



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“ÍNDICE DE LA ARTERIA RENAL COMO PREDICTOR DE LESIÓN
RENAL AGUDA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICAMENTE
ENFERMOS”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

DRA. BERTHA MANUELA CÓRDOVA SÁNCHEZ

TUTOR

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. SILVIO ANTONIO ÑAMENDYS SILVA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS

Ciudad de México, Abril de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

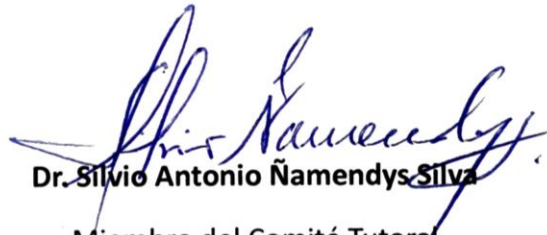
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

COMITÉ TUTORAL



Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Tutor del Proyecto



Dr. Silvio Antonio Namendys Silva

Miembro del Comité Tutoral



Dr. Armando Vázquez Rangel

Miembro del Comité Tutoral

CONTENIDO

- I. Introducción
- II. Planteamiento del problema
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Material y métodos
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusiones
- X. Bibliografía

I. INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico caracterizado por la disminución abrupta de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Clínicamente se manifiesta como el aumento en el nivel de creatinina sérica y la disminución del gasto urinario (1).

La definición más reciente de LRA es la propuesta por Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) y consiste en el incremento sobre el nivel basal de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas, o el incremento ≥ 1.5 veces el valor basal ocurrido en los últimos 7 días, o el volumen urinario < 0.5 ml/k/h durante seis horas. Este sistema propone tres estadios según la gravedad de la LRA (Tabla 1) (1).

Tabla 1. Clasificación de la de lesión renal aguda en tres estadios de gravedad, según Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	1.5 – 1.9 veces el valor basal, o incremento de ≥ 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/k/h por 6 a 12 horas
2	2.0 – 2.9 veces el valor basal	< 0.5 ml/k/h por ≥ 12 horas
3	3 veces el valor basal, o aumento a ≥ 4 mg/dl, o inicio de terapia de reemplazo renal	< 0.3 ml/k/h por ≥ 24 horas o anuria por ≥ 12 horas

La LRA es una complicación que se presenta en más de la mitad de los pacientes que requieren atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en este grupo de pacientes, la gravedad de la LRA se relaciona con mayor riesgo de muerte (2).

En los pacientes críticamente enfermos, las principales causas de LRA son sepsis, hipoperfusión y nefrotoxicidad (3).

En el modelo conceptual de la LRA, en pacientes con factores de riesgo, después de que ocurre un insulto renal, existe un periodo de respuesta a la administración de volumen intravascular, sin embargo, una vez que el daño estructural renal se ha establecido, la administración de volumen intravascular no revertirá la LRA, e incluso favorecerá la aparición de hipervolemia. En esta etapa es posible detectar biomarcadores tempranos de daño renal. Conforme el daño renal progresa, se manifestarán características clínicas de disfunción renal, como la elevación de creatinina sérica y la disminución del gasto urinario (4).

Pacientes oncológicos críticamente enfermos

En pacientes oncológicos, el riesgo de LRA es de 17.5% durante el primer año y de 27% durante los primeros cinco años, tras el diagnóstico de neoplasias, ya sea sólidas o hematológicas (5).

En los pacientes con tumores sólidos que ingresan a la UCI, la incidencia de LRA es de 59% y en pacientes con neoplasias hematológicas es de 67% (6, 7).

En la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Cancerología hemos reportado una frecuencia de LRA de 69%, aplicando los criterios diagnósticos de KDIGO (8).

Los pacientes oncológicos en UCI, además de estar expuestos a factores comunes como sepsis, depleción de volumen intravascular, medio de contraste intravenoso, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos, también están expuestos a factores relacionados con la neoplasia o su tratamiento, por ejemplo, cirugía oncológica,

infiltración tumoral renal, uropatía obstructiva, glomerulopatías paraneoplásicas y nefrotoxicidad asociada con agentes quimioterapéuticos (9).

Adicionalmente, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral, paraproteinemias e hipercalcemia maligna como causa de LRA (10).

En pacientes con neoplasias hematológicas de alto grado como linfoma no-Hodgkin, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Hodgkin, el desarrollo de lesión renal aguda se ha asociado con menor tasa de remisión y mayor mortalidad (11).

Diagnóstico temprano de lesión renal aguda

La gravedad y duración de la LRA se relacionan con mayor mortalidad y desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), por lo tanto, la identificación temprana de pacientes en riesgo es fundamental para instaurar medidas de prevención y tratamiento de complicaciones como la enfermedad renal crónica (1, 2, 12).

Tanto la creatinina sérica como el gasto urinario son marcadores tardíos de daño renal. Con la finalidad de encontrar un predictor temprano y sensible de LRA, se han desarrollado múltiples biomarcadores (13).

Entre los biomarcadores más estudiados, destaca la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) que, tanto en plasma como en orina, muestra un odds ratio (OR) diagnóstico de 25.5, con un intervalo de confianza (IC) a 95% de 8.9 a 72.8 y un área bajo la curva (ABC)

de 0.830 (IC95% 0.741 – 0.918) para predecir LRA, con un valor de corte de 150ng/ml, cuando se emplean plataformas estandarizadas (14).

Por otra parte, hay moléculas en investigación que prometen ser de utilidad en el diagnóstico temprano de LRA, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (plasma monocyte chemotactic protein 1, MCP-1). En pacientes sometidos a cirugía cardiaca se ha observado que, un valor en plasma, de MCP-1 mayor de 196 pg/ml, predice el desarrollo de LRA, con un OR de 1.43 (IC95% 1.0 – 2.05) (15).

Además de los biomarcadores para predecir LRA, se han propuesto métodos ultrasonográficos para analizar los patrones de flujo sanguíneo renal como el índice de resistencia de la arteria renal (IRR).

El IRR se puede obtener a lado de la cama del paciente por medio de un ultrasonido de alta frecuencia en modo Doppler. Se recomienda evaluar las arterias arcoatas o interlobares y tomar mediciones repetidas en ambos riñones. Una vez que se logran reproducir tres o más patrones de onda similares, se calcula el IRR con la siguiente fórmula: $(\text{velocidad sistólica pico} - \text{velocidad diastólica final}) / \text{velocidad sistólica pico}$ (16). Se considera normal un valor de 0.60 ± 0.01 m/s (17).

El IRR es un indicador de la resistencia vascular renal, sin embargo, está influido por la distensibilidad vascular, la presión del pulso sistémica, la frecuencia cardiaca y el ritmo cardiaco (16).

En la actualidad, el IRR se emplea en pacientes sometidos a trasplante renal para predecir función retardada del injerto, que es una forma de LRA con requerimiento de terapia de reemplazo renal durante la primera semana post trasplante (18).

El índice de resistencia de la arteria renal en pacientes con lesión renal aguda establecida, como herramienta para predecir su duración.

En pacientes expuestos a hipoperfusión sistémica, la disfunción renal en ausencia de cambios histológicos se considera un estado reversible, sin embargo, la hipoperfusión prolongada puede generar cambios histológicos (19). Tradicionalmente, el estado reversible se ha denominado *prerenal* y el daño persistente, *necrosis tubular aguda* (NTA).

En un estudio exploratorio, Platt y colaboradores, analizaron el patrón de onda obtenido por medio de ultrasonido Doppler en pacientes con diagnóstico clínico de falla renal aguda (FRA) y observaron que los pacientes con diagnóstico de FRA atribuida a NTA tuvieron un IRR promedio de 0.85 ± 0.06 , con FRA prerenal tuvieron IRR promedio de 0.67 ± 0.09 y con FRA intrínseca no compatible con NTA, tuvieron un IRR promedio de 0.74 ± 0.13 . La diferencia entre el IRR en pacientes con diagnóstico clínico de NTA y FRA prerenal fue estadísticamente significativa (20).

Lerolle, en un estudio en 35 sujetos con choque séptico, que se encontraban en las primeras 24 horas con uso de vasopresores, observó que un valor de IRR mayor de 0.74 se relacionó con falla renal al quinto día de haber iniciado vasopresores, con una razón de verosimilitud positiva de 3.3 (IC 95% 1.1 – 35) (21).

Por su parte, Darmon en una cohorte de 51 pacientes que iniciaban manejo con ventilación mecánica (VM) invasiva, observó que un IRR igual o mayor a 0.795

predijo que LRA persistente, con un área bajo la curva de 0.91 (IC 95% 0.83 – 0.99) con 92% de sensibilidad y 85% de especificidad (22).

Schnell en una cohorte de 58 pacientes con sepsis o traumatismo grave reportó que el IRR, realizado durante el primer día de estancia en la UCI, tuvo un mejor desempeño que la cistatina C para predecir LRA grado 2 y 3 al tercer día de seguimiento. El ABC fue de 0.910 para el IRR, de 0.837 para cistatina C sérica y de 0.761 para cistatina C urinaria. Sin embargo, se debe considerar 12 de los 18 pacientes con LRA grado 2 y 3 al tercer día, ya tenían este desenlace al momento de la inclusión (23).

Boddi y colaboradores, en una cohorte de 125 pacientes en UCI, todos con diagnóstico de LRA al momento de la inclusión, los pacientes con LRA persistente tuvieron un IRR de 0.85 (0.73 – 0.92) en comparación con los pacientes con LRA transitoria con IRR de 0.78 (0.70 – 0.85) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.026$) (24).

En oposición a los estudios previos, Dewitte en una cohorte de 94 pacientes con diagnóstico de sepsis, observó que al momento de la inclusión, la mediana de IRR fue de 0.72 (0.68 – 0.75) en pacientes sin LRA y 0.75 (0.72 – 0.79) en pacientes con LRA, esta diferencia fue estadísticamente significativa, sin embargo, cuando comparó a los pacientes con LRA transitoria y LRA persistente, el valor del IRR fue de 0.75 (0.72 – 0.79) y 0.77 (0.70 – 0.80) respectivamente y esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.84$) (25).

De manera similar, Darmon en una cohorte de 351 pacientes, que se encontraban en las primeras 24 horas de atención en la UCI, de los cuales 233 (66%) presentaban LRA al momento de la inclusión, observó que el IRR, con un punto de corte de 0.71, tuvo un ABC de 0.58 (IC 95% 0.52 – 0.64) para predecir LRA persistente al tercer día de la inclusión. En este estudio, con un gran número de pacientes críticamente enfermos, se observó una menor capacidad del IRR para predecir la persistencia de la LRA que la reportada previamente (26).

El índice de resistencia de la arteria renal en pacientes sin lesión renal aguda, para predecir su aparición.

Existen relativamente pocos estudios cuyo objetivo es valorar la capacidad del IRR para predecir la aparición de LRA. Estos estudios incluyen a pacientes que han sido expuestos a un insulto renal, la mayoría cirugía cardiovascular, sin evidencia de LRA al momento de la evaluación ultrasonográfica.

Regolisti, en una cohorte de 60 pacientes, sometidos a cirugía cardiaca mayor, observó que el IRR realizado al final de la cirugía, mostró un ABC de 0.71 (0.56 – 0.86) con técnica transesofágica, y 0.70 (0.55 – 0.84) con técnica transparietal. Mostrando así que el ultrasonido transparietal es una técnica factible. Adicionalmente, observó que la capacidad predictiva del IRR fue similar a la de NGAL plasmático, éste último mostró un ABC de 0.71 (0.58 – 0.85), con un valor de corte de 225 ng/ml medido al final de la cirugía (27).

Por su parte, Bossard, en una cohorte de 65 sujetos, sin LRA al momento de la inclusión, mayores de 60 años, sometidos a cirugía cardíaca, con uso de bypass cardiopulmonar, observó que el IRR realizado inmediatamente después de la cirugía, predijo la aparición de LRA con un ABC= 0.91 (IC95% 0.81 – 1.02, p<0.01) (28).

De manera interesante, en una cohorte de 96 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el IRR realizado un día antes del evento quirúrgico, con un valor mayor de 0.7 fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA, con un OR de 2.95 (0.97 – 9.00) (29).

En pacientes sometidos a cirugía para la corrección de disección aórtica, Qin reportó que el IRR tiene un ABC de 0.855 (IC 95% 0.74 – 0.96) con sensibilidad de 91% y especificidad de 71% para predecir LRA postoperatoria (30)

Marty y colaboradores, en una cohorte de 50 pacientes mayores de 65 años, sin LRA, sometidos a remplazo total de rodilla o de cadera, midió el IRR antes y al final de la cirugía para predecir el desarrollo de LRA, obteniendo un ABC de 0.862 (IC 95% 0.735 – 0.943) para el IRR preoperatorio y un ABC de 0.726 (IC 95% 0.582 – 0.843) para el IRR postoperatorio (31).

Los estudios de Regolisti, Bossard, Hertzberg y Qin, incluyen a pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La LRA en cirugía cardíaca se presenta después de que ha ocurrido un evento de hipoperfusión renal transoperatorio (insulto renal) durante maniobras como el bypass cardiopulmonar o el pinzamiento cruzado aórtico (27). En esta población de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, donde es posible

establecer el momento preciso del insulto renal, el IRR ha mostrado una buena capacidad para predecir LRA post quirúrgica (27-30).

A diferencia de la LRA asociada a cirugía cardíaca, la LRA asociada a sepsis se caracteriza por la liberación de mediadores inflamatorios, activación leucocitaria, liberación de óxido nítrico, incremento de la permeabilidad vascular y alteraciones de la microcirculación, por lo que clínicamente es difícil precisar cuánto ocurrió el insulto renal y aplicar herramientas para predecir la aparición de la LRA, como los biomarcadores o el IRR (19).

La LRA en pacientes críticamente enfermos frecuentemente está asociada con sepsis o con múltiples insultos renales, en este contexto el rendimiento de los métodos diagnósticos para predecir la aparición o progresión de lesión renal puede disminuir.

Haistma-Mulier, en una cohorte mixta de 99 sujetos, observó que el IRR realizado en las primeras 24 horas de haber ingresado a UCI, con un punto de corte de 0.74 predijo el desarrollo de LRA grado 2 y 3 durante la primera semana de estancia, con un ABC de 0.72 (0.61 – 0.83), sensibilidad de 53% y especificidad de 87% (32).

En una población mixta de 101 pacientes con sepsis, falla cardíaca y politraumatismo, el IRR realizado en las primeras seis horas de ingreso, con un valor de corte de 0.692, predijo la aparición de LRA grado 3 al quinto día de estancia hospitalaria, con una sensibilidad de 73%, especificidad de 78% y ABC de 0.782 (IC 95% 0.684 – 0.861) (33).

Estos dos últimos estudios sugieren que el IRR pudiera ser de utilidad para predecir el desarrollo de LRA, en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, no se comparó con otros métodos, como los biomarcadores en plasma u orina, para predecir LRA.

Relación del índice de resistencia con el estado hemodinámico.

En los pacientes que cursan con choque, la administración insuficiente de líquidos intravenosos puede resultar en hipoperfusión tisular y disfunción orgánica, por otra parte, la administración excesiva de líquidos intravenosos produce edema intersticial y se relaciona con mayor mortalidad (34).

Por lo tanto, la administración de soluciones intravenosas, requiere de una cuidadosa evaluación del estado de volumen intravascular inicial y de la respuesta a la administración de soluciones intravenosas, ya que, sólo el 50% de los pacientes hemodinámicamente inestables tendrá un incremento significativo en el volumen latido, tras la administración de volumen y se denominarán respondedores (35).

Es posible evaluar la respuesta a volumen con base en los cambios hemodinámicos en el volumen sistólico, la presión de pulso y la pletismografía durante la ventilación mecánica, tras la administración de 100 a 500ml de cristaloides (35).

En la actualidad, se han implementado métodos no invasivos, como el ultrasonido a lado de la cama del paciente, para determinar el estado de volumen intravascular y la respuesta a la administración de soluciones intravenosas (36).

Por ejemplo, el ultrasonido en modo M permite determinar la variación respiratoria del diámetro de la vena cava inferior (VCI) para predecir la respuesta al reto hídrico, con un ABC de 0.84 (IC 95% 0.89 – 0.89), en pacientes con ventilación mecánica invasiva en modo controlado (37).

En pacientes críticamente enfermos, con choque séptico, que requieren de la administración de volumen intravascular y vasopresores, Deruddre observó que el incremento en la TAM de 65 a 75mmHg produjo una reducción del IRR de 0.75 ± 0.07 a 0.71 ± 0.06 ($p=0.003$) (38). Sin embargo, el IRR parece no modificarse en respuesta al reto de volumen intravascular evaluado por distintos métodos (39, 40).

Los estudios anteriores muestran que el IRR es mayor en pacientes con LRA en comparación con pacientes sin LRA, por lo tanto, se ha evaluado su capacidad para predecir la aparición de la LRA en pacientes que aún no tienen este diagnóstico, sin embargo, la mayoría de estos estudios incluyen a pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por otra parte, el IRR tiene una relación inversa con la TAM, pero parece no modificarse con la administración de volumen intravascular.

Hasta la fecha, no hay estudios que evalúen el IRR como predictor de LRA en pacientes oncológicos críticamente enfermos. Este grupo de pacientes tiene mayor riesgo de LRA, debido a que están expuestos a múltiples insultos renales. Tampoco se ha estudiado si la adición del IRR y biomarcadores de daño renal incrementa la capacidad para predecir LRA.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la UCI del Instituto Nacional de Cancerología el 69% de los pacientes desarrolla LRA (8). Los principales motivos de ingreso son sepsis (29%), inestabilidad hemodinámica en el postquirúrgico inmediato de cirugía oncológica mayor (28%) y choque hipovolémico (17%).

Los pacientes oncológicos críticamente enfermos tienen mayor riesgo de desarrollar LRA durante su estancia en UCI, debido a que están expuestos a múltiples insultos renales de manera simultánea (9).

La identificación temprana de la LRA y el riesgo de progresión es fundamental para la instauración de medidas preventivas y manejo de complicaciones. Sin embargo, la elevación de creatinina sérica y oliguria son manifestaciones tardías de la LRA y los biomarcadores tempranos no están ampliamente disponibles (13).

III. JUSTIFICACIÓN

La LRA tiene una incidencia del 69% en la UCI del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).

Quien desarrolla LRA tiene mayor riesgo de muerte a seis meses con un Hazard ratio (HR) de 2.04 (IC 95% 1.14 – 3.68) para LRA grado 1 y 4.5 (2.3 – 8.0) para LRA grado 3 (8).

Habitualmente la UCI del INCAN recibe a más de 200 pacientes al año y la ultrasonografía a lado de la cama del paciente es un estándar de cuidado del paciente crítico, que se emplea para evaluar el estado hemodinámico y la respuesta a volumen intravascular, por lo que la incorporación del IRR se considera factible.

En caso de demostrarse una adecuada capacidad predictiva del IRR en distintas poblaciones de pacientes, permitirá eventualmente, contar con una herramienta de diagnóstico no invasiva y ampliamente disponible.

IV. OBJETIVOS

1. Determinar si el IRR predice el desarrollo de cualquier estadio de LRA, según los criterios de KDIGO.
2. Determinar si el IRR predice el desarrollo del grado 3 de LRA, según los criterios de KDIGO.
3. Comparar la capacidad del IRR con la capacidad de los biomarcadores urinarios NGAL y MCP-1 para predecir LRA, según los criterios de KDIGO.

Secundarios

1. Comparar el valor del IRR antes y después del reto hídrico.
2. Comparar el IRR en pacientes clasificados como potencialmente respondedor y no respondedor a volumen, definido por el índice de distensibilidad de la vena cava inferior.

V. HIPÓTESIS

El IRR realizado durante el ingreso a la UCI se asociará con la aparición de LRA en pacientes oncológicos críticamente enfermos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, observacional, de un solo centro hospitalario.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes oncológicos, críticamente enfermos, que ingresaron consecutivamente a la UCI del INCAN.

TAMAÑO DE MUESTRA Y GRUPOS DE TRATAMIENTO

Para evaluar la capacidad predictiva del IRR, consideramos una sensibilidad de 90%, un error marginal de 10% y una prevalencia esperada de LRA de 60%. Usamos la fórmula $n = Z^2 a / 2S(1-S) / d^2(P)$, donde S es sensibilidad, d es error marginal y P es prevalencia y estimamos una muestra de al menos 58 sujetos. Agregamos 10% de pérdidas, estimando un total de 64 pacientes.

Adicionalmente, estimamos el tamaño de muestra para evaluar el acuerdo entre los observadores que medirían los IRR. Considerando un índice de correlación intraclase de 0.9 y un IRR normal de 0.6 ± 0.01 , con la fórmula $n = (Z_{1-\alpha/2} (DE) / \Pi Pr)^2$, estimamos un número mínimo de 5 sujetos (41).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Edad 18 a 75 años.
- Pacientes que cursen las primeras 12 horas de ingreso a la UCI.
- Ventilación mecánica bajo sedación en modo controlado.
- Pacientes que hayan ingresado por hipotensión definida como tensión arterial media (TAM) <65mmHg que requieran manejo con cristaloides o vasopresor.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con mortalidad esperada mayor a 95% definida como un puntaje de SOFA al ingreso mayor de 11 puntos.
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) con creatinina basal, menor de 60ml/min/1.73m²
- Terapia de reemplazo renal al momento de ingresar a la UCI.
- Lesión renal aguda definida por los criterios de KDIGO al momento de ingresar a UCI.
- Postoperatorio inmediato de nefrectomía.
- Pacientes con factores que alteren la medición del IRR, como:
 - a) Estenosis aórtica conocida
 - b) Trasplante renal
 - c) Fibrilación auricular
 - d) Frecuencia cardiaca menor de 50 a mayor de 140 latidos por minuto

- e) Hipertensión abdominal determinada al ingresar a UCI
- f) Uropatía obstructiva no resuelta

Criterios de eliminación:

- Imposibilidad para observar la vena cava inferior o las arterias renales al momento de la valoración ultrasonográfica debido a alteraciones anatómicas del paciente.

ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO

No aplica en el presente estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INCAN, con el número de identificación CEI/1283/18.

La inclusión de pacientes se llevó a cabo tras la firma de consentimiento informado por parte del familiar responsable, dado que los pacientes incluidos se encontraban bajo sedación.

DESENLACES PRIMARIOS

- Lesión renal aguda definida por los criterios de KDIGO.
- Lesión renal aguda grado 3 definida por los criterios de KDIGO (Tabla 1).

VARIABLES PRINCIPALES

El nombre de las principales variables y su definición se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Variables principales y nivel de medición.

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, expresado como hombre o mujer.	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, expresada en años.	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad, expresado en kilogramos (k).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Talla	Dimensión vertical de un cuerpo en posición natural, expresado en metros (m).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Diabetes mellitus	Enfermedad crónica caracterizada por un exceso de glucosa sanguínea debida a una disminución de la secreción de insulina o una deficiencia en su acción.	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por el incremento en la presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales.	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Creatinina basal	Valor mínimo de creatinina sérica registrado en tres meses previos al internamiento, expresado en miligramos por decilitro (mg/dl) (1).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Diagnóstico oncológico	Enfermedad ocasionada por la proliferación excesiva de las células que conforman un órgano sólido o hematopoyético.	Categórica	Número (%)
Uso previo de platinos	Uso previo de agentes alquilantes basados en platino, potencialmente nefrotóxicos.	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Uso previo de radioterapia abdominal	Tratamiento oncológico con radiación ionizante, en este caso a la región pélvica y abdominal, potencialmente nefrotóxica.	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Puntaje ECOG	Escala para medir la calidad de vida de un paciente con cáncer diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group (42).	Categórica	Número (%)
Diagnóstico clínico de sepsis	Según el consenso Sepsis-3, es la disfunción orgánica, potencialmente mortal, causada por una respuesta anómala a una infección, que supone una amenaza a la supervivencia (43).	Categórica (dicotómica)	Número (%)
Puntaje SOFA	Sequential organ failure assessment (SOFA) es un puntaje para determinar la gravedad del daño orgánico respiratorio, cardiovascular, hepático, hematológico, renal y neurológico (44).	Numérica (discreta)	Mediana (RIC)
Presión intraabdominal	Presión de la cavidad abdominal en posición supina, medida a través de un catéter urinario, expresada en milímetros de mercurio (mmHg) (45).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Frecuencia cardíaca	Latidos cardíacos por minuto (lpm), antes y después de la administración de 100ml de solución cristaloides.	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Presión arterial	Registro de presión ejercida por la contracción cardíaca y las resistencias vasculares periféricas, expresada como presión sistólica y diastólica en milímetros de mercurio (mmHg) (43).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)

Índice de distensibilidad de vena cava inferior		Porcentaje de variabilidad en el diámetro de la vena cava inferior durante un ciclo respiratorio, obtenido con la fórmula: (diámetro máximo – diámetro mínimo/ diámetro mínimo) x 100 (37).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Respuesta volumen intravascular	a	Se definirá como respondedor a los pacientes que tengan un índice de distensibilidad de vena cava inferior $\geq 18\%$ (37).	Catagórica (dicotómica)	Media (DE) o mediana (RIC)
Índice de resistencia de la arteria renal		Valor numérico, obtenido del patrón de onda ultrasonográfico en modo Doppler, de las arterias arcoatas e interlobares, con la fórmula: (velocidad sistólica pico – velocidad diastólica final)/velocidad sistólica pico (16).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Integral tiempo/ velocidad (ITV)		Integral tiempo/velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo, evaluado por medio de ultrasonografía transtorácica en la ventana apical.	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Respuesta volumen intravascular por ITV	a	La obtención de ITV durante cinco ciclos cardiacos permite la estimación de la variabilidad de ITV con la fórmula = (máximo – mínimo) /promedio. Una variabilidad mayor a 18% se considera respuesta a volumen intravascular.	Catagórica (dicotómica)	Número (%)
MCP-1		Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (plasma monocyte chemotactic protein 1), potencial biomarcador urinario de lesión renal aguda, expresada en valor crudo (ng/mL) o valor ajustado a creatinina urinaria (ng/mg).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
NGAL		Gelatinasa de lipocalina asociada a neutrófilos (neutrophil gelatinase associated lipocalin), biomarcador urinario de lesión renal aguda, expresado en valor crudo (ng/mL) o valor ajustado a creatinina urinaria (ng/mg).	Numérica	Media (DE) o mediana (RIC)
Lesión aguda renal		Incremento sobre el nivel basal de creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dl}$ en 48 horas, o el incremento ≥ 1.5 veces el valor basal ocurrido en los últimos 7 días, o el volumen urinario $< 0.5\text{ml/k/h}$ durante seis horas (1).	Catagórica (dicotómica)	Media (DE) o mediana (RIC)
Muerte		Fin de la vida durante el seguimiento.	Catagórica	Número (%)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se presentan como número total y proporción (%), las variables numéricas como medias y desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartil (RIC), según su distribución. Para determinar la distribución de las variables numéricas aplicamos la prueba de Shapiro-Wilk.

Comparamos las características clínicas, el IRR, la distensibilidad de vena cava inferior y biomarcadores urinarios de los pacientes con y sin LRA. Para las variables categóricas empleamos chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher, para las variables

numéricas usamos la prueba T de Student y U de Mann-Whitney, según correspondiera.

Evaluamos la capacidad predictiva del IRR, MCP-1 y NGAL construyendo curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y comparamos su área bajo la curva (ABC) a través del método de DeLong. A través del índice de Youden obtuvimos el mejor punto de corte y estimamos su sensibilidad y especificidad.

Realizamos un análisis univariado de regresión logística para identificar las variables asociadas con el desarrollo de LRA, incluyendo el IRR, MCP-1 y NGAL. Las variables con un valor de p menor de 0.05 fueron incluidas en modelos multivariados para identificar las variables con una asociación independiente. Evaluamos la bondad de ajuste de los modelos por medio de la prueba de Hosmer-Lemeshow, adicionalmente obtuvimos el ABC de los modelos multivariados. Repetimos el procedimiento para evaluar las variables asociadas con el desarrollo de LRA grado 3.

Por medio de las pruebas de Pearson y Spearman, según correspondiera, evaluamos la correlación entre el IRR y los parámetros hemodinámicos. Adicionalmente, empleamos la prueba de T pareada para evaluar el IRR antes y después del reto hídrico, así como a las 24 horas. Empleamos IBM SPSS Statistics para analizar los datos y MedCalc 20.106 para crear las gráficas.

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

Ultrasonido Doppler renal

Las mediciones ultrasonográficas del IRR fueron realizadas por dos especialistas en radiología, con un equipo Sonosite Micromax, empleando un transductor convexo de 3-5MHz, con el paciente en decúbito supino. Inicialmente se analizó el parénquima renal en modo 2D para verificar la presencia de ambos riñones y descartar uropatía obstructiva. En modo Doppler se localizó la arteria principal en la porción cercana al hilio renal, se identificó la división de las arterias segmentarias y las arterias interlobares en el polo superior, región interpolar y polo inferior, una vez que se obtuvieron tres patrones de onda similares, con un ancho de muestra de 1mm y corrección del ángulo a ± 60 grados, considerando la dirección del flujo sanguíneo. Se obtuvo la velocidad pico sistólica, velocidad al final de la diástole y se calculó el IRR con la fórmula: $(\text{velocidad sistólica pico} - \text{velocidad diastólica final}) / \text{velocidad sistólica pico}$. Se obtuvieron dos mediciones consecutivas en cada riñón y se procedió a analizar el riñón contralateral.

Variabilidad del diámetro de la vena cava inferior

Las mediciones de la vena cava inferior fueron realizadas por un adscrito y un residente de medicina crítica, con un transductor convexo de 5MHz en modo M, colocado en la ventana subxifoidea a 2-3cm de la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha. Se determinó el diámetro máximo y el diámetro mínimo de la vena cava inferior durante un ciclo respiratorio y se obtuvo el índice de distensibilidad con la fórmula: $(\text{diámetro máximo} - \text{diámetro mínimo} / \text{diámetro mínimo}) \times 100$, un valor de 12% o más se consideró respuesta a volumen. En caso de que las características del paciente permitieran obtener una vista apical de cinco

cámaras, se obtuvo la integral de la velocidad respecto al tiempo (ITV) del tracto de salida del ventrículo izquierdo antes y después del reto hídrico, un aumento del 15% se consideró respuesta a volumen definida por este método.

Acuerdo entre observadores

Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, con la intención de evaluar el acuerdo inter observadores, se pidió a los dos radiólogos participantes (observador 1 y observador 2) que midieran el IRR en doce pacientes hospitalizados en UCI, que se encontraban hemodinámicamente estables y que fueron elegidos al azar por el investigador principal. Adicionalmente, para evaluar el acuerdo intraobservador, se pidió a ambos radiólogos que volvieran a medir el IRR en el mismo grupo de pacientes con media hora de diferencia respecto a la primera medición y en orden aleatorio. El índice de correlación intraclase entre observadores fue 0.944 (IC 95% 0.79 – 0.98), el acuerdo intraobservador 1 fue 0.902 (IC 95% 0.44 – 0.99) e intraobservador 2 fue 0.920 (IC 95% 0.60 – 0.99). El índice de correlación intraclase entre los riñones izquierdo y derecho fue de 0.963 (0.83 – 0.99).

Con la misma metodología se pidió a ambos especialistas en medicina crítica (observador 1 y observador 2) que analizaran el índice de distensibilidad de vena cava inferior. El índice de correlación intraclase fue de 0.695 (IC 95% 0.265 – 0.803) para el acuerdo entre observadores, 0.958 (IC 95% 0.839 – 0.989) para el acuerdo intraobservador 1 y de 0.695 (IC 95% 0.200 – 0.834) para el acuerdo intraobservador 2.

Biomarcadores urinarios

Al momento del reclutamiento tomamos una muestra de orina que se almacenó a – 70°C. En esta muestra se midieron, por duplicado, las moléculas NGAL y MCP-1 con el kit Human Lipolin-2/NGAL DuoSet ELISA (R&D systems) y con el kit Human CCL2/MCP-1 DuoSet ELISA (R&D systems), respectivamente, acorde con las instrucciones del fabricante.

Proceso de inclusión de pacientes y registró de variables

1. Cada vez que un paciente ingresaba a la UCI, el equipo de investigadores determinaba, a través de una lista de cotejo, si el paciente era candidato a participar en el proyecto de investigación.
2. En caso de que el paciente cumpliera con los criterios de inclusión, se explicaba el proyecto al familiar legalmente responsable, se aclaraban sus dudas acerca del proyecto y se invitaba a firmar el consentimiento informado.
3. Previa firma de consentimiento, se obtenían del expediente clínico las variables: sexo, edad, peso, talla, comorbilidades, valor de creatinina basal, diagnóstico oncológico, esquema antineoplásico, uso previo de platinos y uso previo de radioterapia abdominal. Adicionalmente, se registraba si el paciente cursaba el postquirúrgico inmediato de cirugía oncológica y si cumplía con la definición operacional de sepsis.

4. Los investigadores registraron las variables de ingreso: puntaje SOFA, presión abdominal, medida rutinariamente por el equipo de Enfermería cada vez que un paciente ingresa a la unidad, frecuencia cardíaca y presión arterial, así como los parámetros ventilatorios.
5. Una vez que el paciente mantenía una TAM mayor a 65mmHg, con una dosis estable de vasopresores por al menos 30 minutos y se encontraba en ventilación mecánica, en modo controlado, un médico de la UCI obtenía el índice de distensibilidad de la vena cava inferior y en caso de que se pudiera obtener una vista transtorácica apropiada, se realizaba la medición de ITV.
6. Inmediatamente un médico especialista en radiología obtenía el IRR en ambos riñones.
7. Las evaluaciones ultrasonográficas se llevaban a cabo en un periodo de 10 a 15 minutos, que denominamos “tiempo cero”.
8. Posteriormente se administraba un reto hídrico de 100ml de solución Hartmann en un periodo de 10 minutos.
9. Inmediatamente después del reto hídrico se medía frecuencia cardíaca, tensión arterial, ITV, IRR, a este periodo de tiempo le denominamos “tiempo uno” y tenía una duración aproximada de 10 a 15 minutos.
10. En aquellos pacientes cuya condición clínica lo permitiera, a las 24 horas se medía nuevamente la presión intraabdominal, frecuencia cardíaca, TAM e IRR, denominando a este momento “tiempo dos”.
11. Durante los siete días consecutivos se registraron los desenlaces: LRA, grado de LRA y muerte hospitalaria.

12. En los pacientes que sobrevivieron y tuvieron datos disponibles, se registró el valor de creatinina a los tres y seis meses.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Choque hipovolémico

Falla circulatoria que amenaza la vida, provocada por una pérdida del volumen intravascular, que puede ser de origen hemorrágico o no hemorrágico. (Gaieski DF. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. In: UpToDate, Finlay G (Ed), UpToDate, Acceso en Junio 14, 2023).

Inestabilidad hemodinámica

Perfusión tisular inadecuada manifestada clínicamente por la presencia de signos o síntomas como: hipotensión, alteración del estado mental de forma aguda, dolor precordial, independientemente de la etiología (ASCL).

Paciente críticamente enfermo

Paciente que cursa con un proceso que pone en peligro su vida y que en ausencia de una intervención médica, se espera que resulte en mortalidad o morbilidad significativa (46).

Sepsis y choque séptico

Disfunción orgánica manifestada por un puntaje de SOFA igual o mayor a 2 en presencia de infección confirmada o sospechada. En pacientes con requerimiento

de vasopresor para mantener TAM mayor a 65mmHg y/o lactato mayor a 2mmol/l, en ausencia de hipovolemia, se consideró choque séptico (43).

Valor de creatinina basal

Valor mínimo de creatinina sérica registrado en los tres meses previos al internamiento, expresado en miligramos por decilitro (mg/dL), en caso de no contar con una medición previa al internamiento, se planeó estimar el valor de creatinina para obtener una tasa de filtrado estimada con la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) igual a 75ml/min/1.7m² (1).

Tasa de filtración glomerular estimada

Con el valor de creatinina basal se obtuvo la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) empleando la ecuación CKDEPI (Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration) usando las variables: sexo, edad, valor de creatinina basal y raza no afroamericana (47).

Terapia de reemplazo renal

Soporte orgánico en pacientes con lesión renal aguda en estadio avanzado, en nuestro caso se administró hemodiálisis intermitente.

VII. RESULTADOS

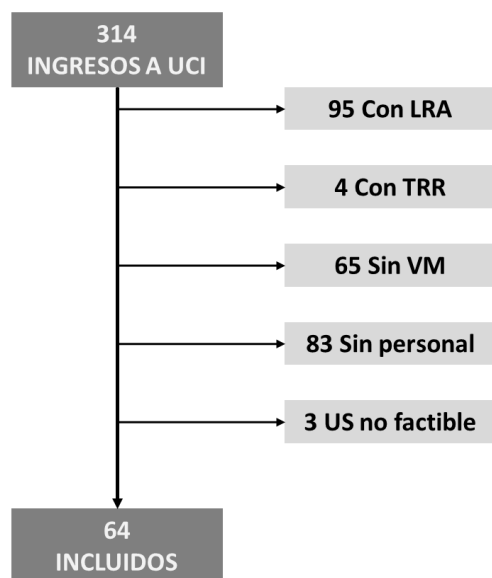
PACIENTES INCLUIDOS

El periodo de reclutamiento inició en septiembre 2019 y finalizó en septiembre 2020.

La presencia de LRA al momento de ingresar a UCI, así como la ausencia del

personal capacitado para realizar las mediciones ultrasonográficas, al momento del ingreso a UCI, fueron los principales motivos para no reclutar a un paciente (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes durante el periodo de reclutamiento.



Abreviaturas: UCI: unidad de cuidados intensivos, LRA: lesión renal aguda, TRR: terapia de reemplazo renal, VM: ventilación mecánica, US no factible se refiere a la presencia de alteraciones anatómicas o arritmias al momento de la valoración, que impidieron realizar las mediciones de manera correcta.

Incluimos a 64 pacientes, los diagnósticos oncológicos fueron: neoplasia hematológica en 25 pacientes (39.1%), cáncer gastrointestinal en 11 (17.2%), sarcoma musculoesquelético en 6 (9.4%), cáncer del sistema reproductor femenino en 5 (7.8%), cáncer del tracto respiratorio en 5 (7.8%), tumor germinal en 3 (4.7%) y otros tumores sólidos en 9 pacientes (14%). Las características principales de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características basales.

Variables	Total n=64
Características basales	
Sexo masculino, n (%)	36 (56.3)
Edad, mediana (RIC)	48 (32 - 64)
Índice de masa corporal, kg/m ² , mediana (RIC)	25 (22 - 27)
Creatinina basal, mg/dL, mediana (RIC)	0.70 (0.60 - 0.85)
Tasa de filtrado glomerular basal, mL/min/1.73m ² , media ±DE	107 ± 23
Comorbilidades	
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	9 (14.1)
Hipertensión, n (%)	9 (14.1)
Variables relacionadas con la enfermedad oncológica	
Puntaje ECOG, mediana (RIC)	2 (1 - 2)
Neoplasia hematológica, n (%)	25 (39.1)
Tratamiento previo con platinos, n (%)	8 (12.5)
Radioterapia abdominal previa, n (%)	11 (17.2)
Variables clínicas al momento de la inclusión	
Diagnóstico de sepsis, n (%)	41 (64.1)
Requerimiento de norepinefrina, n (%)	51 (79.7)
Presión arterial media, mmHg, mediana (RIC)	77 (71 - 89)
Creatinina sérica, mg/dL, mediana (RIC)	0.70 (0.56 - 0.82)
Hemoglobina g/dL, mediana (RIC)	9.2 (7.9 - 11.3)
Albúmina g/dL, mediana (RIC)	2.5 (1.9 - 2.7)
Lactato mmol/L, mediana (RIC)	2.3 (1.5 - 3.8)
Puntaje SOFA, mediana (RIC)	7 (6 - 9)
Variables ultrasonográficas al momento de inclusión	
Diámetro máximo de la vena cava inferior, cm, mediana (RIC)	1.9 (1.4 - 2.2)
Diámetro mínimo de la vena cava inferior, cm, mediana (RIC)	1.7 (1.1 - 1.9)
Índice de distensibilidad de la vena cava inferior ≥12%, n (%)	45 (70.3)
Respuesta a volumen después del reto de volumen ≥15%, n (%)	8 (12.5)
IRR cm/segundo, antes del reto de volumen, media ± DE	0.64 ± 0.08
IRR cm/segundo, después del reto de volumen, media ± DE	0.64 ± 0.08
Biomarcadores urinarios	
MCP-1, ng/mL, mediana (RIC)	891 (533 - 3164)
NGAL, ng/mL, mediana (RIC)	156 (47 - 613)
MCP-1/Cr, ng/mg, mediana (RIC)	199 (71 - 519)
NGAL/Cr, ng/mg, mediana (RIC)	19 (5 - 115)

Abreviaturas: TFG: tasa de filtrado glomerular; ECOG: puntaje Eastern Cooperative Oncology Group, SOFA puntaje Sequential Organ Failure Assessment, IRR índice de resistencia de la arteria renal.

De acuerdo con la definición de KDIGO, 43 de 64 pacientes (67.2%) desarrollaron LRA: 11 (17.2%) estadio 1, 16 (25%) estadio 2 y 16 (25%) estadio 3. Siete de 43 pacientes con LRA (16%) requirieron terapia de reemplazo renal.

Los pacientes que desarrollaron LRA eran mayores, tenían menor tasa de filtrado glomerular basal y mayor prevalencia de hipertensión; al momento de la inclusión presentaban menor TAM y una mayor proporción tenía requerimiento de norepinefrina; además presentaban un mayor RRI y más altos niveles de MCP-1 y NGAL. El análisis comparativo entre pacientes con y sin LRA se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes según la presencia de lesión renal aguda.

Variab les	No LRA n=21	LRA n=43	Valor p
Características basales			
Sexo masculino, n (%)	10 (47.6)	26 (60.5)	0.331
Edad, mediana (RIC)	40 (24 - 53)	53 (38 - 67)	0.023
Índice de masa corporal, kg/m ² , mediana (I)	26 (23 - 30)	24 (22 - 26)	0.047
Creatinina basal, mg/dL, mediana (RIC)	0.68 (0.58 - 0.76)	0.75 (0.65 - 0.91)	0.058
TFGe, mL/min/1.73m ² , media ±DE	117 ± 21	101 ± 22	0.010
Comorbilidades			
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	1 (4.8)	8 (18.6)	0.251
Hipertensión, n (%)	0 (0.0)	9 (20.9)	0.025
Variab les relacionadas con la enfermedad oncológica			
Puntaje ECOG, mediana (RIC)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0.684
Neoplasia hematológica, n (%)	7 (33.3)	18 (41.9)	0.512
Tratamiento previo con platinos, n (%)	4 (19.0)	4 (9.3)	0.422
Radioterapia abdominal previa, n (%)	1 (4.8)	10 (23.3)	0.085
Variab les clínicas al momento de la inclusión			
Diagnóstico de sepsis, n (%)	11 (52.4)	30 (69.8)	0.173
Requerimiento de norepinefrina, n (%)	12 (57.1)	39 (90.7)	0.003
Presión arterial media, mmHg, mediana (RIC)	79 (72 - 92)	77 (68 - 83)	0.032
Creatinina sérica, mg/dL, mediana (RIC)	0.70 (0.52 - 0.76)	0.72 (0.58 - 0.91)	0.232
Hemoglobina g/dL, mediana (RIC)	9.8 (8.0 - 11.7)	9.0 (7.8 - 10.9)	0.342
Albúmina g/dL, mediana (RIC)	2.5 (2.2 - 3.5)	2.2 (1.8 - 2.6)	0.031
Lactato mmol/L, mediana (RIC)	1.9 (1.5 - 3.3)	2.5 (1.7 - 4.2)	0.349
Puntaje SOFA, mediana (RIC)	7 (5 - 9)	8 (6 - 9)	0.105
Variab les ultrasonográficas al momento de la inclusión			
Diámetro máximo de la VCI, cm, mediana (RIC)	2.0 (1.6 - 2.2)	1.9 (1.3 - 2.2)	0.567
Diámetro mínimo de la VCI, cm, mediana (RIC)	1.7 (1.4 - 1.9)	1.7 (1.1 - 2.0)	0.731
Índice de distensibilidad de la VCI ≥12%, n (%)	16 (76.2)	29 (67.4)	0.472
Respuesta por ITV ≥15%, n (%)	4 (19.0)	4 (9.3)	0.422
IRR cm/s, antes del reto de volumen, media ± DE	0.60 ± 0.07	0.66 ± 0.08	0.005
IRR cm/s, después del reto de volumen, media ± DE	0.61 ± 0.08	0.66 ± 0.08	0.013
Biomarcadores urinarios			
MCP-1, ng/mL, mediana (RIC)	772 (393 - 1381)	1406 (613 - 4483)	0.045
NGAL, ng/mL, mediana (RIC)	53 (10 - 313)	210 (64 - 669)	0.022
MCP-1/Cr, ng/mg, mediana (RIC)	162 (45 - 430)	258 (76 - 655)	0.131
NGAL/Cr, ng/mg, mediana (RIC)	7 (3 - 100)	25 (11 - 120)	0.054
Desenlaces			

Balance acumulado mL/kg, mediana (IQR)	11 (-6 – 55)	45 (12 - 123)	0.021
Días con norepinefrina, mediana (IQR)	1 (0 - 5)	2 (1 - 4)	0.071
Días en UCI, media (IQR)	4 (3 - 10)	4 (3 - 10)	0.724
Días en hospital, media (IQR)	10 (7 - 17)	9 (4 - 17)	0.267
Muerte en la ICU, n (%)	9 (42.9)	28 (65.1)	0.090

Abreviaturas: TFG: tasa de filtrado glomerular; ECOG: puntaje Eastern Cooperative Oncology Group, SOFA puntaje Sequential Organ Failure Assessment, IRR índice de resistencia de la arteria renal.

De los 43 pacientes con LRA, 31 (72%) la presentó en el segundo día después de ingresar a la UCI, 6 (14%) al tercer día y el resto entre los días cuatro y siete de haber ingresado. Las causas identificadas fueron sepsis en 26 casos (61%), falla cardiaca o choque cardiogénico en 7 (16%), choque hipovolémico en 6 (14%), asociada a quimioterapia en 2 (5%), síndrome de lisis tumoral en 1 (2%) y mieloma múltiple en 1 (2%) caso. Los pacientes con LRA asociada a sepsis tuvieron niveles más elevados de MCP-1 y NGAL urinarios en comparación con los pacientes que presentaron LRA por otras causas, pero el IRR no mostró diferencias según la etiología.

Tabla 4. Índice de resistencia de la arteria renal y biomarcadores: diferencias entre las principales causas de lesión renal aguda.

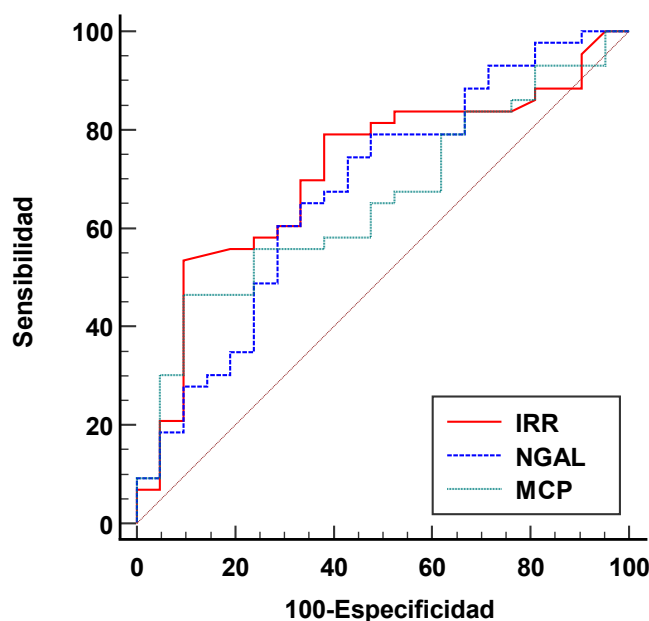
Causa de LRA	IRR	p	MCP-1	p	NGAL	p	MCP1/Cr	p	NGAL/Cr	p
Sepsis (n=26)	0.633 (0.603-0.725)	0.291	2668 (753-8894)	0.024	278 (84-1785)	0.015	477 (188-1457)	0.006	64 (17-313)	0.021
No asociada a sepsis (n=17)	0.685 (0.666-0.715)		742 (569-1449)		113 (34-414)		100 (61-267)		17 (4-47)	
Falla cardiaca (n=7)	0.682 (0.675-0.728)	0.410	620 (613-1191)	0.053	64 (29-453)	0.091	106 (57-276)	0.156	12 (4-50)	0.307
No asociada a FC (n=36)	0.650 (0.605-0.712)		2327 (585-5776)		260 (66-960)		305 (97-837)		30 (11-242)	
Choque hipovolémico (n=6)	0.691 (0.661-0.707)	0.596	574 (290-4889)	0.233	154 (45-445)	0.504	105 (60-508)	0.310	31 (9-68)	0.596
No asociada a CH (n=37)	0.658 (0.606-0.724)		1492 (620-4565)		246 (65-957)		276 (88-947)		25 (10-223)	

Abreviaturas: LRA lesión renal aguda, IRR índice de resistencia de la arteria renal, p: valor de p, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, MCP-1/Cr: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria ajustada a creatinina urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NGAL/Cr lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ajustada a creatinina urinaria, FC: falla cardiaca, CH: choque hipovolémico.

CAPACIDAD PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA

El ABC para predecir el desarrollo de LRA fue 0.714 (95%CI 0.587-0.820) para el IRR, 0.656 (95%CI 0.526-0.770) para MCP-1 y 0.677 (95%CI 0.549-0.789) para NGAL (Figura 2). Los valores de corte se muestran en la Tabla 4.

Figura 2. Áreas bajo la curva para predecir el desarrollo de lesión renal aguda.



Áreas bajo la curva: IRR 0.714 (0.587-0.820), MCP-1 0.656 (0.526-0.770), NGAL 0.677 (0.549-0.789).

Tabla 4. Capacidad para predecir el desarrollo de lesión renal aguda.

Predictor	Área bajo la curva (95% CI)	Valor de p	Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IRR	0.714 (0.587-0.820)	0.002	>0.658	53.5 (37.7-68.8)	90.5 (69.6-98.8)
MCP-1	0.656 (0.526-0.770)	0.027	>2169	46.5 (31.2-62.3)	90.5 (69.6-98.8)
NGAL	0.677 (0.549-0.789)	0.016	>103	65.1 (49.1-79.0)	66.7 (43.0-85.4)
MCP-1/Cr	0.617 (0.487-0.736)	0.117	>246	51.2 (35.5-66.7)	71.4 (47.8-88.7)
NGAL/Cr	0.649 (0.519-0.764)	0.062	>7.4	79.1 (64.0-90.0)	61.9 (33.8-81.9)

Abreviaturas: IRR índice de resistencia de la arteria renal, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, MCP-1/Cr: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria ajustada a creatinina urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NGAL/Cr lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ajustada a creatinina urinaria.

El análisis comparativo de las áreas bajo la curva no mostró diferencias entre el IRR, MCP-1 y NGAL. La combinación de IRR más biomarcadores fue superior al IRR solo, pero no fue superior a los biomarcadores solos como predictores del desarrollo de LRA. Los análisis y comparativos se muestran en la tabla 5.

Table 5. Análisis comparativo entre pruebas diagnósticas individuales y combinadas para predecir el desarrollo de lesión renal aguda.

Pruebas individuales	Área bajo la curva (95% CI)	Diferencia entre áreas (IC 95%)	Valor p
IRR vs NGAL	0.714 (0.587-0.820) vs 0.677 (0.549-0.789)	0.037 (-0.128-0.201)	0.663
MCP-1 vs NGAL	0.656 (0.526-0.770) vs 0.677 (0.549-0.789)	0.022 (-0.115-0.158)	0.757
IRR vs MCP-1	0.714 (0.587-0.820) vs 0.656 (0.526-0.770)	0.058 (-0.118-0.234)	0.517
Pruebas combinadas	Área bajo la curva (95% CI)	Diferencia entre áreas (IC 95%)	Valor p
IRR + NGAL vs IRR	0.783 (0.662-0.875) vs 0.714 (0.587-0.820)	0.069 (0.007-0.132)	0.030
IRR + NGAL vs NGAL	0.783 (0.662-0.875) vs 0.677 (0.549-0.789)	0.106 (-0.031-0.243)	0.131
IRR + MCP-1 vs IRR	0.793 (0.673-0.884) vs 0.714 (0.587-0.820)	0.079 (0.016-0.142)	0.014
IRR + MCP-1 vs MCP-1	0.793 (0.673-0.884) vs 0.656 (0.526-0.770)	0.137 (-0.007-0.282)	0.063
IRR + NGAL vs IRR + MCP-1	0.783 (0.662-0.875) vs 0.793 (0.673-0.884)	0.010 (-0.019-0.038)	0.493

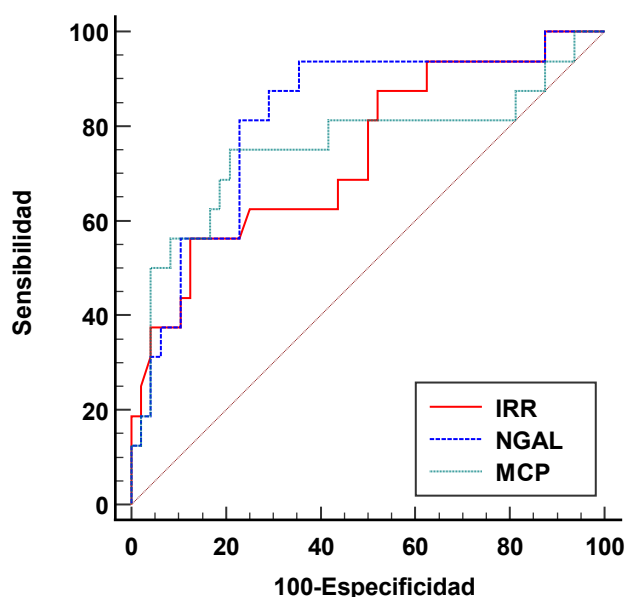
Abreviaturas: IRR índice de resistencia de la arteria renal, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

CAPACIDAD PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA GRADO 3

De todos los pacientes incluidos, 16 (25%) desarrollaron LRA grado 3. El ABC para predecir LRA fue 0.740 (IC95% 0.615-0.842) para el IRR, 0.757 (IC95% 0.633-0.855) para MCP-1 y 0.817 (IC 95% 0.701-0.903) para NGAL (Figura 3). Los puntos de corte de IRR y NGAL para predecir LRA grado 3 fueron mayores a los observados para predecir el desarrollo de cualquier grado de LRA. Por otra parte,

los biomarcadores mostraron mayor sensibilidad que el IRR para predecir LRA grado 3 (Tabla 6).

Figura 3. Áreas bajo la curva para predecir lesión renal aguda grado 3.



Áreas bajo la curva: IRR 0.740 (0.615-0.842), MCP-1 0.757 (0.633-0.855), NGAL 0.817 (0.701-0.903).

Tabla 6. Capacidad para predecir lesión renal aguda grado 3.

Predictor	Área bajo la curva (95% CI)	Valor de p	Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
RRI	0.740 (0.615-0.842)	0.002	>0.705	56.3 (29.9-80.2)	87.5 (72.2-93.2)
MCP-1	0.757 (0.633-0.855)	0.003	>2169	75.0 (47.6-92.7)	79.2 (65.0-89.5)
NGAL	0.817 (0.701-0.903)	<0.001	>200	87.5 (61.7-98.4)	70.8 (55.9-83.0)
MCP-1/Cr	0.783 (0.662-0.876)	<0.001	>200	87.5 (61.7-98.4)	62.5 (47.4-76.0)
NGAL/Cr	0.776 (0.655-0.871)	<0.001	>19.0	93.7 (69.8-99.8)	60.4 (45.3-74.2)

Abreviaturas: IRR índice de resistencia de la arteria renal, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, MCP-1/Cr: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria ajustada a creatinina urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NGAL/Cr lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ajustada a creatinina urinaria.

El análisis comparativo no mostró diferencias significativas entre los predictores y la combinación de estos no incrementó su capacidad predictiva (Tabla 7).

Table 7. Análisis comparativo entre pruebas diagnósticas individuales y combinadas para predecir lesión renal aguda grado 3.

Pruebas individuales	Área bajo la curva (95% CI)	Diferencia entre áreas (IC 95%)	Valor p
IRR vs NGAL	0.740 (0.615-0.842) vs 0.817 (0.701-0.903)	0.077 (-0.109-0.262)	0.417
MCP-1 vs NGAL	0.757 (0.633-0.855) vs 0.817 (0.701-0.903)	0.061 (-0.063-0.184)	0.336
IRR vs MCP-1	0.740 (0.615-0.842) vs 0.757 (0.633-0.855)	0.016 (-0.184-0.217)	0.874
MCP-1 vs MCP-1/Cr	0.757 (0.633-0.855) vs 0.783 (0.662-0.876)	0.026 (-0.088-0.140)	0.654
NGAL vs NGAL/Cr	0.817 (0.701-0.903) vs 0.776 (0.655-0.871)	0.041 (-0.018-0.099)	0.172
Pruebas combinadas	Área bajo la curva (95% CI)	Diferencia entre áreas (IC 95%)	Valor p
IRR + NGAL vs IRR	0.836 (0.722-0.917) vs 0.740 (0.615-0.842)	0.096 (-0.0128-0.219)	0.129
IRR + NGAL vs NGAL	0.836 (0.722-0.917) vs 0.817 (0.701-0.903)	0.019 (-0.096-0.133)	0.747
IRR + MCP-1 vs IRR	0.796 (0.676-0.886) vs 0.740 (0.615-0.842)	0.055 (-0.023-0.134)	0.166
IRR + MCP-1 vs MCP-1	0.796 (0.676-0.886) vs 0.757 (0.633-0.855)	0.039 (-0.106-0.185)	0.599
IRR + NGAL vs IRR + MCP-1	0.836 (0.722-0.917) vs 0.796 (0.676-0.886)	0.040 (-0.032-0.112)	0.272

Abreviaturas: IRR índice de resistencia de la arteria renal, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, MCP-1/Cr: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria ajustada a creatinina urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NGAL/Cr lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ajustada a creatinina urinaria.

FACTORES ASOCIADOS CON LA LESIÓN RENAL AGUDA

En el análisis univariado, los factores asociados con el desarrollo de LRA fueron edad, TFGe con la creatinina basal, requerimiento de norepinefrina al momento de ingresar a la UCI y el IRR. Sin embargo, sólo la TFGe basal y el requerimiento de norepinefrina estuvieron independientemente asociados con LRA en el análisis multivariado. La asociación entre el IRR y LRA fue independiente del requerimiento de norepinefrina, pero mostró una interacción con la TFGe basal.

Dieciséis pacientes desarrollaron LRA grado 3. En el análisis univariado, los factores asociados con LRA grado 3 fueron el nivel sérico de lactato, la TAM, el IRR y los

niveles de MCP-1 y NGAL obtenidos al momento de la inclusión. El valor del IRR, MCP-1 y NGAL estuvieron independientemente asociados con el desarrollo de LRA grado 3 (Tabla 8).

Tabla 8. Factores asociados con el desarrollo de lesión renal aguda (todos los grados) y con lesión renal aguda grado 3.

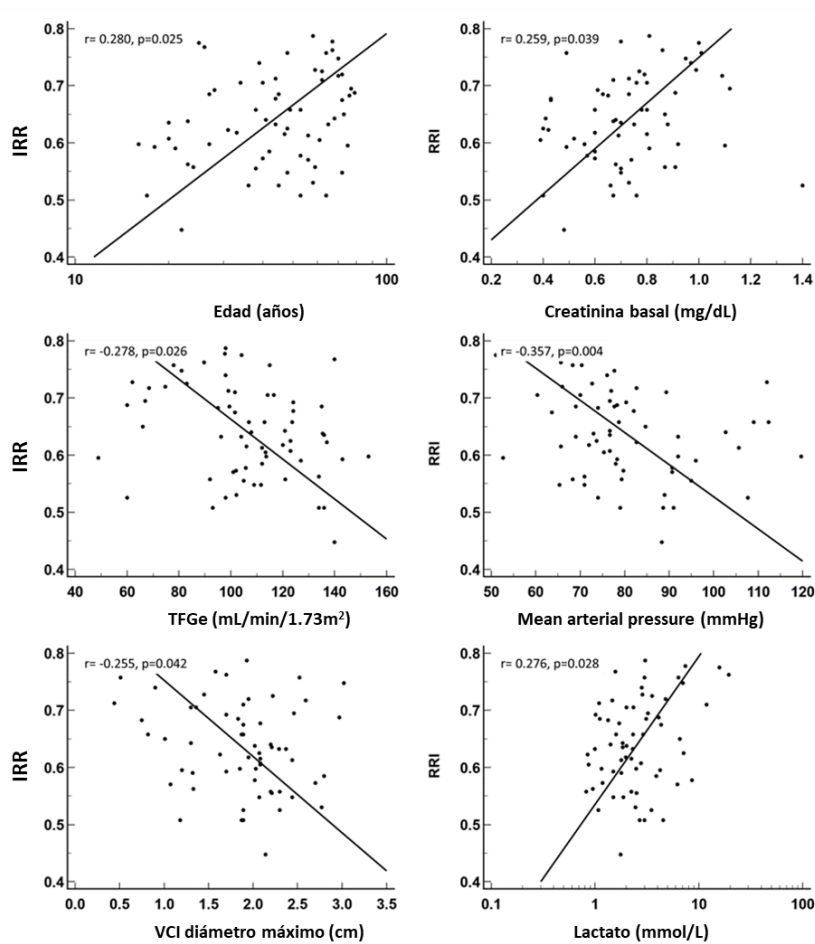
DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA		
Análisis univariado	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad (años)	1.037 (1.005-1.070)	0.024
TFGe (mL/min/1.73m ²)	0.965 (0.938-0.993)	0.015
Requerimiento de norepinefrina	7.312 (1.907-28.033)	0.004
IRR (por cada 100 cm/sec)	1.109 (1.027-1.197)	0.009
MCP-1 (ng/ml)	1.000 (1.000-1.000)	0.147
NGAL (ng/ml)	1.000 (1.000-1.001)	0.220
Modelo multivariado 1	OR (IC 95%)	Valor de p
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.966 (0.937-0.996)	0.025
Requerimiento de norepinefrina	7.155 (1.721-29.75)	0.007
Hosmer-Lemeshow chi cuadrada 9.64 (p= 0.291), 93% sensibilidad, 48% especificidad, ABC 0.778 (0.649-0.906)		
Modelo multivariado 2	OR (IC 95%)	Valor de p
Requerimiento de norepinefrina	5.690 (1.401-23.11)	0.015
IRR (por cada 100 cm/sec)	1.095 (1.008-1.190)	0.032
Hosmer-Lemeshow chi cuadrada 8.96 (p=0.346) 93% sensibilidad, 43% especificidad, ABC 0.760 (0.630-0.890)		
LESIÓN RENAL AGUDA GRADO 3		
Análisis univariado	OR (IC 95%)	Valor de p
Lactato (mmol/L)	1.464 (1.113-1.925)	0.006
TAM (mmHg)	0.917 (0.860-0.979)	0.009
IRR (por cada 100 cm/sec)	1.133 (1.037-1.238)	0.006
MCP-1 (ng/mL)	1.000 (1.000-1.001)	0.022
NGAL (ng/mL)	1.000 (1.000-1.001)	0.028
Modelo multivariado 1	OR (IC 95%)	Valor de p
TAM (mmHg)	0.937 (0.887-1.000)	0.050
IRR (por cada 100 cm/sec)	1.098 (1.001-1.204)	0.048
Hosmer-Lemeshow chi cuadrada 5.729 (p=0.678), 94% sensibilidad, 38% especificidad, ABC 0.793 (0.666-0.920)		
Modelo multivariado 2	OR (IC 95%)	Valor de p
TAM (mmHg)	0.895 (0.823-0.973)	0.010
MCP-1 (ng/mL)	1.000 (1.000-1.001)	0.010
Hosmer-Lemeshow chi cuadrada 6.977 (p=0.539), 96% sensibilidad, 38% especificidad, ABC 0.845 (0.747-0.943)		
Modelo multivariado 3	OR (IC 95%)	Valor de p
TAM (mmHg)	0.880 (0.804-0.964)	0.006
NGAL (ng/mL)	1.001 (1.000-1.001)	0.005
Hosmer-Lemeshow chi cuadrada 7.478 (p=0.486), 94% sensibilidad, 38% especificidad, ABC 0.855 (0.760-0.951)		

Abreviaturas: TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada, IRR índice de resistencia de la arteria renal, MCP-1: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria, TAM: tensión arterial media.

FACTORES RELACIONADOS CON EL ÍNDICE DE RESISTENCIA DE LA ARTERIA RENAL

La edad y la TFGe basal tuvieron una correlación positiva con el IRR. Como era de esperarse, la TFGe tuvo una correlación negativa con el IRR. La presión sistólica, diastólica y la TAM tuvieron una correlación negativa con el IRR. El nivel sérico de lactato, un marcador de hipoperfusión tisular, tuvo una correlación positiva con el IRR (Figura 4).

Figura 4. Correlación del IRR con variables al momento de la inclusión.



Abreviaturas: r: coeficiente de correlación, TAM: tensión arterial media, TFGe: tasa de filtrado glomerular basal estimada (ml/min/1.73m²), VCI: vena cava inferior.

El resto de variables clínicas no se relacionó con cambios en el IRR (Tabla 9).

Tabla 9. El índice de resistencia de la arteria renal: análisis de correlación.

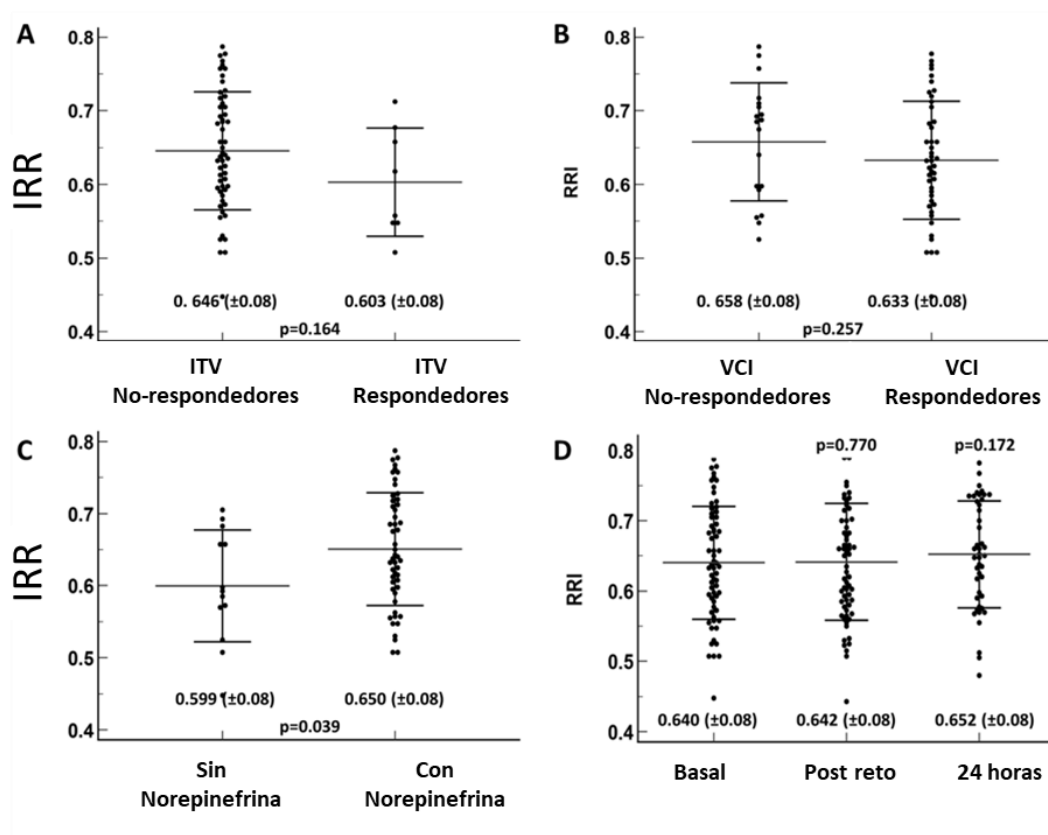
Variabales	Coefficiente de correlación (95% CI)	Valor p
Características basales		
Edad, años	0.280 (0.037 a 0.492)	0.0249
Índice de masa corporal, kg/m ²	0.155 (-0.094 a 0.386)	0.2213
Creatinina basal, mg/dL	0.259 (0.014 a 0.474)	0.0392
TFGe, mL/min/1.73m ²	-0.278 (-0.491 a -0.035)	0.0260
Características al momento de la inclusión		
Presión arterial media, mmHg	-0.357 (-0.554 a -0.121)	0.0038
Presión sistólica, mmHg	-0.273 (-0.486 a -0.029)	0.0292
Presión diastólica, mmHg	-0.358 (-0.555 a -0.123)	0.0037
Presión venosa central, mmHg	0.244 (-0.025 a 0.481)	0.0751
Frecuencia cardiaca, latidos por minuto	0.183 (-0.066 a 0.410)	0.1478
PEEP, cmH ₂ O	0.164 (-0.085 a 0.394)	0.1947
Hemoglobina, g/dL	-0.139 (-0.372 a 0.111)	0.2734
Albumina, g/dL	-0.100 (-0.338 a 0.149)	0.4310
pH sanguíneo	-0.219 (-0.441 a 0.028)	0.0817
Bicarbonato, mmol/L	-0.246 (-0.464 a 0.001)	0.0503
Lactato, mmol/L	0.276 (0.0319 a 0.488)	0.0276
Diámetro máximo de la VCI, cm	-0.255 (-0.471 a -0.009)	0.0423
Diámetro mínimo de la VCI, cm	-0.213 (-0.436 a 0.034)	0.0940
Urine biomarkers		
MCP-1, ng/mL	0.130 (-0.120 a 0.364)	0.3059
NGAL, ng/mL	0.183 (-0.065 a 0.411)	0.1470
MCP-1/Cr, ng/mg	0.086 (-0.164 a 0.325)	0.5017
NGAL/Cr, ng/mg	0.122 (-0.127 a 0.357)	0.3353

Abreviaturas: PEEP: presión positiva al final de la espiración, VCI: vena cava inferior, MCP-1 proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria, MCP-1/Cr: proteína quimiotáctica de neutrófilos 1 urinaria ajustada a creatinina urinaria, NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NGAL/Cr lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ajustada a creatinina urinaria.

El IRR no fue diferente entre respondedores y no respondedores a volumen, definido por cambios en el ITV. Adicionalmente, el IRR no fue diferente entre los pacientes potencialmente respondedores y no respondedores definido por el índice de distensibilidad de la VCI. Sin embargo, los pacientes con requerimiento de norepinefrina al momento de la inclusión, tuvieron un IRR significativamente mayor.

El IRR inicial permaneció sin cambios después del reto de volumen ($p=0.770$) y después de 24 horas de la inclusión ($p=0.172$). (Figura 5). El balance acumulado durante las primeras 24 horas no se correlacionó con el IRR evaluado después de 24 horas de la inclusión ($r=0.163$, CI95% -0.141 a 0.439).

Figura 5. Diferencias en el índice de resistencia de la arteria renal.



Abreviaturas: VCI: vena cava inferior, ITV: integral velocidad/tiempo.

El IRR no fue diferente por la presencia de diabetes, hipertensión, radioterapia abdominal previa, quimioterapia previa con uso de platinos, o diagnóstico de sepsis al momento de la inclusión (Tabla 10).

Tabla 10. Índice de resistencia de la arteria renal: diferencias entre grupos definidos por condiciones clínicas.

Condición clínica	Ausencia de condición IRR media ±DE	Presencia de condición IRR media ±DE	Diferencia entre medias (IC 95%)	Valor p
Hombre	0.64 ± 0.08	0.64 ± 0.08	-0.007 (-0.048 a 0.033)	0.698
Diabetes tipo 2	0.67 ± 0.08	0.64 ± 0.08	-0.038 (-0.095 a 0.020)	0.193
Hipertensión	0.65 ± 0.07	0.64 ± 0.08	-0.007 (-0.065 a 0.051)	0.816
Tratamiento previo con platinos	0.66 ± 0.06	0.64 ± 0.08	-0.022 (-0.082 a 0.039)	0.471
Radioterapia abdominal previa	0.65 ± 0.08	0.64 ± 0.08	-0.013 (-0.066 a 0.041)	0.641
Diagnóstico de sepsis	0.64 ± 0.09	0.64 ± 0.06	-0.003 (-0.045 a 0.039)	0.882

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio observamos que el IRR y los biomarcadores urinarios tuvieron un rendimiento similar para predecir el desarrollo de la LRA y LRA grado 3 en pacientes sin LRA al momento de la evaluación.

Pese a que biomarcadores como NGAL han mostrado su potencial utilidad para predecir LRA en pacientes críticamente enfermos, en la actualidad no son herramientas ampliamente disponibles y su desempeño ha sido variable en distintas poblaciones. Por ello, la búsqueda de nuevas herramientas de diagnóstico temprano continúa siendo un tema de investigación vigente.

El ultrasonido a lado de la cama del paciente es una herramienta cada vez más empleada en el cuidado de los pacientes con LRA en la UCI y el IRR, realizado por médicos con entrenamiento ultrasonográfico, permite la obtención de imágenes en tiempo real, facilitando la toma de decisiones al momento de la evaluación.

A pesar de la falta de estudios que comparen el IRR con biomarcadores de LRA, nuestros hallazgos son similares a los descritos por Regolisti et al, que demostró un rendimiento similar entre el IRR y NGAL plasmático, en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (27).

Por otra parte, la habilidad de MCP-1 para predecir LRA sólo ha sido evaluada en pacientes sometidos a trasplante renal. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha evaluado la capacidad de MCP-1 para predecir LRA en una población de pacientes críticamente enfermos oncológicos.

A pesar de que el incremento del IRR se asocia con mayor riesgo de desarrollar LRA, no logramos demostrar que el IRR es un factor de riesgo independiente, dado que se correlaciona con otras variables claramente asociadas con LRA. Previamente, Hanamura et al reportó una correlación positiva entre el IRR y la edad, así como una correlación negativa entre el IRR y la TFGe, posiblemente a causa de un mayor daño histológico (48).

Nosotros observamos una correlación negativa entre la TAM y el IRR. De manera similar, Deruddre et al describieron en pacientes con choque séptico, que un aumento en la TAM de 65 a 75mmHg disminuía significativamente el IRR, sugiriendo que el IRR podría ayudar a determinar la TAM óptima de forma individual (38).

A pesar de que el IRR tiene una capacidad aceptable para predecir el desarrollo de LRA, los biomarcadores urinarios tuvieron una mayor sensibilidad para predecir LRA estadio 3. Este hallazgo puede deberse a que las etapas iniciales de la LRA se caracterizan por hipoperfusión tisular sin daño histológico, pero la LRA avanzada ocurre cuando la hipoperfusión sostenida lleva a daño celular tubular agudo, con mayor expresión de biomarcadores específicos de daño renal.

Por otra parte, el punto de corte del IRR para predecir el desarrollo de LRA fue más bajo que el punto de corte para predecir LRA grado 3. Un hallazgo similar fue reportado por Platt et al quien observó un IRR promedio de 0.67 (± 0.09) en pacientes con LRA pre-renal en comparación con un IRR promedio de 0.85 (± 0.06) en pacientes con diagnóstico clínico de necrosis tubular aguda (20).

Nuestros hallazgos mostraron que el IRR no fue diferente entre respondedores y no respondedores a volumen. A pesar de que no empleamos monitoreo hemodinámico invasivo, nuestros resultados son consistentes con estudios previos que evalúan la respuesta a volumen por medio de la medición del flujo aórtico y parámetros hemodinámicos de termodilución transpulmonar (39,40).

Con respecto al volumen administrado para evaluar cambios en el IRR, nosotros administramos únicamente 100ml de cristaloides infundidos en 10 minutos. Previamente Schnell evaluó la respuesta del IRR tras la administración de 500ml de solución salina infundidos en 15 a 30 minutos sin observar cambios (39). Por su parte, Lahmer evaluó la respuesta del IRR tras la administración de 500ml de solución salina infundidos en 30 minutos, sin observar cambios significativos (40). Por lo que consideramos que la ausencia de cambios probablemente no se deba al volumen administrado.

No logramos demostrar alguna asociación entre el IRR y el tratamiento previo con platinos, radioterapia abdominal, diabetes o hipertensión. Sin embargo, la falta de asociación podría estar dada por la baja proporción de pacientes con estas condiciones en nuestra muestra.

Limitaciones.

Este es un estudio de un solo centro hospitalario. Adicionalmente, se trata de una población de pacientes oncológicos, lo cual podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones de pacientes críticamente enfermos.

IX. CONCLUSIÓN

El IRR, MCP-1 y NGAL mostraron una capacidad similar para predecir LRA. El IRR es más específico, mientras que los biomarcadores urinarios de daño renal resultaron más sensibles para predecir LRA grado 3. El IRR se correlaciona con las variables hemodinámicas evaluadas. El nuevo biomarcador MCP-1 podría resultar útil en la práctica clínica, sin embargo, requiere ser estudiado extensamente.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO Board Members. KDIGO acute kidney injury guidelines. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):3.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Cely CM, Cruz DN, Gomersall CD, Honore PM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study Hospital mortality. 2015;1411–23.
3. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury. *Nat Publ Gr.* 2018;14(4):217–30.
4. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and Initial Management of Acute Kidney Injury. 2008; (7):962–7.

5. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: A Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399–406.
6. Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, Zafrani L, Venot M, Teixeira L, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumours. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):1997–2005.
7. Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pee F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: Results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hatologie. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(12):2006–13.
8. Córdova-Sánchez BM, Herrera-Gómez Á, Ñamendys-Silva SA. Acute Kidney Injury Classified by Serum Creatinine and Urine Output in Critically Ill Cancer Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
9. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl Med.* 2017; 376 (18):1770-1781.
10. Canet E, Vincent F, darmon M, Soares M Acute kidney injury in hematological patients. *Opin Crit Care* 2015; 21 (6) 549–58.
11. Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high grade hematological malignancies: impact on remission and survival. 2013; 8(2): e55870.
12. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
13. Kashani KB, Schneider AG, Ricci Z. Biomarker of persistent acute kidney injury: another gemstone in the jewelry box. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):1036–8.
14. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, et al. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012–24.

15. Moledina DG, Isguven S, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Shlipak M, et al. Plasma Monocyte Chemotactic Protein-1 Is Associated With Acute Kidney Injury and Death After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):613–20.
16. 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(1):149–53.
17. Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA. Renal resistive indexes: Variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology.* 1996;199(1):165–9.
18. Bellos I, Perrea DN, Kontzoglou K. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function: A meta-analysis. *Transplant Rev.* 2019;33(3):145–53.
19. Ma S, Evans RG, Iguchi N, Tare M, Parkington HC, Bellomo R, et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation.* 2019;26(2):0–2.
20. Platt FJ, Rubin JM, Ellis JH. *Radiology.* 1991; 179:425–8.
21. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: Predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1553–9.
22. 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.
23. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, et al. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock.* 2012;38(6):592–7.
24. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostri M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(3):242–51.

25. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care*. 2012;16(5):R165.
26. Darmon M, Bourmaud A, Reynaud M, Rouleau S, Meziani F, Boivin A, et al. Performance of Doppler-based resistive index and semi-quantitative renal perfusion in predicting persistent AKI: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1904–13.
27. Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, Belli L, Gherli T, Cabassi A, et al. Renal resistive index by transesophageal and transparietal echo-doppler imaging for the prediction of acute kidney injury in patients undergoing major heart surgery. *J Nephrol*. 2017;30(2):243–53.
28. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):891–8
29. Hertzberg D, Ceder SL, Sartipy U, Lund K, Holzmann MJ. Preoperative Renal Resistive Index Predicts Risk of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):847–52.
30. Qin H, Li Y, Zhang N, Wang T, Fan Z. Prediction Efficiency of Postoperative Acute Kidney Injury in Acute Stanford Type A Aortic Dissection Patients with Renal Resistive Index and Semiquantitative Color Doppler. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019.
31. Marty P, Szatjnic S, Ferre F, Conil JM, Mayeur N, Fourcade O, et al. Doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after major orthopaedic surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(1):37–43.
32. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Rottgering JG, 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; 1-18.
33. Zhi HJ, Zhao J, Nie S, et al. Prediction of acute kidney injury: the ratio of renal resistive index to semiquantitative power Doppler ultrasound score- a better predictor?. *Medicine*. 2019; 98:21: e15465.

34. Jaffe W, Hodgins, McGee WT. Tissue edema, fluid balance, and patient outcomes in severe sepsis: an organ systems review. *J Intensive Care Med.* 2018; 33(9): 502-509.
35. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1 (1).
36. Au SM, Vieillard-Baron A. Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool. *J Clin Monit Comput.* 2012 Oct;26(5):355-60
37. Zhang Z, Xu X, Ye S, Xu L. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014 May;40(5):845-53.
38. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1557–62.
39. Schnell D, Camous L, Guyomarc'H S, Duranteau J, Canet E, Gery P, et al. Renal perfusion assessment by renal doppler during fluid challenge in sepsis. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1214–20.
40. Lahmer T, Rasch S, Schnappauf C, Schmid RM, Huber W. Influence of volume administration on Doppler-based renal resistive index, renal hemodynamics and renal function in medical intensive care unit patients with septic-induced acute kidney injury: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(8):1327–34.
41. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform.* 2014;48:193–204.
42. Buccheri G, FelRRgno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Part A.* 1996;32(7):1135–41.

43. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
44. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
45. Ortiz-Diaz E, Lan CK. Intra-abdominal Hypertension in Medical Critically Ill Patients. *Shock.* 2013;41(3):175–80.
46. Robertson LC, Al-Haddad M. Recognizing the critically ill patient. *Anaesth Intensive Care Med.* 2013;14(1):11–4.
47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
48. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol* 2012:139565.