



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Tesis:

**“NECESIDAD DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL EN
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS RESPONDEDORES AL
RETO DE FUROSEMIDE”**

Que para obtener el grado de **Médico Especialista en Medicina Crítica**

Presenta:

Dr. Jesús Omar Morón Medina

Asesores:

Dr. Sergio Zamora Varela

Dr. Alejandro Esquivel Chávez



Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dr. Alejandro Esquivel Chávez

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Crítica y Jefe del Servicio de Medicina Crítica
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”IMSS

Dr. Sergio Zamora Varela

Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos y Asesor de tesis
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”IMSS

Dr. Jesús Omar Morón Medina

Médico Residente del Segundo Año de la Especialidad en Medicina Crítica
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”IMSS

NÚMERO DE REGISTRO CLIS: R-2022-3501-156

ÍNDICE

Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Materiales y métodos	12
Análisis estadístico	13
Resultados	14
Discusión	18
Conclusiones	20
Referencias bibliográficas	21
Anexos	25

RESUMEN

NECESIDAD DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS RESPONDEDORES AL RETO DE FUROSEMIDE

Resumen. El reto de furosemide se ha utilizado como predictor de la progresión de la lesión renal aguda. **Objetivo.** Conocer si los pacientes respondedores al reto de furosemide presentaron progresión del estadio de la lesión renal aguda.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, transversal, observacional, de casos y controles. Se revisará si existe relación entre el reto de furosemide y necesidad de terapia de sustitución de la función renal. **Recursos e infraestructura.**

Investigador principal, concepción de la idea, elaboración del protocolo, análisis de la información y elaboración del escrito final. Las diferencias entre proporciones de pacientes con datos demográficos iniciales serán evaluadas con chi-cuadrado, t de Student y no paramétrico con prueba de Kruskal-Wallis. Se comparo la necesidad de terapia de sustitución renal en pacientes respondedores al reto de furosemide, así como el deterioro clínico, la estancia en la unidad y la mortalidad. El resultado primario fue evaluar la capacidad predictiva del reto de furosemide, con el punto final primario siendo la necesidad de terapia de sustitución renal. **Resultados:** 4% de los pacientes que presentaron respuesta (+) al reto de furosemide requirieron terapia de sustitución renal y 12% de los que no presentaron respuesta necesitaron terapia de sustitución.

Conclusiones: la falta de respuesta al reto de furosemide no se relaciona con necesidad de terapia de sustitución.

Palabras clave: prueba de estrés con furosemide, lesión renal aguda, unidad de cuidados intensivos, terapia de sustitución renal

Summary

NEED FOR RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS RESPONDING TO THE FUROSEMIDE CHALLENGE

Introduction: Furosemide challenge has been used as a predictor of the progression of acute kidney injury. **Objective.** To know if the patients who responded to the furosemide challenge presented progression of the stage of acute kidney injury. **Material and methods.** Retrospective, cross-sectional, observational, case-control study. It will be reviewed whether there is a relationship between the challenge of furosemide and the need for renal function replacement therapy. Resources and infrastructure. Principal investigator, conception of the idea, elaboration of the protocol, analysis of the information and elaboration of the final document. The differences between proportions of patients with initial demographic data will be evaluated with chi-square, Student's t test and non-parametric with Kruskal-Wallis test. The need for renal replacement therapy in patients responding to the furosemide challenge was compared, as well as clinical deterioration, length of stay in the unit, and mortality. The primary outcome was to assess the predictive ability of furosemide challenge, with the primary end point being the need for renal replacement therapy. **Outcomes: Results:** 4% of the patients who presented a response (+) to the furosemide challenge required renal replacement therapy and 12% of those who did not present a response required replacement therapy.

Conclusions: the lack of response to the furosemide challenge is not related to the need for substitution therapy

Keywords: furosemide stress test, acute kidney injury, intensive care unit, renal replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

La reserva de función renal se refiere a la capacidad del riñón de incrementar su tasa de filtrado en respuesta a un estímulo como una carga de proteína. Cuando la función renal es comprometida a nivel anatómica o funcional, secundaria a la disminución en aporte de oxígeno hacia los riñones, una lesión directa sobre los riñones o una patología obstructiva que no permita la eliminación de orina y productos de desecho del metabolismo celular se verá reflejado en disminución de la tasa de filtración glomerular, considera como el mejor reflejo de la función renal, aunque no permite determinar una etiología específica.

La lesión renal aguda es un síndrome de etiología múltiple que se caracteriza por un deterioro de la función renal que ocurre en un periodo de horas a días. Es una de las causas más comunes de disfunción orgánica en pacientes hospitalizados, ocurriendo en 50% de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en un 22.7% de pacientes hospitalizados. En contexto de UCI presenta una mortalidad de 20-25%, incrementando en un 50-60% cuando el paciente requiere terapia dializante, con un 5-20% de los sobrevivientes requiriendo terapia de sustitución renal al egreso, además de relacionarse con varias complicaciones, incluyendo síndrome urémico (encefalopatía, coagulopatía y permeabilidad vascular incrementada), alteraciones hemodinámicas, electrolíticas y del estado ácido-base, que pueden derivar en arritmias, debilidad muscular, inestabilidad hemodinámica y sobrecarga de volumen. Las variaciones en la definición de LRA han conducido a la heterogeneidad, lo que complica la comparación e interpretación de los resultados de diferentes estudios. Los criterios RIFLE fueron propuestos en 2004 y basados en el consenso de la ADQI. Los criterios RIFLE dividieron la lesión renal en 3 etapas: Riesgo, Lesión, Insuficiencia y 2 resultados: Pérdida y Enfermedad Renal Terminal (ESKD). El paciente se clasifica utilizando la peor de los 2 criterios, diuresis o creatinina sérica. Algunos de los puntos fuertes de los criterios RIFLE fueron que consideró los cambios en los niveles de creatinina a partir de una línea de base. Si no se conoce la línea de

base, pero se cree que la función de la línea de base es normal, entonces se puede estimar usando la fórmula Dieta Modificada en Enfermedad Renal y resolviendo para un eGRF de 75 ml/min. Los pacientes pueden cumplir con los criterios de creatinina o de producción de orina o ambos, aunque la etapa más alta de cualquiera de los criterios se considera la etapa actual de AKI. La progresión a largo de los criterios se asocia con una mayor mortalidad, mayor LOS en la UCI y en el hospital, Por las limitaciones que presenta en pacientes renales crónicos dado que requiere mayor tiempo para documentar progresión de la lesión(24), por lo que se realizó modificación por parte de la Red de Lesión Renal Aguda (Acute Kidney Injury Network (AKIN)) en las que menores incrementos de la creatinina (0.3mg/dl o más) también logran criterios para LRA en un corto periodo de tiempo (48 horas o menos) con lo que se mejoró la sensibilidad para detección de LRA a comparación de sistema RIFLE (25) pero con sus propias limitaciones. Un incremento de 0.3mg/dl se aproxima a una variación esperado por efectos fisiológicos (dieta, ejercicio, estado de hidratación) para pacientes con enfermedad renal crónica. A pesar de sus limitaciones ambas clasificaciones ya han sido validadas y se correlacionan con mortalidad y necesidad de terapia de sustitución renal. (23) en el 2012 se desarrolló el sistema KDIGO que unificaba criterios de RIFLE y AKIN y que actualmente se ha estandarizado para uso clínico y de investigación sobre la LRA.

La habilidad de predecir el curso de la Lesión renal aguda se ha realizado mediante creatinina sérica y gasto urinario, los cuales han tenido un pobre desempeño. La creatinina surge del metabolismo de la creatina, se filtra libremente en los glomérulos y es completamente aclarada por un riñón funcional. Un incremento de la creatinina o una disminución del gasto urinario nos puede determinar la severidad de la lesión renal, sin embargo, ambos parámetros pueden afectarse por múltiples causas: edad, masa muscular, género, raza, uso de medicamentos, dieta estado nutricional, sobrecarga de líquidos y estado de sepsis. En adición grandes reservas funcionales de nefronas pueden retrasar la detección de un incremento en la creatinina hasta que más del 50% de la tasa de filtrado

glomerular se ha perdido. Además, tanto los niveles de creatinina como el índice urinario son marcadores de función renal, no de lesión renal per se, por lo que es necesario el surgimiento de una medida de detección de la lesión renal aguda o progresión de esta. De ahí surge la prueba de stress de furosemide, el cual es un reto estandarizado intravenoso el cual, en el contexto de lesión renal aguda temprana, fue diseñado para predecir la progresión a Lesión Renal Aguda. (1) aquellos pacientes con oliguria y/o elevación de creatinina (2).

El reto de furosemide para evaluar integridad renal tubular y anticipar evolución es una práctica en pacientes con Lesión Renal Aguda. Los diuréticos de asa, principalmente furosemide, reducen la reabsorción de sodio en la porción gruesa del asa de Henle, resultando en un incremento de la natriuresis, excreción de agua y subsecuente uresis. (3) Para que esto ocurra, la función tubular proximal y distal debe estar intacta. De acuerdo con estudios previos, la presencia de un gasto urinario de 200ml o menos en las 2 horas posteriores a la administración del diurético predicen progresión de la Lesión Renal Aguda (sensibilidad 73.9% y especificidad de 89.9%) (4). Esta prueba fue originalmente descrita en 1973 por Baek y col. Quienes administraron una dosis intravenosa no estandarizada en 21 pacientes. 15 de los 21 pacientes presentaron una pobre respuesta al no obtener cambios en el gasto urinario, aclaramiento de agua libre, osmolaridad urinaria y subsecuente desarrollo de lesión renal aguda (5). Esta evaluación fue estandarizada en 2013 y se acuñó el termino Prueba de estrés de furosemide. En este estudio, el reto fue realizado en una cohorte con 77 casos donde los pacientes críticos con lesión renal aguda en etapa temprana 1 o 2 (etapa 1 de AKIN definida como 6 h de oliguria ($<0,5$ ml/kg/h) o 0,3 mg/dl aumento de la creatinina sérica o aumento del 150-200% por encima de la creatinina sérica basal, o estadio II de AKIN (12 h de oliguria ($<0,5$ ml/kg/h) o aumento del 200-300% por encima de la creatinina sérica basal) para predecir la progresión a AKIN estadio III (necesidad de TRS o aumento de sCr a tres veces el valor basal o diuresis inferior a 0,3 ml/kg/h)(6) Actualmente el reto consiste en la administración de 1mg/kg de furosemide en pacientes sin exposición previa al medicamento y

1.5mg/kg para aquellos pacientes que hayan recibido previamente manejo con el mismo. Posteriormente de acuerdo con el gasto urinario que se presente en las siguientes 2 horas, si es menor de 200ml se considera que el paciente tiene la función renal tubular comprometida y presentará progresión de la lesión renal a un estadio más avanzado. (7) Este resultado proveía un área bajo la curva operativa del receptor (AUC) (error estándar [SE]) de 0,87 (0,05) con una sensibilidad y especificidad del 87% y 84%, respectivamente, para la progresión a AKIN Etapa 3(8). Más importante aún, se determinó que el FST era factible, seguro y bien tolerado en pacientes críticamente enfermos pacientes. Desde la publicación de este estudio piloto inicial, ha habido varias validaciones retrospectivas de este punto de corte y más recientemente la publicación del estudio prospectivo multicéntrico (9). El estudio multicentro reclutó pacientes de UCI en 5 instituciones académicas centros en Estados Unidos y Canadá a partir de enero 2014 a agosto de 2017 reclutando 92 pacientes. Hubo una porción significativa más alta de pacientes con estadio I AKIN en el estudio prospectivo en comparación con el estudio piloto. Hubo una mayor puntuación de APACHE II en los progresores vs. no progresores (22.1% vs. 18.9%), TFGe basal inferior (56,8% frente a 67,9%) y una sCr inicial más alta (1,27 vs. 1,22) aunque ninguno alcanzó significación estadística (10). El estudio multicéntrico encontró características operacionales similares para la FST con un punto de corte urinario de 200 ml en las primeras 2 h (sensibilidad 73,9% y especificidad 89,9%) (11). En dicho estudio la incidencia de hipotensión fue del 9,8%, casi el doble que en el estudio piloto que sugiere que el FST no debe utilizarse en pacientes hipovolémicos.

Se ha comparado el reto de furosemide con biomarcadores de daño renal para predecir la progresión de la Lesión Renal Aguda. Matsuura et al. analizó retrospectivamente a 95 pacientes con AKIN estadio I y II AKI, y su respuesta urinaria después de una dosis variable del reto de furosemide, junto con las características predictivas de NGAL en plasma.(12) La respuesta a la furosemide (diuresis a las 2 horas dividida por el diurético dosis) se determinó que era el mejor predictor de progresión a AKI en estadio III de AKIN (AUC 0,87, IC del 95 % 0,73–

0,94) y tuvo mejor funcionamiento características en comparación con NGAL en plasma (AUC 0,80, IC del 95 %: 0,67–0,88) (13) (14)

Esto destaca aún más la utilidad clínica del reto de furosemide para probar funcional reserva de nefronas y predecir AKI progresiva. El reto de furosemide también ha sido estudiada en la evaluación y predicción de retraso función del injerto (DGF) y necesidad de TSR postrasplante en pacientes trasplantados. McMahon et al. definió el reto de furosemide como 100 mg de furosemide (independientemente del peso del paciente) intraoperatoriamente después de la anastomosis de los vasos renales(15). Los pacientes con DGF tuvieron una significativa disminución de la respuesta urinaria a la furosemide intraoperatoria (73 ml frente a 250 ml en 2 h después de la FST, p b 0,001). Adicionalmente, la producción de orina 6 h después de la FST proporcionó un AUC de 0,85 con un punto de corte de 600 ml en las primeras 6 h proporcionando una sensibilidad y especificidad de 83% y 74%(16) Si bien estos datos están limitados por su naturaleza retrospectiva, nuevamente sugiere que la FST puede usarse como una herramienta de predicción clínica para la necesidad futura de TSR, no solo en pacientes médicos/quirúrgicos generales, sino también en los sometidos a trasplantes de riñón(17)

El reto de furosemide proporciona un mecanismo fácilmente aplicable para identificar a los pacientes con Lesión Renal Aguda con un pronóstico adverso que son óptimos para los ensayos para probar estrategias terapéuticas y mejorar los resultados de AKI.(18) Esto se ilustró en un estudio de Lumlertgul et al. que realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, ensayo abierto de pacientes con LRA en cualquier estadio, en el que no respondedores al reto de furosemide fueron seleccionados para la aleatorización ya sea temprano o estándar inicio de TSR (19). Cuarenta y cuatro pacientes respondieron a FST (hecho N200cs en las primeras 2 h), mientras que 118 no respondieron al reto y fueron aleatorizados a la iniciación temprana o estándar de TRS. Concluyeron que el FST excluyó con éxito a pacientes con bajo riesgo de necesidad futura de TRS ya que solo 6 de 44 (13,6

%) de los pacientes que respondieron a FST recibieron posteriormente RRT.(20) Además, una falta de respuesta a FST fue altamente predictiva de recibir RRT con 45 de 60 pacientes aleatorizados al inicio estándar de RRT, recibiendo RRT. Sin embargo, estos investigadores incluyeron pacientes será toda la severidad de AKI. Otros estudios evaluaron la FST en pacientes con de leve a moderada (es decir, AKI en estadio I y II) (21)

Una pregunta importante para los pacientes con AKI es la cuestión de cuándo iniciar terapia de reemplazo renal (TRR). Los estudios retrospectivos sugieren que el inicio temprano de TRS mejora el resultado (22). Mientras que existen varios estudios sobre los resultados y el momento de inicio de TRR; los resultados son contradictorios. El recientemente publicado Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury Trial (AKIKI), un ensayo aleatorio multicéntrico ensayo que evalúa el momento de la TRS en pacientes críticamente enfermos que tienen LRA, pero no complicaciones potencialmente mortales, pacientes asignados con LRA estadio III que requirió ventilación mecánica, infusión de catecolaminas, o ambas a una estrategia temprana o tardía de TRS (23). Los pacientes fueron aleatorizados a la estrategia temprana tan pronto como la LRA en estadio III fue documentada, mientras que, en el grupo tardío, los criterios tradicionales para los cuales se utilizó el inicio de TRS (es decir, oliguria o anuria durante 72 h después de la aleatorización; BUN ≥ 112 mg/dl, potasio sérico ≥ 6 , potasio sérico: 5.5 mmol/l a pesar del tratamiento médico, pH inferior a $7,15$ y edema pulmonar agudo responsable de hipoxemia grave). los investigadores finalmente demostraron que el 49% de los pacientes asignados al azar a el brazo de tratamiento diferido finalmente no requirió TSR(24). Estos datos sugerirían que es probable que haya un subconjunto de pacientes críticamente enfermos con LRA grave que puede recuperar la función renal y evitar recibir TSR(25) Esto podría minimizar potencialmente su riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la TRR (es decir, inserción de línea de diálisis, anticoagulación, etc.) y reducir gastos sanitarios innecesarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, de casos y controles, identificando a la población a partir de los expedientes, que cumplan con los criterios de inclusión. Todos los pacientes que ingresaron a la UCI entre el 1ro de enero 2017 al 1ro de septiembre de 2022 fueron considerados candidatos para ingresar al estudio. Aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de selección formarán parte de la muestra. Incluyendo pacientes de enero de 2017 a septiembre de 2022, el estudio se realizó en la Ciudad de México, México, en las instalaciones del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, que cumplieron con la definición de Lesión Renal Aguda AKIN 1, que hayan sido sometidos a un reto de furosemide (administración de 1.0mg/kg de furosemide en pacientes que no hayan sido manejados con furosemide y 1.5mg/kg que si hayan sido manejados previamente), que hayan presentado respuesta (uresis >200ml en las 2 horas posteriores) o no, durante su estancia en la unidad, se tomó registro de si fueron expuesto a nefrotóxicos, si cumplieron con definición de sobrecarga de líquidos, el puntaje de severidad de acuerdo a la escala SOFA y APACHE II, si requirieron o no terapia de sustitución renal, ya sea de alto flujo o lenta-continua y si fallecieron durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La estadística descriptiva se reportó con frecuencias y porcentajes para las variables nominales, así como medias y medianas para variables numéricas. Los resultados se reportaron en una tabla.

Se evaluó la distribución de variables demográficas y clínicas. Diferencias entre las proporciones de pacientes con datos demográficos iniciales serán evaluadas con chi-cuadrado, t de Student y no paramétrico Pruebas de Kruskal-Wallis, según

corresponda. El análisis principal fue determinar la asociación de la respuesta (+) del reto de furosemide y la necesidad de terapia de sustitución renal, se realizó un análisis de regresión logística multivariado donde las variables que se incluyeron fueron aquellas que mostraron diferencias en el análisis univariado, que tuvieron un valor de $p \leq 0.20$ o que tuvieron relevancia clínica para el evento y se reportó como razón de probabilidad con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%), el modelo de regresión se evaluó con la prueba ómnibus y de Hosmer-Lemeshow, Se tomó como criterio de significancia $p \leq 0,05$, para un IC de 95%.

El análisis estadístico se llevó a cabo en Software estadístico IBM SPSS Statics v23.0 y Microsoft Excel.

RESULTADOS

Tabla 1

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y fueron incluidos en el estudio.

	Población n = 97	Respuesta al reto de furosemide n= 49	Sin respuesta al resto de furosemide n = 48	p
Edad, mediana (RIC)	52.34 (40 - 65)	48.4 (35 - 61)	56.35 (48 - 67)	0.28
Sexo, n (%)				
Masculino	60 (61.86)	28 (57.14)	32 (66.67)	0.33
Femenino	37 (38.96)	21 (42.86)	16 (33.33)	0.33
Escalas de severidad, n (%)				
Puntaje SOFA >10	31 (31.96)	15 (30.61)	13 (27.08)	0.55
Puntaje APACHE II >20	28 (28.87)	15 (30.61)	13 (27.08)	0.71
Grado de Lesión Renal, n (%)				
KDIGO 2	48 (49.48)	17 (34.69)	31 (64.58)	0.00
KDIGO 3	49 (50.52)	32 (65.31)	17 (35.4)	0.00
Tipo de Terapia de Reemplazo Renal, n (%)				
Hemodiálisis	10 (10.31)	2 (4.17)	8 (16.33)	0.02
TRRC	9 (9.28)	3 (4.17)	7 (14.58)	0.02
Ninguno	78 (80.56)	46 (91.67)	34 (69.39)	0.02
Mortalidad, n (%)	18 (18.56)	9 (18.37)	9 (18.75)	0.96
Nefrotoxicidad, n (%)	34 (35.05)	18 (36.73)	16 (33.33)	0.72
Sobrecarga de líquidos, n (%)	46 (47.42)	24 (48.98)	22 (45.83)	0.00

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, RIC: Rango intercuartil, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, SOFA: Sequential Organic Failure Assessment, TRRC: Terapia de Reemplazo Renal Continua.

En el estudio descrito, se incluyó un total de 97 pacientes con una mediana de 52.34 años (Rango intercuartil 25 – 75% 40 – 65), de los cuales el 60% pertenecían al sexo masculino. Se calcularon puntajes de severidad evidenciando que el 31.9% puntuaron más de 10 puntos en Escala SOFA, así como el 28.87% puntuaron más de 20 puntos en Escala de APACHEII. Los pacientes presentaron lesión renal aguda KDIGO 2 (49.4%) y KDIGO 3 (59.5%). La mayoría de los pacientes no recibieron ningún tipo de terapia de remplazo renal (80.56%), solo el 10% recibió manejo con hemodiálisis y el 9% con terapia de reemplazo renal continuo. La mortalidad general fue del 18%, presentando nefrotoxicidad en el 35% y sobrecarga de líquidos en el 47.42%.

Se categorizaron y compararon dos grupos, aquellos que tuvieron respuesta al reto de furosemide y aquellos que no tuvieron respuesta, sin encontrar diferencia significativa en la mortalidad (18.37% versus 18.75%) y en la nefrotoxicidad (36.73% versus 33.33%), con diferencia significativa en cuanto a la sobrecarga de líquidos ($p = 0.00$). De la misma forma, sin diferencia significativa respecto a la gravedad de los pacientes por puntaje de SOFA ($p=0.55$) y APACHEII ($p= 0.71$). El estudio mostró que un mayor porcentaje de los pacientes que respondieron al reto con furosemida se encontraban en grado 3 de la lesión renal aguda según KDIGO (65.31%), mientras que la mayoría de los pacientes que no respondieron se encontraban en un grado 2 de la lesión renal aguda (64.58%), con significancia estadística ($p=0.00$).

En nuestro estudio se demostró que los pacientes que presentaron respuesta no presentaron respuesta al test y progresión a grado 3 presentaron mayor necesidad de terapia de sustitución de renal, mientras que aquellos que si respondieron presentaron un menor porcentaje de TSR similar a estudios previamente realizados, calculando un Odds Ratio de 0.20, por lo que se considera como factor protector la respuesta al reto para pronosticar el uso de TSR. Además de presentar de asociarse con una menor mortalidad la respuesta positiva al reto. (OR: 0.41)

En nuestro estudio se incluyó un total de 97 pacientes, con 49 pacientes que respondieron al reto de furosemide y 48 controles quienes no respondieron, de los cuales las características sociodemográficas fueron: la media de edad 52 años, el género masculino fueron 60 personas (61.2%), femenino 38 personas (38.7 la mediana de SOFA para los pacientes respondedores fue de 8.4 (rango 0->10) y para los no respondedores , la mediana de APACHE II 11 (rango 5-15) siendo retrospectivo, analítico, transversal, utilizando el reto de furosemide para evaluar función renal tubular así como predictor para progresión, gravedad, morbilidad, necesidad de terapia de sustitución renal y mortalidad.

Demostramos en nuestro estudio que aquellos pacientes que presentaron respuesta positiva al test de furosemide presentaron una menor tasa de progresión tanto a Estadio II como III de la falla renal según las guías de KDIGO. No hubo diferencia por la presencia de factores de mal pronóstico ya conocidos para la falla renal aguda (administración de nefrotóxicos y sobrecarga de líquidos). Se calculo un OR de 0.83 con la administración de nefrotóxicos.

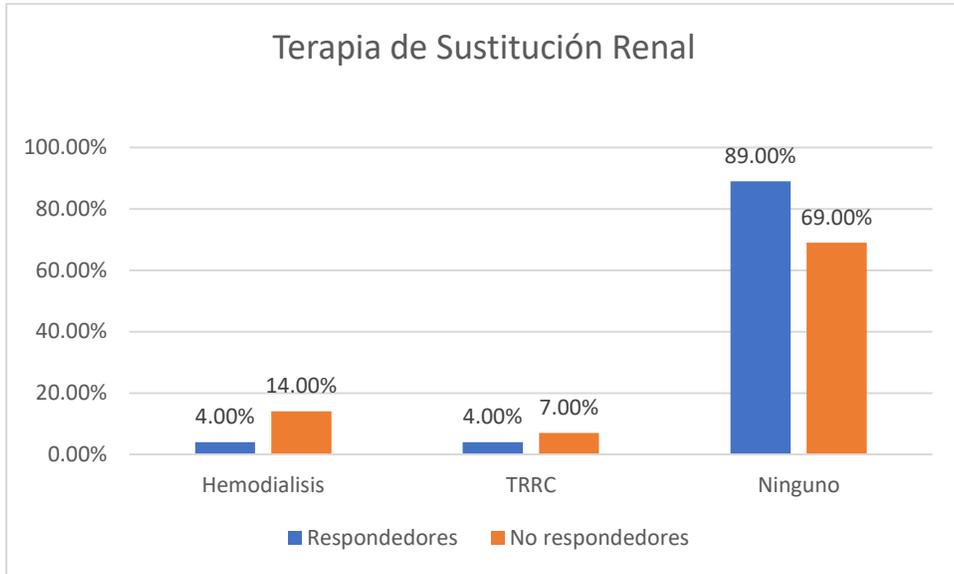
En nuestro estudio se demostró que los pacientes que presentaron respuesta no presentaron respuesta al test y progresión a etapa III presentaron mayor necesidad de terapia de sustitución de renal, mientras que aquellos que si respondieron presentaron un menor porcentaje de TSR en porcentajes similares en estudios previos, calculando un Odds Ratio de 0.20, por lo que se considera como factor protector la respuesta al reto para pronosticar el uso de TSR. Además de presentar de asociarse con una menor mortalidad la respuesta positiva al reto. (OR: 0.41).



Grafica 1. Se observa el porcentaje de mortalidad de los pacientes respondedores al reto de furosemide.



Grafica 2. Se observa el porcentaje de mortalidad de los pacientes no respondedores al reto de furosemide.



Gráfica 3. Se observa el porcentaje de terapia de sustitución renal y modalidad de los pacientes respondedores y no respondedores.

DISCUSIÓN

El reto de furosemide ya ha sido evaluado anteriormente como una herramienta para la progresión de la lesión renal aguda, como se demostró en el estudio por Rajasekaran, hace una evaluación de la función tubular además de permitir un menor consumo de oxígeno y el transporte activo en la porción ascendente del asa de Henle, donde inhibe el transporte luminal de sodio, lo que incrementa la natriuresis y el flujo urinario, lo que justifica su uso para estados hipovolémicos.

En nuestro estudio, al igual que los estudios por Chawla et al., se utilizó el reto de furosemide, definido por la administración de una dosis en bolo de 1.0mg/kg en pacientes que no haya sido manejados previamente y 1.5mg/kg para los que ya han sido manejados con el diuretico, se demostró relación con la progresión y necesidad de terapia de sustitución renal, considerando la respuesta positiva con una uresis ≥ 200 ml en las siguientes 2 horas, la respuesta a este reto mostro un área bajo la curva con alta especificidad tanto para la progresión como para la necesidad de terapia de sustitución renal, en especial aquellos pacientes con gravedad clínica (SOFA >10 , APACHE II ≥ 20) que no presentaron respuesta al reto.

Se realizo también una evaluación de los principales factores de riesgo para la progresión de la lesión renal, como la administración de nefrotóxicos, la cual toma en cuenta el tiempo de administración de los mismos para genera daño renal significativo, de acuerdo a la bibliografía consultada son de 5 a 7 días, la sobrecarga de líquidos, la cual fue definida como un incremento en 10% del volumen de líquido administrado en 24 hrs al igual que en los estudios por Malbrain et al en 2014 ⁽¹⁴⁾, y en este estudio fue tomado en cuenta de acuerdo al balance de líquidos durante su estancia en la UCI, y un mayor puntaje en escalas de gravedad, aunque no fue el objetivo del estudio, se demostró una mayor capacidad predictiva de terapia de sustitución renal mediante la escala SOFA en pacientes con lesión renal AKIN II y III, de la misma forma que lo demostró Wang,¹⁸ sin que estas presentaran significado estadístico en un diferente

comportamiento en tanto en el grupo respondedor como en el no respondedor, además por lo que consideramos sería necesaria una mayor muestra. A pesar de que nuestro estudio demuestra que el reto permite una identificación de aquellos pacientes que presentaran mayor gravedad de la lesión renal y por tanto necesidad de terapia de sustitución renal, es importante aclarar que al igual que estudios previos por Gaudry et al, no hay repercusión clínica por un inicio temprano (primeras 72 hrs) o tardío (posterior a las 72 hrs) en la terapia de sustitución renal a partir de que se establecido el diagnóstico de lesión renal aguda.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio fue limitar la población de acuerdo a la patología de base, lo que disminuirá el sesgo en la muestra, como ya se ha demostrado por Elsaegh et al., quien evaluó el test de furosemide en pacientes sépticos, también muestra sensibilidad (89.29%) y especificidad (93.75%) para la progresión de la lesión renal aguda, por lo que se requieren mas estudios en nuestra población para conocer la utilidad del test.

Se ha demostrado una buena correlación entre el reto de furosmide y biomarcadores séricos y urinarios para valorar la lesión renal aguda, sin embargo, por costo y disponibilidad de los mismos, no contamos con ellos en la unidad, lo que es una área de oportunidad para la investigación en nuestra población. dentro de los marcadores que han sido evaluados, la creatinina y la cistatina, se filtra libremente por el glomérulo y luego se reabsorbe para ser degradada en el túbulo proximal renal por el receptor endocítico, megalina mostraron una buena sensibilidad y especificidad en las primeras 72 horas como lo demostró el estudio por Pérez et al., sin embargo estas presentan alteraciones por otras condiciones como son comorbilidades, ayuno, estados de inflamación, uso de esteroides, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, lo que acentúa la importancia del reto de furosemide.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio fueron:

- 1.- Los pacientes que responden al reto de furosemide presentan menor necesidad de terapia de sustitución renal a comparación de aquellos que si la presentan.
- 2.- La falta de respuesta al reto de furosemide se asocia a una lesión renal aguda de mayor gravedad.
- 3.- No hay asociación entre la administración de nefrotóxicos con la falta de respuesta al test de furosemide.
- 4.-No hay asociación entre la sobrecarga de volumen y la falta de respuesta al test de furosemide.

Nuestro estudio presento concordancia con trabajos previos relacionados con la prueba de furosemide, con un comportamiento similar en cuanto a predecir que pacientes presentaran mayor gravedad y necesidad de terapia de función renal, además de cobrar mayor importancia en unidades como la nuestra en la que no contamos con otros biomarcadores, siendo la mayor limitante el tamaño de muestra, por lo que es necesario realizar mas estudios para evaluar de manera conjunta el resto de factores de riesgo que podrían sesgar los resultados del mismo.

BIBLIOGRAFIA

Fuentes:

1. Chen J-J, Chang C-H, Huang Y-T, Kuo G. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: A systemic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1).
2. Koyner, J. L., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Chalikonda, D. M., Arthur, J. M., Shaw, A. D., Tumlin, J. A., Trevino, S. A., Bennett, M. R., Kimmel, P. L., Seneff, M. G., & Chawla, L. S. (2015). Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 26(8), 2023–2031.
3. Rewa, O. G., Bagshaw, S. M., Wang, X., Wald, R., Smith, O., Shapiro, J., McMahon, B., Liu, K. D., Trevino, S. A., Chawla, L. S., & Koyner, J. L. (2019). The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *Journal of critical care*, 52, 109–114.
4. Oh, S. W., & Han, S. Y. (2015). Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 13(1), 17–21.
5. Chawla, L. S., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Koyner, J. L., Arthur, J. M., Shaw, A. D., Tumlin, J. A., Trevino, S. A., Kimmel, P. L., & Seneff, M. G. (2013). Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical care* 17(5), R207.
6. Lumlertgul, N., Peerapornratana, S., Trakarnvanich, T., Pongsittisak, W., Surasit, K., Chuasuwan, A., Tankee, P., Tiranathanagul, K., Praditpornsilpa, K., Tungsanga, K., Eiam-Ong, S., Kellum, J. A., Srisawat, N., & FST Study Group (2018). Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Critical care (London, England)*, 22(1), 101.
7. Jun, M., Heerspink, H. J., Ninomiya, T., Gallagher, M., Bellomo, R., Myburgh, J., Finfer, S., Palevsky, P. M., Kellum, J. A., Perkovic, V., & Cass,

- A. (2010). Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 5(6), 956–963.
8. Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J. M., Maizel, J., Yonis, H., AKIKI Study Group (2016). Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine*, 375(2), 122–133.
 9. McMahon, B. A., & Chawla, L. S. (2021). The furosemide stress test: current use and future potential. *Renal failure*, 43(1), 830–839.
 10. Baek, S. M., Brown, R. S., & Shoemaker, W. C. (1973). Early prediction of acute renal failure and recovery. II. Renal function response to furosemide. *Annals of surgery*, 178(5), 605–608.
 11. Mariano, F., Mella, A., Vincenti, M., & Biancone, L. (2019). Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug. *Journal of nephrology*, 32(6), 883–893.
 12. Matsuura, R., Komaru, Y., Miyamoto, Y., Yoshida, T., Yoshimoto, K., Isshiki, R., Mayumi, K., Yamashita, T., Hamasaki, Y., Nangaku, M., Noiri, E., Morimura, N., & Doi, K. (2018). Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Annals of intensive care*, 8(1), 8
 13. Street JM, Bellomo TR, Koritzinsky EH, Kojima H, Yuen PST, Star RA. A furosemide excretion stress test predicts mortality in mice after sepsis and outperforms the furosemide stress test during vasopressin administration. *Crit Care*. 2020;2(5):e0112.
 14. Coca A, Aller C, Reinaldo Sánchez J, Valencia AL, Bustamante-Munguira E, Bustamante-Munguira J. Role of the furosemide stress test in renal injury prognosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3086
 15. Saber H, Mahmoud W, Khaled H, Awad M. Furosemide stress test, a novel assessment tool for tubular function in critically ill patients with acute kidney

- injury: potential therapeutic and prognostic values. *Res Opin Anesth Intensive Care*. 2019;6(3):273.
16. Côté J-M, Bouchard J, Murray PT, Beaubien-Souligny W. Diuretic strategies in patients with resistance to loop-diuretics in the intensive care unit: A retrospective study from the MIMIC-III database. *J Crit Care*. 2021;65:282–91.
 17. Lestari MI. Article. The use of furosemide in critically ill patients. *Critical Care and Shock*. 2019;22(4):204–13.
 18. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Iampenkhoe K, Petchlorlian A, Srisawat N, Katavetin P, et al. Furosemide stress test as a predicting biomarker for delayed graft function in kidney transplantation. *Nephron*. 2019;141(4):236–48
 19. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2231–8.
 20. Basu RK, Gist K, Wheeler DS. Improving acute kidney injury diagnostics using predictive analytics. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(6):473–8.
 21. Rivera Solís G, Sánchez Díaz JS, Beltrán Molina M, Peniche Moguel KG, Gutiérrez Jiménez AA, Sánchez MV. Furosemide stress test to predict success or failure to remove continuous slow renal replacement therapy in acute renal injury. *Medicina crítica*. 2018;32(2):85–92.
 22. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):49.
 23. Tejera D, Varela F, Acosta D, Figueroa S, Benencio S, Verdaguer C, et al. Epidemiology of acute kidney injury and chronic kidney disease in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4).
 24. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.

25. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*;2013:479730.
26. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):323–36

NECESIDAD DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS RESPONDEDORES AL RETO DE FUROSEMIDE				
ID:	NSS:	Iniciales:		
Fecha de ingreso al hospital:	Estado civil:		(1) Soltero (2) Casado	
Fecha de egreso del hospital:	Sobrecarga de líquidos:			
Fecha de ingreso a UCI:	Exposición a nefrotóxicos:			
Fecha de egreso de UCI:	Terapia de sustitución renal y tipo:			
Fecha de nacimiento:	(1) Hombre		(2) Mujer	
Edad:	Peso (Kg):		Talla (m):	
	Uresis	Progresión (S/N)	DEISH	Mortalidad
Hora 1				
Hora 2				
Hora 3				
Motivo de ingreso				
Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI puntaje de escalas				
APACHE II:	SOFA:			
Exposición previa a furosemide				