 que el grupo de trabajo Adequate Dialysis Quality Initiative (ADKI) integró la escala que lleva el acrónimo de RIFLE (del inglés Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney failure).³³

Con la finalidad de mejorar la sensibilidad, los criterios RIFLE fueron modificados por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 2007, que definió la LRA como un incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dl o un aumento porcentual igual o mayor a 1,5 veces desde una basal obtenida en las 48h previas y la clasificó en tres estadios clínicos.³⁴

Para éste estudio se utilizará la clasificación de la Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 3 estadios.

Puntaje de vasoactivos-inotrópicos (LVIS).

Originalmente se utilizó por Wernovsky³⁵ en una cohorte pediátrica de pacientes programados para cirugía para la corrección de la transposición de las grandes arterias. Para fines de comparar sus dos grupos calculó la dosis total de inotrópicos. Gaies^{36, 37} lo retomó para evaluarlo como predictor de morbimortalidad en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca congénita de pacientes sometidos a bomba, en su estudio un VIS de 15 puntos se consideró alto y éstos pacientes presentaron tiempos más prolongados de estancia en la terapia

intensiva, mayor tiempo intubados y les tomó más tiempo alcanzar balances negativos. McIntosh³⁸ decidió validarlo en una población pediátrica con sepsis, en su estudio el score a las 48 horas mostró la mejor correlación con la estancia en la unidad de terapia intensiva ($r = 0.53$; $p < 0.0001$) y los días de ventilación mecánica ($r = 0.52$; $p < 0.0001$). En el análisis multivariado éste puntaje fue un predictor independiente de estancia en la unidad y días de ventilación mecánica. Así mismo cada punto de elevación a las 12 horas, incrementaba 14% la probabilidad de presentar paro cardiaco, requerimiento de ECMO o muerte hospitalaria. LVIS=dopamina mcg/kg/min + dobutamina mcg/kg/min+ (100x Epinefrina mcg/kg/min) + (10x Milrinona mcg/kg/min) + (10000x Vasopresina mcg/kg/min) + (100x Norepinefrina mcg/kg/min) + (50x Levosimendan mcg/kg/min).

Puntaje de predicción dinámica (DIPS).

Es una fórmula originalmente descrita por Erdfelder³⁹ como un análisis discriminante lineal de datos clínicos y de laboratorio para predecir el requerimiento de terapia renal continua en las próximas 72 horas, aún en pacientes que ya presentaban elevación inicial de creatinina en su ingreso con un área bajo la curva de 0.833 (intervalo de confianza 95% 0.800–0.867). La fórmula es: $-4.7023 + (1.7247 \times (\text{Creatinina actual} / \text{Creatinina basal})) + (0.0351 \times \text{Urea actual mg/dL}) + (0.6647 \times \text{Lactato mmol/L}) - (0.4413 \times \text{Uresis horaria ml/kg/hr})$.

Descripción de procedimientos.

Inicialmente, solicitamos los permisos pertinentes al Comité de Ética del Hospital ABC, previa aprobación del protocolo se procedió a recolectar los datos de los pacientes ingresados a la terapia intensiva de ambos campus durante el periodo comprendido de enero de 2012 a agosto de 2016. Los registros fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión especificados. Los datos fueron registrados en una base de datos electrónica del programa Microsoft Excel.

Análisis Estadístico.

Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuantiles (RIQ). Las variables categóricas serán representadas como frecuencias absolutas y relativas. Las pruebas de hipótesis para variables lineales serán T de Student y Chi cuadrada para las variables categóricas. La fuerza de asociación expresada mediante Razones de riesgo (RR) e intervalos de confianza del 95% y Hazard ratios para el análisis de sobrevida (HR). El rendimiento de las variables y pruebas diagnósticas para discriminar poblaciones blanco será estudiado con el cálculo de la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) y la construcción de curvas de características operativas del receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC). Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística utilizada será STATASE 11.0.

RESULTADOS

Resultados demográficos y características generales

Incluimos un total de 86 pacientes, con edad promedio de 70.41 ± 14.93 años, el 52% masculino. El IMC promedio 25.8 ± 5.3 Kg/m². La mortalidad global de 52% (IC 95% 41 – 63%). Requerimiento de PRISMA de 41%. **Tabla 3.**

Tiempo de estancia intrahospitalaria mediana de 14 (RIQ 8-25) días, mediana de estancia en UTI de 9 (RIQ 4-24) días, tiempo total libre de prisma mediana de 8 días (RIQ 2 - 14), intervalo de tiempo entre ingreso a UTI e inicio de prisma 52 horas (RIQ 23 - 217), Tiempo total de prisma mediana 140 (RIQ 63 - 221) horas.

Tabla 3. Características generales y demográficas comparativas.*

	Controles		PRISMA		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad	71	15	70	15	0.614
Sexo masculino, n (%)	25	55.6	20	48.8	0.395
IMC (Kg/m²)	26.05	5.71	25.55	5.04	0.671
APACHE II	18	8	23	8	0.002
SOFA	11	3	12	3	0.124
Estancia intrahospitalaria, días	15	11	28	26	0.002
Estancia UTI, días	11	11	25	25	0.003
Tiempo de ventilación,	5	8	14	14	<0.001

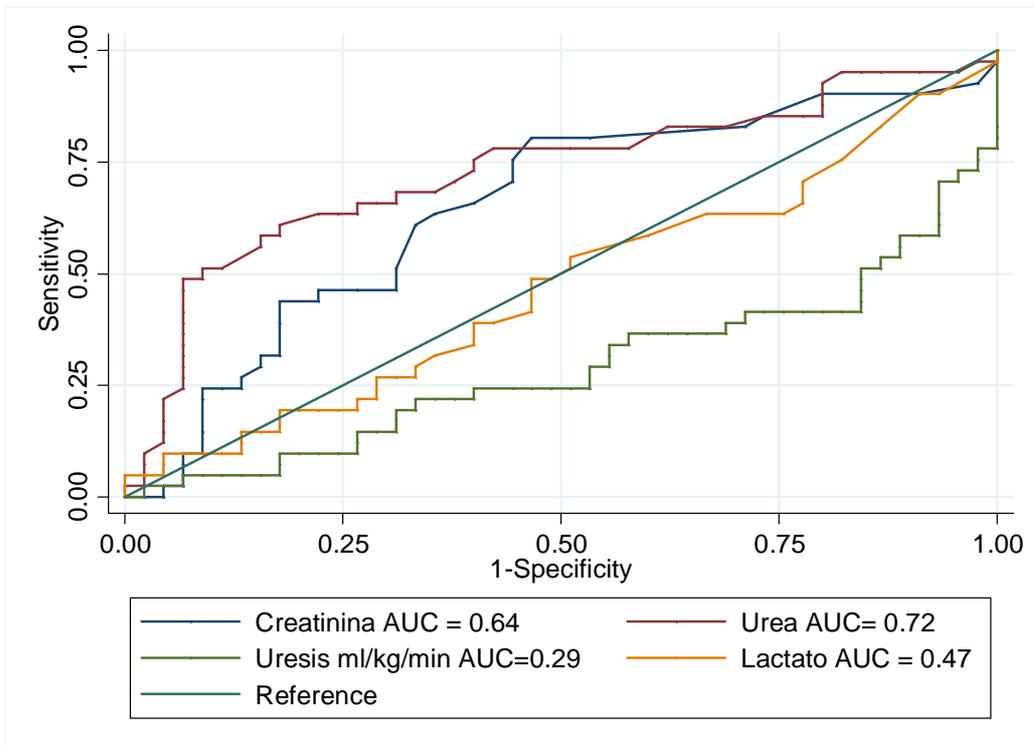
días					
Mortalidad, n (%)	12	26.7	33	80.5	<0.001
Ventilación, n (%)	33	73.3	41	100.0	<0.001
Vasopresores, n (%)	38	84.4	38	92.7	<0.001
Puntaje predicción	1.86	2.16	4.12	3.93	0.001
dinámica (DIPS)					
LVIS, score total	20.85	23.77	36.72	38.22	0.001
Frecuencia cardíaca, lpm	95	23	103	26	0.140
TAM, mm Hg	69.40	13.23	65.28	12.15	0.137
Lactato mmol/L	2.95	2.06	3.13	3.18	0.759
Sodio, mEq/L	136	8	136	8	0.9
Leucocitos, células x10³	13.17	8.31	16.28	13.79	0.205
Bilirrubina, mg/dL, med(RIQ)	0.9	(0.7 - 1.3)		(0.8 - 2.2)	0.06
Albúmina	3.14	0.6	3.2	1.02	0.7
Uresis basal, ml/kg/min	1	1	1	1	0.028
Uresis en LRA, ml/kg/min	1.33	.68	.84	.76	0.002

***Todas las variables se presentan como media (DE) a menos que se especifique lo contrario.**

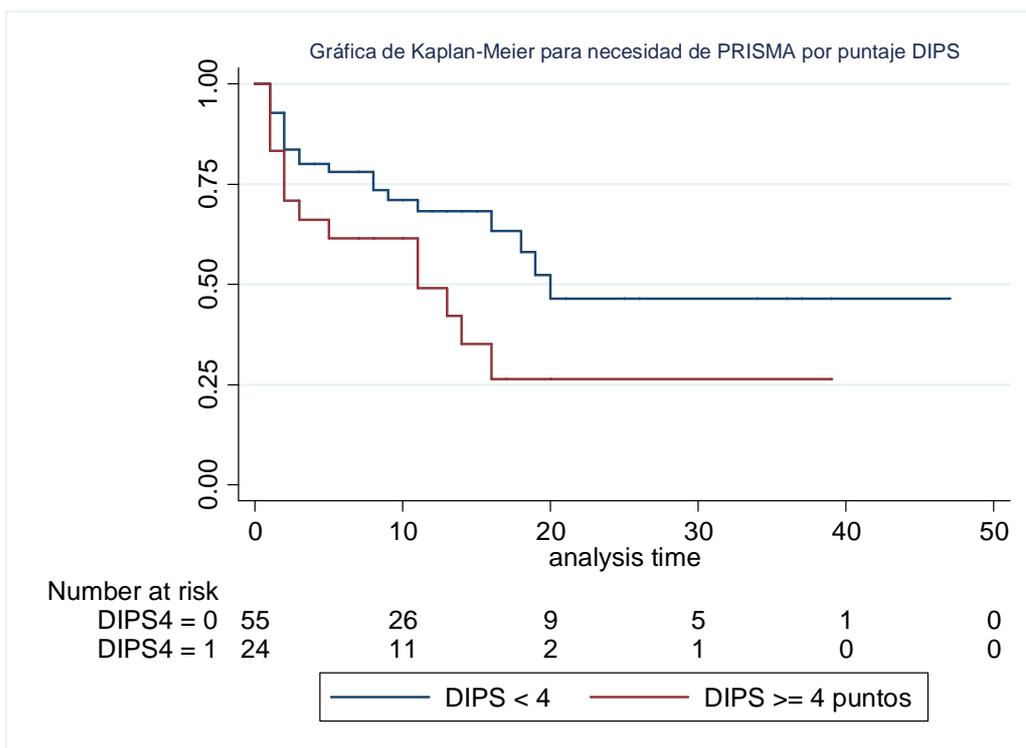
Descripción de la evolución y rendimiento de los puntajes DIPS y LVIS en desenlaces clínicos.

Un punto de corte para puntaje predictivo **DIPS ≥ 4** se asoció con **requerimiento de TRCC** [RR = 2.025 (IC95% 1.06 – 3.86, p=0.02)] y mortalidad [RR = 2.7 (IC95% 1.3 – 5.8, p=0.0027)], la regresión de Cox no reveló variables con capacidad predictiva para requerimiento de TRRC.

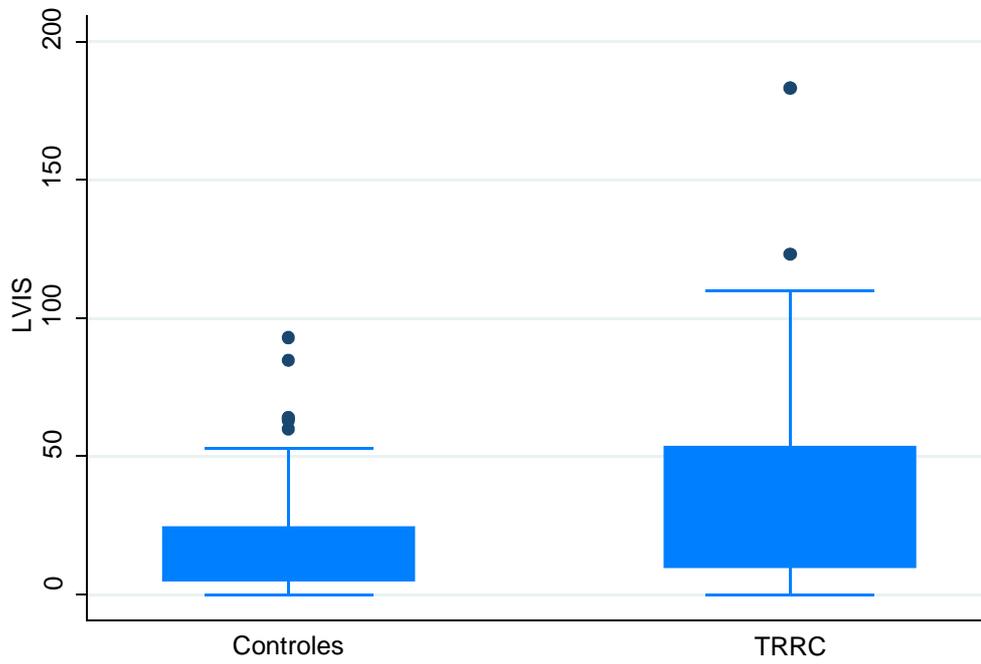
Las variables medidas al momento de la LRA que integran el puntaje de DIPS tuvieron el siguiente desempeño para discriminar pacientes con requerimiento de prisma: Creatinina AUC = 0.64(IC95% 0.52 – 0.76), Urea AUC = 0.72 (IC95% 0.61 – 0.84), uresis (ml/kg/min)AUC = 0.29 (IC95% 0.17 – 0.40) y lactato 0.47 AUC = 0.47 (IC95% 0.34 – 0.59).



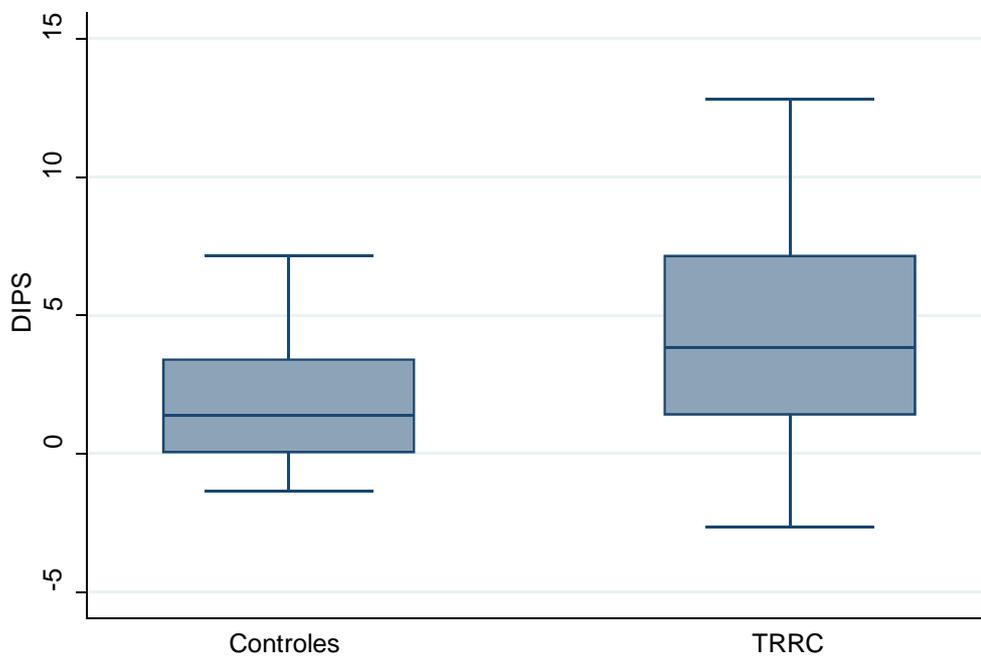
Los puntajes de DIPS y LVIS fueron significativamente mayores en el grupo de PRISMA con una media de 1.86 (DE \pm 2.16) vs. 4.12 (DE \pm 3.93), $p=0.001$ y 20.85 (DE \pm 23.77) vs. 36.72 (DE \pm 38.22) $p=0.001$, respectivamente. Como se observa en las **gráficas 1 y 2**.



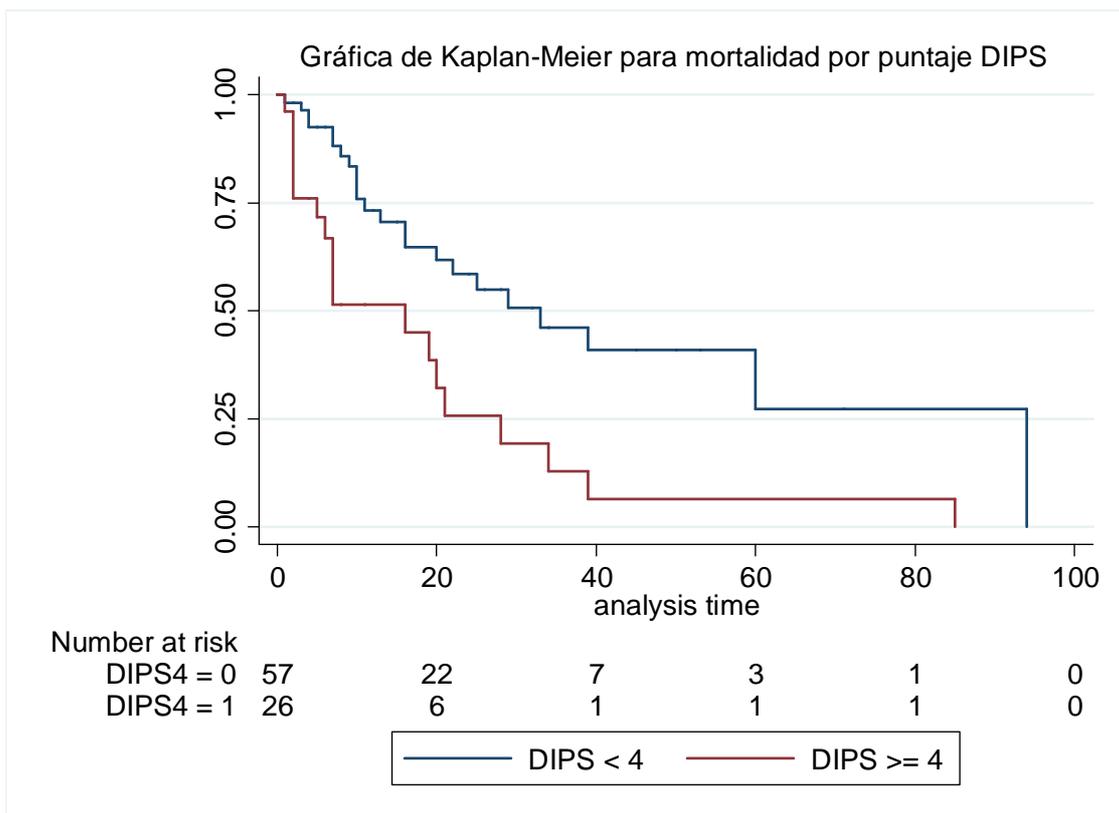
Gráfica 1. Puntaje LVIS en pacientes con TRRC vs controles



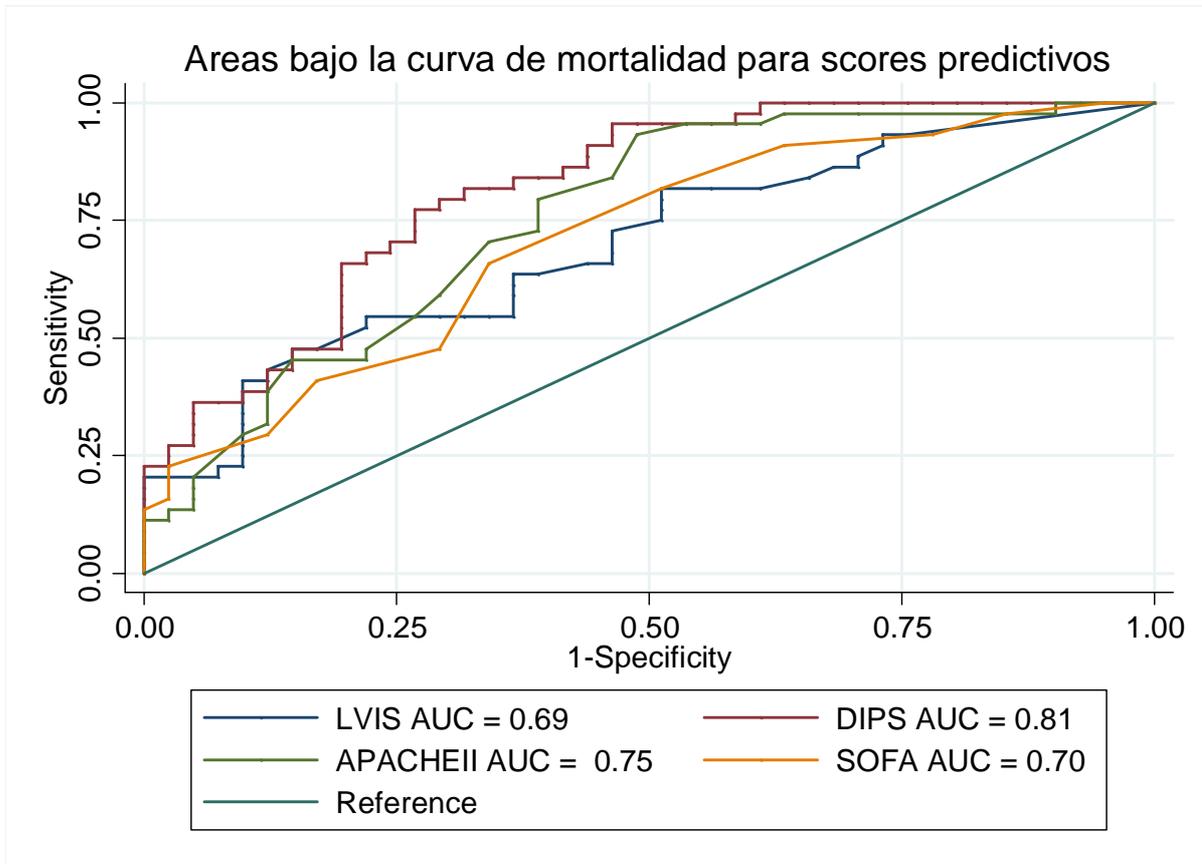
Gráfica 2. Puntaje DIPS en pacientes con PRISMA vs controles



Un puntaje DIPS ≥ 4 tuvo capacidad predictiva para **mortalidad** en el modelo de regresión de Cox que incluye también la necesidad de PRISMA durante la hospitalización (con riesgos para DIPS ≥ 4 [HR = 2.4 (IC95% 1.3 – 4.6, $p=0.003$)] y PRISMA HR = 1.48 (IC95% 0.74 – 2.9, $p=0.2$).



Finalmente, para mortalidad se compararon los puntajes de DIPS y LVIS con escalas ya conocidas APACHE II y SOFA. En orden decreciente su desempeño fue: DIPS AUC = 0.81, APACHE II AUC = 0.75, SOFA AUC = 0.70, LVIS AUC = 0.69. $p= 0.14$.



DISCUSIÓN

Presentamos un estudio de cohorte retrospectiva con desenlaces relacionados con el uso de Terapia de reemplazo renal continua y mortalidad con el uso del puntaje DIPS en pacientes sépticos.

En el estudio original de Erdfelder, la cohorte era de menor edad promedio 59 años versus 70 años de nuestra población, así mismo se observa que en su

estudio incluyó población pediátrica, desconocemos las características de su población.

En nuestra cohorte, contábamos con una creatina basal (90 días previos a internamiento) y/o en muchas ocasiones creatininas con diferencias de horas o días desde el ingreso del paciente al ingreso a la unidad de terapia intensiva. Se identificó que hasta en 73% (62/86) de los casos ya presentaban criterios de lesión renal aguda al ingreso a terapia intensiva.

La mortalidad global que reportamos de 52% coincide con la literatura Lombi, Hoste. Desglosado por grupos 80% para el grupo que requirió TRRC versus 26% del grupo control, llama la atención que en pacientes con reemplazo renal la mortalidad que reportamos es mucho mayor que la reportada en la literatura.^{9, 40,41}

Revisando el tiempo que transcurrió promedio entre el ingreso a la unidad de terapia y el uso de TRRC reportamos un tiempo de 52 horas (RIQ 23 - 217) rango que semeja mucho al grupo control del controvertido estudio AKIKI⁴⁰. En dicho estudio compararon el inicio de TRRC temprano versus el tardío, es decir 2 horas (RIQ 1-3) versus 57 horas (RIQ 25- 83) sin embargo ellos reportaron mortalidad de 43.5% a los 28 días y 49.7% a los 60 días. Esta diferencia con nuestra población, bien puede corresponder a que su grupo reporta 80% (244/308) de pacientes con sepsis, sepsis severa o choque séptico mientras que en nuestra cohorte todos eran sépticos.

La población que requirió TRRC tuvo más días de hospitalización, de estancia en la unidad de terapia intensiva y días de ventilación mecánica que concuerda con los hallazgos reportados previamente en la literatura.⁵

Consultamos acerca de otros scores para predecir mortalidad en enfermos críticos con lesión renal aguda y tenemos que mencionar el puntaje HELENICC⁴², que inicialmente identificaron las variables asociadas a mortalidad a 7 días y posteriormente tras la realización de un análisis multivariado, construyeron un modelo con las siguientes variables: (condición médica × 6) + (falla hepática × 6) + (norepinefrina × 6) + (lactato × 3) – (creatinina × 2). Cuando lo compararon con otros scores, su AUC fue de 0.82 (95% CI = 0.76–0.88; p <0.001). En este caso el puntaje DIPS también tiene un buen desempeño con el punto de corte de 4 que le confiere un AUC = 0.81.

Éste estudio, a diferencia de varios otros, no sólo reporta de manera cualitativa el uso o no de vasopresores, sino que va más allá extrapolando una escala previamente validada como pronóstica en población pediátrica. A nuestro saber hasta ahora no se había establecido alguna manera objetiva de cuantificar y comparar poblaciones que utilizan vasopresores, y esto bien podría ser el precedente para empezar a homologar y comparar poblaciones de pacientes críticos.

Hay varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, este estudio es una cohorte retrospectiva y es susceptible a varias formas de sesgo. En segundo

lugar, nuestros datos se recopilaron en un solo hospital universitario, es una muestra muy pequeña, por lo cual la incidencia y gravedad de las enfermedades pueden estar sesgadas. En tercer lugar, la duración del seguimiento fue corta. Cuarto no incluimos datos sobre las indicaciones para la TRRC ni las dosis de ultrafiltrado utilizadas.

CONCLUSIONES

El puntaje DIPS tiene un buen desempeño para predecir el uso de TRRC y mortalidad en los pacientes sépticos con lesión renal aguda, requiere validación en otras cohortes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May;39(5):930-6.
2. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35:1837—43, quiz 1852.
3. Lombi F, Trimarchi H. Insuficiencia renal aguda asociada con sepsis. *Salud i Ciencia* 19(5):427-30, Nov 2012.
4. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care.* 2006;10(3):R73.
5. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:431–9.
6. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care.* 2010;14(3):R82.
7. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular Mechanisms of Renal Blood Flow Autoregulation. *Current Vascular Pharmacology.* 2014;12(6):845-858.
8. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69:1996–2002.
9. Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31(4):649-60.

10. Ricksten S-E, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Critical Care*. 2013;17(2):221.
11. Peña JM, Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado. *Rev Clin Esp* 2007;207(5):249-52.
12. Cardinali, Daniel P, Mario A Dvorkin, and Roberto H Iermoli. *Best And Taylor Bases Fisiológicas De La Práctica Médica*. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana, 2010.
13. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol*. 2013 May;24(6):877-88.
14. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38.
15. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187:509–517.
16. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, Ishikawa K, May CN. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contrib Nephrol*. 2011;174:98-107.
17. Morrell ED, Kellum JA, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Septic acute kidney injury: molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy. *Crit Care*. 2014 Sep 2;18(5):501.
18. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;109(4):e95-100.
19. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Mar 19;17(2):221.

20. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation.
21. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T, Hes O, Novak I, Radermacher P, Matejovic M: Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 2008, 12:R164.
22. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013 Nov 29;17(6):R278.
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
24. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):259-65.
25. de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LC, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30:97–101.

26. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care*. 2013;17:R246.
27. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. PICARD Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009 Aug;76(4):422-7.
28. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017 May;43(5):625-632.
29. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(4):297-302.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10.
32. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2016;37(2):85-98.

33. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):R204-R212. doi:10.1186/cc2872.
34. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11(2):R31.
35. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al: Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low- flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92:2226– 2235.
36. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):234-8.
37. Favia, Isabella et al. The Vasoactive-Inotropic Score and Levosimendan: Time for LVIS?. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* , Volume 27 , Issue 2 , e15 - e16
38. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017; 18(8):750–757.
39. Erdfelder F, Grigutsch D, Hoeft A, Reider E, Matot I, Zenker S. Dynamic prediction of the need for renal replacement therapy in intensive care unit

patients using a simple and robust model. *J Clin Monit Comput.* 2017 Feb;31(1):195-204.

40. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Tubach F, Pons B, et al. Comparison of two strategies for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit: study protocol for a randomized controlled trial (AKIKI). *Trials.* 2015 Apr 17;16:170.
41. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 24-31;315(20):2190-9.
42. da Hora Passos R, Ramos JG, Mendonça EJ, Miranda EA, Dutra FR, Coelho MF, et al. A clinical score to predict mortality in septic acute kidney injury patients requiring continuous renal replacement therapy: the HELENICC score. *BMC Anesthesiol.* 2017 Feb 7;17(1):21.