



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“Validación del índice de angina renal en pacientes hospitalizados en la
unidad de terapia intensiva”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN MANUEL VILLEGAS GAMAS

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. OLYNKA VEGA VEGA

PROFESOR TITULAR Y COTUTOR:

DR. JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023.



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis padres, por su amor, esfuerzo y dedicación constante, mis logros siempre serán de ellos.

A la Dra. Olynka Vega Vega, por su interés y franqueza, sin ella mi formación académica estaría incompleta.

A Noemí del Toro Cisneros, Karina Felix, Erick Zuñiga por su apoyo invaluable en la realización de este proyecto.

A los adscritos del servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ, por todas las enseñanzas ofrecidas.

A mis compañeros residentes del INCMNSZ, quienes siempre me brindaron apoyo y camaradería, hicieron del instituto un segundo hogar.

A los pacientes del INCMNSZ, fuente interminable de crecimiento profesional, académico y humano.

ÍNDICE

1. Lista de abreviaturas.....	3
2. Resumen	4
3. Marco teórico	5
4. Planteamiento del problema y justificación	10
5. Objetivos e hipótesis	11
6. Metodología	11
a. Diseño del estudio:	11
b. Criterios de inclusión y exclusión	12
c. Variables y escalas de medición	12
d. Tamaño de muestra	14
e. Análisis estadístico	14
7. Consideraciones éticas:	14
8. Resultados	15
9. Discusión	18
10. Conclusión	20
11. Referencias	20

Abreviaturas

LRA: Lesión renal aguda

UTI: Unidad de terapia intensiva

ERC: Enfermedad renal crónica

RAI: Índice de angina renal

VMI: Ventilación mecánica Invasiva

DM: Diabetes mellitus

TRR: Terapia de reemplazo renal

RESUMEN

La lesión renal aguda persistente (LRA) es una complicación común en pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva (UTI) y se ha asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Los métodos de diagnóstico recomendados por organizaciones internacionales (creatinina sérica y volumen urinario) son indicadores tardíos del deterioro de la función renal. Por lo tanto, ha surgido un interés en encontrar nuevos biomarcadores y/o puntajes que puedan identificar más tempranamente a los pacientes con riesgo de desarrollar LRA y que aún no han presentado niveles elevados de creatinina sérica.

El índice de angina renal (RAI, por sus siglas en inglés), combina información clínica del paciente con pequeños cambios en los niveles de creatinina sérica (CrS); se ha utilizado con éxito en la población pediátrica, para estratificar el riesgo de desarrollar LRA en los días siguientes a la admisión en la UTI. Sin embargo, hay información limitada sobre su utilidad en la población adulta.

Realizamos un estudio prospectivo en dos centros hospitalarios, que incluyó a todos los pacientes que ingresaron a la UTI, desde agosto del 2022 hasta junio del 2023 (excluyendo a los pacientes que ya presentaban LRA 2-3 y/o ERC 3b-5 al ingreso a UTI). Se recopiló información clínica para calcular el RAI en esta población y observar la incidencia de LRA en un período de seguimiento de 7 días. Buscando mejorar el rendimiento diagnóstico de esta herramienta, se tomarán biomarcadores séricos y urinarios en el día del ingreso a la UTI (EGF, NGAL y TIMP-2/IGFBP-7) y se compararán sus rendimientos diagnósticos solos y en conjunto con el RAI.

Resultados: En el presente trabajo se muestran los resultados preliminares del 61% del total de la calculada. Se incluyeron 70 pacientes, de los cuales el 24% desarrolló LRA. En análisis del RAI original con un valor de corte de 10 puntos, se observó un AUC de 0.48 (IC del 95% 0.25-0.56) y 0.40 (IC del 95% 0.25-0.56) a las 24 y 72 horas respectivamente. En análisis del mRAI (Del Toro-Cisneros), utilizando un valor de corte de 8 puntos a las 24 y 72 horas, se obtuvieron AUC de 0.48 (IC del 95% 0.32-0.63) y 0.39 (IC del 95% 0.24-0.55, respectivamente).

Conclusiones: En el presente trabajo se observó un desempeño muy limitado del RAI y mRAI, sin embargo este análisis es preliminar con tan solo el 61% del tamaño de muestra calculada. Se continúa reclutando pacientes para llegar a la meta.

MARCO TEÓRICO

La lesión renal aguda (LRA) en pacientes graves, hospitalizados en la unidad de terapia intensiva (UTI) es una complicación frecuente y es reconocida como un factor de riesgo independiente de mortalidad.¹ En una cohorte retrolectiva de la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán recolectada de diciembre de 2013 a noviembre de 2014 y que incluyó un total de 463 pacientes, se informó una incidencia de LRA de 57%. Analizando la mortalidad general en la UTI, ésta fue de 23.9%, sin embargo al estratificar pacientes de acuerdo a los grados de lesión renal se identificó una mortalidad de hasta 56% para aquellos con grado KDIGO 3 comparado con 9% para los pacientes sin LRA. También se demostró que en los pacientes con LRA se incrementó la estancia en la UTI en una media de 13 días con respecto a aquellos que no desarrollaron LRA.² En una cohorte más reciente de nuestro mismo Instituto, ahora de 452 pacientes ingresados en UTI durante el periodo de marzo 2020 a enero 2021 y con diagnóstico de COVID-19 y requerimiento de ventilación mecánica invasiva, se identificó una mortalidad de 79% en los pacientes que desarrollaban LRA grave (KDIGO 2-3), comparado con 29% en pacientes sin LRA.³

Por otro lado, la LRA también se asocia con una mayor utilización de recursos y costos generales de atención médica. En un análisis realizado en Estados Unidos que comparó los costos de la hospitalización en pacientes con y sin LRA, se encontró que la LRA se asociaba con un aumento de los costos de \$1,795 dólares por admisión (IC del 95%: 1.692-1.899).⁴ Además de esto, se reconoce que el impacto de la LRA trasciende al evento de la hospitalización. En una revisión publicada en 2020, en pacientes con LRA, se presentaron complicaciones a largo plazo y éstas incluyeron progresión a enfermedad renal

crónica (ERC) en un elevado porcentaje de casos, con cociente de riesgo (HR por sus siglas en inglés) 8.82 (95% CI 3.05–25.48) y el desarrollo de enfermedad cardiovascular con un riesgo relativo (RR) de 1.98 (95% CI 1.52–2.59).⁵

Se han realizado múltiples intentos de desarrollar herramientas de estratificación del riesgo para predecir el desarrollo de LRA y mejorar su atención oportuna, ya que de ser apropiadas tendrían gran impacto clínico. Recientemente, la adición de nuevos y diversos biomarcadores, tanto urinarios como séricos, a las variables clínicas han generado modelos prometedores, sin embargo, la aplicabilidad hasta el momento es limitada.^{20,21}

El índice de angina renal (RAI, de sus siglas en inglés: Renal Angina Index) es una herramienta derivada y validada en la población pediátrica para ayudar en la estratificación del riesgo de desarrollar LRA grave (3 días después del ingreso a UTI). El RAI incorpora parámetros clínicos disponibles el primer día de ingreso y los mismos se agrupan en dos categorías: **riesgo** (ingreso a UTI, trasplante de células madre hematopoyéticas, necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) o requerimiento de fármacos inotrópicos) y **lesión/daño renal** (cambios en los valores de creatinina sérica (CrS) o porcentaje de sobrecarga de líquidos desde el ingreso).^{6,7} El rendimiento de esta herramienta en población pediátrica fue evaluado en un metanálisis reciente (2020), demostrándose que en un análisis tipo curva ROC (por sus siglas en inglés, receiver operating curve), el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) del RAI para predecir LRA fue de 0.88 [intervalo de confianza del 95% (IC): 0.85 a 0.91]. La sensibilidad y especificidad de esta herramienta en la predicción de LRA fueron muy elevadas; del 0.85% (IC del 95%: 0.74% a 0.92%) y 0.79% (IC del 95%: 0.69% a 0.89%), respectivamente.⁸

Se ha propuesto emplear éste índice en adultos, conservando la puntuación pediátrica original, pero con modificaciones respecto a los factores de riesgo conocidos para LRA en la población adulta en UTI (diabetes mellitus (DM), edad avanzada [igual o > 70 años], ERC o hipertensión).⁹ Existen pocos trabajos que hayan estudiado su validez en población adulta. En un trabajo retrospectivo de una cohorte de pacientes críticamente enfermos (Tailandia y Japón) el uso de RAI, utilizando un punto de corte de 10 puntos, demostró una área bajo la curva de 0.63 cuando se utilizó en todos los pacientes admitidos

a la UTI, sin embargo, su rendimiento mejoró a 0.76 cuando se incluyeron solo aquellos pacientes que fueron admitidos a la UTI desde una unidad de hospitalización general (LRA adquirida en el hospital). La condición de cada paciente se puntuó de la siguiente manera: aquellos con terapia de ventilación y/o vasopresores, 5 puntos; aquellos con al menos una comorbilidad (diabetes mellitus, edad avanzada [70 años o más], enfermedad renal crónica [ERC] o hipertensión), 3 puntos. La puntuación de CrS se determinó por la diferencia en su valor al momento de la admisión a la UTI y el valor basal (CrS media en los 6 meses previos a la hospitalización, o el valor mínimo de CrS durante los primeros 7 días de hospitalización si los valores previos no estaban disponibles), de la siguiente manera: aquellos con delta de creatinina $\geq 0,4$ mg/dl, 8 puntos; delta de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl, 4 puntos; delta de creatinina $\geq 0,1$ mg/dl, 2 puntos; y delta de creatinina $< 0,1$ mg/dl, 1 punto. La puntuación del RAI se definió como el producto de la puntuación de la peor condición clínica y la puntuación de CrS.¹⁰

Posteriormente se publicó un trabajo que incluyó 2 cohortes de pacientes críticamente enfermos (Estados Unidos) con un total de $> 20,000$ sujetos incluidos. En el estudio de validación (N= 4789) el uso de RAI modificado con un punto de corte de 8, el área bajo la curva fue de 0.76 mientras que en el estudio de derivación (N= 13965) se obtuvo un área bajo la curva 0.78. Esto fue superior al uso de CrS por sí sola.¹¹

En 2023 se publicó un estudio realizado en nuestra Institución, correspondiente a una cohorte prospectiva de pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en la UTI y que recibieron manejo con ventilación mecánica invasiva (VMI). Este estudio evaluó la eficacia del RAI en la predicción de LRA grave (KDIGO 2-3) a las 24 y 72 horas posterior a su ingreso a la UTI. En el análisis multivariado, se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de LRA severa los siguientes indicadores: IMC >30 kg/m², escala de SOFA ≥ 6 y la puntuación del índice de Charlson, lo que permitió proponer un nuevo índice modificado (mRAI), en el que los puntajes de estas condiciones se sumaban y se multiplicaban por la puntuación otorgada al delta de CrS. Con un punto de corte de 8 puntos para el mRAI, se caracterizó por una mejor eficacia para predecir el desarrollo de

LRA grave con respecto al RAI original (AUC de 0.72 a 0.75 a las 24 horas u 0.67 a 0.73 a las 72 horas).³

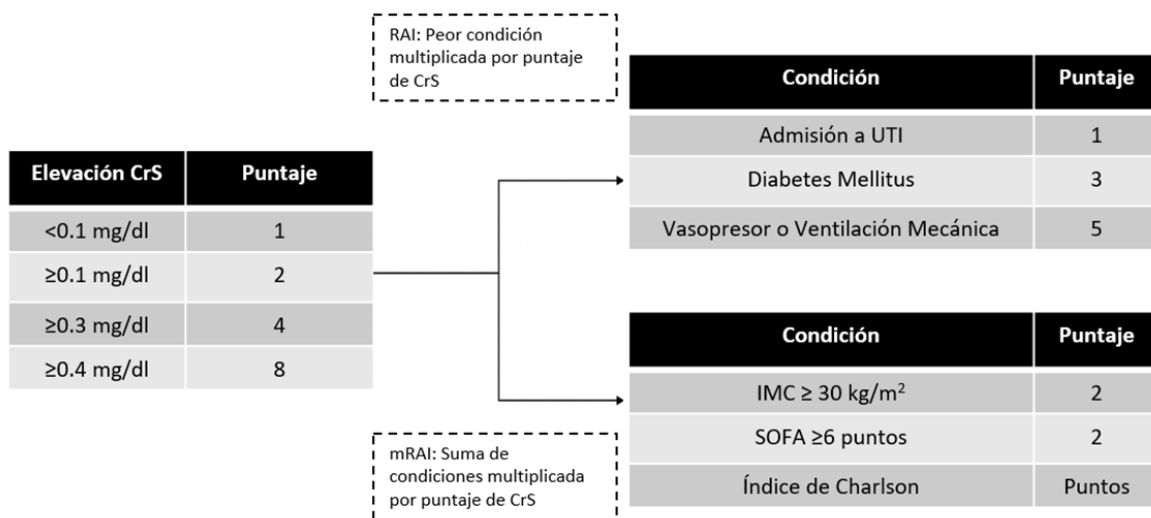


Fig 1. Adaptada de Del Toro-Cisneros N, Berman-Parks N, Uribe-Pérez A, Caballero-Islas AE, Vega-Vega O. A modified renal angina index in critically ill patients with COVID-19. Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2205958.

Por otro lado, desde hace algunos años se ha trabajado intensamente en la búsqueda de mejores biomarcadores (séricos y urinarios) para diagnosticar LRA más tempranamente o incluso poder predecir su desarrollo.^{19,20} Uno de los más conocidos y con mejor rendimiento diagnóstico es la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL); esta proteína de 25 kDa fue descubierta en los gránulos de neutrófilos y juega un rol en la inmunidad innata al bloquear el ingreso de hierro a las bacterias, con efectos bacteriostáticos. Se ha encontrado en múltiples órganos, tales como riñón, pulmón e intestino grueso. A nivel renal se ha descrito la expresión y secreción en grandes cantidades de NGAL en respuesta al daño renal (isquemia y/o sepsis). En un metaanálisis publicado en 2020 por Albert et al, se incluyeron 26 estudios evaluando la precisión de NGAL para la predicción de LRA grave. El valor de corte de NGAL urinario de 105 ng/ml tuvo una sensibilidad y especificidad de 65% y 71%, respectivamente, así como una área bajo la curva de 0.75; mientras que el valor de NGAL plasmático de 231 ng/ml, obtuvo

sensibilidad y especificidad de 67% y 89%, respectivamente, con una área bajo la curva de 0.80.¹²

Así como el NGAL es expresado por los neutrófilos en respuesta al daño, las células epiteliales renales involucradas en lesiones estructurales expresan mecanismos de arresto del ciclo celular, presumiblemente con la finalidad de evitar la replicación de líneas celulares dañadas. Esto ha llevado a considerar una etapa previa a la pérdida de función renal, en la cual las células tubulares manifiestan respuestas moleculares al cursar estrés. Como ejemplo de un biomarcador de estrés celular, contamos con la proteína de unión del factor de crecimiento insulínico 7 (IGFBP7) y el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2). IGFBP7 directamente incrementa la expresión de p53 y p21, por su lado TIMP-2 estimula la expresión de p27; con lo anterior se logra el bloqueo de complejos proteína quinasa ciclina-dependientes en la promoción celular resultando en el arresto en la fase G1 del ciclo celular por periodos cortos de tiempo.¹³ Extensamente validados para estratificación de riesgo de LRA, estos marcadores se incrementan rápidamente en orina y pueden predecir LRA grave dentro de 12 horas de la medición de biomarcadores con un área bajo la curva de 0.86, reportada en un metaanálisis de 2017.¹⁴

Existen también otros biomarcadores identificados tras el proceso de reparación celular posterior a un proceso de LRA, tal es el caso del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que promueve la proliferación, diferenciación y supervivencia celular al unirse al dominio extracelular soluble del receptor de EGF. Esta unión mediada por actividad intrínseca tipo tirosin-quinasa genera una cascada de señalización celular que eventualmente conduce a la síntesis de ADN y a proliferación celular. Este biomarcador ha sido evaluado en algunos escenarios de glomerulopatías.¹⁷ En una cohorte longitudinal de pacientes con nefritis lúpica se relacionó inversamente al EGF con el índice de cronicidad a nivel histológico, además de observarse una asociación del nivel de EGF con el tiempo para duplicar el nivel de creatinina sérica, denotando su potencial como un marcador de progresión de LRA a ERC.¹⁵

Por todo lo anterior, decidimos realizar la validación de esta herramienta (RAI) para predecir el desarrollo de LRA persistente (definida como aquella con duración mayor a 48

horas) en una cohorte prospectiva de pacientes internados en la UTI de dos centros hospitalarios, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) sede Ecatepec, la cual constituye la fase 1 de nuestro estudio. Buscando mejorar el rendimiento diagnóstico de esta herramienta, se evaluarán biomarcadores séricos y urinarios en el día del ingreso a la UTI (EGF, NGAL y TIMP-2/IGFBP-7) y se compararán sus rendimientos diagnósticos solos y en conjunto con el RAI, esta será la fase 2 del estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA y JUSTIFICACIÓN

La LRA persistente es una complicación frecuentemente presente en pacientes de la unidad de terapia intensiva (UTI) y se asocia con elevada morbi-mortalidad. Los métodos diagnósticos recomendados por organismos internacionales (creatinina sérica y gasto urinario) son marcadores tardíos del deterioro de la función renal. Por lo anterior, es importante encontrar nuevos biomarcadores y/o puntajes que puedan identificar más tempranamente a los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar LRA o aquellos que tienen lesión renal temprana y que aún no han elevado la creatinina sérica. El RAI, se ha utilizado con éxito en población pediátrica, para estratificar el riesgo de desarrollar LRA en los días posteriores al ingreso a la UTI. Sin embargo, existe aún poca información sobre su utilidad en población adulta.

Por lo anterior nos hacemos las siguientes **preguntas de investigación:**

¿Es el RAI útil para predecir el desarrollo de LRA persistente en pacientes hospitalizados en la UTI?

¿Cual es la utilidad independiente de los siguientes biomarcadores (EGF, NGAL y TIMP-2/IGFBP-7) para el diagnóstico temprano de LRA?

¿Es posible mejorar el rendimiento diagnóstico del RAI al agregar valores de biomarcadores séricos y urinarios como el EGF, NGAL y TIMP-2/IGFBP-7?

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Hipótesis

El RAI logrará predecir el desarrollo de LRA persistente, en pacientes hospitalizados en la UTI.

El RAI modificado con niveles de biomarcadores (séricos y urinarios) tendrá mejor rendimiento diagnóstico que el RAI solo.

Objetivo principal

- Validar el RAI en una población de pacientes adultos hospitalizados en la UTI.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio prospectivo de prueba diagnóstica en el cual se recabaron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, así como muestra de sangre y orina del día del ingreso a UTI de los pacientes internados en la UTIs en dos centros hospitalarios, de agosto 2022 a diciembre de 2023.

El estudio consta de 2 fases; fase 1; determinación del RAI en la población incluida; fase 2: determinación de biomarcadores de LRA séricos y urinarios una vez completado el reclutamiento de la población a estudiar.

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados en la UTI en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) Ecatepec de agosto de 2022 a diciembre de 2023 y que cumplieran los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión para participar en el estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ingreso a la UTI.
- Historia clínica y laboratorios completos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación) previos al ingreso o al momento de ingreso a la UTI.

Criterios de exclusión

- Información incompleta en el expediente físico y/o electrónico.
- Que el paciente cursase ya con LRA KDIGO 2 o 3 al ingreso a la UTI.
- Que el paciente presentase ERC KDIGO 3b o mayor (tasa de filtrado glomerular <45 ml/min) previa al ingreso a la UTI
- Estancia en la UTI menor a 24 horas.

Criterios de eliminación

- No aplica.

Tabla 1. Descripción de variables por clasificación y escalas de medición.

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Índice de Angina Renal (RAI)	Cuantitativa / Ordinal	Puntos
Edad	Cuantitativa / Ordinal	años
IMC	Cuantitativa / Ordinal	Kg/m ²
Troponinas	Cuantitativa / Ordinal	pg/mL
Fósforo	Cuantitativa / Ordinal	mg/dL
Calcio	Cuantitativa / Ordinal	mg/dL

Hemoglobina	Cuantitativa / Ordinal	g/dL
SOFA al ingreso	Cuantitativa / Ordinal	Puntos
Sexo	Cualitativa	Mujer/Hombre
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Si/no
Cirrosis Hepática	Cualitativa	Si/no
Enfermedad Reumatológica	Cualitativa	Si/no
Enfermedad Cardiovascular	Cualitativa	Si/no
Cáncer activo	Cualitativa	Si/no
Uso previo de diurético	Cualitativa	Si/no
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Cualitativa	Si/no
Estadio de ERC	Cuantitativa / Ordinal	KDIGO 1-3a
VMI	Cualitativa	Si/no
Uso de vasopresor	Cualitativa	Si/no
Modalidad de TRR	Cualitativa	HD/PIRRT/CRRT/DP

RAI: Índice de angina renal, IMC: Índice de masa corporal, ERC: Enfermedad renal Crónica, VMI: Ventilación mecánica invasiva, TRR: Terapia de reemplazo renal, HD: Hemodiálisis, PIRRT: Terapia de reemplazo renal prolongada intermitente, CRRT: Terapia de reemplazo renal continuo, DP: Diálisis peritoneal.

Seguimiento

Se dió seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio, desde su ingreso a UTI y hasta 1 semana posterior, con evaluación clínica, estudios de laboratorio y revisión de expediente clínico.

Duración total del seguimiento

1 semana.

TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando como referencia el estudio más grande publicado con RAI en adultos¹⁰ y utilizando el programa Epidat para cálculo de tamaño de muestra para una prueba diagnóstica, con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 75% y una prevalencia esperada de LRA del 20% y un nivel de confianza de 95%, se obtuvo un total de 95 pacientes. Tomando en cuenta una pérdida de 20% de pacientes se requieren un total de 114 individuos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se muestran como frecuencias y proporciones y fueron analizadas con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las variables continuas fueron analizadas según su distribución como media \pm DE, mientras las variables con distribución anormal se presentan como media e intervalos intercuantiles. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y se realizaron curvas característica del operador (ROC) para determinar el rendimiento del RAI. Se evaluó la asociación de los componentes individuales del RAI con el desarrollo de LRA utilizando curvas de regresión logística. De igual forma se incorporarán los biomarcadores comentados al índice de angina renal y se probará su rendimiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cumplimiento con las leyes y regulaciones

El diseño ha sido basado en la Declaración de Helsinki, en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la octava Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia en junio de 1965. Este estudio fue aprobado por tanto por el comité de Investigación, como el de Ética (Ref. 4223).

Consentimiento informado

Debido a que el diseño del estudio incluye la toma de muestras de sangre y orina, así como la toma de datos clínicos del expediente, se solicitó firma de consentimiento

informado por parte de los pacientes participantes o sus familiares en caso de no estar en condiciones para otorgarlo personalmente.

Confidencialidad

Para mantener la confidencialidad de la investigación, se siguió los estándares de secreto profesional que se usan con los expedientes clínicos del instituto; la base de datos se resguardó y ha sido y será solo revisada por los investigadores participantes.

RESULTADOS

Lo presentado en este trabajo son resultados preliminares, correspondientes a la fase 1 del estudio y representa el 61% del tamaño de la muestra calculada. Del 1 de agosto del 2022 al 30 de junio del 2023, ingresaron 493 pacientes en la UTI de ambos centros participantes, de los cuales 70 (14%) cumplieron nuestros criterios de inclusión y 423 (86%) fueron excluidos por las siguientes causas: LRA KDIGO 2 187 pacientes (38%), LRA KDIGO 3 79 pacientes (16%), ERC KDIGO G3b-5 54 pacientes (11%), trasplante renal 20 pacientes (4%), y estancia < 24 horas 83 pacientes (17%).

Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 2. La edad promedio fue de 50 ± 18 años. Predominó el género femenino con 42 (60%) pacientes. La etiología principal al ingreso fue sepsis en 22 (31.4%) de los pacientes. Como comorbilidades más importantes se identificó a la Diabetes Mellitus (DM) en 18 (25.8%) y a la enfermedad cardiovascular en 28 (40%). Solo 5 pacientes (7.1%) contaban con un grado de ERC (estadios KDIGO G2-3a). De los 70 pacientes analizados 34 (48.6%) de pacientes desarrollaron LRA dentro de su seguimiento en UTI, de los cuales se catalogaron 23 (32.9%), 6 (8.6%) y 5 (7.1%) como KDIGO 1, 2 y 3 respectivamente. Así también del total de pacientes analizados, 43 pacientes (61.4%) requirieron VMI.

Tabla 2. Características clínicas.

Característica	N= 70
Edad (media \pm DE)	50 \pm 18
Masculino n (%)	28 (40)
Causa ingreso n (%)	
-Sepsis	22 (31.4)
-Choque Cardiogénico	14 (20)
-Choque Hipovolémico	5 (7)
-Paciente Neurocrítico	14 (20)
-Cetoacidosis diabética	1 (1.4)
-Quirúrgico	23 (32.9)
IMC, kg/m ²	24.6 (22.5-29.1)
Charlson mediana (IC)	2 (1-4)
Comorbilidades n (%)	
-DM	18 (25.8)

-Cirrosis hepática	8 (11.4)
-Reumatológicas	11 (15.7)
-Enf. Cardiovascular	28 (40)
-Cáncer activo	6 (8.6)
-Enfermedad pulmonar	4 (5.7)
-ERC previa	5 (7.1)
-Uso previo diuréticos	5 (7.1)

IMC: Índice de masa corporal, ERC: Enfermedad renal crónica

En la tabla 3 se observan las características de la población divididas entre los que desarrollaron LRA. Observamos que las únicas dos características que son diferentes entre los grupos son el SOFA y la creatinina sérica al ingreso (ambas variables mayores en el grupo con LRA). Al realizar el análisis multivariado, encontramos una diferencia estadísticamente significativa con respecto al puntaje de SOFA con una p de .03, evidenciando esta variable como un factor de riesgo para el desarrollo de AKI persistente. Sin embargo, al comparar las variables relacionadas al desarrollo de LRA en el estudio de Del Toro-Cisneros, enfocado a pacientes con COVID-19 y VMI (IMC, Charlson, SOFA), no se identificaron otros factores de riesgo estadísticamente significativos en nuestro análisis.

Tabla 3. Características clínicas. LRA vs no LRA.

Característica	No LRA n=53	LRA n=17	p
Edad (media \pm DE)	48 \pm 19	55 \pm 17	0.21
Masculino, n (%)	23 (43.4)	5 (29.4)	0.40
IMC, (mediana, IC)	24.9 (22-29)	23.3 (22.8-32)	0.74
Charlson, (mediana, IC)	2 (1-4)	3 (1-4)	0.98
SOFA ingreso a UTI	5 (2-11)	10 (7-12)	0.03
VMI, n (%)	31 (58.5)	12 (70.6)	0.37
Comorbilidades, n (%)	14 (26.4)	4 (23.5)	1.0
-DM	5 (9.4)	3 (17.6)	0.39
-Cirrosis hepática	6 (11.3)	5 (29.4)	0.12
-Reumatológicas	18 (34)	10 (58.8)	0.07
-Enfermedad	5 (9.4)	1 (5.9)	1.0

Cardiovascular	2 (3.8)	2 (1.8)	0.57
-Cáncer activo	2 (3.8)	3 (17.6)	0.09
-Enfermedad pulmonar	2 (3.8)	3 (17.6)	0.09
-ERC previa			
-Uso previo diuréticos			
CrS basal mg/dl	0.7 (0.5-0.9)	0.8 (0.6-0.99)	0.08
CrS UTI mg/dl	0.82 (0.66-1)	0.97 (0.8-1.4)	0.02
CrS_24h mg/dl	0.77 (0.57-1)	1.7 (1.15-2.8)	<0.001
CrS_72h mg/dl	0.64 (0.5-0.8)	1.23 (0.72-2)	<0.001
Laboratorios al ingreso a UTI (mediana, IC)			
Hb g/dl	11.6 ± 2.8	12.7 ± 3.7	0.21
Leucos 10³/μL	9.4 (6.8-13.2)	12.7 (7.7-17.6)	0.18
Albúmina g/dl	3.5 (2.73-3.99)	3.19 (2.99-3.49)	0.35
Sodio mmol/L	139 ± 5	138 ± 6	0.31
Potasio mmol/L	4.03 ± 0.57	4.28 ± 0.53	0.12
Cloro mmol/L	106.4 ± 5.1	103.3 ± 6.2	0.05
Glucosa mg/dL	127 (93-148)	199 (126-228)	0.01
BUN mg/dL	17 (13-24)	22 (16.4-33.2)	0.05
TRR	0 (0)	2 (11.8)	0.06
Muerte	11 (20.8)	7 (41.2)	0.12

IMC: Índice de masa corporal, VMI: Ventilación mecánica invasiva, DM: Diabetes mellitus, CrS: Creatinina sérica, Hb: Hemoglobina.

Con respecto a la validación del RAI original (Matsura), se tomó en cuenta el puntaje derivado de la peor comorbilidad y posteriormente se multiplicó por el valor de Δ SCr, utilizando un valor de corte de 10 puntos a las 24 y 72 horas, se obtuvieron AUC de 0.48 (IC del 95% 0.25-0.56) y 0.40 (IC del 95% 0.25-0.56), respectivamente. La sensibilidad y especificidad del RAI resultaron en 20% y 77% a las 24 horas, respectivamente, y de 30% y 51% a las 72 horas.

Tabla 3. RAI y mRAI en población adulta del área de UTI

Puntaje	AUC	Sens	Especif	VPN	VPP
RAI (10 puntos de corte)					
24h	0.48 (0.32-0.63)	0.20	0.77	0.75	0.20
72h	0.40 (0.25-0.56)	0.30	0.51	0.18	0.67
mRAI (8 puntos de corte)					
24h	0.48 (0.32-0.63)	0.24	0.72	0.75	0.21
72h	0.39 (0.24-0.55)	0.24	0.55	0.67	0.16

RAI: Índice de angina renal, mRAI: Índice de angina renal modificado.

Mientras que en la validación del mRAI (Del Toro-Cisneros), se tomó en cuenta la suma de la puntuación obtenida por un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, un puntaje SOFA ≥ 6 y los puntos obtenidos del índice de Charlson, el resultado de esta suma se multiplicó por el valor de ΔCrS y utilizando un valor de corte de 8 puntos a las 24 y 72 horas, se obtuvieron AUC de 0.48 (IC del 95% 0.32-0.63) y 0.39 (IC del 95% 0.24-0-55, respectivamente. La sensibilidad y especificidad del mRAI para la predicción de LRA persistente fue de 24% y 72% a las 24 horas, respectivamente y de 24% y 55% a las 72 horas respectivamente.

DISCUSIÓN

En la fase 1 de nuestro estudio se observa un rendimiento muy limitado del RAI (Matsura) y el mRAI (Del Toro-Cisneros) en la predicción de LRA persistente en pacientes ingresados al área de UTI, a diferencia del estudio previamente publicado en población de COVID-19 de Del Toro-Cisneros et al, podemos encontrar una diferencia significativa en la cantidad de pacientes que presentaban requerimiento de VMI, siendo uno de los criterios de inclusión del estudio de Del Toro-Cisneros y dando cuenta para el 100% de su población, comparando contra un 61.4% de nuestra población, lo cual pudiera justificar que la población estudiada variaba en la gravedad con respecto a nuestro estudio.

Sin embargo, consideramos que el factor predominante que justifique el limitado desempeño en predicción de LRA del RAI y mRAI observada en nuestro estudio, hasta el momento se relaciona a que es un análisis preliminar del estudio, representando solo el 61% del tamaño de muestra requerido, lo que condiciona una pérdida del poder estadístico. En el protocolo original de este estudio se planeó una muestra de 114 pacientes para otorgar un adecuado poder estadístico en la validación del RAI para predicción de LRA en pacientes de UTI, el presente trabajo consta de un análisis preliminar sobre una muestra aún por debajo de la meta establecida. Se continúa reclutando pacientes en ambos centros hospitalarios para llegar al tamaño de muestra calculado. Con la muestra completada podremos valorar si el RAI y mRAI tendrán un mejor desempeño en una población más amplia de pacientes estudiados.

Por otro lado, desde el punto de vista de la medición de biomarcadores, para el caso de nuestro estudio serán realizados, como lo descrito en la metodología, en la fase 2, al completar el 100% de la muestra esperada, con la finalidad de evaluar el desempeño aislado y en conjunto con los distintos índices (RAI y mRAI) en nuestra población de UTI. Como es habitual, en el momento actual se están recabando muestras, procesando y guardando a -80°C , y todas las muestras deberán ser procesadas en una corrida para calidad y uniformidad. Cabe mencionar que lo esperado sería observar una mejoría en la capacidad predictiva de los biomarcadores en conjunto con los índices de angina renal. Interesantemente, el concepto de angina renal ha sido evaluado como un escenario de alta probabilidad diagnóstica previa a la determinación de biomarcadores, esto es, una selección de pacientes en riesgo de LRA en los cuales una vez realizados los biomarcadores pudieran elevar la capacidad de discriminación de otras poblaciones sin un riesgo elevado y de esta forma mejorar el desempeño del uso de diversos biomarcadores hipotéticos.⁹ En una revisión sistemática publicada en 2022 por Meena, describieron el rendimiento diagnóstico del RAI en población pediátrica por sí solo y en combinación con NGAL urinario (uNGAL) para la predicción de LRA persistente al día 3 de hospitalización, habiendo incluido un total de 22 estudios en su análisis, describieron una sensibilidad, especificidad y AUC de 86%, 0.77% y 0.88 para el RAI sin biomarcadores y de 76%, 89% y 87% para el RAI + uNGAL, denotando una mejoría discreta en especificidad, sin impacto sobre el

rendimiento diagnóstico demostrado por el AUC.²² Serán muy interesantes nuestros datos ya que no se ha realizado este análisis en población adulta.

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se observó un desempeño muy limitado del RAI y mRAI, sin embargo este análisis es preliminar con tan solo el 61% del tamaño de muestra calculada. Se continúa reclutando pacientes para llegar a la meta.

REFERENCIAS

1. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:52.
2. Reyna J, Repositorio de la UNAM, 2015, Incidencia de lesión renal aguda en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: caracterización de la cohorte.
3. Del Toro-Cisneros N, Berman-Parks N, Uribe-Pérez A, Caballero-Islas AE, Vega-Vega O. A modified renal angina index in critically ill patients with COVID-19. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2205958.
4. Silver, S. A., Long, J., Zheng, Y., & Chertow, G. M. (2017). Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Journal of hospital medicine*, 12(2), 70–76.
5. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394: 1949–1964.
6. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jul;27(7):1067-78
7. Raina R, Sethi SK, Mawby I, Datla N, Kumar N, Agarwal N, et al. Re-evaluating Renal Angina Index: An Authentic, Evidence-Based Instrument for Acute Kidney Injury Assessment: Critical Appraisal. *Front Pediatr* 2021;9:682672.

8. Abbasi A, Mehdipour Rabori P, Farajollahi R, Mohammed Ali K, Ataei N, Yousefifard M, et al. Discriminatory Precision of Renal Angina Index in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e39.
9. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:93.
10. Matsuura R, Srisawat N, Claire-Del Granado R, Doi K, Yoshida T, Nangaku M, et al. Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep* 2018;3:677–83.
11. Ortiz-Soriano V, Kabir S, Claire-Del Granado R, Stromberg A, Toto RD, Moe OW, et al. Assessment of a modified renal angina index for AKI prediction in critically ill adults. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:895–903.
12. Albert C, Zapf A, Haase M, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(6):826-841.e1.
13. Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S. M., Bell, M., Bihorac, A., Birkhahn, R., Cely, C. M., Chawla, L. S., Davison, D. L., Feldkamp, T., Forni, L. G., Gong, M. N., Gunnerson, K. J., Haase, M., Hackett, J., Honore, P. M., Hoste, E. A., Joannes-Boyau, O., ... Kellum, J. A. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 17(1), R25.
14. Liu, C., Lu, X., Mao, Z., Kang, H., Liu, H., Pan, L., Hu, J., Wang, L., & Zhou, F. (2017). The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 96(27), e7484.
15. Mejia-Vilet, J. M., Shapiro, J. P., Zhang, X. L., Cruz, C., Zimmerman, G., Méndez-Pérez, R. A., Cano-Verduzco, M. L., Parikh, S. V., Nagaraja, H. N., Morales-Buenrostro, L. E., & Rovin, B. H. (2021). Association Between Urinary

- Epidermal Growth Factor and Renal Prognosis in Lupus Nephritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(2), 244–254.
16. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246595.
 17. Cortvrindt C, Speeckaert R, Delanghe J, R, Speeckaert M, M: Urinary Epidermal Growth Factor: A Promising “Next Generation” Biomarker in Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2022;53:372-387.
 18. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2020;98(2):294-309.
 19. Kellum JA, Ronco C, Bellomo R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2021 Apr 6;]. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(7):493-502.
 20. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):125-140.
 21. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:1551-1561.
 22. Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, Mathew G. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jun;37(6):1263-1275.