



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Estudio exploratorio para evaluar la correlación entre el índice de resistencia de la arteria renal obtenido por ultrasonografía Doppler, y la creatinina sérica utilizada como biomarcador de lesión renal aguda, desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB. Un estudio transversal comparativo

TESIS PARA OBTENER TÍTULO EN POSTGRADO DE
ESPECIALIDAD EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

Dr. Gerardo Alejandro Guzmán López

León Guanajuato 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado e Investigación



Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Estudio exploratorio para evaluar la correlación entre el índice de resistencia de la arteria renal obtenido por ultrasonografía Doppler, y la creatinina sérica utilizada como biomarcador de lesión renal aguda, desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB. Un estudio transversal comparativo

TESIS PARA OBTENER TÍTULO EN POSTGRADO DE

ESPECIALIDAD EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

Dr. Gerardo Alejandro Guzmán López

TUTORES DE TESIS:

Dr. Casillas Ramírez Roberto Manuel

Dr. Álvarez Canales José Antonio de Jesús

Dra. Beatriz Elena Retamoza Rojas
Profesora titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Jefa del Servicio de Radiología e Imagen

Dr. Omar Sánchez Figueroa
Profesor adjunto del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Dr. Roberto Manuel Casillas Ramírez
Médico radiólogo, responsable técnico de tesis.

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales
Presidente del comité de ética y responsable técnico de estadística

Índice

AGRADECIMIENTOS – RECONOCIMIENTOS.	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	8
FUNDAMENTO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS	19
METODOLOGÍA CLÍNICO – IMAGENOLÓGICA	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	37
ÁLBUM DE LA EXPLORACIÓN ULTRASONOGRÁFICA RENAL EN LOS PACIENTES CON SEPSIS	38
ANEXOS	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

Agradecimientos – Reconocimientos.

Gabriela, mi más completo, profundo y total reconocimiento y agradecimiento por recorrer siempre junto mi lado este capítulo de vida esposa mía. Gracias por tu siempre presente compañía, inspiración, consejería, motivación, apoyo e impulso durante este capítulo profesional de mi vida. Te amo.

Regina y Hana Sofía; Gracias hijas por todo el gran amor que tienen y que me ha dado en estos hermosos años de sus vidas, gracias por hacerme soñar y motivarme a realizar esos sueños. Al fin llego el día 0 de 4 años anhelado y deseado por todos, familia mía; Las amo trio de grandes mujeres, mi mayor tesoro.

Gracias Papas, gracias por siempre impulsarme, apoyarme, estar a mi pendiente, guiarme e incitarme a siempre crecer; Hermanas gracias por su siempre compañía, cuidado y continuo apoyo.

A mis amigos, al Dr. Roberto Casillas y al Dr. José Álvarez Canales, gracias por su acompañamiento, por su ayuda y tiempo dedicado en la redacción de mi tesis de titulación.

Gracias a todos mis amigos de especialidad y a los profesores, profesoras y colegas entre muchas otras personas por su apoyo constante en mi crecimiento profesional desde mi inicio hasta la ahora culminación de mi preparación como médico radiólogo.

.....Mil palabras más quedan tras cada reconocimiento y agradecimiento.

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad del índice de resistencia renal (IRR) medido por ultrasonografía (USG) Doppler como método de apoyo diagnóstico de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con sepsis, al evaluar la correlación entre el IRR obtenido y la Creatinina sérica (CrS), actual biomarcador para el diagnóstico de LRA.

Metodología y resultados: Estudio transversal comparativo en pacientes mayores de 18 años sexo indistinto, hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) con diagnóstico de sepsis, en quienes se supervisaba la función renal con valores de CrS cada 24 a 48 horas, independiente de su situación renal al momento del estudio y a quienes su médico tratante les hubiese solicitado un estudio USG Doppler renal; Exceptuando enfermedad renal crónica y choque séptico.

Se midió, categorizó y promedió el IRR por USG Doppler de ambos riñones en un total de 12 pacientes y comparó con el resultado de CrS al momento del diagnóstico de sepsis; Una segunda medición del IRR y comparación con valores actualizados de la CrS se realizó en las 24 a 48 horas posteriores. Al analizar los datos, se encontró una correlación de Pearson lineal y significativa, con una $p = 0.002$ en la primera medición y una $p = 0.004$. Tanto en los pacientes que desarrollaron complicación de LRA durante su estado de sepsis, como aquellos que no la desarrollaron. Pese a las dificultades en la realización del USG Doppler renal por condiciones del paciente, el estudio imagenológico tiene posibilidad de reproducibilidad bajo apropiado entretenimiento. En nuestro estudio, disminuyendo tiempo en realización del estudio USG Doppler renal, con media inicial de 31 minutos y media de 22 minutos posterior al 10^{mo} estudio realizado, lo que representa una mejora del 58% en tiempo mejorando además las habilidades técnicas necesarias.

Conclusiones: La evidencia recolectada en el presente estudio sugiere que el índice de resistencia renal tiene potencial utilidad como predictor de LRA; como lo observable e múltiples estudios con diferentes diseños reportados en la literatura. Estudios posteriores podrían explorar su sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica para la detección oportuna / prevención de lesión renal aguda en pacientes críticos.

Abstract

Objective: To determine the usefulness of the renal resistance index (RRI) measured by ultrasonography (USG) Doppler as a diagnostic support method for acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis, evaluating the correlation between RRI obtained and serum creatinine (SCr), current biomarker for the diagnosis of AKI.

Methodology and results: A comparative transversal study was conducted in patients over 18 years old, indistinct sex and hospitalized in the HRAEB with diagnosis of sepsis, in whom renal function was monitored with CrS values every 24 to 48 hours regardless his renal status at the time of the study; Kidney USG Doppler study was requested by attending physician for every patient. Except for chronic kidney disease ad septic shock.

The RRI was measured, categorized and average by USG Doppler in both kidneys in a total of 12 patients diagnosed with sepsis, and compared with SCr result at the time of diagnosis; A second measurement of RRI and comparison with updated values of SCr was made in the next 24 to 48 hours. The analyzed database showed a linear and significant Pearson correlation, with a $p = 0.002$ in the first measurement and a $p = 0.004$ in second one, both in patients who developed AKI as a complication during their sepsis state, and those who did not develop it. Despite difficulties in performing the Renal USG Doppler study due to patient conditions, can be a reproducibility study under appropriate training. In our results reducing time in performing the USG Doppler renal study, whit an initial average of 31 minutes and an average of 22 minutes after the 10th study, Which represents an improvement of 58% in time, also improving the necessary technical skills.

Conclusions: The collected evidence in the present work suggest that the renal resistance index has potential utility as a predictor of AKI; as observable in multiples studies reported in the literature. Subsequent studies should explore its sensitivity and specificity of RRI as a diagnostic tool to early detect and possible prevent acute renal injury in critical patients.

Abreviaturas y acrónimos

CrS: Creatinina sérica

eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada.

HRAEB: Hospital de Alta Especialidad del Bajío.

IMC: Índice de masa corporal.

IR: Índice de resistencia.

IRR: Índice de resistencia renal.

IRRC: Índice de resistencia renal categorizado.

KDIGO: Acrónimo de Enfermedad renal, mejorando los resultados globales.

LRA: Lesión renal aguda.

LPR: Lesión renal persistente.

MHz: Megahercios.

PIB: Producto interno bruto.

RIFLE: Acrónimo que indica riesgo de disfunción renal; lesión al riñón; falla en la función renal; pérdida en la función renal, y enfermedad renal terminal.

RD / RI: Riñón derecho / Riñón izquierdo.

SOFA: Acrónimo de Evaluación Secuencial de la Fase Orgánica.

TAM: Tensión arterial media.

USG: Ultrasonografía.

VIR: Vascularidad intrarrenal.

VPS: Velocidad pico sistólica.

VDF: Velocidad diastólica final.

Fundamento teórico

La lesión renal aguda (LRA) se define como la disminución abrupta de la función renal, lo que resulta en retención de urea y otras partículas nitrogenadas y desregulación en el estado del volumen extracelular, los electrolitos y el equilibrio ácido – base. Su entendimiento fisiopatológico actual determina que los cambios más pequeños de la función renal en ausencia de fallo manifiesto tiene como resultado consecuencias clínicas significativas; éstos cambios, generados a través de un mecanismo de hipoxia celular que producen modificación en las células epiteliales glomerulares y pérdida progresiva de las vellosidades celulares que pueden progresar y condicionar apoptosis, necrosis y subsecuente lesión renal aguda, que de no ser diagnosticada y abordada oportunamente progresará a lesión renal irreversible (1)(2)(3)(4).

Fisiopatológicamente éstos procesos de isquemia renal generan efectos vasculares directos con liberación de mediadores inflamatorios, radicales libres y acidosis, que al estar en conjunto finalmente provocan una disminución en el filtrado glomerular, traducido en una reducción abrupta de la función renal, la cual abarca tanto la lesión como el deterioro (*daño estructural y pérdida de la función respectivamente*) y manifestado bioquímicamente por pequeños cambios en la creatinina sérica (CrS) (3)(4).

El concepto / definición de Lesión Renal Aguda es producto de la evidencia disponible hasta el 2004 recolectada y reexaminada por el consenso *Acute Dialysis Quality Initiative group (ADQUI)* quienes emitieron una definición sistemática y criterios para clasificación, contenidos en el acrónimo **(RIFLE)** *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease*; modificados en 2007 por el grupo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, y unificados ambos sistemas en 2012 por el consenso *Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)*, estos consensos basados entre otros aspectos, en la cinética de la CrS (1)(5)(6). Las diferencias de estas clasificaciones se muestran en la *tabla 1*.

Tabla 1. Diferencias en la definición de disfunción renal y en los estadios de clasificación para las escalas RIFLE, AKIN y KDIGO (3)(5)

Grado de disfunción	Criterios de creatinina sérica			Criterio de diuresis
	RIFLE	AKIN	KDIGO	Todas
Risk (riesgo) o estadio I	↑1.5-2 veces	↑0.3 mg/dl o ↑1.5-2 veces	↑0.3 mg/dl o ↑1.5-2 veces	<0.5 ml/k/h durante >6h
Injury (lesión) o Estadio II	↑2-3 veces	↑2-3 veces	↑2-3 veces	<0.5 ml/k/h durante >12h
Loss (pérdida de función renal)	Pérdida completa > 4 semanas			
ESKD (insuficiencia renal terminal)	Pérdida completa > 2 meses			

Los criterios emitidos por el grupo KDIGO en 2012 (7) definen la Lesión renal aguda como: un incremento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 micromol/L) en un lapso de 48 horas, o un incremento ≥ 1.5 veces la basal dentro de los 7 días previos, o una tasa estimada de filtración glomerular < 0.5 ml/kg/h por 6 horas. Derivando así en la clasificación de gravedad acorde a los siguientes criterios:

- **Etapa 1:** aumento de la CrS ≥ 0.3 mg/dL, o aumento de la CrS 1.5 a 1.9 veces la basal, o reducción en la producción de orina a < 0.5 ml/kg/h por 6 a 12 horas.
- **Etapa 2:** aumento de la CrS de 2.0 a 2.9 veces la basal, o reducción de la producción de orina a < 0.5 ml/kg/h durante ≥ 12 horas.
- **Etapa 3:** aumento de la CrS 3.0 veces la basal, o aumento de la CrS a ≥ 4.0 mg/dL (≥ 353.6 micromol/L), o reducción en la producción de orina a < 0.3 ml/kg/h durante ≥ 24 horas. o anuria durante ≥ 12 horas, o el inicio de la terapia de reemplazo renal, o, en pacientes < 18 años: disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) < 35 ml/min/1.73 m².

Esta unificación de criterios nos ha permitido la identificación de una proporción significativa de pacientes hospitalizados con LRA y su clasificación, basado en criterios sencillos y reproducibles (1)(7) *tabla 2.*

Tabla 2. KDIGO. Criterios diagnósticos y estadios de severidad de la LRA (7)

<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de creatinina sérica (CrS) ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 micromol/L) en un lapso de 48 horas, o • Un incremento ≥ 1.5 veces la basal dentro de los 7 días previos, o • Una tasa estimada de filtración glomerular < 0.5 ml/kg/h por 6 horas. 		
Estadio	Creatinina sérica	Producción de orina
1	1.5 – 1.9 veces la basal o Incremento ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 micromol/L)	< 0.5 ml/kg/h por 6 a 12 horas
2	2.0 a 2.9 veces la basal	< 0.5 ml/kg/h por ≥ 12 horas
3	3.0 veces la basal, o Incremento ≥ 4.0 mg/dL (≥ 353.6 micromol/L), o Inicio de la terapia renal de reemplazo, o en pacientes < 18 años: disminución en la tasa de eGFR a < 35 ml/min/1.73 m ² .	< 0.3 ml/kg/h por ≥ 24 horas, o Anuria ≥ 12 horas

Posterior a esta estandarización en la definición y clasificación de la LRA el reporte de su incidencia mundial es variado, en general consistente con una tasa global del 21.6% en adultos y 33.7% en niños, con tasa de mortalidad de 23.9% y 13.8% para cada grupo respectivamente; por lo anterior se deduce que 1 de cada 5 adultos y 1 de cada 3 niños desarrollará lesión renal aguda durante alguna hospitalización. Del 1% al 25% de los pacientes críticos desarrollan LRA, lo que incrementa su tasa de mortalidad (28% a 90%) en la mitad de los casos, esto dependiente de la población estudiada y criterios utilizados para definir su presencia (8)(9). Además del impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente, su desarrollo genera también un impacto económico que representa $>5\%$ del PIB en países de América del norte, Europa del norte y Asia oriental, incluso mayor en países en desarrollo (8). Pese al existente vacío informático en México para estimar la morbilidad y mortalidad generada por LRA, se encontraron 8 artículos publicados en México dentro de una revisión de artículos publicados en Latinoamérica, los cuales reportan una incidencia del 69% en adultos y del 3% en niños, con una tasa estimada de mortalidad del 20% (10)(11).

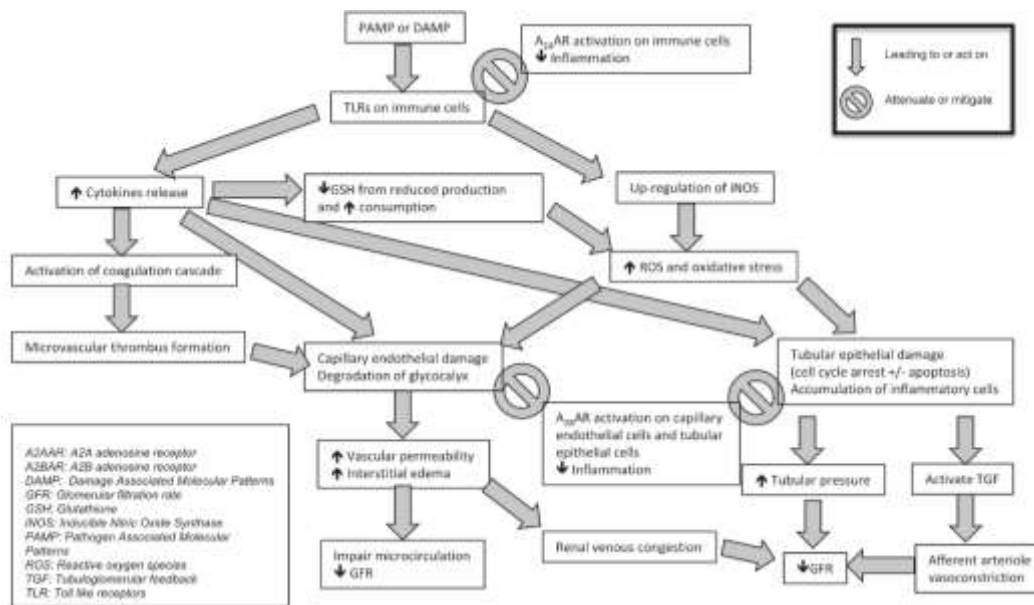
Samuel Chávez (10) y Daniela Ponce (11) en conjunto con sus colaboradores observaron que dentro del gran espectro etiológico de la lesión renal aguda (LRA), existe ciertas entidades clínico-patológicas como causales dominantes en los países en desarrollo las cuales representan hasta un 72% de los casos, enumeradas en la **tabla 3**.

Tabla 3. Causas de LRA en países en desarrollo (8)(10)(11).
Infecciones adquiridas en la comunidad
Infecciones (p. ej. Gastroenteritis, urinarias, neumonías, dermatosis)
Otras infecciones (p. ej. Dengue, malaria y leptospirosis entre otras)
Deshidratación
Enfermedades glomerulares agudas
Causas obstétricas
Enfermedades crónicas subyacentes (enfermedad renal, enfermedad cardíaca, diabetes, etc.)
Remedios de herbolaria
Traumatismo (lesiones de tráfico, desastres naturales)
Nefrotóxicas
Causas ambientales (p. ej. Picadura de alacrán, mordeduras de araña o serpiente, entre otras)
LRA adquirida en el hospital
Cirugías mayores
Hemorragia
Infecciones
Sepsis / choque séptico
Toxicidad de drogas
Enfermedades crónicas subyacentes

En el paciente con sepsis, hasta hace poco se creía que la hipoperfusión renal era el principal contribuyente de la lesión renal aguda. Sin embargo, publicaciones recientes han mejorado la comprensión sobre el tema. Ahora se sabe que la sepsis es una respuesta aberrante o desregulada de la infección en un huésped, con presencia de disfunción orgánica condicionada por mecanismos incluyen: 1. Alteración de la macrocirculación y microcirculación renal, 2. Aumento repentino de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo, 3. Activación de la cascada de coagulación y 4. Respuesta adaptativa bioenergética con detención controlada del ciclo celular que tiene por objetivo prevenir la muerte celular (12)(13), **tabla 4 y diagrama de flujo 1**.

Tabla 4. Proceso fisiopatológico de la LRA séptica. En orden progresivo (12).

Proceso	Rasgos característicos
Alteración de la macrocirculación	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ en la filtración renal sanguínea (FRS) en lugar de disminuir. • Las resistencias relativas en las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes regulan la tasa de filtración glomerular (TFG). • La vasodilatación eferente crea una condición de baja presión y alto flujo dentro del capilar glomerular que conduce a una disminución de la TFG.
Alteración de la microcirculación	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión heterogénea de la <i> sintetasa inducible de óxido nítrico </i> (iONS) puede resultar en una gran variación de las concentraciones regionales de óxido nítrico que conduce a la heterogeneidad del flujo. • Genera áreas de flujo peritubular lento que pueden amplificar el proceso inflamatorio en degradación de glicocáliz. • Genera inflamación localizada o sistémica que conduce a cambios estructurales y fisiológicos del glicocáliz. • Promueve la adhesión, migración y daño endotelial generada por los leucocitos. • Aumenta la permeabilidad vascular y compromete la perfusión microvascular.
Oleada de marcadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Los <i> patrones moleculares asociados al patógeno </i> (PAMP) y el <i> daño asociado a los patrones moleculares </i> (DAMP) son reconocidos por receptor “Toll-like” (TLR) en células inmunes y no inmunes. • Origina liberación de leucocitos, células endoteliales y activación de células epiteliales. • Provoca daño tisular por mediadores inflamatorios y <i> especies receptorivas de oxígeno </i> (ROS).
Oleada de estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • Existe aumento en consumo de <i> Glutati6n </i> (GSH) asociado a disminución en su Regeneraci6n que conduce a una acumulaci6n de ROS. • El ROS causa da1o directo a la estructura endotelial y extracelular.
Activaci6n de la cascada de coagulaci6n	<ul style="list-style-type: none"> • La regulaci6n al alza del factor tisular, el mal funcionamiento de los inhibidores de la v1a del factor tisular y el aumento de la destrucci6n de la antitrombina, generan desregulaci6n de la trombina y la producci6n disminuida de prote1na C activada dan lugar a una expresi6n incontrolada de la coagulaci6n.
Lanzamiento del Adenosin trifosfato (ATP)	<ul style="list-style-type: none"> • El da1o celular o la apoptosis liberar1n gran cantidad de ATP y ADP en el espacio extracelular que promueve inflamaci6n y da1o tisular adicional. • La modulaci6n en la activaci6n del receptor de adenosina, puede atenuar la inflamaci6n.
Adaptaci6n bioenerg6tica	<ul style="list-style-type: none"> • Las citoquinas inflamatorias y las ROS pueden desencadenar un mecanismo de autoprotecci6n dentro de las c6lulas tubulares al activar una maquinaria de detenci6n del ciclo celular. • Se genera microfagia para disminuir la fuente de ROS.
Congesti6n venosa renal	<ul style="list-style-type: none"> • Contribuida por el edema intersticial renal, lo que genera: • Presi6n intersticial e intra-tubular renal elevada, que conduce a la reducci6n de la TFG.
Cambios en la filtraci6n glomerular	<ul style="list-style-type: none"> • Activado por la entrada de <i> cloruro de sodio </i> (NaCl) luminal a trav6s del cotransportador <i> Na-K-2Cl </i> en las c6lulas de la m1cula densa, debido al da1o tubular en la sepsis, lo que genera: • Vasoconstricci6n de la arteriola aferente y reducci6n de la TFG.



Los cambios en la función renal son detectados por modificación en los biomarcadores; La creatinina sérica es el biomarcador más común pero imperfecto para el reconocimiento de la LRA, dado que su aumento a menudo se retrasa 24 – 48 horas al inicio de la lesión renal. Agregado, se ha observado que la CrS no se encuentra en estado estable en los pacientes con estado crítico de la enfermedad, lo que lleva a estimaciones inexactas de las tasas de filtración glomerular estimadas (eGFRs). El uso de un biomarcador imperfecto para la definición, reconocimiento y manejo de LRA puede afectar al pronóstico favorable del paciente (8)(11)(14).

De ésta forma, el reconocimiento oportuno de la LRA en el proceso fisiopatológico lineal de la necrosis tubular aguda (NTA) genera una intervención oportuna en la reperfusión renal que puede prevenir o atenuar la falla renal aguda, evitando intervenciones potencialmente perjudiciales como la terapia de reemplazo renal (5). Por éstos motivo, y tratando de disminuir los obstáculos en el diagnóstico y tratamiento, en los últimos años se han estudiado y propuesto una gran cantidad de modelos predictivos y de nuevas herramientas que proporcionen ayuda en la detección oportuna de la LRA, tales como la medición del IRR por ultrasonografía y nuevos biomarcadores séricos y urinarios (p. ej. *Enzimas tales como: n-acetil-glucosaminidasa, interleucina 18, neutrófilo gelatinasa asociada a lipocalina y cistatina C*), en la actualidad aun con poca difusión y costos elevados (15)(16)(17)(18)(19).

La evaluación no invasiva de la hemodinámica renal es posible por medio del análisis de parámetros obtenidos al censar la vasculatura arterial renal en la modalidad Doppler pulsado (*triplex*) del ultrasonido; De estos parámetros, el índice de resistencia expresa la resistencia que tiene el flujo sanguíneo del sistema arterial local (renal) al sistémico, mediante la medición de la velocidad del flujo sanguíneo al final de la diástole y su relación con el pico de flujo máximo en la sístole cardiaca, calculado por fórmula descrita en el **Anexo 1.**

En consecuencia, varios autores consideran que el IRR es una herramienta útil y confiable para analizar la microcirculación renal en múltiples condiciones clínico-patológicas, como predictor prematuro de la LRA, tanto en pacientes estables (*hipertensión arterial de etiología renal, seguimiento postquirúrgico del injerto renal y hepático, detección y seguimiento de estenosis en arteria renal entre otros*), como en algunos contextos del paciente crítico. Generando impacto positivo como herramienta diagnóstica para una intervención clínica temprana que logra reversibilidad y/o limitación en la progresión del daño renal. Sin embargo existe poca información limitada de LRA en pacientes con sepsis (17)(20)(21)(22)(23)(24).

Basado en lo estudiado ya desde 1993 por Platt y col. propusieron que un índice de resistencia renal ≥ 0.7 se relacionaba a favor de una lesión renal aguda, en el estudio, generada por obstrucción pielocalicial, corroborado en un trabajo realizado por Onur y colaboradores en 2007 quienes demostraron la alteración en la perfusión renal previo a la dilatación pielocalicial, con una sensibilidad/especificidad del 94% y 95% respectivamente (25)(26).

En meta-análisis dirigido por Sebastien Ninet en 2015 en el que se incluyeron 9 estudios y un total de 176 pacientes de la UCI con objetivo en determinar si la medición del IRR podría predecir el mecanismo o reversibilidad de la LRA; se observó que el 83% de los pacientes con IRR elevado presentaron LRA, OR: 29.85 e IC del 95% con una sensibilidad combinada del 62.5% y especificidad agrupada del 79.7%, con una asociación directa entre el aumento del IRR y la reversibilidad de LRA (18).

En estudio de revisión conducido por Le Dorze y col. en 2012 observaron mayor incremento del IRR en pacientes con LRP que aquellos con LRA transitoria (0.67 ± 0.09 vs. 0.74 ± 0.13) por lo que concluye que el IRR puede ser útil como una herramienta no invasiva y reproducible para evaluar los cambios en la perfusión renal secundaria a carga de líquidos o infusión de vasopresores y modificar su titulación acorde a los cambios observados al momento del estudio Doppler renal (19).

Nicolas Lerolle y colaboradores en 2006 realizaron un estudio prospectivo y descriptivo en pacientes con choque séptico que presentaron elevación del IRR en las 24 horas posteriores, su riesgo relativo para desarrollar LRA se elevó 3.3 en comparación a los que no tuvieron elevación en el IRR (0.77 ± 0.08 vs. 0.68 ± 0.08 , $p < 0.001$) (21).

En estudio prospectivo observacional conducido por Darmon y col. en 2011, se analizó el IRR en 51 pacientes críticamente enfermos divididos en 2 grupos, uno con LRA y otro con LRP con el objetivo de valorar la precisión diagnóstica del índice del IRR en la reversibilidad de la lesión renal aguda. En el grupo con LRA transitoria observaron un IRR de 0.71 (0.62–0.77) versus un IRR de 0.82 (0.80–0.89) en el grupo con LRP ($p < 0.0001$). Concluyen que el IRR una herramienta prometedora y mejor que la medición obtenida por índices urinarios para el diagnóstico de la LRA persistente (27).

Sarah Faubely col. en 2014, observaron que los niveles altos en el IRR se asocian con peor daño renal parenquimatoso, un peor resultado y una asociación de forma independiente al empeoramiento de la función renal en pacientes, con un IRR > 0.70 en un seguimiento a los 2 y 4 años posterior al desarrollo de LRA (22).

Existe falta de evidencia del comportamiento del IRR en el paciente con sepsis sin estado de choque que desarrolla LRA. Su medición es relativamente sencilla, en tiempo real y altamente reproducible, obtenida por equipos versátiles de ultrasonografía, libre de riesgo biológico y con facilidad de portabilidad para adquisición a pie de cama (16)(19)(21)(22)(28).

Justificación

La identificación en estadios tempranos de la Lesión Renal Aguda (LRA) en el contexto del paciente con sepsis, modifica su el abordaje terapéutico y pronóstico y limita su progresión a disfunción parcial y falla terminal. El diagnóstico de LRA se basa principalmente en el incremento de los valores en la creatinina sérica, biomarcador tardío y fenómeno que ocurre posterior a la vasoconstricción intrarrenal y generación de lesión hipóxico-isquémica.

Múltiples estudios realizados en los últimos 5 años realizados con diferentes metodologías sugieren que cuando se emplea la medición del IRR en el abordaje de apoyo diagnóstico de LRA para pacientes con sepsis, puede detectarse de manera oportuna y previo a la elevación de la creatinina sérica, determinado por la elevación en el IRR; Sin embargo, a pesar de que su medición por US Doppler forma parte del protocolo de estudio del paciente con sospecha de daño renal, en nuestro hospital se realiza únicamente a petición del médico tratante en pacientes con diagnóstico de sepsis.

El uso del IRR obtenido por USG Doppler, podría incrementar la detección de lesión renal aguda de forma temprana y oportuna en el paciente con sepsis, previo al incremento de la creatinina sérica, acortando los tiempos de inicio terapéutico, optimizando así el manejo y mejorando el pronóstico en este tipo de pacientes. Se considera que en los pacientes críticos puede mejorar el tiempo de inicio terapéutico.

Planteamiento del problema

Sobre la base de la evidencia disponible, se espera encontrar una correlación significativa entre el IRR como método conjunto de apoyo diagnóstico a la creatinina sérica, la cual es actualmente utilizada como biomarcador de la LRA, particularmente en pacientes hospitalizados y con diagnóstico de sepsis. Sin embargo, existen pocos estudios que aborden con este método imagenológico a pacientes con tales características. Por lo anterior se genera la siguiente pregunta de investigación

¿Existe correlación entre el índice de resistencia de las arterias renales obtenido por USG Doppler y la elevación de creatinina sérica utilizada como biomarcador de lesión renal aguda desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB?

Objetivos

General:

Evaluar si existe correlación entre el índice de resistencia de las arterias renales obtenido por USG Doppler y la elevación de creatinina sérica como biomarcador de la lesión renal aguda desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB.

Particulares:

1. Determinar los índices de resistencia vascular en las arterias renales de pacientes con sepsis.
2. Identificar la elevación de la creatinina en pacientes con sepsis.
3. Determinar la concordancia entre el índice de resistencia renal con los niveles de creatinina sérica en pacientes con sepsis.

Secundarios:

1. Definir la incidencia de LRA en pacientes con sepsis vistos en el HRAEB.
Describir características demográficas y antecedentes patológicos.

Hipótesis

Hipótesis nula:

“La medición del índice de resistencia renal por USG Doppler no tiene correlación con la creatinina sérica como parámetro de utilidad en la detección oportuna de lesión renal aguda en pacientes con sepsis”.

Hipótesis alternativa:

“La medición del índice de resistencia renal por USG Doppler tiene correlación con la creatinina sérica como parámetro de utilidad en la detección oportuna de lesión renal aguda en pacientes con sepsis”.

Metodología clínico – imagenológica

Diseño: Transversal comparativo.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años y sexo indistinto hospitalizados en el HRAEB con diagnóstico de sepsis, en quienes se supervisaba la función renal cada 24 a 48 horas con los valores de creatinina sérica, independiente de su situación renal al momento del estudio. A quienes su médico tratante le hubiese solicitado un estudio ultrasonográfico renal Doppler.

Criterios de exclusión:

Paciente sano; Antecedentes de insuficiencia renal crónica **y/o**, con terapia de reemplazo renal.

Variable dependiente: La elevación de la creatinina.

Variable independiente: El índice de resistencia renal.

El restante de las variables sociodemográficas, imagenológicas y clínico-biológicas se enlistan en la tabla de variables junto con su operacionalización.

Se revisaron todos los días los censos de los servicios de medicina interna y cirugía para identificar pacientes con diagnóstico de sepsis que cumplieran con los criterios de inclusión, que tuviesen reporte de creatinina sérica en la plataforma electrónica *modulab* y solicitud de USG Doppler renal en la plataforma electrónica *isHis*. Las variables personales, socio – demográficas y clínico – biológicas se obtuvieron del *expediente clínico digital*.

Cada paciente fue estudiado mediante la medición del IRR por USG Doppler en 2 momentos:

- **Momento cero:** Al diagnóstico de sepsis.
- **Seguimiento:** Debido a que no es predecible, y a que es dependiente de la condición del paciente y decisión del médico, la medición se realizó en un lapso de 24 a 48 horas posterior al reporte de la primera creatinina sérica posterior al estudio ultrasonográfico de **momento cero**.

El estudio de USG Doppler renal se realizó bajo supervisión de médico radiólogo certificado y responsable técnico del proyecto de investigación, en sala de ultrasonografía y a pie de cama del paciente en quienes no fue posible su movilización. Utilizando transductor convexo (3.5 – 6 MHz) en equipos SIEMENS ACUSSON 2000 y SONOLINE G60S, bajo los siguientes parámetros:

- Ayuno no necesario.
- Técnica estandarizada para exploración renal con paciente en decúbito supino, adecuando estudio a las limitaciones de movilidad del paciente.
- Dependiente del punto previo. Diferentes abordajes transabdominales o/y colocación del paciente en leve oblicuidad o decúbito lateral que mejoren la exploración ultrasonográfica y reproducibilidad del estudio.

Exploración imagenológica: en modalidades: B (escala de grises), Duplex (B + Doppler color) y Pulsado (B + Doppler color + Espectro Doppler) (28)(29)(figura 1 y 2).

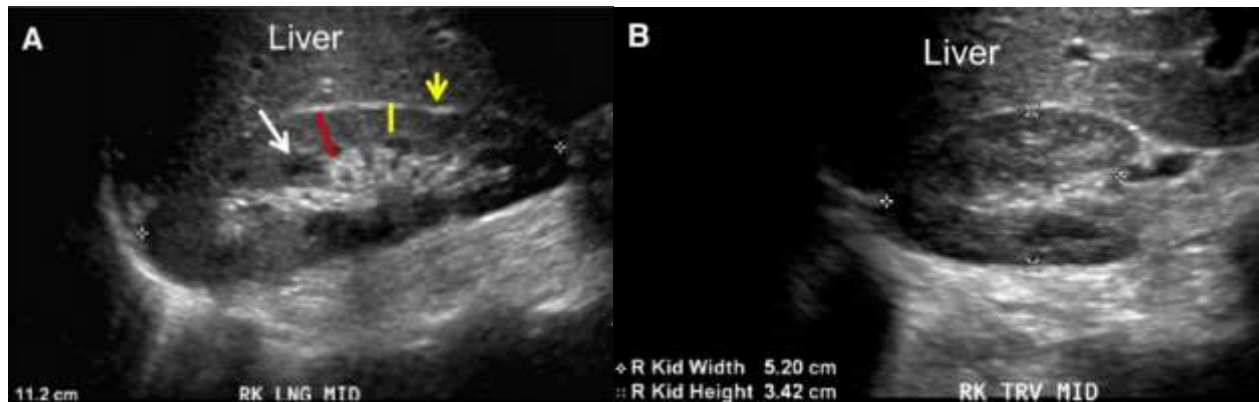


Figura 1 USG en modalidad B que muestra el tamaño normal del riñón y la ecogenicidad. (A) en eje longitudinal (B) en eje transverso de riñón derecho, mide 11,2 cm en longitudinal, 5,2 cm en transverso y 3,4 cm en anteroposterior, rodeado por borde ecogénico de la cápsula renal (flecha amarilla). El parénquima (corteza y la médula) iso/hipoecoico al hígado, normal (línea roja), pirámides medulares (línea amarilla y flecha blanca) (22).

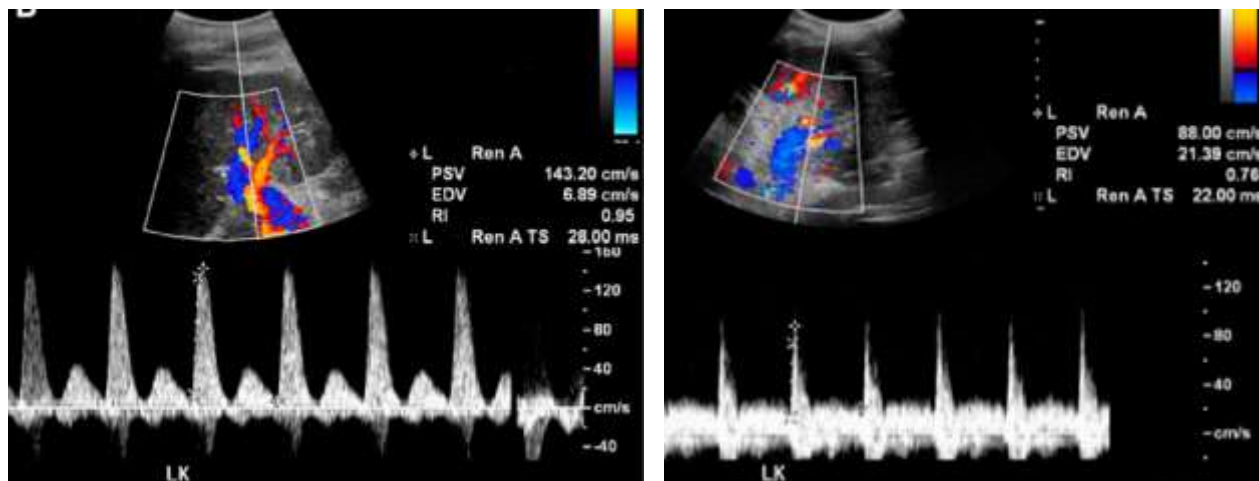


Figura 2. Imágenes ecográficas en modalidad Doppler pulsado (A) muestra índice de resistencia normal de 0.63 y patrón de arteria rena normal. (B) Arteria renal segmentaria inferior izquierda muestra índice de resistencia que es anormalmente alto de 0.76 (22).

- **Modalidad B y Duplex:** Exploración renal en plano longitudinal y trasverso con evaluación morfológica de su forma, dimensiones (*en eje longitudinal, transverso y anteroposterior*), borde, grosor de parénquima, relación y diferenciación corteza – médula, grado de vascularidad, hilio y sistema colector; para descartar alteraciones sugestivas de lesión renal crónica.

La evaluación semicuantitativa de la vasculatura intrarrenal detectada En el plano longitudinal y clasificada acorde a la **tabla 6**.

Tabla 6. Evaluación semicuantitativa de la vascularidad intrarrenal (VIR) por modalidad Doppler color de la ultrasonografía (16).

Grado	Calidad de la perfusión renal por Doppler color
0	Sin vasos identificables
1	Identificación de algunos vasos cercanos al hilio renal
2	Identificación de vasos hiliares y la mayoría de vasos parenquimatosos interlobares
3	Identificación de vasculatura renal hasta las arterias arcuatas

- **Modalidad Pulsado:** Determinación espectral del índice de resistencia de la arteria renal a nivel del hilio. Obtención de 3 mediciones seriadas, la cuales se promedian para obtener el índice de resistencia renal categorizado (**IRRc**) para evitar variabilidad > 10% y considerarlo reproducible; mediante la fórmula: (19) (22).

$$IRR = \frac{(\text{Velocidad pico sistólico} - \text{Velocidad diastólica final})}{\text{Velocidad pico sistólica}}$$

El valor del IRR obtenido es definido independiente del diámetro arterial, ángulo del haz ultrasónico y del flujo sanguíneo. Considerado como normal valores entre 0.58 y 0.64 ± 0.05, con límite alto de normalidad de 0.70 (22)(28)(29), *tabla de variables y anexo 1*.

Una vez obtenidos los índices de resistencia renal categorizados, se realizó la correlación con los valores de la creatinina sérica determinada como variable dependiente, y se realizó el análisis estadístico.

Tabla de variables y definiciones operacionales

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades métricas
Índice de resistencia renal NORMAL	<p>Índice determinado por la modalidad Doppler pulsado del USG, el cual se obtiene restando la velocidad sistólica máxima a la velocidad diastólica final y dividiéndolo entre la velocidad máxima sistólica.</p> <p>Su valor normal es de 0.60 con rango entre 0.56 y 0.66 con límite alto normal de 0.70 (29)(28).</p>	Cuantitativa continua	Unidad Adimensional
IRR categorizado	<p>Se definirá como alto o bajo:</p> <p>Alto: > 0.70</p> <p>Bajo: < 0.60</p>	Cuantitativa discreta	Unidad Adimensional
Morfología renal	<p>Valoración integral en modo B del USG incluidas, forma, bordes, dimensiones en eje longitudinal y transversal, grosor del parénquima, la relación corteza – médula, hilio y sistema colector.</p> <p>categorizado como: Normal / Anormal</p>	Cualitativa nominal	Frecuencia porcentajes
Vascularidad renal	Estadios valorados en la modalidad Duplex del USG acorde a clasificación en Tabla 6	Cualitativa discreta	Media Desviación estándar
Lesión renal aguda	Disminución abrupta de la función renal, lo que resulta en la retención de urea y otras partículas nitrogenadas, y en la desregulación del volumen extracelular y los electrolitos. Definida y clasificada por los criterios KDIGO.	Cualitativa ordinal	Frecuencia Porcentaje
Función renal al diagnóstico	Definida y clasificada por los criterios KDIGO.	Cuantitativa discreta	Media Desviación estándar
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección que conduce a la disfunción del órgano, con cambio agudo en puntuación SOFA ≥ 2 (13).	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentajes
Criterios SOFA	Ver tabla 5		

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades métricas
Choque Séptico	Construcción clínica de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener TAM \geq 65 mmHg y tener un nivel de lactato $>$ 18 mg/dL (2 mmol/L) pese a volumen adecuado de reanimación.	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentajes
Presión arterial media (PAM)	Medida al momento 0 (<i>basal</i>) del estudio y al seguimiento. PAM= presión sistólica + 2 (presión diastólica) / 3	Cuantitativa discreta	Tasa Porcentajes
Antecedentes personales patológicos	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades), además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa nominal	Tasa Porcentajes
Origen de sepsis	Órgano o sistema cuyo proceso infeccioso originó la sepsis, Dentro de los que se incluyen; urinario, gastrointestinal, pulmonar, otros.	Cualitativa nominal	Tasa Porcentajes
Días de hospitalización antes del desarrollo de sepsis		Cuantitativa discreta	Mediana Rango intercuantílico (IQR)
Sexo	Conjunto de roles socialmente contruidos, comportamientos, actividades y atributos que una sociedad considera como apropiados para hombre y mujer, categorizada en masculino y femenino. Definido por la OMS.	Cualitativa nominal	Tasa Porcentajes
Edad	Tiempo biológico transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, categorizada en años.	Cuantitativa discreta	Media Desviación estándar
IMC	Número calculado con base en el peso y estatura de la persona, obtenido por la fórmula: IMC= peso (kg) / altura² (m) <ul style="list-style-type: none"> • Bajo: < 18.5 • Normal: 18.5 – 24.9 • Sobrepeso: 25.0 – 34.9 • Obesidad I: 30.0 – 34.9 • Obesidad II: 35.0 – 39.9 • Obesidad III: \geq 40.0 	Cuantitativa discreta	Mediana Rango intercuantílico (IQR)

Para el presente estudio se determinó un tamaño mínimo de muestra de 12 pacientes, sobre la base de las siguientes condiciones:

Una confianza estadística de 0.95, una potencia estadística de 0.80 y un valor r (coeficiente de correlación) de 0.60. el cálculo se hizo con la siguiente fórmula:

Se empleo la transformación arctan de Fisher: $C(r) = \frac{1}{2} \log_e \frac{1+r}{1-r}$

Se consideró una correlación de la muestra r basado en N observaciones que se distribuyan alrededor de un valor de correlación real ρ , que se distribuye de manera normal con media y varianza. $C(r) C(\rho) \sigma^2 = 1/(N-3)$ Con la consideración de la hipótesis de nulidad, el estadístico de prueba es $Z = C(r) \sqrt{N-3} \quad Z \sim N(0,1)$.

De tal manera que el tamaño de muestra se determinó con $N = \left(\frac{z_\alpha + z_\beta}{C(r)} \right)^2 + 3$ donde se encuentra el percentil de la distribución normal estándar z_β .

Notaciones

α : La probabilidad de error de tipo I (nivel de significación) es la *probabilidad de rechazar la verdadera hipótesis nula*.

β : La probabilidad de error de tipo II (1 - potencia de la prueba) es la *probabilidad de no rechazar la hipótesis nula falsa*.

Este cálculo se realizó mediante un paquete informático anidado en la red con la siguiente dirección url: <http://www.sample-size.net/correlation-sample-size/>, la cual se soporta en la siguiente referencia bibliográfica: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6C, page 79.

Consideraciones éticas

La investigación se llevó a cabo en concordancia con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17: Investigación con riesgo mínimo, así como también acorde a los principios básicos y operacionales de tratados internacionales. Se apegó a los lineamientos internacionales, como la declaración del Helsinki en su versión de Fortaleza, Brasil 2013. El estudio imagenológico se realizó en pacientes a quienes se les solicitó por parte del médico tratante, un análisis ultrasonográfico; es decir, implícito en la maniobra diagnóstica y no se realizó únicamente por interés de los investigadores. Los datos de la creatinina se obtuvieron de la plataforma *modulab*, toda vez que este metabolito es analizado con rutina para la evaluación del estado de salud del paciente. El estudio no generó costo para el paciente, fue financiado con apoyo de las partidas correspondientes del hospital o con recursos propios de los investigadores (pago del estudio). Se obtuvo el consentimiento informado firmado por el paciente y/o su familiar. Se respetaron los principios de no maleficencia, beneficencia, autonomía, justicia, equidad y confidencialidad. La información obtenida fue de carácter confidencial por lo que no se utilizó para otros fines, y continuara así. *Anexo 2*

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las variables evaluadas fueron compilados en una base de datos electrónica en el programa informático Excel® de Microsoft® versión Profesional Plus 2019 para su posterior análisis.

El análisis descriptivo de los datos se realizó acorde a la naturaleza de las variables, de tal manera que para variables cualitativas se reportaron tasa, frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas se emplearon media y desviación estándar, o mediana y su rango intercuantílico (Q1 a Q3), según la distribución de los datos. La normalidad de los datos se analizó mediante la prueba de Kolomogorov – Smirnov.

El análisis inferencial se basó en la comparación de las variables dependiente e independiente como lo define su operacionalización de manera categórica, de tal manera que se empleó la determinación del coeficiente Phi y la prueba V de Cramer. Así mismo, se realizó un análisis de regresión lineal simple para evaluar la correlación entre el IRR y los valores de creatinina sérica como variables continuas. Se calculó y reportaron los coeficientes de correlación de Pearson, coeficiente de determinación y la ecuación regresora.

Se realizó análisis comparativos entre pacientes con IRR mayor a 0.7 y \leq a 0.7 Este análisis acorde a la naturaleza de las variables a comparar, de tal manera que para variables cualitativas se utilizó la prueba de X² o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher acorde a los valores esperados de alguna de las celdas de la tabla de contingencia si resultan menores de 5. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t para dos muestras independientes o la prueba U de Mann – Whitney, según sea la distribución de los datos.

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico anidado en la red VassarStats.net. Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

En el presente estudio se analizaron los datos de 16 pacientes, 4 de ellos excluidos por no cumplir con criterios de inclusión. De los 12 pacientes restantes la mediana de edad fue de 49 años (IQR 31-67), sin predominio de sexo (H: 7 M: 5), todos con antecedentes patológicos crónicos. El restante de las características iniciales clínico-demográficas se presentan en la **tabla 7**.

Tabla 7. Variables Clínico – Demográficas	
VARIABLES	VALORES
Pacientes, n	12
Edad años, Mediana (IQR)	49 (31 - 67)
Sexo, n (%)	
Hombre	7 (58 %)
Mujer	5 (42 %)
IMC, Mediana (IQR)	24 (22.88 - 26.35)
Antecedentes patológicos, n (%)	
Hipertensión arterial sistémica	4 (33 %)
Enfermedades metabólicas	3 (25 %)
Cáncer	7 (58 %)
Otros	2 (12 %)
Origen de la Sepsis, n (%)	
Urinaria	8 (67 %)
Gastrointestinal	2 (17 %)
Pulmonar	1 (13 %)

IQR: Rango intercuartílico (*siglas en inglés*), **IMC:** índice de masa corporal.

El diagnóstico de sepsis fue definido por calificación SOFA 2 ($n= 5$) y SOFA 3 ($n= 7$) originado por foco infeccioso del sistema urinario en 8 pacientes (67%), gastrointestinal en 2 pacientes (17%) y pulmonar en 1 paciente (13%), la mediana de estancia intrahospitalaria fue de 1.5 días (IQR 1-2.25). El restante de las variables analizadas se presentan en la **tabla 8**.

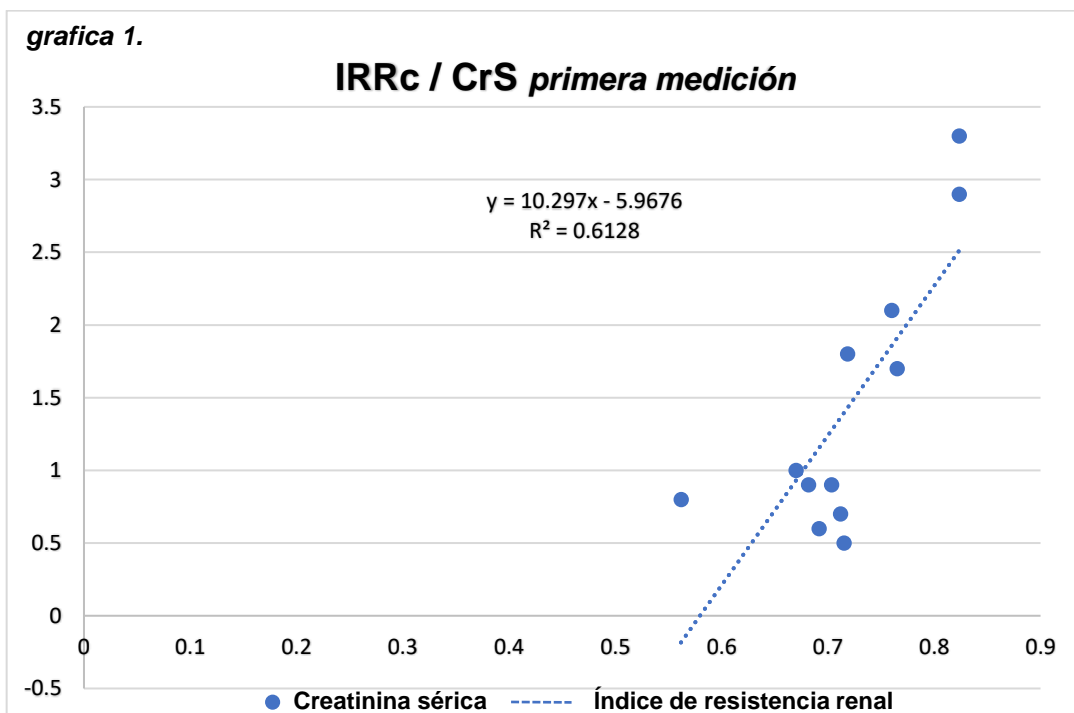
TABLA 8. Resultados obtenidos de las variables analizadas

	BASAL	SEGUIMIENTO (24 a 48 h)
RELACIONADAS AL DESARROLLO DE LRA		
Días de hospitalización al desarrollo de sepsis, <i>Mediana (IQR)</i>	1.5 (1 – 2.2)	
Calificación SOFA, n (%)		
SOFA 2	5 (42 %)	7 (58 %)
SOFA 3	7 (58 %)	5 (42 %)
Morfología renal, n (%)		
Normal	2 (16 %)	2 (16 %)
Anormal	10 (84 %)	9 (75 %)
Unilateral	3 (25 %)	3 (25 %)
Bilateral	7 (58 %)	7 (58 %)
Vascularidad intrarrenal detectada, n (%)		
Tipo 2	7 (58 %)	2 (16 %)
Tipo 3	5 (42 %)	10 (84 %)
Hallazgos ultrasonográficos renales compatibles con:		
Bilateral		
Datos crónicos inespecíficos	1 (8 %)	
Nefritis, dilatación pielocalicial grado 3	1 (8 %)	
Pielonefritis / glomerulonefritis	1 (8 %)	
Unilateral derecho		
Dilatación pielocalicial grado 3	1 (8 %)	
Unilateral izquierdo	1 (8 %)	
Edema difuso de parénquima	2 (16 %)	
Ectasia leve y quiste simple parenquimatoso pequeño	1 (8 %)	
total	12 (100 %)	
RELACIONADAS A LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE		
IRRC, n (%) (IQR)		
Normal	5 (42 %) 0.66 (IQR 0.67-0.69)	8 (67 %) 0.67(0.67-0.68)
Elevado	7 (58 %) 0.76 (IQR 0.72-0.79)	4 (33 %) 0.80(0.78-0.82)
CrS, n (%)		
Normal	7 (58 %) 0.77 (IQR 0.65-0.9)	8 (67 %) 0.69(0.6-0.75)
Elevada	5 (42 %) 2.36 (IQR 1.8-2.9)	4 (33 %) 1.32(1-1.3)
DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA, n (%)		
Si	5 (42 %)	
No	7 (58 %)	
DESARROLLO DE CHOQUE SÉPTICO, n (%)		
Si	-	2 (16 %)
No	12 (100 %)	10 (84 %)
Uso de aminas	-	2 (12 %)
DURACIÓN DE ESTUDIO USG Doppler renal min. <i>Mediana (IQR) y mínima</i>	31 (25 – 39), 34	22 (15 – 29), 8

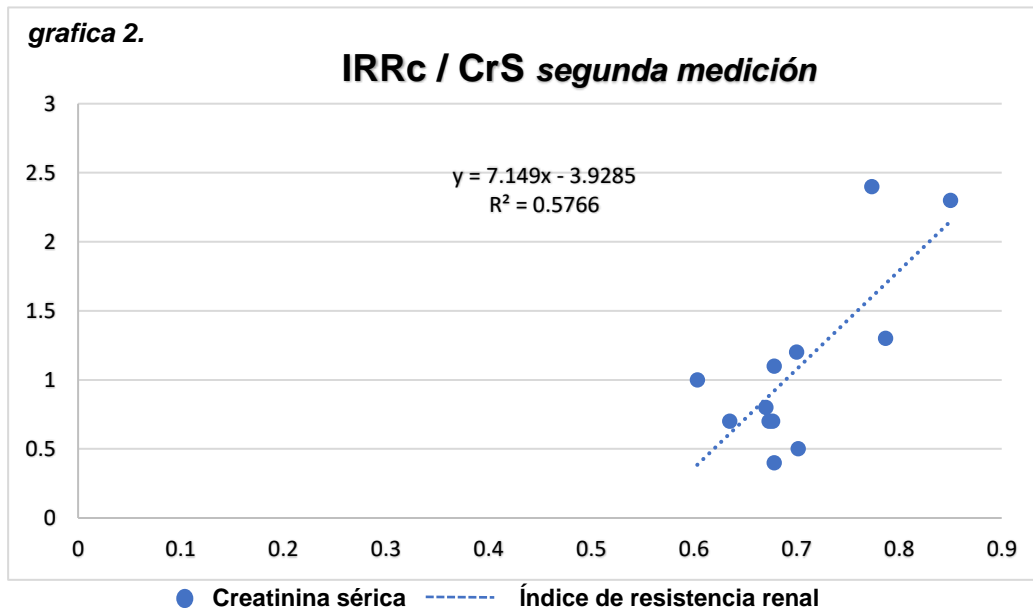
SOFA: Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica. **Vascularidad intrarrenal Tipo 2** (visualización de la mayoría de vasos en parénquima), **Tipo 3** (visualización de vasos arcuatos). **IRRC:** Índice de resistencia renal categorizado. **CrS:** creatinina sérica. **min:** minutos.

Observamos que 10 de los 12 pacientes (84%) tenían hallazgos ultrasonográficos renales anormales, con afección bilateral en 7 de los pacientes (58%), que iban desde focos de edema, hasta regiones con alteraciones crónicas en parénquima secundario a dilatación pielocalicial. La primera medición del IRR se realizó antes de las 12 horas posterior al diagnóstico de sepsis, obteniendo valores elevados en 7 pacientes (58%). El seguimiento de las variables dependiente e independiente se realizó a las 24 horas ($n= 6$), 48 horas ($n= 4$) y ≥ 72 horas ($n= 2$), obteniendo valores elevados del IRR y la CrS en 4 pacientes (33%). 5 de los pacientes (42%) desarrollaron LRA observando valores elevados de CrS.

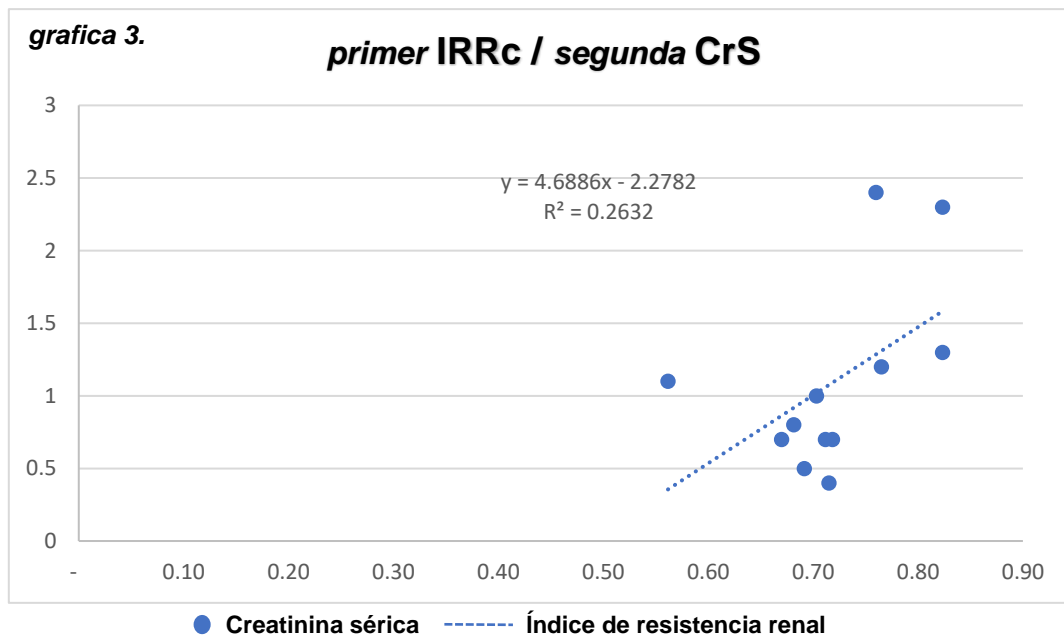
El modelo regresor de Eidenberger ($y = 10.297x - 5.9676$), en el que se compara la medición de la CrS representada en el eje de las ordenadas y del IRRc representado en el eje de las abscisas mostró un valor $R^2 = 0.6128$ (correlación lineal) con una $p = 0.002$, como se observa en la **gráfica 1**.



Los resultados obtenidos en los estudios de seguimiento realizado a las 24 – 48 horas, mostraron en el modelo regresor de Eidenberger ($y = 7.149x - 3.9285$) un valor $R^2 = 0.5766$ (correlación lineal), con una $p = 0.004$ como se observa en la **gráfica 2**.



Se obtuvo además una correlación directa entre el primer valor del IRRC y la segunda medición de la CrS El modelo regresor de Eidenberger $y = 4.6886x - 2.2782$ mostró un valor $R^2 = 0.2632$ (correlación lineal) observado en la **gráfica 3**.



Los sesgos relevantes observados en nuestro estudio fueron: la disnea presente en todos los pacientes secundario a su estado complicado de salud, presencia de cambios morfológicos asociados en el 84 %, el 25% con cambios parenquimatosos inespecíficos por cronicidad y afección unilateral, y antecedentes personales patológicos por cáncer en el 58%, el restante con enfermedades metabólicas. *tabla 7*

La media de tiempo requerido para la realización del estudio USG Doppler renal fue de 31 minutos (IQR 25 – 39) con una mínima de 34 minutos en los primeros 10 estudios realizados con mejoría a una media de 22 minutos (IQR 15 – 29) y una mínima de 9 minutos en los últimos 3 estudios realizados. *tabla 8*

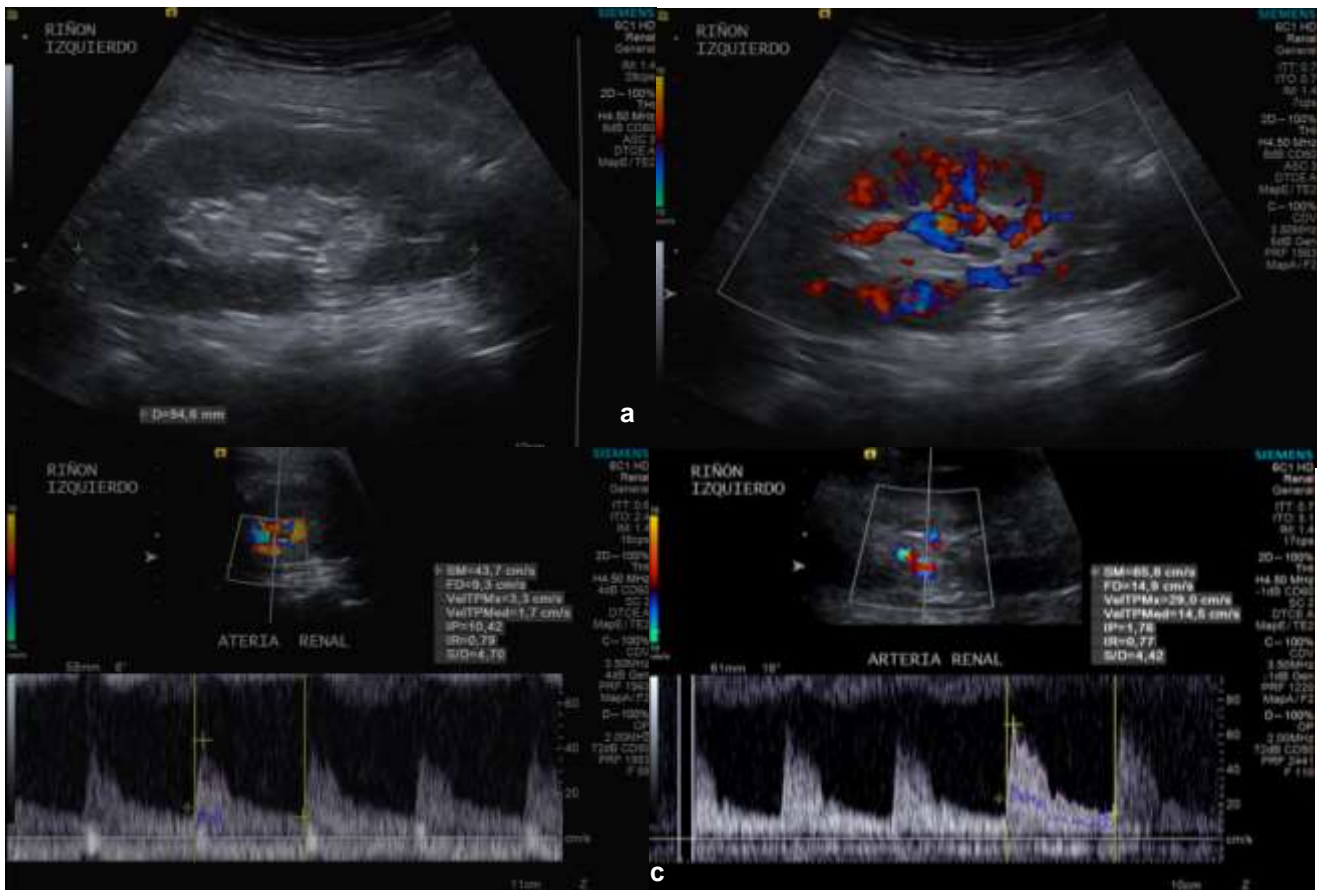


Fig. 1 USG Pulsado de riñones nativos en mujer de 67 años con urosepsis (SOFA 3) y desarrollo de LRA, con CrS de 2.9 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada. **b.** Vascularidad intrarrenal (VIR) grado 3. **c.** modalidad pulsado con IRRc de 0.82 **d.** USG de control a los 3 días, posterior a reporte de CrS de 1.30 mg/dL, con IRRc de 0.79 (*correlación lineal*)

El restante de las imágenes se expone en el álbum imagenológico.

Discusión

Al analizar la relación entre los valores obtenidos de los IRR medidos por USG Doppler puls/ado y los obtenidos de las Crs para la detección temprana de LRA en pacientes con sepsis, mostró un buen grado de acuerdo como método de apoyo diagnóstico, debido a una correlación lineal entre 0 – 1 y significancia estadística en ambos momentos de medición y comparación; En el momento 0 (*basal*) del estudio, con valores $R^2 = 0.6128$ y $p = 0.002$ y en el de seguimiento: $R^2 = 0.5766$ y $p = 0.004$, con espacio entre ellos de 24 a 48 horas en el 50% y 33% respectivamente, y > 72 horas en 13%. Con estos resultados se acepta la hipótesis alterna del proyecto de tesis.

La LRA es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes que desarrollan sepsis. Dicha entidad provoca un incremento en los días de estancia intrahospitalaria, los costos de la hospitalización y es una condición que aumenta la morbi-mortalidad en estos pacientes. Su detección y tratamiento oportuno tienen un impacto importante sobre la evolución del paciente, limitando la progresión de LRA y falla renal final, traduciendo también al sistema de salud un menor costo por limitación de complicaciones (8)(9)(10)(11).

Los resultados que obtuvimos mostraron concordancia con estudio prospectivo de cohorte observacional publicado en el 2018, con inclusión de 99 pacientes en los que se media el IRR como predictor de LRA en pacientes que ingresaban a unidad de terapia intensiva (UTI) con y sin estado de choque, encontró el valor alto del IRR al ingresar a UTI como factor pronóstico importante para el desarrollo de LRA en etapa 2 – 3 durante la primera semana de estancia. Debido a la alta especificidad demostrada, realizaron sugerencias para utilizar el IRR elevado como señal de alerta temprana de LRA (23). Hallazgos semejantes han tenido otras publicaciones, mencionadas en el fundamento teórico (18)(19)(21)(22)(27).

La mediana de estancia intrahospitalaria previa al diagnóstico de sepsis observada en nuestro estudio sugiere que el foco infeccioso fue adquirido en la comunidad; los resultados encontrados se asemejan lo reportado en la literatura revisada con una mediana de 2 días de estancia intrahospitalaria (10)(11)(30).

La reproducibilidad del estudio de USG Doppler renal se ve afectada por el estado biofísico del paciente al momento de realización del estudio, por lo que es necesario realizar maniobras exploratorias complementarias que ayuden a localizar el mejor sitio disponible para captación de los parámetros requeridos aun en movimiento. Sin embargo, la media de tiempo requerido para la realización del estudio USG Doppler renal mejoró 9 minutos entre las mediciones basal y seguimiento, como se observa en la **tabla 8**.

Una de las debilidades del estudio fue la muestra con un tamaño pequeño por haber sido realizado en un periodo de 6 semanas, que podría condicionar una mayor probabilidad de cometer error tipo 1. Sin embargo se encontraron resultados estadísticamente significativos, y congruentes con resultados obtenidos en el meta-análisis dirigido por Sebastien Ninet en 2015 con inclusión de 9 estudios y 176 pacientes en total hospitalizados en terapia de cuidados intensivos (18), y en estudio prospectivo observacional conducido por Damon y col. en 2011 con inclusión de 51 pacientes críticamente enfermos (27), entre otros mencionados en el apartado de fundamentos teóricos, los cuales compararon variables parecidas del IRR en la detección de LRA.

La evidencia recolectada en nuestro estudio aporta una correlación estadísticamente significativa entre los valores del IRR medido por USG Doppler y la CrS, biomarcador tardío utilizado en la actualidad como parámetro en el diagnóstico de LRA; tanto en pacientes que desarrollaron LRA como complicación en su estado de sepsis, como aquellos que no lo desarrollaron. Lo que genera acierto en la inclusión del estudio de imagen USG Doppler pulsado en los pacientes críticos para la detección oportuna de LRA.

El diagnóstico de sepsis actualmente es establecido de forma temprana, sugiere que las complicaciones que pueden incrementar su morbilidad / mortalidad, no se manifiesten(31)(32,33). Sin embargo, en nuestro estudio observamos una tasa incrementada al doble de lo reportado en la literatura internacional (8)(9), (42% vs. 20% respectivamente). El factor infeccioso causante de la sepsis mostró predominio en el sistema urinario con 67% de los casos, similar a lo reportado en la literatura (8)(10)(11). Información de ayuda para el clínico en las medidas de medicina preventiva pertinentes.

Pese al sesgo obtenido por el estado biofísico y patrón respiratorio al momento del estudio (entre otros) se obtuvo que la exploración con USG Doppler renal y su modalidad *pulsado* para la medición del IRR con exploración clínico-imagenológica dirigida es reproducible, por obtención de un IRRc con < 10% de variabilidad, y corta duración posterior a capacitación adecuada; En nuestro estudio, con una media de 22 minutos (IQR 15-29) posterior al 10^{mo}/40 estudio realizado.

Para finalizar la evidencia generada por el presente estudio y otros estudios parecidos en la bibliografía revisada, nos indica que la medición del IRR por USG Doppler tiene un rol prometedor como método imagenológico de apoyo diagnóstico no invasivo, relativamente barato, rápido y eficaz en la detección oportuna y/o prevención de LRA en pacientes con estado crítico de sepsis que pueda impactar en las complicaciones y mortalidad de los pacientes en estado crítico.

Conclusión

La evidencia recolectada en los pacientes con diagnóstico de sepsis sugiere que el índice de resistencia renal tiene potencial utilidad como predictor de LRA, determinado por la correlación directa y clínicamente significativa entre el IRR y la CrS. Lo cual posiciona al IRR obtenido por USG como un parámetro útil de apoyo en el diagnóstico temprano de LRA en pacientes con sepsis.

El USG Doppler renal es una modalidad de imagen no invasiva, libre de radiación ionizante, altamente disponible y de fácil acceso, que en manos de expertos y de personal calificado, permite realizar una exploración completa y dirigida acorde al contexto clínico, complementada con el uso de la modalidad Doppler Pulsado. Lo que nos permite ampliar la posibilidad de evaluar parámetros asociados al desarrollo de LRA. Estudio imagenológico de gran ayuda en unidades de urgencias y cuidados intensivos.

Acorde a los resultados obtenidos, estudios posteriores con muestras mayores que incorporen el IRR a modelos combinados tales como caso y control, prospectivo, comparativo con mayor cantidad de parámetros utilizados en la estratificación de la lesión renal aguda, podrían valorar su grado de precisión predictiva y predictiva óptima como prueba diagnóstica confiable, altamente específica y reproducible en pacientes críticos.

Álbum de la exploración ultrasonográfica renal en los pacientes con sepsis

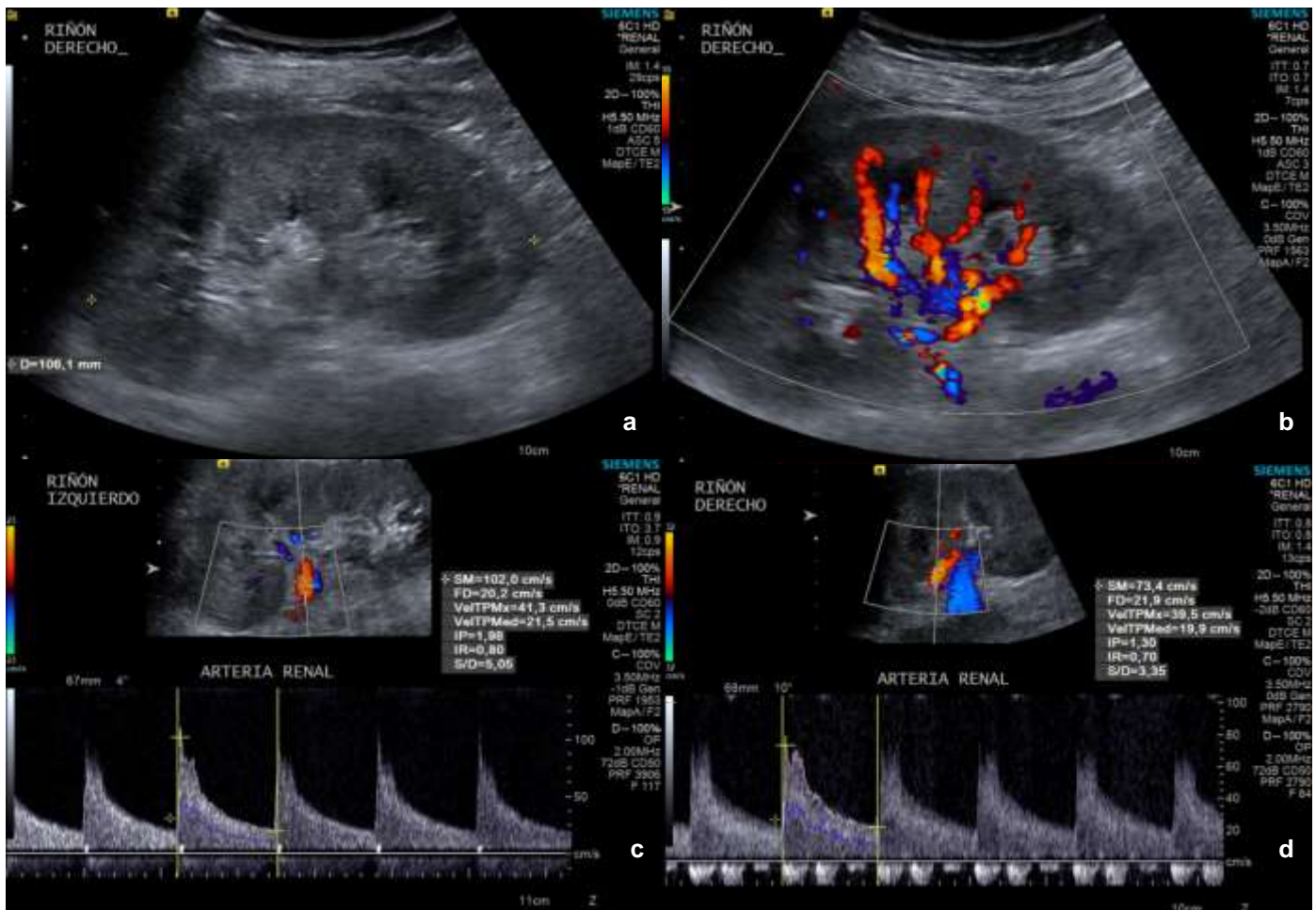


Fig. 2 USG Doppler pulsado de riñones nativos en mujer de 35 años con urosepsis (SOFA 3) y desarrollo de LRA. Con CrS de 1.7 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada. **b:** VIR grado 2. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.77 **d:** USG de control a los 2 días, posterior a reporte de CrS de 1.20 mg/dL, con IRRc de 0.70 (*correlación lineal*).

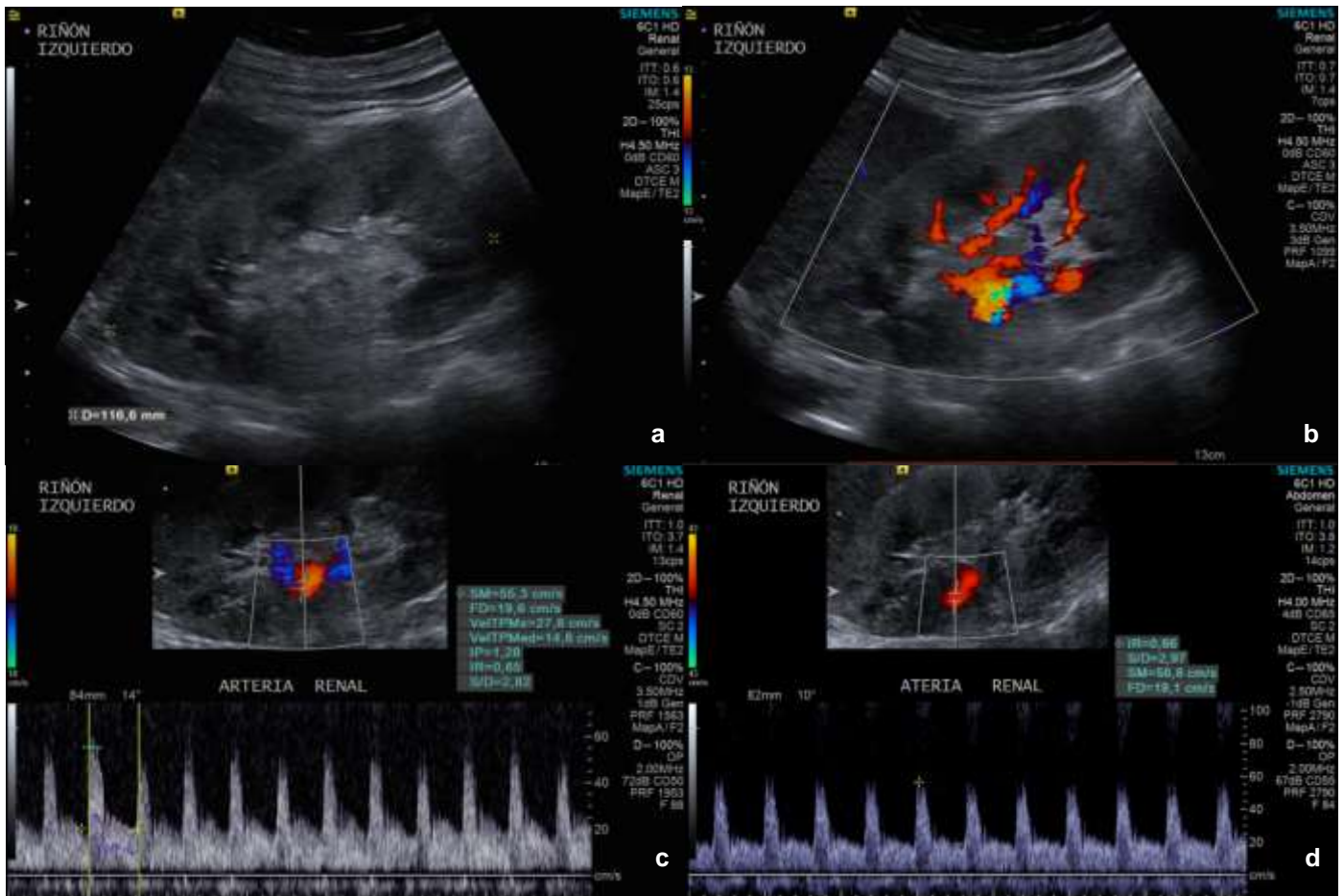


Fig. 3 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 34 años con urosepsis y desarrollo de LRA. Con CrS de 1.80 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología con aumento difuso en el grosor del parénquima. **b:** VIR grado 2. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.72 **d:** USG de control a los 5 días, posterior a reporte de CrS con 0.70 mg/dL, con IRRc de 0.68 (*correlación lineal*).

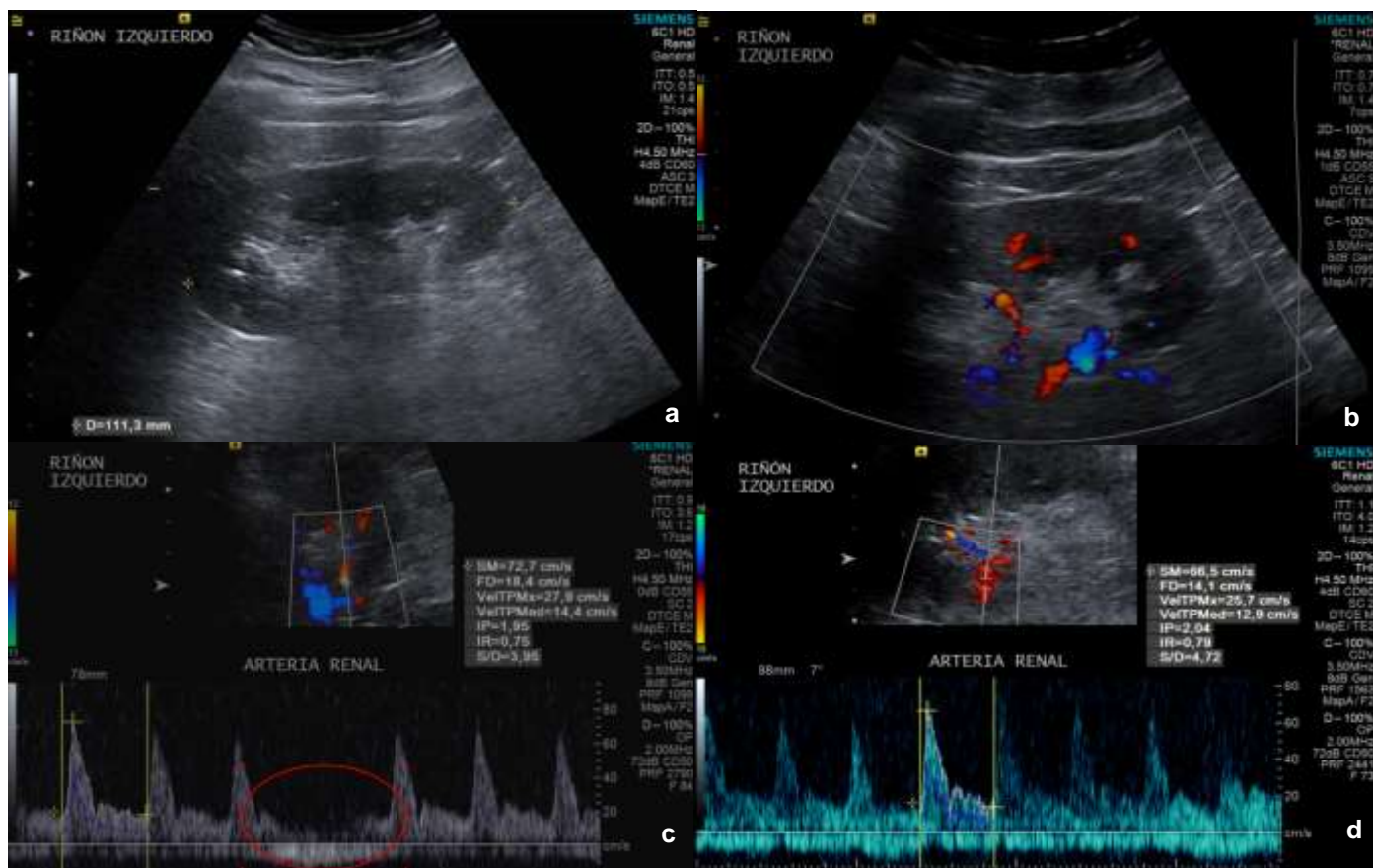


Fig. 4 a. USG Doppler pulsado de riñones nativos en mujer de 70 años con urosepsis (SOFA 3) y desarrollo de LRA con nivel de CrS de 2.1 mg/dL **b.** VIR grado 2 **c.** modalidad triplex con IRR de 0.75 **elipse:** movimiento respiratorio. **d.** USG de control a las 24 horas posterior a reporte de CrS de 2.4 mg/dL, con IRRc de 0.78. (correlación lineal).

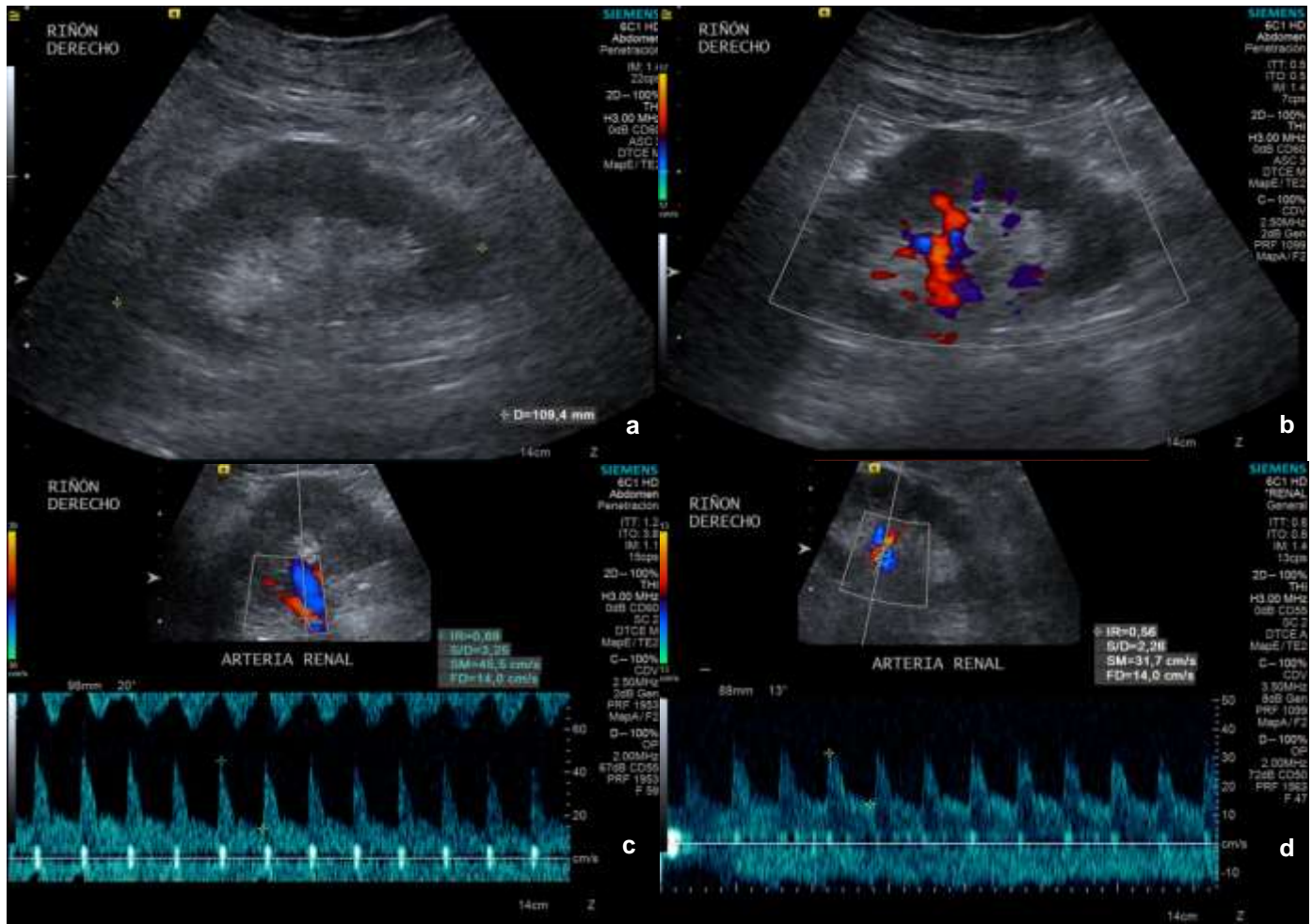


Fig. 5 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 49 años con urosepsis (SOFA 2) sin desarrollo de LRA. Crs de 0.9 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada. **b:** VIR grado 2. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.70 **d:** USG de control a los 2 días, posterior a reporte de Crs de 1.00 mg/dL, con IRRc de 0.60 (*correlación lineal*).

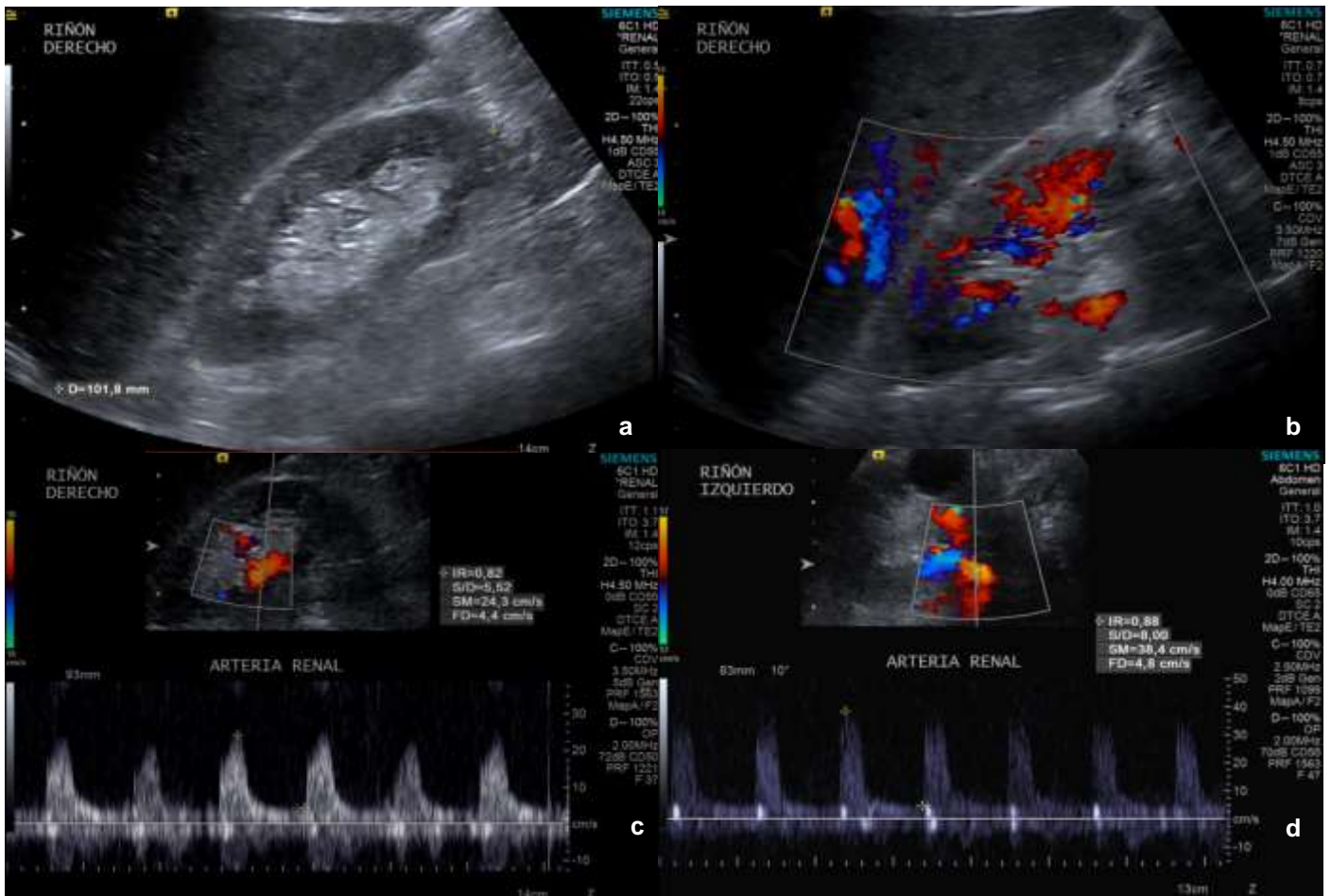


Fig. 6 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 80 años con sepsis por neumonía (SOFA 3) y desarrollo de LRA. Con CrS de 3.3 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada para edad + quiste cortical simple en RI. **b:** VIR grado 3. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.82 **d:** USG de control a los 2 días, posterior a reporte de CrS de 2.3 mg/dL, con IRRc de 0.85 (*correlación lineal*).



Fig. 7 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 35 años con sepsis gastrointestinal (SOFA 2) sin desarrollo de LRA. Con CrS de 1.00 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología con lobulaciones por variante anatómica. **b:** VIR grado 3 **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.67 **d:** USG de control a las 24 horas, posterior a reporte de CrS de 0.70 mg/dL, con IRRc de 0.67 (*correlación lineal*).

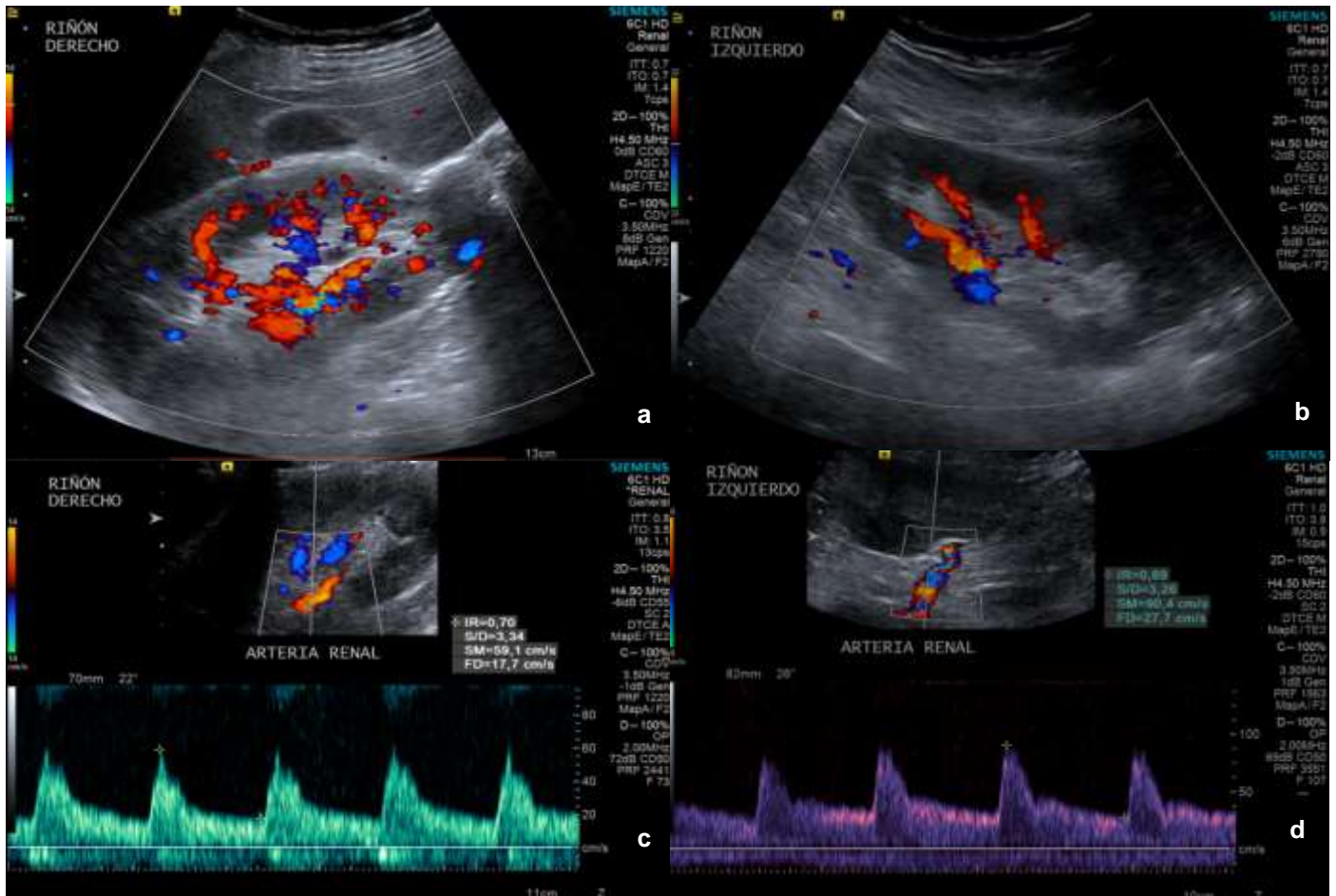


Fig. 8 USG Doppler pulsado de riñones nativos en mujer de 50 años con urosepsis (SOFA 3) sin desarrollo de LRA. CrS de 0.90 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada. **b:** VIR grado 3. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.68 **d:** USG de control a las 24 horas, posterior a reporte de CrS de 0.80 mg/dL, con IRRc de 0.67 (*correlación lineal*).

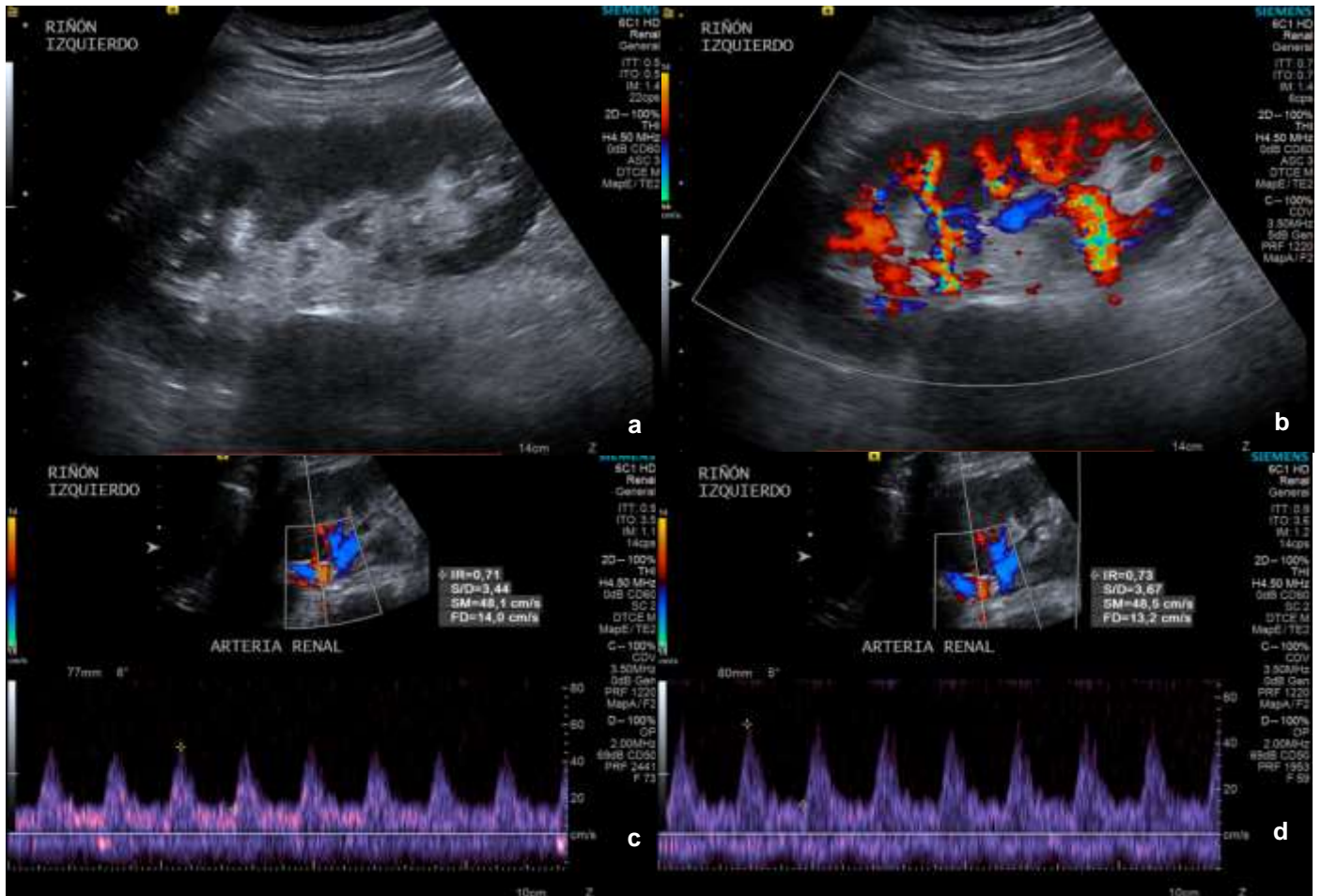


Fig. 9 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 34 años con sepsis gastrointestinal (SOFA 3) sin desarrollo de LRA. Con CrS de 0.70 mg/dL al momento de diagnóstico. **a:** morfología conservada. **b:** VIR grado 3. **c:** modalidad pulsado con IRRc de 0.71 **d:** USG de control a las 24 horas, posterior a reporte de CrS de 0.70 mg/dL, con IRRc de 0.64 (*correlación lineal*).

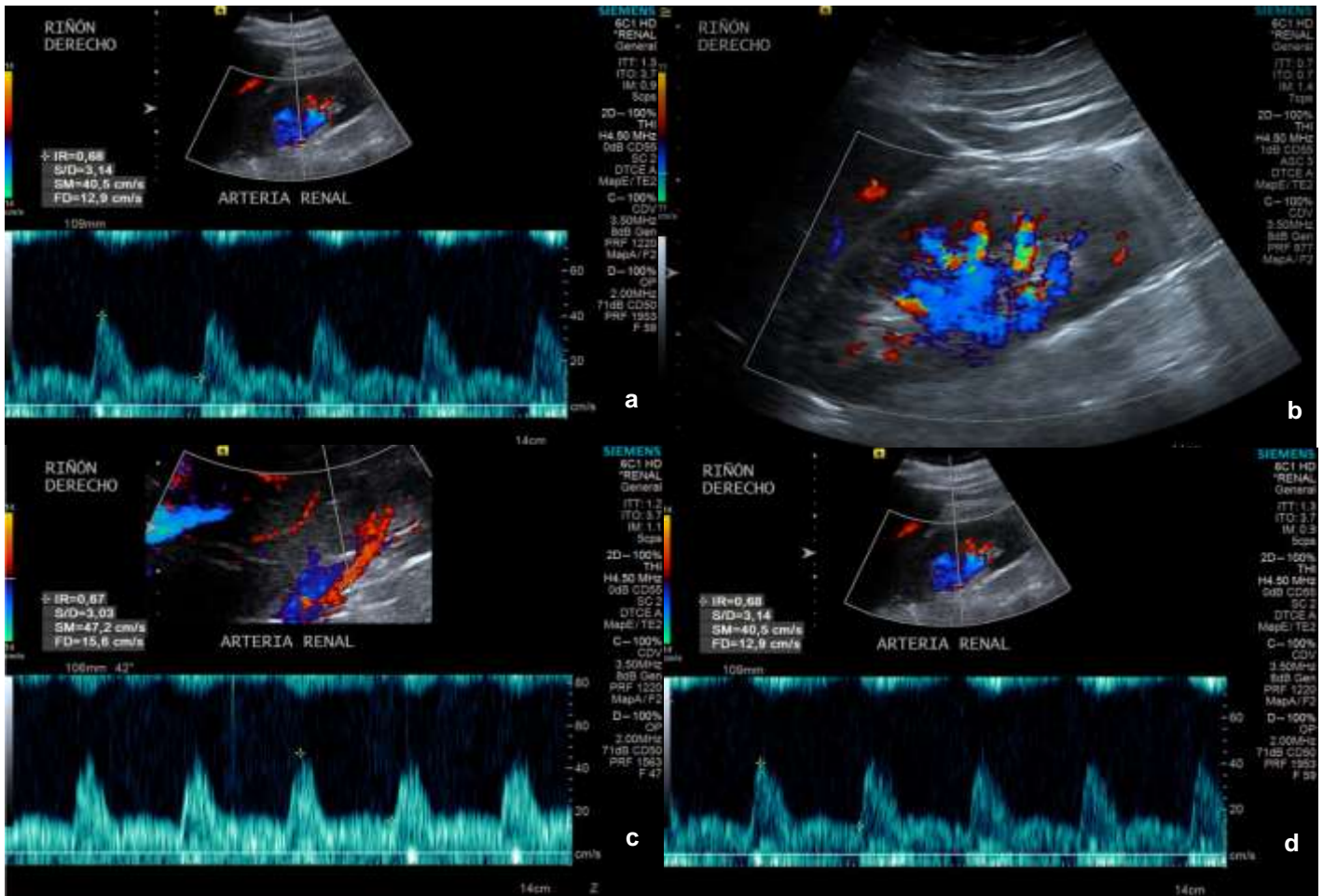


Fig. 10 USG Doppler pulsado de riñones nativos en hombre de 40 años con sepsis por tejidos blandos (SOFA 2) sin desarrollo de LRA. Con CrS de 0.80 mg/dL al momento de diagnóstico. **a.** morfología conservada. **b.** VIR grado 3. **c.** modalidad pulsado con IRRc de 0.56 **d.** USG de control a los 2 días, posterior a reporte de CrS de 1.10 mg/dL, con IRRc de 0.68 (*correlación lineal*).

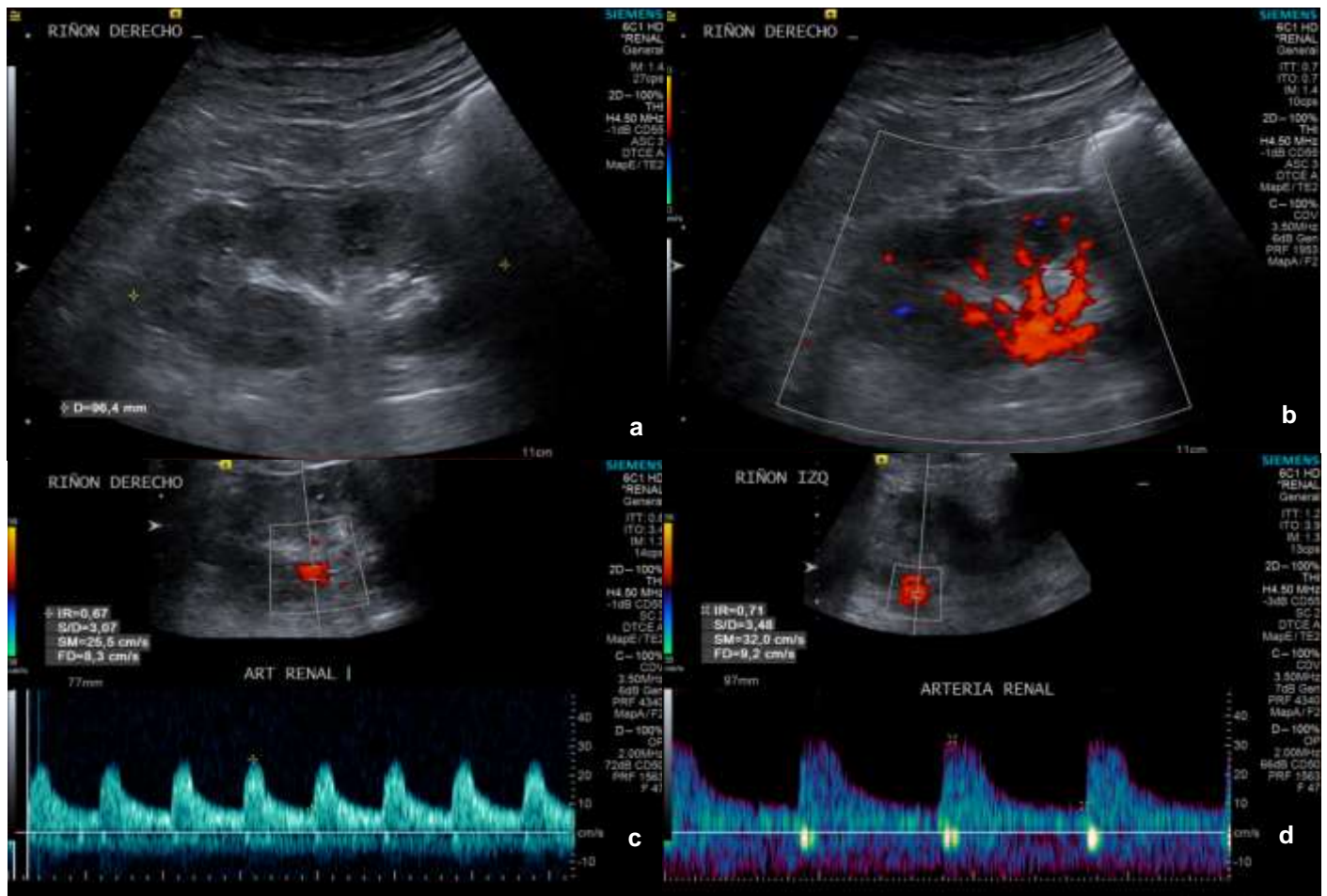


Fig. 11 USG Doppler pulsado de riñones nativos en mujer de 66 años con urosepsis, disnea y desarrollo de LRA. Con CrS de 0.60 mg/dL al momento de diagnóstico. **a.** morfología con cambios por edad y algunos focos ecogénicos papilares. **b.** VIR grado 3. **c.** modalidad pulsado con IRRc de 0.69 **d.** USG de control a los 5 días, posterior a reporte de CrS de 0.50 mg/dL, con IRRc de 0.70 (*correlación lineal*).

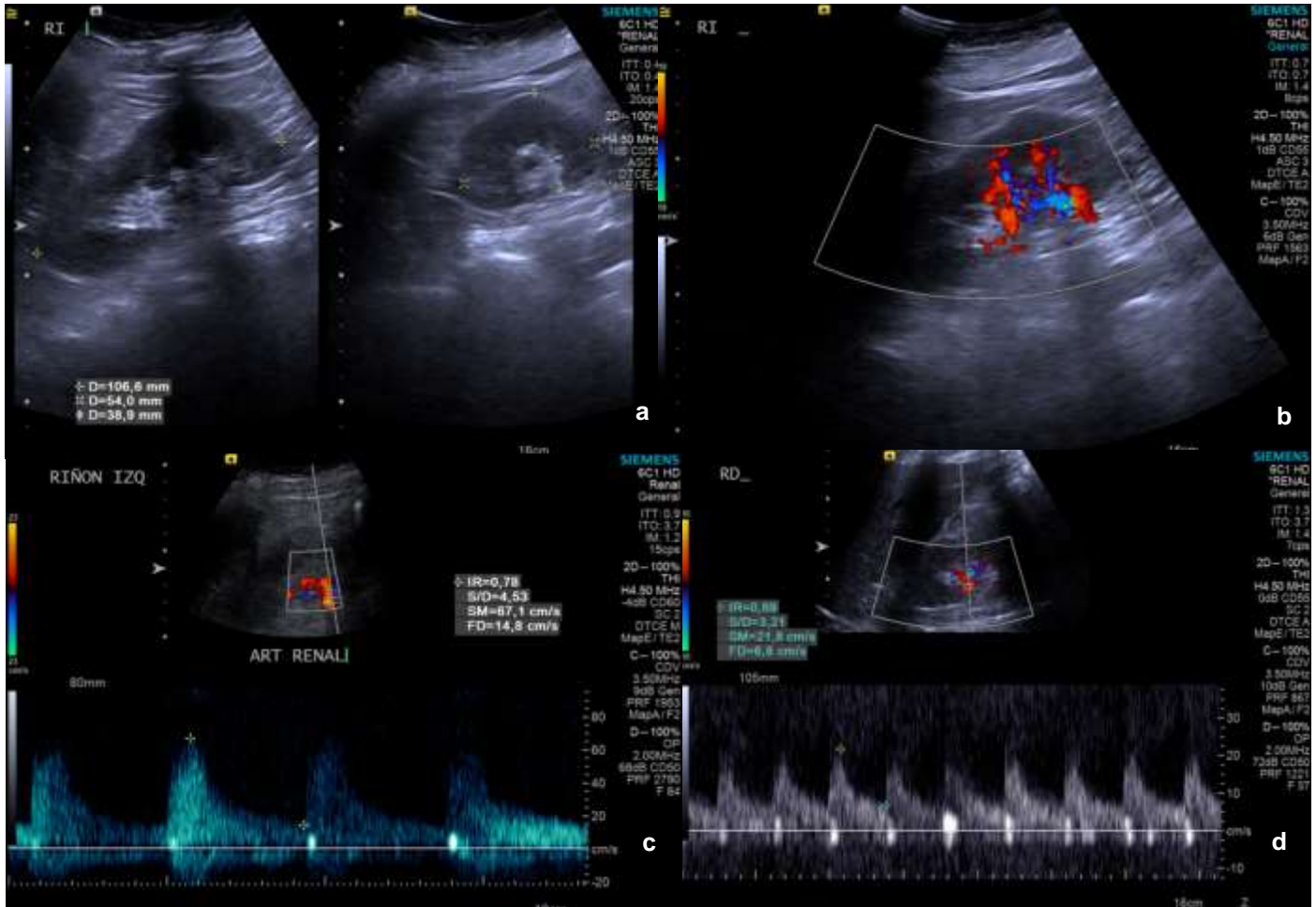


Fig. 12 USG Doppler pulsado de riñones nativos en mujer de 73 años con sepsis por neumonía (SOFA 2) sin desarrollo de LRA. Con CrS de 0.50 mg/dL al momento de diagnóstico. **a.** morfología conservada. **b.** VIR grado 3. **c.** modalidad pulsado con IRRc de 0.72 en quien se dio terapia renal dirigida **d.** USG de control a las 24, posterior a reporte de CrS de 0.40 mg/dL, con IRRc de 0.68 con disminución lineal, correlacionando valores.

Anexos

1. Fórmula para determinar el índice de resistencia renal (IRR) (22)

$$\text{IRR} = \frac{(\text{Velocidad pico sistólico} - \text{Velocidad diastólica final})}{\text{Velocidad pico sistólica}}$$

Tabla 5. Puntuación SOFA: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (13)					
Sistema	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con soporte respiratorio	< 100 con soporte respiratorio
Coagulación Plaquetas (10 ³ /microL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado Bilirrubinas (mg/dl)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	> 12.0
Cardiovascular PAM o su manejo	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 • Dobutamina cualquier dosis	Dopamina • epinefrina < 0.1 • norepinefrina < 0.1	Dopamina > 15.0 • epinefrina > 0.10 • norepinefrina > 0.1
Sist. Nervioso Central Escala Glasgow	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) Gasto urinario (ml/día)	1.2 Gasto urinario > 500	1.2 – 1.9 Gasto urinario > 200	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 Gasto urinario < 500	> 5.0 Gasto urinario < 200

Tabla 6. Evaluación semicuantitativa de la vascularidad intrarrenal por modalidad Doppler color de la ultrasonografía (16).

Grado	Calidad de la perfusión renal por Doppler color
0	Sin vasos identificables
1	Identificación de algunos vasos cercanos al hilio renal
2	Identificación de vasos hiliares y la mayoría de vasos parenquimatosos interlobares
3	Identificación de vasculatura renal hasta las arterias arcuatas

2. Información agregada

CARTA DE COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscriben son investigadores del proyecto titulado **“Correlación entre el índice de resistencia de la arteria renal obtenido por ultrasonografía Doppler, y la creatinina sérica como biomarcador de lesión renal aguda desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB. Un estudio transversal comparativo”** en el cual no abra maniobra de intervención; sin embargo, se obtendrán datos del expediente y estudios imagenológicos que cumplan con los criterios de inclusión.

Por lo anterior señalamos que nos comprometemos a salvaguardar la confidencialidad de los datos y que ningún dato que permita la identificación parcial o total de algún paciente será publicado.

El análisis se realizará de manera agrupada y la información que se compile en las bases de datos tendrá filtros de accesos y contraseña.

Atentamente:

Dr. Gerardo Alejandro Guzmán López. _____

Dr. Roberto Manuel Casillas Ramírez. _____

Dr. Jesús Álvarez Canales. _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Estudio exploratorio para evaluar la correlación entre el índice de resistencia de la arteria renal obtenido por ultrasonografía Doppler, y la creatinina sérica utilizada como biomarcador de lesión renal aguda desarrollada en pacientes con sepsis en el HRAEB. Un estudio transversal comparativo.

León, Guanajuato. a ____ de _____ del 2019.

Nombre del paciente: _____ Sexo: M__H__

Fecha de nacimiento dd/mm/aaaa: _____ No. Expediente:

Protocolo de Investigación registrado ante el comité de ética del HRAEB, y aprobado.

Yo, _____ (**Nombre**) entiendo que participo en forma voluntaria en un protocolo de investigación donde se estudia el valor diagnóstico que tiene la medición del parámetro **índice de resistencia renal** mediante ultrasonografía Doppler en beneficio para mí y demás pacientes, como apoyo en el diagnóstico de lesión renal aguda, sin que esto afecte mi cuerpo, tenga algún riesgo, ni sufra radiación.

Me han explicado que el propósito es comparar el resultado del *índice de resistencia renal* obtenido por ultrasonografía y el resultado de *creatinina sérica* obtenido en los estudios sanguíneos rutinarios que me realizan mis médicos tratantes. Esto con el fin de obtener información que ayude a determinar si desarrollé una lesión aguda en mis riñones secundaria a la enfermedad por la que estoy en tratamiento (sepsis) y así iniciar un tratamiento oportuno para mi estado de salud actual.

Me han explicado que, como beneficio de este protocolo de investigación tengo el derecho de conocer el estado actual de mis riñones y de un informe diagnóstico radiológico que será anexado a mi expediente clínico electrónico. Que dicho estudio de imagen no me generará costo y en caso de existir alguno, será absorbido por el grupo de investigadores. Que no obtendré remuneración económica o de algún otro tipo y que en caso de tener alguna duda durante cualquier momento de mi colaboración voluntaria en el protocolo de investigación, puedo preguntar y me explicarán con claridad para aclararla.

Entiendo que la información proporcionada y utilizada se mantendrá en confidencialidad (secreto), que el reporte diagnóstico radiológico resultante será utilizado con fines médicos y la información será recabada en una base de datos a la que solo el grupo de investigadores tendrá acceso mediante contraseña, por lo que autorizo de conformidad.

Nombre y firma del paciente:

Testigo 1

Nombre y firma _____ parentesco _____

Testigo 2

Nombre y firma _____ parentesco _____

Me queda clara la posibilidad de negarme, aunque haya firmado este consentimiento, aún durante mi revisión sin que esto tenga repercusiones legales ni obligación o compromiso de mi persona.

La anulación de este consentimiento implica solo el hecho de que no se continuará con la realización del estudio y no obtendré las imágenes realizadas, ni el diagnóstico del estado de salud de mis riñones.

En caso de invalidar este consentimiento:

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma de familiar o responsable: _____

parentesco: _____

Testigo 1

Nombre y firma _____

Testigo 2

Nombre y firma _____

En caso de requerir información adicional, favor de contacte al **responsable técnico del protocolo**: Dr. Roberto Manuel Casillas Ramírez, médico radiólogo del HRAEB. Teléfono: 4772672000 Ext 1603.

Con fundamento en la Ley General de Salud Art. 77 BIS. Reglamento de la Ley general de Salud en materia de servicios de atención medica Art. 21, 80, 82 y 83, y la Norma Oficial Mexicana NOM-024-SSA3-2012, Sistemas de información de registro electrónico para la salud. Intercambio de información en salud: 3.16, 3.19, 3.21, 6.6.1 - 6.6.6.

Referencias bibliográficas

1. Awdishu L, Wu SE. Critical Care Self-Assessment Program CCSAP 2017. Book 2 Renal/Pulmonary Critical Care. In: Critical Care Self-Assessment Program CCSAP 2017 Book 2 Renal/Pulmonary Critical Care. 1st ed. CCSAP; 2017. p. 7–26.
2. Arakaki M, Manuel J. Insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered* 2003;14(1):36-47.
3. Seller Pérez G, Herrera Gutiérrez ME, Dolores M, Verdú A, Victoria De La M, Prados T, et al. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda. Lesión renal en el paciente crítico. En: tratado de medicina intensiva. 2017. cap.59:1–6.
4. Pozzoli S, Simonini M, Manunta P. Predicting acute kidney injury: current status and future challenges. *J Nephrol*. 2018;31:209–23.
5. Tsai T-Y, Chien H, Tsai F-C, Pan H-C, Yang H-Y, Lee S-Y, et al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(11):844–51.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Workgroup A. 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. *Crit Care*. 2004;8(4):1–9.
7. Kellum JA, Aspelin P. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *J Int Soc Nephrol*. 2012;2(1):1–141.
8. Susantitaphong P, Dinna † ‡, Cruz N, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, et al. Article World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1482–93.
9. Nadim MK, Forni Lui G, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group SPECIAL REPORT. *J Am Hear Assoc*. 2018;7:1–28.
10. Samuel Chávez-Iñiguez J, García-García G, Lombardi R. Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica Correspondencia. *Gac Med Mex*. 2018;1:6–14.
11. Ponce D, Balbi A. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:193–200.

12. Shum H-P, Yan W-W, Mao Chan T. Recent knowledge on the pathophysiology of septic acute kidney injury: A narrative review. *J Crit Care*. 2016;31:82–9.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
14. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre J V. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):13–21.
15. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):149–73.
16. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J*. 2015;7(8):2–4.
17. Carrillo-Esper R, De La Torre-León T, Rosales-Gutiérrez AO, Daniel Carrillo-Córdova L. Índice resistivo renal. Fundamentos e implementación en el enfermo grave, artículo de revisión. *Rev Invest Med Sur Mex*. Abril-Junio 2014;21(2):68-72.
18. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015;30(3):629–35.
19. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler Ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock*. 2012;37(4):360–5.
20. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2014;32:149–53.
21. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1553–9.
22. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasonography in Patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):382–94.

23. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Rö JG, Spoelstra-De Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2018;13(6):1–18.
24. Oliveira RAG, Mendes P V, Park M, Taniguchi LU. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(23):1–7.
25. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology*. 1993;186(3):685–8.
26. Onur MR, Cubuk M, Andic C, Kartal M, Arslan G. Role of resistive index in renal colic. *Urol Res*. 2007;35(6):307–12.
27. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):68–76.
28. Hagen-Ansert SL. *Textbook of Diagnostic Sonography*. 8th. Elsevier; 2017. 1550 p.
29. Krebs C, Giyanani VL, Eisenberg RL. *Doppler color*. 6ta. Marbán; 2019. 437 p.
30. Almirall J, Güell E, Capdevila JA, Campins L, Palomera E, Martinez R, et al. Epidemiología de la sepsis grave adquirida en la comunidad. Estudio de base poblacional. *Med Clin (Barc)*. Agosto 2016 19;147(4):139–43.
31. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2–11.
32. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
33. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925–8.