



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA POR DISFUNCIÓN
ORGÁNICA NO RENAL**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

JOSÉ DE JESÚS ZARAGOZA GALVÁN

TUTOR

DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

COMITÉ TUTOR

DR. ULISES W. CERÓN DÍAZ
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2022



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.

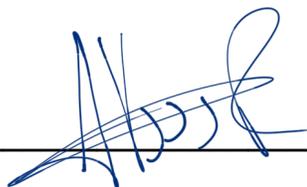
Hoja de firmas

Predicción de lesión renal aguda por disfunción orgánica no renal



Dra. Gabriela Meléndez Ramirez

Responsable de la Entidad Académica



Dr. Armando Vázquez Rangel

Tutor



José de Jesus Zaragoza Galván

Alumno

Agradecimientos

A mi tutor, el Dr. Armando Vázquez Rangel, mi maestro y amigo.

A Martha, mi compañera de aventuras, la que tolera mis locuras, el amor de mi vida.

A mis padres, que me enseñaron desde niño que el mejor regalo no es material, si no aportar a la comunidad buenas obras.

A mi hermana, a quien admiro con fervor y que me recuerda todos los días que podemos ser mejores.

A Héctor, alguien indispensable en mi vida desde niños.

A mis hermanos de otra familia desde hace 34 años: Irving, Marco, Carlos, Beto, la distancia no nos separa.

A mis colegas y amigos, Bernardo, Jose Angel, Alex, Lomeli, Iván, Job.

A Jose Miguel, mi hermano para siempre, abrazo hasta donde estes; tu ahijada y yo te llevamos en el corazón todos los días.

A mis mentores y maestros, el Dr. Ricardo Martinez Zubieta, el Dr. Ulises Cerón Díaz, el Dr. Francisco Ruiz Maza, que me enseñaron el amor a esta profesión, pero, sobre todo, mediante el ejemplo, me enseñaron que los mejores médicos son los más humildes.

A todas aquellas personas que no he mencionado, pero que seguro saben que este documento no hubiera sido posible sin ellos.

Resumen

Introducción. La lesión renal aguda (LRA) es un padecimiento común en los pacientes críticamente enfermos, que complica los resultados y agrava el pronóstico. Es una prioridad encontrar parámetros que nos ayuden a predecir de manera certera la evolución de la función renal durante los siguientes días tras el ingreso para poder realizar acciones diagnósticas y terapéuticas pertinentes. Con la evidencia de la interacción orgánica bidireccional en los enfermos graves, la evolución de la función de los demás sistemas fuera del reno-urinario podría informar sobre el pronóstico renal.

Materiales y Métodos. Estudio de cohorte comparativo observacional, longitudinal, de exposición, retrolectivo, un centro. Pacientes adultos en choque séptico por infección de SARS-CoV-2 y asistidos con ventilación mecánica. Los objetivos fueron evaluar si los cambios en los parámetros de disfunción orgánica no renal pueden predecir la LRA grave en pacientes en choque séptico, describir el comportamiento combinado a lo largo del tiempo de parámetros hemodinámicos, respiratorios y metabólicos en pacientes con choque séptico. El comportamiento de las variables a lo largo del tiempo fue analizado con series de tiempo (*forecasting*). Las variables factibles de predicción fueron incorporadas en un modelo de ecuaciones estructurales para establecer su contribución a la variabilidad de los marcadores de función renal.

Resultados. Se incluyeron 42 pacientes, de los cuales 23 tuvieron LRA, 6 de ellos grave; no hubo TRR en los pacientes. Se predijo el comportamiento de creatinina y flujo urinario mediante hemoglobina, dosis de norepinefrina, PEEP, bilirrubina total, DHL y ALT. Se generaron modelos de regresión lineal para predicción basados en las variables mencionadas. Adicionalmente, mediante análisis de modelos estructurales, se generó un diagrama con sentido clínico para predicción de LRA, que incluía las variables de Hb, Lactato, bilirrubina total, ALT, plaquetas, Calcio, PEEP, Albúmina y PaO₂/FiO₂.

Conclusiones. La LRA es un padecimiento común en la UTI y con consecuencias comprobadas en la evolución y resultados finales de los pacientes. En este estudio, se encontró que los cambios y el análisis de estos en las variables de los sistemas hematológico, metabólico y respiratorio pueden ser usados para predecir el resultado de LRA grave.

Abstract

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is a common condition in critically ill patients, which complicates the results and worsens the prognosis. It is a priority to find parameters that help us to accurately predict the evolution of renal function during the following days after admission to carry out pertinent diagnostic and therapeutic actions. With the evidence of bidirectional organic interaction in critically ill patients, the evolution of the function of other systems outside the renal-urinary system could inform renal prognosis.

Materials and methods. Retrospective, longitudinal and observational comparative cohort study in one center in adult patients in septic shock due to SARS-CoV-2 infection and assisted with mechanical ventilation. The objectives were to assess whether changes in non-renal organ dysfunction parameters can predict severe AKI in patients with septic shock and to describe the combined behavior over time of hemodynamic, respiratory, and metabolic parameters in patients with septic shock. The behavior of the variables over time was analyzed with time series (forecasting). The feasible prediction variables were incorporated into a structural equation model to establish their contribution to the variability of renal function markers.

Results. 42 patients were included, of which 23 had AKI, 6 of them severe; there was no TRR patients. Creatinine and urinary flow behavior were predicted by hemoglobin, norepinephrine dose, PEEP, total bilirubin, lactic dehydrogenase, and serum glutamopiruvic transaminase (SGPT). Linear regression equations were generated for prediction models based on the variables. Additionally, through structural equation modeling (SEM), a clinically oriented diagram was generated for the prediction of AKI, which included the variables of hemoglobin, lactate, total bilirubin, SGPT, platelets, calcium, PEEP, Albumin, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

conclusions. AKI is a common condition in the ICU with proven consequences in the evolution and outcomes of patients. In this study, it was found that the changes and the analysis of variables of the hematological, metabolic and respiratory systems can be used to predict AKI.

Contenido

Hoja de firmas	I
Agradecimientos.....	II
Resumen	III
Abstract	IV
Lista de tablas.....	VI
Lista de figuras	VII
Lista de abreviaturas.....	VIII
1 Marco Teórico.....	1
2 Planteamiento del problema	12
3 Justificación	13
4 Materiales y Métodos.....	14
5 Resultados	25
6 Discusión	38
7 Conclusiones	43
8 Referencias	44
9 Anexos	51

Lista de tablas

Tabla 1. Escalas de estadificación de LRA

Tabla 2. Definición de las variables del estudio.

Tabla 3. Variables de las características basales con valores faltantes

Tabla 4. Características basales de la población en estudio

Tabla 5. Regresión lineal bivariado de los deltas de los primeros 3 días.

Tabla 6. Análisis de regresión lineal multivariado tipo Backward Stepwise Regression

Tabla 7. Análisis de SEM para LRA

Tabla 8. Análisis de SEM para LRA

Tabla 9. Resumen de las escalas de predicción

Lista de figuras

Figura 1. Propuesta de la nueva definición de LRA usando biomarcadores

Figura 2. Flujograma de pacientes del estudio.

Figura 3. Histogramas de la distribución de frecuencia de las variables.

Figura 4. Curvas de estimación de Kaplan Meier

Figura 5. Análisis del comportamiento en el tiempo de las variables por grupos a) dosis de norepinefrina, b) hemoglobina y c) lactato máximo.

Figura 6. Correlación gráfica entre los deltas de hemoglobina y objetivos.

Figura 7. Correlación gráfica entre los deltas de dosis de norepinefrina y objetivos.

Figura 8. Análisis cualitativo de tendencias (Forecasting) para creatinina sérica.

Figura 9. Análisis cualitativo de tendencias (Forecasting) para flujo urinario.

Figura 10. Modelo de ecuaciones estructurales para LRA

Figura 11. Modelo de ecuaciones estructurales para LRA grave

Lista de abreviaturas

LRA – Lesión Renal Aguda

TRR – Terapia de Reemplazo Renal

UTI – Unidad de Terapia Intensiva

RIFLE – Riesgo, Injuria, Falla, Pérdida y Enfermedad Renal Terminal (siglas en inglés)

CrS – Creatinina sérica

ERC – Enfermedad Renal Crónica

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

AKD – Desórdenes agudos renales (siglas en inglés)

TFG – Tasa de filtrado glomerular

ADQI – Acute Disease Quality Initiative (siglas en inglés)

NGAL – Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos (siglas en inglés)

SDRA – Síndrome de dificultad respiratoria aguda

IL-6 – Interleucina 6

EVC – Evento Vascular Cerebral

DM – Diabetes Mellitus

SHR – Síndrome Hepatorrenal

SEM – Modelo de ecuaciones estructurales (siglas en inglés)

EPOC – Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HAS – Hipertensión Arterial Sistémica

SAOS – Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

TAC – Tomografía Axial Computarizada

FC – Frecuencia Cardíaca

PAM – Presión Arterial Media

PEEP – Presión al final de la espiración (siglas en inglés)

BT – Bilirrubina total

DHL – Deshidrogenasa láctica

PCR – Proteína C Reactiva

BUN – Nitrógeno de Urea (siglas en inglés)

VM – Ventilación Mecánica

aROC – Área Bajo la Curva de la Característica Operativa del Receptor (siglas en inglés)

BRAII – Bloqueadores de receptor de angiotensina II

1 Marco Teórico

La lesión renal aguda (LRA) es un padecimiento que ocurre en el 2 a 5 % de los pacientes hospitalizados y en el 25 a 70 % de los pacientes críticamente enfermos, con incidencia variable dependiendo de la población estudiada y de las comorbilidades asociadas^{1,2}. El principal factor de riesgo para sufrir LRA en pacientes graves es sepsis³, siguiéndole la inestabilidad hemodinámica, falla cardiovascular y uso de ventilación mecánica⁴⁻⁶. En el 10 a 30 % de estos pacientes la enfermedad progresa a formas graves, incluso requiriendo de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)^{2,7}. La presencia de LRA se asocia independientemente con la mortalidad, con tasas tan altas como de 40 a 80% de los pacientes^{8,9}, e incrementa los costos de atención y los días de estancia tanto en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) como en el hospital¹⁰⁻¹².

1.1 Definición clínica de lesión renal aguda

En el 2004 una propuesta de definición elaborada en consenso de expertos generó un cambio en el paradigma del estudio sobre LRA¹¹. La reunión de 2 días identificó 6 temas relevantes por resolver en el campo de falla renal, siendo el primero la definición y un sistema de clasificación. El sistema creado fue denominado escala de RIFLE (Riesgo, Injuria/daño, Falla, Pérdida y Enfermedad Renal Terminal – por sus siglas en inglés). Ellos advirtieron que era importante tomar en cuenta en la definición si la función renal es estable, si empeora o mejora, pues este nuevo sistema considera el cambio desde la función basal (**Tabla 1**)¹¹. La escala fue posteriormente puesta en práctica para confirmar su utilidad clínica. Por ejemplo, en un estudio de 120,123 pacientes admitidos entre 2000 y 2005 en 57 UTI en Australia¹³, la mortalidad hospitalaria estratificada por la escala de RIFLE fue de 17.9% para *Riesgo*, 27.7% para *Lesión* y 33.2% para *Falla*. De manera independiente tras el análisis multivariado, los estadios de RIFLE mostraban Razón de Momios para mortalidad hospitalaria de 1.58, 2.54 y 3.22, respectivamente¹³. Después de algunos estudios epidemiológicos, en el 2007 Mehta y colaboradores propusieron cambios al sistema de clasificación a consecuencia de la evidencia acumulada de que incluso incrementos mínimos (0.3 mg/dl) en la Creatinina sérica (CrS) están asociados a malos resultados. En especial cuando la elevación de la CrS se produjo dentro de un periodo de 24 a 48 horas. La inclusión de límite de tiempo en el sistema aseguraba que el proceso era agudo, aunque se reconoció que la LRA se sobrepone a

menudo en Enfermedad Renal Crónica (ERC) preexistente. Por último, se enfatizó en la necesidad de incluir al flujo urinario como criterio diagnóstico que a menudo anuncia la LRA antes del aumento de CrS (**Tabla 1**)¹⁴.

La organización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) mediante las guías de práctica clínica para LRA recomendó en 2012 un sistema de diagnóstico con criterios basados en modificaciones de la CrS y/o el flujo urinario, que parece consensuar a lo propuesto por sus predecesoras (**Tabla 1**). Pero, se resaltó el modelo conceptual de LRA. Este modelo expone que la LRA es un padecimiento de los desórdenes agudos renales (AKD – por sus siglas en inglés) y puede ocurrir yuxtapuesto o no a otros trastornos renales agudos o crónicos. LRA se define como la reducción de la función renal, que incluye, pero no se limita a falla renal. Falla renal se define como una Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) menor a 15 ml/min/1.73 m² de superficie corporal o, de la misma manera, como la necesidad de recibir TRR⁶. Los tres sistemas de clasificación mencionados tienen desventajas. La principal es el uso de la CrS como marcador diagnóstico primordial¹⁵ (aunque esta es aminorada usando estrictamente el flujo urinario como criterio¹⁶). Además, la definición clínica o epidemiológica no siempre está relacionada con los hallazgos histopatológicos¹⁷. La definición de KDIGO es ligeramente mejor para predecir resultados que sus predecesoras¹⁸⁻²⁰ y debería ser usada para definir LRA de manera rutinaria^{21,22}.

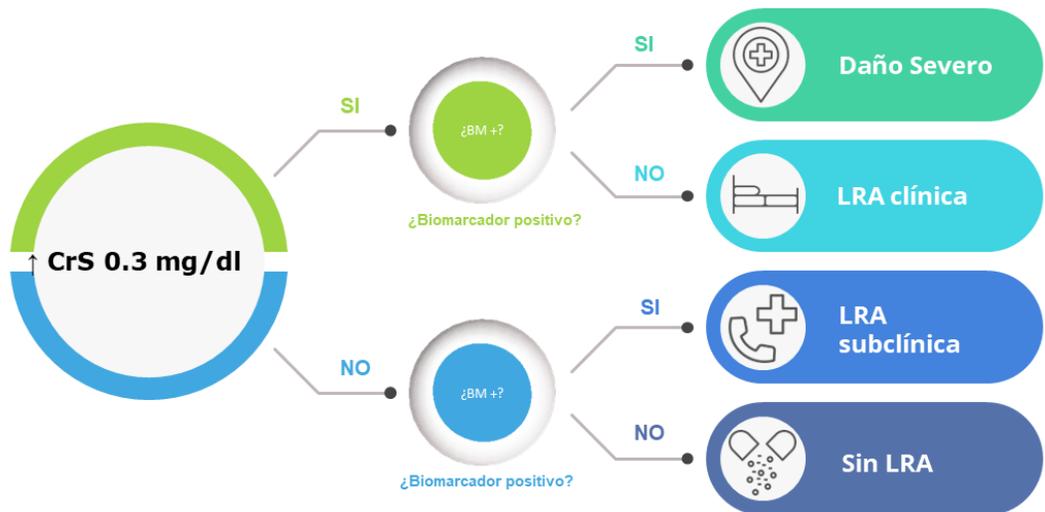
Tabla 1. Escalas de estadificación de LRA

Flujo Urinario (común para todas)		KDIGO	AKIN	RIFLE	
<0.5 ml/kg/h x 6 horas	Estadio 1	↑ CrS 0.3 mg/dl o x 1.5-1.9	o ↑ >150-200%	Riesgo	CrSb x 1.5 o ↓ >25% en TFG
<0.5 ml/kg/h x 12 horas	Estadio 2	↑ CrS x 2.0-2.9	↑ CrS >200%	Lesión	CrSb x 2 o ↓ >50% en TFG
<0.3 ml/kg/h x 12 horas	Estadio 3	↑ CrS x 3 o ↑ 4 mg/dl o TRR	↑ CrS >300% o CrS en 4 mg/dl con ↑ agudo o TRR	Falla	↑ CrSb x 13 o ↓ >75% en TFG o CrS en 4 mg/dl con ↑ agudo
				Pérdida	LRA > 4 semanas
				ESRD	ERC > 3 meses
Abreviaturas. CrS: Creatinina sérica. CrSb: Creatinina sérica basal. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. TRR: Terapia de Reemplazo Renal. LRA: Lesión Renal Aguda. ERC: Enfermedad Renal Crónica					

1.2 Lesión renal aguda subclínica

El descubrimiento de los nuevos biomarcadores de LRA ha dado pie a una nueva definición. En el 2013, el consenso de expertos ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*) sugirieron un abordaje usando biomarcadores²³. En esencia proponen una categoría de LRA caracterizada por aumento en los valores de biomarcadores de daño tubular, que podrían o no evolucionar en un síndrome clínico caracterizado por un aumento en la CrS tras la disminución en la TFG (**Figura 1**). Se ha propuesto que esta condición debe denominarse LRA subclínica, pues, aunque el daño está presente, no rebasa los umbrales de detección clínica utilizando los métodos existentes²⁴. La utilidad se ha demostrado en pequeños estudios observacionales²⁵, sin embargo, aún no se conoce el beneficio de las intervenciones guiadas por biomarcadores y el abordaje ideal para evaluar y promover la recuperación renal²⁶.

Figura 1. Propuesta de la nueva definición de LRA usando biomarcadores



1.3 Lesión renal aguda transitoria vs persistente

Teóricamente, la LRA transitoria se debe a una perfusión renal disminuida y es rápidamente reversible después de la normalización de los parámetros hemodinámicos,

mientras que la LRA persistente se cree que es debida a daño y/o disfunción tubular renal^{27,28}. Distinguir la LRA transitoria de la persistente puede ayudar a optimizar las decisiones de tratamiento. Como ejemplo, Perinel y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 283 pacientes con LRA. "Recuperación de LRA" se definió como la reversión de la oliguria y/o disminución mayor o igual al 50% en CrS. Después del ajuste para variables de confusión, los factores asociados con una menor supervivencia hospitalaria fueron la necesidad de vasopresores (RM 0.65; IC 95% 0.43-0.98) y LRA persistente (RM 0.58; IC 95% 0.36-0.95)²⁹. Hasta el momento, ni los índices urinarios clásicos como la excreción fraccional de sodio (FENa) y la excreción fraccional de urea (FEUrea), ni los nuevos biomarcadores como (TIMP-2) x (IGFBP7) se han demostrado certeros para distinguirlas^{27,30,31}.

1.4 Tratamiento extracorpóreo de lesión renal aguda

En pacientes con LRA grave, la TRR representa una piedra angular de tratamiento. Las máquinas TRR actuales presentan múltiples componentes integrados, incluidos bombas de cuatro a cinco rodillos, tres a cuatro básculas, sensores de presión, sistema de detección de aire, y varias alarmas de seguridad. Se ha realizado un esfuerzo considerable para proporcionar una interfaz fácil de usar, rangos de error limitados e incluso integración de datos en historias clínicas electrónicas³².

1.4.1 Circuito extracorpóreo

Las terapias extracorpóreas ahora se administran exclusivamente a través de catéteres venosos de doble lumen. Con pocas excepciones, el flujo sanguíneo se asegura mediante una bomba peristáltica. Las presiones del circuito se controlan constantemente en cada parte del circuito y la caída de presión y la presión transmembrana son calculadas por la máquina para controlar el proceso de coagulación del filtro. Un aspecto importante de la permeabilidad del filtro es la acumulación de partículas (principalmente de naturaleza proteica) en la parte interior de los capilares del filtro que conduce a una disminución progresiva de la permeabilidad y rendimiento de la membrana³³. Algunas posibles soluciones para reducir la coagulación del filtro y el deterioro de la permeabilidad de la membrana son maximizar la tasa de flujo sanguíneo y la optimización de la fracción de filtración.

Hoy en día, los valores de flujo de sangre superiores a 200 ml/minuto se pueden alcanzar, y se recomiendan porcentajes de fracción de filtración inferiores al 20%³².

1.4.2 Ultrafiltración

La sobrecarga hídrica se asocia de manera clara con resultados adversos en enfermedad crítica³⁴, a menudo, representa una indicación para el inicio de TRR. La fuga capilar e hipoalbuminemia predisponen a los pacientes críticos a la acumulación de edema intersticial y a una tasa de relleno lenta. Se debe evaluar activamente la presencia de sobrecarga de líquidos y la velocidad y el objetivo de la eliminación de estos y también reevaluadas con frecuencia. Establecer la tasa de remoción requiere considerar la severidad de complicaciones de la sobrecarga de líquidos, ingesta predicha, tasa esperada de relleno vascular y la tolerancia cardiovascular a la reducción transitoria del volumen intravascular debido a la ultrafiltración³². Notablemente, aunque se pueden utilizar muchas herramientas para predecir la respuesta a la administración de volumen (como la variación de la presión de pulso o la elevación pasiva de las piernas), no hay buenos indicadores para predecir la tolerancia a la eliminación de líquidos³⁵. Una prueba de eliminación de fluidos es a menudo la única opción mientras se evalúa la tolerancia cardiovascular con el monitoreo hemodinámico disponible³⁵.

1.4.3 Tiempo de inicio de la TRR

El momento de inicio de la TRR sigue siendo controvertido. Está claro que los trastornos potasio, equilibrio ácido-base, azotemia pronunciada y sobrecarga hídrica (denominados "criterios convencionales") deben ser corregidos³⁶. Los biomarcadores pueden ser útiles para determinar qué pacientes recuperará la función renal cuando reciben TRR³⁷. Además, la prueba de estrés con furosemida puede ayudar a predecir qué pacientes progresarán a LRA grave³⁸. Aunque ha sido sugerido que el inicio temprano de TRR en pacientes con sepsis grave, independientemente de la presencia de LRA puede ser beneficioso (por ejemplo, modificando las concentraciones plasmáticas de mediadores inflamatorios^{39,40}), esto no ha podido ser comprobado en los estudios clínicos⁴¹. Sin embargo, aunque el inicio temprano de la TRR no está claramente asociado con un beneficio en los resultados a largo plazo, evitar o retrasar el TSR se asocia con mayor mortalidad y estancias en terapia intensiva más prolongadas⁴²⁻⁴⁴. Con base en esto, podemos concluir que no hay una guía clara actualmente cuándo comenzar la TRR y los términos "temprano" y "tardío" son subjetivos y no hay definición de referencia. Asimismo, la sobrecarga de líquidos puede ser un criterio determinante en el inicio de TRR para pacientes críticamente enfermos con LRA⁴⁵. Es posible que el inicio de la ultrafiltración cuando se ha alcanzado un menor grado de acumulación de líquido y poner como objetivo balance de líquidos negativo desde las primeras horas de tratamiento

pueden mejorar el resultado. Sin embargo, los datos disponibles hasta ahora provienen de estudios retrospectivos o de análisis post hoc⁴⁵. En la actualidad, estos factores deben adaptarse de acuerdo con los requisitos de cada paciente.

En los últimos meses se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema y la idoneidad del tiempo de inicio de TRR. En el primero de ellos⁴⁶, Gaudry y colaboradores sortearon a pacientes con diagnóstico de LRA en estadio 3 de la clasificación KDIGO a iniciar TRR de manera inmediata tras la inclusión (grupo temprano) o a iniciar TRR solo tras el desarrollo de alteraciones *clásicas*. Ellos no encontraron diferencia en la supervivencia entre ambos grupos. Incluso, como dato relevante, casi la mitad de los pacientes (49%) asignados al grupo tardío nunca recibieron TRR. En este caso, más que apoyar a la espera de la presentación de alteraciones que pongan en riesgo la vida, probablemente ejemplifica la invalidez del uso de la clasificación KDIGO basado en CrS para la tomar la decisión de inicio de TRR. En el segundo estudio publicado casi de manera simultánea⁴⁷, Zarbock y asociados aleatorizaron a pacientes en estadio 2 de LRA de la clasificación KDIGO a recibir TRR dentro de las 8 horas posterior al diagnóstico (grupo catalogado como temprano) o esperar el estadio 3 e iniciar dentro de las 12 horas posterior a esto (grupo tardío). En su caso, el inicio temprano demostró reducción de la mortalidad a 90 días. Ambos trabajos suman a la controversia sobre el posible beneficio del inicio temprano, pero confirman que el pronóstico de la LRA y el momento de inicio de TRR no puede ser basado únicamente en azoemia.

1.4.4 Destete de la TRR

Existe una escasez aún mayor de datos sobre cuándo suspender la TRR. La práctica actual sugiere medir el flujo urinario y los niveles de CrS mientras se mantiene constante dosis de TRR y realizar un del aclaramiento de creatinina endógena utilizando las concentraciones de CrS y de creatinina en orina³². La decisión de retrasar o detener la siguiente sesión de TRR puede ser más fácil para tratamientos intermitentes. El predictor principal de la suspensión exitosa de la TRR continua es la producción de orina⁴⁸. Una producción de orina de más de 400 ml al día es un valor de corte razonable, lo que da como resultado una clasificación correcta en el 79% de pacientes⁴⁹. El nivel preciso de depuración de creatinina necesario para permitir la interrupción del soporte renal no ha sido establecido, pero se supone que está entre 15 y 20 ml/minuto. Notablemente, la administración de furosemida después de la suspensión de TRR aumenta el volumen urinario y la excreción de sodio, pero no acorta la duración de la LRA⁵⁰. El hecho de que el aclaramiento de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL – por sus

siglas en inglés) es de solo 5 ml/minuto durante la TRR continua, sugiere que los biomarcadores pueden ser útiles para detectar mejoras en la función renal mientras los pacientes se someten al tratamiento⁵¹. En un estudio se evaluó el aclaramiento de creatinina (usando una recolección de orina de 6 horas) cuando la producción de orina excedió los 30 ml/hora y se suspendió el soporte renal cuando el aclaramiento de creatinina medido excedió 20 ml/minuto, y se dejó a criterio de los médicos cuando se midió en el rango de 12 a 20 ml/minuto⁵². Este enfoque representa actualmente el más preciso de estimar cuándo finalizar la TRR.

1.4.5 Modalidad continua versus intermitente

La hemodiálisis intermitente se concibió originalmente como tratamiento para la LRA, y la TRR continua fue introducida como alternativa cuando la modalidad intermitente estaba contraindicada. Posteriormente, la terapia continua se ha convertido en una modalidad de rutina para la LRA en muchos países, aunque es posible que no esté disponible en algunos entornos con recursos limitados. La terapia intermitente tiene ventajas para facilitar la rehabilitación y otros aspectos en el tratamiento de algunos pacientes. Sin embargo, cuando se aplican correctamente, ambas pueden lograr un grado satisfactorio de control metabólico en la mayoría de los pacientes³². Los ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis no han mostrado una diferencia entre modalidades en términos de tasas de supervivencia. La razón puede residir en la selección de pacientes, pues en ocasiones se excluyen los pacientes críticamente enfermos. Una revisión sistemática y metaanálisis asoció a la modalidad continua con una mayor tasa de recuperación en comparación con la intermitente⁵³. Sin embargo, estos resultados se limitaron a estudios observacionales y no se encontraron diferencias cuando el análisis se restringió a ensayos aleatorizados. Existe consenso que la TRR continua ser el tratamiento óptimo para pacientes hemodinámicamente inestables o con lesión neurológica⁶.

1.5 Interacción orgánica

Durante la última década, muchos investigadores básicos han comenzado a dilucidar los mecanismos de disfunción de órganos distantes causados por la LRA⁵⁴. La interacción con algún órgano distante más investigada es con el pulmón, y varios estudios han demostrado la interacción de la LRA con corazón, bazo, cerebro, hígado e intestino⁵⁵.

1.5.1 Interacción riñón – pulmón

Como se ha mencionado arriba, la LRA ocurre con frecuencia en pacientes críticos, en aquellos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) / lesión pulmonar aguda. En un estudio de SRDA, 209 (24%) de 876 pacientes con SDRA sufrieron de LRA durante los primeros 4 días del estudio después de la inscripción⁵⁶. Asimismo, en un reciente estudio observacional prospectivo realizado en 18 unidades de terapia intensiva francesas, 1879 de 8029 pacientes admitidos experimentaron SDRA cuando fueron evaluados por la nueva definición de los criterios de Berlín, y la LRA ocurrió con más frecuencia en pacientes con SDRA (44%) en comparación con pacientes sin SDRA (27%)⁵⁷. Además, la LRA presente el día del inicio de la ventilación mecánica fue un factor de riesgo de ventilación mecánica prolongada e índice de respiración superficial más alto⁵⁸.

La insuficiencia respiratoria observada con frecuencia en pacientes con sepsis es probablemente causada por vasodilatación arterial sistémica, fuga vascular y edema pulmonar subsecuente. La sobrecarga hídrica causada por la LRA agravará la lesión pulmonar, que podría evitarse eliminando el exceso de líquido extracelular⁵⁹. Sin embargo, varios estudios clínicos implican a la inflamación sistémica en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda complicada por LRA. Niveles elevados en sangre del inhibidor del activador del plasminógeno-1, de interleucina-6 (IL-6) y de los receptores solubles del factor de necrosis tumoral son encontrados en pacientes con SDRA complicado por LRA en comparación con pacientes sin LRA⁵⁶. Estudios experimentales de reperfusión-isquemia renal y nefrectomía bilateral identificaron varios mecanismos diferentes por los cuales la LRA causa lesión pulmonar, que incluye un aumento de la infiltración de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular, desregulación de los transportadores de agua y sodio, y expresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias⁵⁴. De la misma manera, la IL-6 circulante resultó ser un mediador de la inflamación y lesión pulmonar después de LRA mediante el estudio de los efectos de la administración de IL-6 murina recombinante a ratones deficientes en IL-6. Además, se observó expresión inducida por IL-6 del ligando 1 de quimiocina (CXCL1) en LRA, y se redujo la infiltración de neutrófilos en el pulmón con el bloqueo de la señal CXCL1 con ratones con deficiencia del receptor 2 de quimiocina (CXCR2) o con el tratamiento de anticuerpo anti-CXCL1. Estas observaciones sugirieron que la IL-6 circulante es un patógeno mediador de la lesión pulmonar en la LRA⁶⁰.

La infiltración de neutrófilos pulmonares es una de las características de la lesión pulmonar inducida por LRA; sin embargo, otros tipos de células parecen compartir responsabilidad de la lesión pulmonar en LRA. Se observaron linfocitos T CD3 positivos

en el pulmón durante la lesión renal por isquemia y reperfusión, y la activación de caspasa-3 pulmonar se redujo en ratones deficientes de células T, lo que indica que la apoptosis pulmonar inducida por LRA depende, en parte, de las células T⁶¹.

1.5.2 Interacción riñón-corazón

Definir y tener un enfoque dedicado a los síndromes cardiorrenales ha dado lugar a que muchos estudios clínicos evalúen el impacto de la disfunción renal en el resultado de pacientes con insuficiencia cardíaca⁶². A manera de resumen, síndrome cardiorrenal tipo 1, en que la LRA ocurre complicada por corazón descompensado, predice tasas mucho más altas de mortalidad y hospitalización en insuficiencia cardíaca⁶³. Además de la disminución aguda de gasto cardíaco, la congestión renal causada por la sobrecarga de fluidos se ha sugerido recientemente como un posible mecanismo de LRA en la insuficiencia cardíaca⁶⁴.

Es claro como la descompensación cardíaca afecta el desarrollo de LRA a través de cambios hemodinámicos en el síndrome cardiorrenal tipo 1, pero se sabe menos sobre los mecanismos del síndrome cardiorrenal tipo 3. Diferentes mecanismos por los cuales la LRA pueden causar una lesión cardíaca incluyen la inducción de inflamación sistémica, activación del sistema nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona y aumento del estrés oxidativo⁵⁵. La disfunción cardíaca también puede ser inducida por sepsis grave, y el síndrome cardiorrenal tipo 5 incluye afecciones en que hay una participación simultánea del corazón y riñón de un trastorno sistémico como la sepsis⁵⁵.

Aunque se sospecha que los mediadores humorales circulantes, son implicados en la patogénesis, se sabe poco acerca de la interacción entre el riñón y el corazón en la sepsis, porque es muy difícil diferenciar los efectos sistémicos de la sepsis de los efectos de la intercomunicación entre órganos⁵⁵. Los estudios experimentales en animales han descrito cambios histológicos cardíacos como apoptosis celular y congestión vascular capilar después de estudios de isquemia-reperfusión renal o rhabdomiólisis inducida por inyección de glicerol⁶⁵. Se ha demostrado que la LRA conduce a hipertrofia cardíaca y aumento de macrófagos cardíacos⁶⁶. Recientemente, se han informado que los cambios en la dinámica mitocondrial desempeñan un papel en la apoptosis cardíaca inducida por LRA. Se observaron mitocondrias fragmentadas en cardiomiocitos después de LRA por isquemia reperfusión, mientras que la proteína 1 relacionada con dinamina, un regulador de fisión mitocondrial se incrementó en la fracción mitocondrial del tejido cardíaco. Un inhibidor de la proteína 1 relacionada con la dinamina, reduce la fragmentación mitocondrial y apoptosis cardíaca inducida por LRA⁶⁷.

Aunque los mecanismos por los cuales la LRA aumenta la fragmentación de las mitocondrias en el corazón aún no están claros, estos datos sugieren que la fragmentación mitocondrial por fisión puede ser un nuevo objetivo terapéutico en disfunción cardíaca inducida por LRA.

Debido a que varios estudios epidemiológicos sugirieron que la LRA aumenta el riesgo de desarrollo de ERC y progresión y la ERC es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular, la combinación de eventos renales y cardíacos adversos importantes: es decir, eventos reno-cardiovasculares adversos: podrían abordarse como un resultado clínico en pacientes con LRA⁵⁵. Un estudio observacional que evaluó pacientes hospitalizados que se recuperaron de la LRA que requirió diálisis reveló una asociación significativa de LRA con mayor riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por cualquier causa independientemente de la progresión a ERC⁶⁸. Esta observación puede sugerir factores específicos de la LRA en lugar de la progresión de la ERC que contribuyen a la enfermedad de las arterias coronarias.

1.5.3 Interacciones riñón-cerebro

Se cree que la encefalopatía urémica es causada también por toxinas distintas de la urea en sangre y parece ser más grave y común en la LRA⁵⁵. Sin embargo, el mecanismo por el cual las condiciones urémicas agudas causan anomalías neurológicas es poco conocido. Algunos estudios experimentales han demostrado aumento del número de células neuronales microgliales y picnóticas en el hipocampo, así como la expresión de quimiocinas proinflamatorias en la corteza cerebral y el hipocampo, incluyendo el quimioatrayente derivado de queratinocitos y el factor estimulante de granulocitos en un modelo de ratones con LRA por Isquemia-Reperusión. Es importante destacar que el análisis locomotor reveló que los ratones con LRA mostraron una función deficiente que se correlacionó con la gravedad de la LRA⁶⁹. La LRA por reperusión en modelo animal también aumenta significativamente la expresión de *toll-like receptor 4* (TLR4) en el hipocampo y cuerpo estriado, lo que sugiere un posible papel de estos receptores similar al observado en la interacción riñón-pulmón en LRA⁷⁰.

Así mismo, un estudio clínico que reclutó 4315 sobrevivientes de LRA y 4315 participantes de control sin LRA informó que los pacientes con LRA tuvieron una mayor incidencia de evento vascular cerebral (EVC) posterior a la recuperación, y el impacto fue similar al de Diabetes Mellitus (DM)⁷¹. Esta observación sugiere que a largo plazo el efecto de las interacciones riñón-cerebro puede persistir, posiblemente a través de una barrera hematoencefálica alterada o células progenitoras afectadas⁶⁹.

La agitación y la ansiedad se observan con frecuencia en enfermos críticos, y los sedantes se administran comúnmente en la UTI. Propofol y dexmedetomidina se administran comúnmente para la sedación. Se ha informado que el Propofol posee propiedades antiinflamatorias y propiedades inmunomoduladoras⁷², y se ha demostrado los efectos protectores de Propofol en LRA experimental. De la misma manera, la dexmedetomidina, agonista de los receptores adrenérgicos α_2 altamente selectivo y de acción corta. Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 regulan el flujo sanguíneo renal y reducen el transporte de sodio y agua en los conductos colectores corticales en el riñón⁷³. La protección renal por fármacos sedantes en LRA experimental y clínica, como se describió anteriormente, podría identificar vías comunes de regulación de las actividades del cerebro y los riñones y convertirlas en objetivos terapéuticos de LRA.

1.5.4 Interacciones Riñón-Hígado

El síndrome hepatorenal (SHR) es una de las complicaciones más graves que se desarrollan en pacientes con cirrosis. El SHR ha sido considerado LRA funcional sin daño estructural significativo, porque el trasplante de hígado recuperó la función renal en pacientes con SHR⁷⁴.

Las características fisiopatológicas del SHR comprometen la función hemodinámica mediante vasodilatación esplácnica, reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo, circulación hiperdinámica con reducción sistémica de la resistencia vascular y vasoconstricción del sistema vascular renal. Además, la activación de la renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático con la subsecuente liberación de vasopresina contribuyen a la hipoperfusión renal⁵⁵.

Adebayo et al. sugirieron varios mecanismos no vasomotores de LRA que acompaña a disfunción hepática, incluyendo reacciones inflamatorias mediadas por TLR4 y por Interleucina 17^a y daño por cilindros tubulares biliares tubulares⁷⁵. De la misma manera, la LRA induce daño hepático demostrado por la entrada de leucocitos, aumento citocinas, estrés oxidativo y apoptosis⁷⁶. El aclaramiento no renal de fármacos se alteró en pacientes con LRA, por ejemplo, vancomicina y midazolam⁷⁷. Estas observaciones sugieren que la LRA tiene un impacto significativo la función de aclaramiento de fármacos en el hígado.

2 Planteamiento del problema

La LRA es un padecimiento que ocurre en 25 a 70% de los pacientes críticamente enfermos^{1,2}, y en el 10 a 30% de estos pacientes la enfermedad progresa a formas graves, incluso requiriendo de TRR^{2,7}. La presencia de LRA se asocia independientemente con la mortalidad^{8,9}, e incrementa los costos de la atención y los días de estancia tanto en la UTI como en el hospital¹⁰⁻¹².

Es de general consenso que cuando existen alteraciones que pongan en riesgo la vida como acidosis refractaria, trastornos de electrolitos, sobrecarga de líquidos que ha ocasionado edema pulmonar agudo, se debe iniciar TRR (indicaciones clásicas)⁷⁸. Sin embargo, aún no existe suficiente información sobre el uso de TRR en los casos en que aquello no se cumple⁷⁹. En este sentido, Kellum y colaboradores desarrollaron una agenda de investigación sobre LRA mediante el método de Delphi modificado. Ellos identificaron como una de las prioridades de investigación a la predicción de la evolución de la LRA y el momento ideal de inicio de TRR⁸⁰. La guía clínica KDIGO para diagnóstico y tratamiento de la LRA reconoce como prioridad la identificación de parámetros o conjunto de parámetros que puedan pronosticar la evolución o ayudar en la decisión de inicio de TRR^{6,81}. Los parámetros de alteración en la función renal utilizados comúnmente como CrS y urea, suelen ser tardíos y con valor predictivo mediano para desenlaces importantes, además de que sus valores basales de por sí alterados en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente dificultan su interpretación^{2,81}.

La predicción de la LRA grave no es viable con las herramientas clínicas o bioquímicas disponibles actualmente. El uso de los marcadores renales tradicionales no satisface las necesidades clínicas para la atención de los pacientes. El poder discernir cuales pacientes presentarán LRA grave es una de las prioridades de investigación en los pacientes críticos.

3 Justificación

Durante cualquier enfermedad grave, existe interacción bidireccional entre los diferentes órganos y/o sistemas^{66,82}. Es posible que esta interacción nos ofrezca información suficiente para predecir el desenlace renal. De hecho, la evolución de la función orgánica alterada orgánicas de un enfermo en la UTI ha demostrado ser un predictor importante para el resultado final global^{83,84}. La predicción de malos resultados es posible mediante el análisis de la tendencia de las disfunciones orgánicas^{85,86}. Baiek et al. intentaron describir el tiempo de inicio de TRR desde una perspectiva sistémica. Ellos identificaron que el tiempo desde el momento de inicio de vasopresor hasta el momento de conexión de la TRR estaba directamente relacionado a la mortalidad a 28 y 90 días⁸⁷. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el uso de las disfunciones orgánicas podría ser usados en la predicción de desenlace renal severo.

La posibilidad de determinar de manera anticipada cuales pacientes sufrirán de LRA grave guiado por alteración orgánica no renal podría permitir la creación de nuevas líneas de investigación con la identificación de los pacientes más temprano en su evolución. Por ejemplo, la validación de biomarcadores conocidos, y la identificación o ideación de algunos nuevos. Además, evaluación de intervenciones terapéuticas en el futuro, la identificación de pacientes para inicio temprano de TRR, y conocer si clasificando mejor a los candidatos se demuestra el beneficio en los resultados de los pacientes.

4 Materiales y Métodos

4.1 Pregunta de investigación

¿La evolución de la disfunción orgánica no renal puede predecir LRA grave en pacientes en choque séptico?

4.2 Hipótesis nula

El análisis de los cambios en los parámetros de disfunción orgánica no renal no permite predecir LRA grave en pacientes con choque séptico demostrado con razón de momios y coeficiente en el análisis de ecuaciones estructurales.

4.3 Hipótesis alterna

El análisis de los cambios en los parámetros de disfunción orgánica no renal permite predecir LRA grave en pacientes con choque séptico demostrado con razón de momios y coeficiente en el análisis de ecuaciones estructurales.

4.4 Objetivos

4.4.1 Objetivo primario

Evaluar si los cambios en los parámetros de disfunción orgánica no renal pueden predecir la LRA grave en pacientes en choque séptico.

4.4.2 Objetivos secundarios

- Describir el comportamiento combinado a lo largo del tiempo de parámetros hemodinámicos, respiratorios y metabólicos en pacientes con choque séptico.
- Describir el comportamiento a lo largo del tiempo de parámetros de estado hídrico y marcadores renales tradicionales en pacientes con choque séptico.

4.4.3 Objetivos particulares

- Describir el comportamiento combinado a lo largo del tiempo y el poder de predicción de parámetros hemodinámicos como lactato, frecuencia cardiaca,

presión arterial media, respiratorios como PaO₂, PaO₂/FiO₂, PEEP máximo y mínimo del día y metabólicos como electrolitos séricos, fórmula roja y blanca de la biometría hemática, en pacientes con choque séptico y estratificado por diagnóstico.

4.5 Diseño del estudio

Estudio de cohorte comparativo observacional, longitudinal, de exposición, retrolectivo, un solo centro.

4.6 Centros participantes

4.6.1 UTI respiratoria, del Hospital H+ Querétaro. Hospital académico de atención médica privada de 50 camas censables y 10 camas en la UTI respiratoria. El Hospital cuenta con médicos internos de pregrado y pasantes de medicina de servicio social adscritos a la unidad.

4.7 Ubicación temporal

Pacientes que ingresaron a la UTI respiratoria del 15 abril de 2020 al 31 de diciembre de 2020 o hasta cumplir con el tamaño de muestra proyectada.

4.8 Población del estudio

4.8.1 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (mayor o igual de 18 años) en choque séptico por infección de SARS-CoV-2 y asistidos con ventilación mecánica que ingresaron en el periodo de estudio

4.8.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con ERC Estadio 5 (KDIGO)
- TRR o LRA grave previa al ingreso a la UTI
- Pacientes post trasplante de órgano sólido
- Embarazo

4.8.3 Criterios de eliminación

- Estancia en la UTI menor a 24 horas
- Pacientes que sufrieron LRA grave durante las primeras 24 horas de estancia

4.9 Procedimiento operativo

4.9.1 Previo al inicio del estudio, se realizó la capacitación al personal de la UTI en los objetivos del estudio, en las definiciones operativas de las variables y la captura de los datos.

4.9.2 Se realizó la recomendación al centro hospitalario, a través del jefe de servicio de evitar el uso de AINES en el tratamiento de los pacientes en choque séptico en la medida de lo posible.

4.9.3 El investigador responsable se encargó de la monitorización de todos los pacientes que ingresaron a la UTI e identificó los candidatos según los criterios de inclusión.

4.9.4 Una vez reconocido como candidato, a cada enfermo se le asignó un número secuencial precedido por las iniciales del nombre.

4.9.5 Se abrió un expediente para cada paciente, y se llenaron las formas de Ingreso de Paciente (**Anexo 1**).

4.9.6 Al menos cada 24 horas se llenó la hoja de captura diaria para cada paciente, esto se realizó hasta su egreso, o hasta los 7 días de estancia en la UTI, lo que sucediera primero (**Anexo 1**).

4.9.7 El investigador principal especialista en Medicina Crítica verificó y vació los datos en la base de datos electrónica a partir de las hojas de captura (**Anexo 2**).

4.10 Tamaño de la muestra

Se calculó el número necesario para ser incluidos en el modelo multivariado de regresión lineal inicial. Esto se realizó con base en las siguientes fórmulas:

- Función beta:

$$B(x, y) = \int_0^1 t^{x-1}(1-t)^{y-1} dt$$

- Tamaño del efecto f^2 de Cohen para una prueba F:

$$f^2 = \frac{R^2}{1 - R^2} \text{ donde } R^2 \text{ es la correlación múltiple al cuadrado.}$$

- Función del error

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt.$$

- Función acumulativa de distribución F:

$$F(x; d_1, d_2) = I_{\frac{d_1 x}{d_1 x + d_2}}(d_1/2, d_2/2),$$

donde d_1 y d_2 son grados de libertad, e I es la función beta baja incompleta regularizada.

- Función beta incompleta inferior:

$$B(x; a, b) = \int_0^x t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt.$$

- Función de acumulativa distribución F no central:

$$F(x|d_1, d_2, \lambda) = \sum_{j=0}^{\infty} \left(\frac{\left(\frac{1}{2}\lambda\right)^j}{j!} e^{-\frac{\lambda}{2}} \right) I\left(\frac{d_1 F}{d_2 + d_1 F} \middle| \frac{d_1}{2} + j, \frac{d_2}{2}\right)$$

donde d_1 y d_2 son grados de libertad, F es el valor de Fisher, e I es la función beta baja incompleta regularizada.

- Parámetro de no centralidad de distribución F no central:

$$\lambda = f^2 n \text{ donde } f^2 \text{ es el tamaño del efecto.}$$

- Función de distribución acumulativa de distribución normal.

$$F(x; \mu, \sigma^2) = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{x - \mu}{\sigma \sqrt{2}} \right) \right],$$

donde μ es la media, σ es la desviación estándar, y erf es la función de error.

- Función beta incompleta inferior regularizada:

$$I_x(a, b) = \frac{B(x; a, b)}{B(a, b)}$$

donde el numerador es la función beta incompleta regularizada, y el denominador es la función beta.

En este caso, con un efecto anticipado (f^2) grande, con valor numérico de uso convencional de 0.35, poder estadístico de 0.8 y probabilidad de 0.05, con 5 predictores planeados en el modelo final, se obtuvo una muestra mínima de 43 pacientes.

Posteriormente, se calculó el número mínimo para detectar efecto mediante las ecuaciones de modelos estructurales. Esto se realizó con base en las fórmulas:

- Función de error:

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt.$$

- Tamaño de muestra del límite inferior para un modelo de ecuaciones estructurales:

$$n = \max(n_1, n_2)$$

where:

$$n_1 = \left\lceil 50 \left(\frac{j}{k}\right)^2 - 450 \left(\frac{j}{k}\right) + 1100 \right\rceil$$

$$n_2 = \left\lceil \frac{1}{2H} \left(A \left(\frac{\pi}{6} - B + D\right) + H + \sqrt{\left(A \left(\frac{\pi}{6} - B + D\right) + H \right)^2 + 4AH \left(\frac{\pi}{6} + \sqrt{A} + 2B - C - 2D\right)} \right) \right\rceil$$

$$A = 1 - \rho^2$$

$$B = \rho \arcsin\left(\frac{\rho}{2}\right)$$

$$C = \rho \arcsin(\rho)$$

$$D = \frac{A}{\sqrt{3-A}}$$

$$H = \left(\frac{\delta}{z_{1-\alpha/2} - z_{1-\beta}} \right)^2$$

donde j es el número de variables observadas, k es el número de variables latentes, ρ es la correlación de Gini estimada para un vector aleatorio normal bivariado, δ es el tamaño del efecto anticipado, α es la tasa de error Tipo I corregida por Sidak, β es la tasa de error Tipo II, y z es una puntuación normal estándar.

- Función de distribución acumulativa de distribución normal:

$$F(x; \mu, \sigma^2) = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf} \left(\frac{x - \mu}{\sigma\sqrt{2}} \right) \right],$$

donde μ es la media, σ es la desviación estándar y erf es la función de error.

Mediante este cálculo, anticipando un efecto (f^2) grande, con valor numérico estándar de 0.5, poder estadístico deseado en 0.8, suponiendo 2 variables latentes y 5 variables observadas adicionales, probabilidad de 0.05, la muestra mínima para detectar el efecto fue de 23.

Según el cálculo de muestra para análisis de regresión logística, según datos reportados en la literatura en poblaciones similares a la nuestra, la LRA estadio 2 o mayor tendrá una incidencia cercana al 35%^{1,2}. Planteando un modelo de regresión multivariado que incluya 10 variables predictoras y con la meta mínima recomendada de una relación evento/parámetro mayor de 10, se requerirán 280 pacientes en total.

4.11 Definición de las variables

4.11.1 Variables de características basales.

Se definen como características basales a los antecedentes y la primera medición de aquellas que se miden de manera diaria. En la Tabla 3 se identifican con “**CB**”, y son las que se usaron para identificar diferencias entre ambos grupos de estudio (LRA y no LRA). Estas variables son Edad, Sexo, Talla, Peso, Diabetes Mellitus, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), HAS, Obesidad, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), Tabaquismo, Inmunosupresión, Hipotiroidismo, Síndrome hematológico, Falla cardíaca, Días de evolución, Días a la intubación, Creatinina basal y TFG.

4.11.2 Variables de medición diaria

Son aquellas que otorgaban un valor de manera diaria, que se utilizaron para el análisis de tendencia de datos y se identifican en la Tabla 3 como “**D**”. Estas variables son SOFA Total, SOFA Respiratorio, SOFA Cardiovascular, SOFA Renal, SOFA Hematológico, SOFA Hepático, SOFA Neurológico, Lactato máximo, Lactato mínimo, Frecuencia Cardíaca (FC) máxima, FC cardíaca mínimo, Presión Arterial Media (PAM) máxima, PAM mínima, Presión al Final de la Espiración (PEEP – siglas in inglés) máximo, PEEP mínimo, PaO₂/FiO₂, uso de Sevoflurano, Propofol, Dexmedetomidina, Fentanilo, Remifentanilo, Cisatracurio y Rocuronio, Balance hídrico, Flujo Urinario, Hemoglobina, Plaquetas, Leucocitos, Linfocitos, Creatinina, Nitrógeno de Urea (BUN), Bilirrubina total (BT), AST, ALT, DHL (Deshidrogenasa Láctica), Albúmina, Na, K, Ca, Procalcitonina, Dímero D, Ferritina, Proteína C Reactiva (PCR), IL-6, Fibrinógeno y KDIGO por día. De notarse, los valores del primer día se manejaron como características basales.

4.11.3 Variables de desenlace

Son las variables de los objetivos primario, secundarios o adicionales informativos, tienen la letra “O” en la **Tabla 2**, y estas incluyen Neumonía asociada a ventilación mecánica, Delirio, Antipsicóticos, Días de VM, Reintubación, Días de Propofol, Días de opioide, Días de Dexmedetomidina, Días de relajante, Máximo valor de KDIGO, LRA, LRA grave, Día de KDIGO máximo, Días en UTI o en el Hospital y Estado al alta.

Tabla 2. Definición de las variables del estudio.

Variable	Definición Operacional	Unidad de medida	Tipo de variable	Id
Edad	Edad cumplida en años	Años	Cuantitativa discreta	CB
Sexo	Sexo	Masculino/Femenino	Dicotómica	CB
Talla	Talla del paciente	Centímetros	Cuantitativa Discreta	CB
Peso	Peso al momento de ingreso a la UTI	Kilogramos	Cuantitativa Continua	CB
Diabetes Mellitus	Antecedente de Diabetes Mellitus	Si / No	Dicotómica	CB
EPOC	Antecedente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica I	Si / No	Dicotómica	CB
HAS	Antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica	Si / No	Dicotómica	CB
Obesidad	Índice de masa corporal mayor a 30	Kg/m ²	Cuantitativa Continua	CB
SAOS	Antecedente de Síndrome de apnea obstructiva del sueño	Si / No	Dicotómica	CB
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo referido por familiar o paciente	Si / No	Dicotómica	CB
Inmunosupresión	Antecedente de tratamiento inmunosupresor por enfermedad reumatológica	Si / No	Dicotómica	CB
Hipotiroidismo	Antecedente de diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo	Si / No	Dicotómica	CB
Síndrome hematológico	Antecedente de malignidad o trastorno hematológico	Si / No	Dicotómica	CB
Falla cardiaca	Antecedente de falla cardiaca clase III o IV de la NYHA	Si / No	Dicotómica	CB
TAC	Grado de afección tomográfica, escala CO-RADS	1 - 5	Ordinal	CB
Días de evolución	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso al hospital	Días	Cuantitativa discreta	CB
Días a la intubación	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta la intubación orotraqueal	Días	Cuantitativa discreta	CB
Creatinina basal	Valor de creatinina previo a la hospitalización, en caso de no ser conocido, valor mínimo medido en el hospital	mg/dl	Cuantitativa continua	CB
TFG	Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD – EPI con la creatinina basal.	ml/min/1.73m ²	Cuantitativa continua	CB
SOFA Total	Suma de las subescalas de la clasificación de Sepsis related Organ Failure Assessment, cálculo realizado diario.	0 - 24	Ordinal	D
SOFA Resp	Valor de Subescala SOFA respiratorio, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D
SOFA CV	Valor de Subescala SOFA cardiovascular, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D

SOFA Renal	Valor de Subescala SOFA renal, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D
SOFA Hem	Valor de Subescala SOFA hematológico, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D
SOFA Hep	Valor de Subescala SOFA hepático, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D
SOFA Neu	Valor de Subescala SOFA neurológico, calculado diario.	0 - 4	Ordinal	D
Lactato máximo	Valor máximo de lactato medido por día	mmol/l	Cuantitativa continua	D
Lactato mínimo	Valor mínimo de lactato medido por día	mmol/l	Cuantitativa continua	D
FC cardiaca máxima	Segundo valor más alto de frecuencia cardiaca en el día reportado en la hoja de enfermería (se elimina extremo superior)	Latidos por minuto	Cuantitativa discreta	D
FC cardiaca mínimo	Segundo valor más bajo de frecuencia cardiaca en el día reportado en la hoja de enfermería (se elimina extremo superior)	Latidos por minuto	Cuantitativa discreta	D
PAM máxima	Segundo valor más alto de presión arterial media en el día reportado en la hoja de enfermería	mmHg	Cuantitativa discreta	D
PAM mínima	Segundo valor más bajo de presión arterial media en el día reportado en la hoja de enfermería	mmHg	Cuantitativa discreta	D
PEEP máximo	Máximo valor de presión positiva al final de la espiración en el día	cmH ₂ O	Cuantitativa discreta	D
PEEP mínimo	Mínimo valor de presión positiva al final de la espiración en el día	cmH ₂ O	Cuantitativa discreta	D
PaO ₂ / FiO ₂	Mínimo valor de cada día de la relación entre la tensión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	0 - 760	Cuantitativa Continua	D
Sevoflurano	Uso de sevoflurano inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Propofol	Uso de propofol inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Dexmedetomidina	Uso de dexmedetomidina inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Fentanilo	Uso de fentanilo inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Remifentanilo	Uso de remifentanilo inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Cisatracurio	Uso de cisatracurio inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Rocuronio	Uso de rocuronio inhalado como sedante en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Norepinefrina	Uso de norepinefrina como vasopresor en UTI cada día	Si / No	Dicotómica	D
Dosis de Norepinefrina	Máximo valor de la dosis de norepinefrina en el día	µg/kg/min	Cuantitativa continua	D
Balance hídrico	Ingresos - Egresos (sin pérdidas insensibles), calculado cada 24 horas	mililitros	Cuantitativa continua	D
Flujo Urinario	Flujo urinario por día	mililitros	Cuantitativa continua	D
Flujo Urinario por hora por kg	Flujo urinario por día dividido entre 24 horas y el peso del paciente en kg	mililitros/kg/h	Cuantitativa continua	D
Hb	Promedio de la concentración de hemoglobina en sangre de cada día	g/dl	Cuantitativa continua	D
Plaquetas	Promedio de la concentración de plaquetas en sangre de cada día	X 10 ⁹ /l	Cuantitativa continua	D
Leucocitos	Promedio de la concentración de leucocitos en sangre de cada día	X 10 ⁹ /l	Cuantitativa continua	D
Linfocitos	Promedio de la concentración de linfocitos en sangre de cada día	X 10 ⁹ /l	Cuantitativa continua	D
Creatinina	Promedio de la concentración de creatinina en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D

BUN	Promedio de la concentración de nitrógeno de urea en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
Bilirrubina total	Promedio de la concentración de bilirrubina total en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
AST	Promedio de la concentración de aspartato aminotransferasa en sangre de cada día	U/l	Cuantitativa continua	D
ALT	Promedio de la concentración de alanina transaminasa en sangre de cada día	U/l	Cuantitativa continua	D
DHL	Promedio de la concentración de deshidrogenasa láctica en sangre de cada día	U/l	Cuantitativa continua	D
Albúmina	Promedio de la concentración de albúmina en sangre de cada día	g/dl	Cuantitativa continua	D
Na	Promedio de la concentración de sodio en sangre de cada día	mEq/l	Cuantitativa continua	D
K	Promedio de la concentración de potasio en sangre de cada día	mEq/l	Cuantitativa continua	D
Ca	Promedio de la concentración de calcio en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
Procalcitonina	Promedio de la concentración de procalcitonina en sangre de cada día	ng/ml	Cuantitativa continua	D
Dímero D	Promedio de la concentración de Dímero D en sangre de cada día	ng/dl	Cuantitativa continua	D
Ferritina	Promedio de la concentración de ferritina en sangre de cada día	ng/dl	Cuantitativa continua	D
PCR	Promedio de la concentración de proteína C reactiva en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
IL-6	Promedio de la concentración de interleucina – 6 en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
Fibrinógeno	Promedio de la concentración de fibrinógeno en sangre de cada día	mg/dl	Cuantitativa continua	D
Neumonía asociada a ventilación mecánica	Diagnóstico de NAVM durante su estancia en UTI, realizada mediante hallazgos clínicos y cultivo o panel de PCR positivos.	Si / No	Dicotómica	O
Delirio	Diagnóstico de delirio durante su estancia en UTI, realizada mediante la escala de CAM – ICU.	Si / No	Dicotómica	O
Antipsicóticos	Uso de antipsicóticos durante su estancia en la UTI	Si / No	Dicotómica	O
Días de VM	Número de días de uso de ventilación mecánica invasiva durante toda la estancia en la UTI.	Días	Cuantitativa Discreta	O
Reintubación	Necesidad de reintubación en las inmediatas 48 horas tras extubación planeada	Si / No	Dicotómica	O
Días Propofol	Número de días de uso de Propofol durante toda la estancia en la UTI.	Días	Cuantitativa Discreta	O
Días opioide	Número de días de uso de opioide durante toda la estancia en la UTI	Días	Cuantitativa Discreta	O
Días relajante	Número de días de uso de relajante muscular durante toda la estancia en la UTI	Días	Cuantitativa Discreta	O
Máximo KDIGO	Valor máximo en la escala de KDIGO durante el seguimiento del estudio con criterio de flujo urinario o creatinina.	0 - 3	Ordinal	O
LRA	Diagnóstico de LRA durante su estancia en la UTI, equivalente a escala de KDIGO 1, 2 o 3.	Si / No	Dicotómica	O
LRA grave	Diagnóstico de LRA durante su estancia en UTI, equivalente a escala de KDIGO 2 o 3.	Si / No	Dicotómica	O
Día de KDIGO máximo	Día de estancia cuando se calculó el valor máximo en la escala KDIGO durante su estancia en la UTI.	Días	Cuantitativa Discreta	O

Días en UTI o en el Hospital	Días de estancia en la UTI o en el Hospital. Contando las primeras 24 horas como 1.	Días	Cuantitativa Discreta	O
Estado al alta	Estado al egreso de la UTI o del Hospital.	Vivo / Muerto	Dicotómica	O

4.12 Análisis Estadístico

Se realizó la descripción de las características basales, para ello los pacientes fueron divididos en dos grupos, 1) aquellos que tuvieron LRA grave (estadio 2 y 3 por KDIGO de LRA) y 2) sin LRA grave (sin LRA o estadio 1 de KDIGO de LRA). Las variables cuantitativas fueron analizadas cualitativamente mediante histogramas y cuantitativamente con la prueba de Kolmogorov - Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk para conocer su distribución; se utilizan las medidas de resumen mediana y rango intercuartil. Las diferencias fueron analizadas estadísticamente con la prueba U de Mann Whitney. Las medidas de resumen para las variables categóricas fueron frecuencias y proporciones y las asociaciones analizadas con χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondió. Se construyeron curvas de probabilidad de Kaplan-Meier para LRA y LRA grave de manera informativa.

El comportamiento de tendencias de las variables a lo largo del tiempo fue analizado mediante regresión lineal, con el objetivo de predecir el comportamiento de CrS y de flujo urinario. Este análisis exploró la diferencia entre los valores de los primeros 3 días, con regresión lineal bivariado. Se exploró todas las posibles combinaciones (p. ej. cambio del día 1 al 2, del día 1 al 3, del día 2 al 3, etc.) siempre con sentido clínico. Adicionalmente, todas las variables fueron ingresadas a un modelo de regresión lineal multivariado de tipo *Backward Stepwise Regression*, aquellas con un valor de $p < 0.05$ en el multivariado fueron incluidas en el análisis de regresión lineal de *forecasting* y comprobadas de manera cualitativa en las gráficas. Por último, aquellas con $p < 0.1$ en los modelos de regresión lineal multivariado, fueron incorporadas en un modelo de ecuaciones estructurales (SEM – por sus siglas in inglés) para establecer su contribución en la predicción de LRA y LRA grave. Se agregaron de manera manual variables al modelo SEM manteniendo únicamente las significativas mediante este método en el diagrama final.

4.13 Implicaciones éticas

Durante todo el proceso de recolección de datos, se protegió la confidencialidad de los datos de los enfermos registrándolos bajo un código que no permitía identificar al paciente.

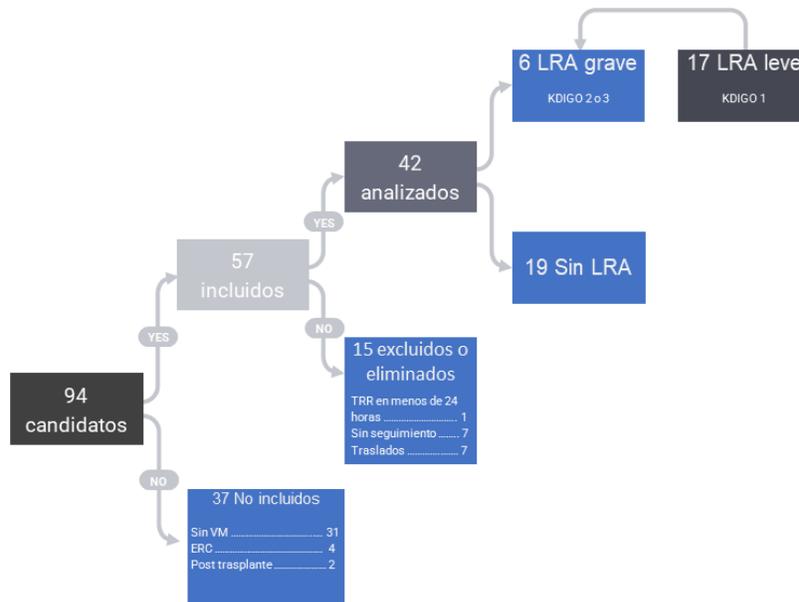
Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio fue catalogado como “Investigación sin riesgo”, ya que estos son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Por este motivo, fue obviado el consentimiento informado.

Se decidió realizar la presentación ante un comité de ética en investigación registrado ante la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA). La aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Español fue otorgada el 4 de diciembre de 2017 (Anexo 3).

5 Resultados

Ingresaron 94 pacientes a la UTI respiratoria que fueron definidos como candidatos, de los cuales 57 cumplieron los criterios de inclusión; 15 pacientes fueron excluidos o eliminados por falta de seguimiento completo, inicio de TRR en menos de 24 horas desde el ingreso a UTI o por traslado a otra unidad hospitalaria. De los 42 pacientes analizados, 23 pacientes sufrieron LRA, 17 de ellos leve y 6 catalogados como grave. El flujograma de pacientes se presenta en la **Figura 2**.

Figura 2. Flujograma de pacientes del estudio.



5.1 Valores faltantes e imputación de datos

No hubo registros (pacientes) con más del 15% de valores faltantes del total de los datos y en todos se capturaron las variables de desenlace, ninguno fue excluido por este criterio. En la **Tabla 3** se presenta un resumen de los porcentajes de los valores faltantes de las variables de características basales (incluyendo las de medición diaria del primer día). Fue omitida del análisis de características basales la IL-6 del día uno, debido a que tenía más del 20% de valores faltantes. Todas las variables fueron utilizadas para el análisis de tendencias diaria con los valores existentes. Se agregó el valor de 0.001 a la

dosis de norepinefrina en aquellos pacientes que no se reportaba uso, contrario a reportarlos como vacío o en cero, esto permitió realizar conversión a logaritmo natural y utilizarlo en el análisis de tendencias.

Tabla 3. Variables de las características basales con valores faltantes

Variable (n = 42)	Faltantes	Porcentaje (%)
Lactato máximo	1	2.3
Lactato mínimo	1	2.3
Bilirrubina total	1	2.3
Aspartato Transferasa	3	7.1
Alanino transaminasa	4	9.5
Deshidrogenasa láctica	1	2.3
Albúmina	3	7.1
Calcio	1	2.3
Ferritina	4	9.5
Proteína C Reactiva	5	11.9
Interleucina – 6	13	30.9
Fibrinógeno	5	11.9

5.2 Distribución de las variables

La distribución de las variables numéricas se analizó mediante histogramas de frecuencias de manera visual; adicionalmente curvas de densidad de Kernel comparándolas visualmente con una curva de normalidad. En la **Figura 3** se aprecian algunos ejemplos de la visualización. Adicionalmente, se comprobó objetivamente mediante dos pruebas: la prueba de Shapiro-Wilks plantea la hipótesis nula que una muestra proviene de una distribución normal, y una hipótesis alternativa que sostiene que la distribución no es normal. La prueba de Sesgo y Curtosis presenta una prueba de normalidad basada en la asimetría y otra basado en la curtosis y luego combina las dos pruebas en una estadística de prueba general. En ambas pruebas, las variables con un valor $p > 0.05$ (distribución normal) fueron: edad, talla, peso, PAM y PEEP máximos y mínimos, el balance hídrico, BUN, la DHL, albumina y fibrinógeno. Por el número reducido de observaciones y la mayor proporción de variables de distribución no normal, se decidió que todas las variables serían manejadas como de distribución no normal para la descripción y los análisis posteriores.

Figura 3. Histogramas de la distribución de frecuencia de las variables.



5.3 Características basales

Se eliminaron las variables de uso de Propofol y Dexmedetomidina el primer día, pues se prescribieron en todos los pacientes. La mediana de edad fue de 53.5 años (RIC 45-61), y 36 pacientes (85%) eran del sexo masculino. Se reportó significativamente valor mayor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el grupo de LRA grave (218, RIC 189-242 vs 147, RIC 114-176.5; $p= 0.01$) y por lo tanto en el SOFA respiratorio. De manera no significativa, la hemoglobina del primer día fue mayor en el grupo sin LRA (15.3 vs 14.2 U/l; $p=0.57$). En cambio, fueron mayores en LRA grave la frecuencia cardiaca máxima (86 vs 84 lpm; $p=0.56$) y mínima (64 vs 58 lpm; $p=0.23$) registradas el primer día, la talla (172.5 vs 171.5 cm; $p=0.44$), el uso de Sevoflurano inhalado (66 vs 44%; $p=0.40$) y la dosis de norepinefrina (0.045 vs 0.032; $p= 0.67$), todas ellas sin significancia estadística. No hubo pacientes que necesitaran TRR de los incluidos. El resto de las características basales y las diferencias de estas entre ambos grupos son presentadas en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Características basales de la población en estudio

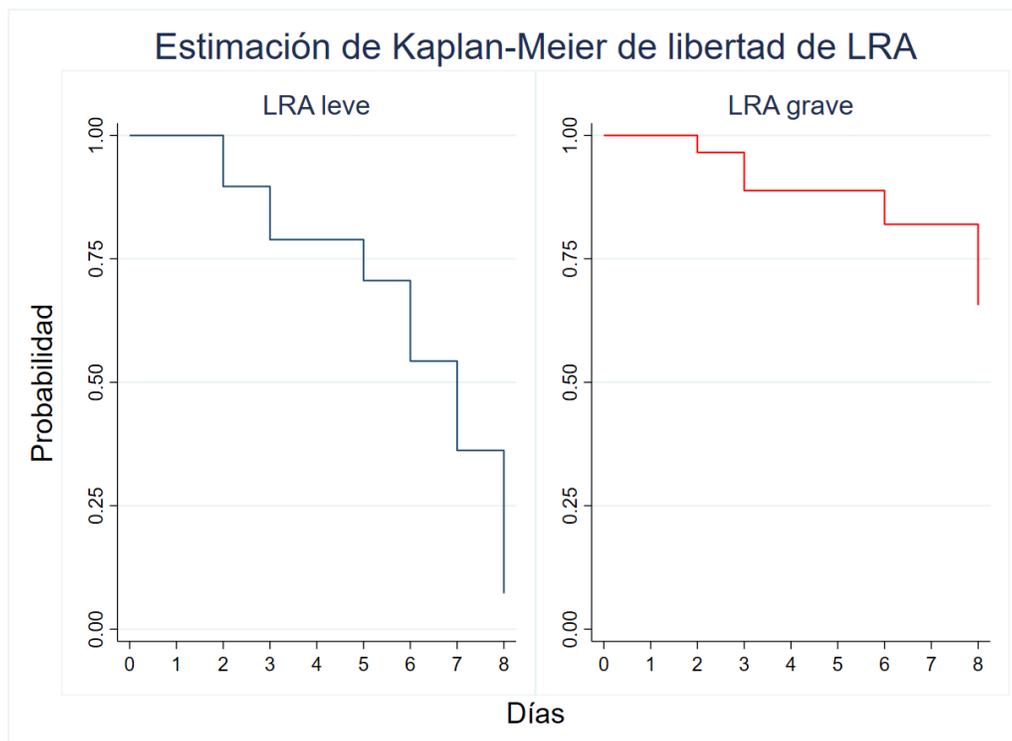
Variable	No LRA grave (36)	LRA grave (6)	Total (42)	valor de p
Características basales				
Edad (años)	53.5 (45-60.5)	54 (49-72)	53.5 (45-61)	0.69
Sexo masculino (%)	30 (83)	6 (100)	36 (85)	0.56
Talla (cm)	171.5 (165-176.5)	172.5 (163-187)	171.5 (165-177)	0.44
Peso (kg)	84 (75.5-93)	90.5 (75-102)	85 (75-95)	0.55
Diabetes Mellitus	9 (25)	4 (66)	13 (31)	0.06
EPOC	1 (3)	0	1 (2.38)	0.67
HAS	9 (25)	2 (33)	11 (26.1)	0.64
Obesidad	19 (53)	4 (67)	23 (54.7)	0.67
SAOS	3 (8)	0	3 (7.14)	0.46
Tabaquismo	1 (3)	0	1 (2.38)	0.67
Inmunosupresión	3 (8)	0	3 (7.14)	0.46
Hipotiroidismo	1 (3)	0	1 (2.38)	0.67
Síndrome hematológico	3 (8)	0	3 (7.14)	0.46
Días de evolución	9 (7-12)	8 (7-11)	9 (7-12)	0.88
Días a la intubación	10 (8-13.5)	10.5 (8-14)	10 (8-14)	0.81
Creatinina basal (mg/dl)	0.6 (0.5-0.7)	0.75 (0.6-1.2)	0.6 (0.5-0.7)	0.09
TFG	113 (104-125)	97 (69-118)	112 (103-124)	0.20
VARIABLES DEL DÍA UNO				
SOFA Total	6 (5.5-7)	5.5 (5-6)	6 (5-7)	0.27
SOFA Resp	3 (3-3)	2.5 (2-3)	3 (3-3)	0.04*
SOFA CV	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.72
SOFA Renal	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.33
SOFA Hem	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.68
SOFA Hep	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.54
SOFA Neu	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.38
Lactato máximo	1.7 (1.4-2.4)	1.7 (1.4-2.3)	1.7 (1.4-2.3)	0.97
Lactato mínimo	1.6 (1.3-1.9)	1.55 (1.2-1.8)	1.6 (1.3-1.8)	0.92
FC cardiaca máxima	84.5 (78.5-93.5)	86 (83-105)	84.5 (80-94)	0.56
FC cardiaca mínimo	58 (51-63)	64.5 (52-74)	58 (52-65)	0.23
PAM máxima	94.5 (90-100)	96 (90-98)	95 (90-99)	0.82
PAM mínima	71 (68.5-74)	69 (63-73)	71 (68-74)	0.27
PEEP máximo	12 (10-12)	11 (10-12)	12 (10-12)	0.52
PEEP mínimo	10 (9-11.5)	11 (10-12)	10 (9-12)	0.35
PaO ₂ / FiO ₂	147 (114-176.5)	218 (189-242)	151 (124-192)	0.01*
Sevoflurano	16 (44)	4 (66)	20 (47.62)	0.40
Fentanilo	31 (86)	6 (100)	37 (88.1)	0.33
Remifentanilo	4 (11)	0	4 (9.52)	0.39
Cisatracurio/Rocuronio	14 (38)	0	14 (33.3)	0.06
Norepinefrina	32 (89)	6 (100)	38 (90.4)	0.39
Dosis Norepinefrina (µ/kg/h)	0.032 (0.014-0.076)	0.045 (0.019 - 0.085)	0.032 (0.018 - 0.081)	0.67
Balance hídrico (ml)	10.5 (-619-414)	356 (153-1663)	69.5 (-594-478)	0.22
Flujo Urinario (ml)	1687.5 (995-2200)	1421 (750-2130)	1652.5 (980-2130)	0.56
Hb	15.3 (14.1-16.4)	14.2 (13.9-16.5)	15.1 (13.9-16.5)	0.57
Plaquetas	233 (200-312)	269 (199-321)	233.5 (199-317)	0.91
Leucocitos	11.36 (6.94-13.73)	11.62 (7.49-13.39)	11.36 (7.15-13.7)	0.71
Neutrófilo	9.57 (5.9-11.77)	10.52 (5.83-11.78)	9.71 (5.83-11.78)	0.73
Linfocitos	0.9 (0.7-1.26)	0.86 (0.57-1)	0.91 (0.66-1.23)	0.43
Creatinina	0.75 (0.7-0.85)	0.9 (0.6-1.2)	0.75 (0.7-0.9)	0.52
BUN	16 (13-21.5)	17 (12-24)	16 (13-22)	0.85
Bilirrubina total	0.65 (0.44-0.83)	0.79 (0.38-0.95)	0.65 (0.44-0.83)	0.68
AST	47.5 (35-66)	42 (32-51)	46 (34-66)	0.59
ALT	42.5 (27-54)	54.5 (35.5-69)	46 (27-56)	0.41
DHL	456 (390-519)	376 (323-452)	444 (369-513)	0.13
Albúmina	3 (2.7-3.4)	3.3 (3-3.6)	3 (2.8-3.5)	0.24
Na	139.5 (137-142)	140 (139-141)	140 (137-142)	0.85
K	4.1 (3.8-4.6)	4.4 (4.1-4.8)	4.15 (3.8-4.6)	0.24
Ca	8.5 (8.1-8.7)	8.8 (8.7-8.9)	8.5 (8.1-8.8)	0.23
Procalcitonina	0.16 (0.7-0.44)	0.33 (0.09-0.56)	0.16 (0.07-0.55)	0.73
Dímero D	1095.9 (566-1740)	995 (665-3592)	1095.9 (607-1764)	0.61

Ferritina	1282 (649-2273)	742 (625.3-792)	1070.5 (625.3-2273)	0.42
PCR	23 (17.8-36.6)	17.75 (11.25-30.95)	23.4 (17-36.6)	0.32
Fibrinógeno	706 (641-782)	635 (528-807)	706 (583-782)	0.86
Desenlaces				
Delirio	13 (36)	1 (17)	14 (33.3)	0.64
NAVM	18 (50)	2 (33)	20 (47.62)	0.66
Antipsicóticos	19 (52)	3 (50)	22 (52.38)	0.90
Tiempo de VM (horas)	194 (137-276)	152 (114-218)	190 (125-241)	0.86
Reintubación	6 (17)	1 (17)	7 (16.6)	1.0
Días Propofol	7 (4-8)	6.5 (5-8)	7 (4-8)	0.91
Días opioide	7 (5.5-8)	6.5 (5-8)	7 (5-8)	0.74
Días dexmedetomidina	8 (6.5-8)	7 (6-8)	8 (6-8)	0.58
Días relajante	4.5 (3-7.5)	2 (2-3)	4 (2-7)	0.03*
Días en UTI o en el Hospital	17 (14-24.5)	15 (11-19)	16.5 (13-23)	0.45
Muerto en el hospital	4 (11)	1 (16)	5 (11.9)	0.69

5.4 Estimación de Kaplan Meier

Se realizaron curvas de la estimación de libertad de LRA mediante el análisis de Kaplan-Meier para conocer el comportamiento de LRA. Se tomó como evento el máximo valor en la clasificación de KDIGO alcanzado (1 para leve y 2 o 3 para grave), y como momento de censo el primer día en que esto sucedía. Se generaron las curvas que se presentan en la **Figura 4**.

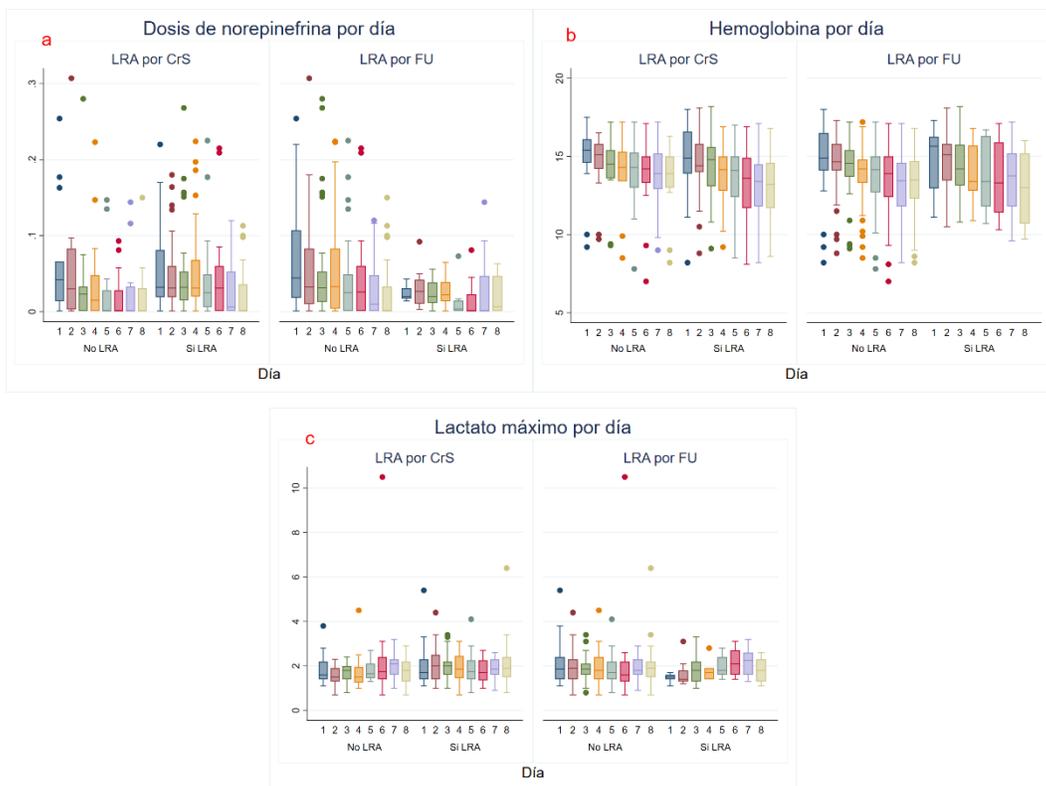
Figura 4. Curvas de estimación de Kaplan Meier



5.5 Análisis de tendencias

El análisis de tendencias inició con la evaluación visual del comportamiento de las variables a lo largo de los días mediante gráfica de cajas comparando entre grupos. La primera división era de aquellos pacientes que tuvieron y no tuvieron LRA por criterio de CrS; la segunda división era aquellos con flujo urinario menor a 0.5 ml/kg/h usando los valores acumulados de 24 horas; en este último se analizaron solo los valores del día 2 al 8. Las variables que de manera visual denotaban un comportamiento entre grupos distinto fueron dosis de norepinefrina, lactato y hemoglobina. En la **Figura 5** podemos observar las gráficas de las variables mencionadas.

Figura 5. Análisis del comportamiento en el tiempo de las variables por grupos a) dosis de norepinefrina, b) hemoglobina y c) lactato máximo.



Posteriormente, el análisis de tendencias exploró la diferencia entre los valores de las variables de los primeros 3 días. Se generaron valores de “deltas” en las variables mencionadas y en las variables dependientes CrS y FU en todas las posibles

combinaciones en las primeras 72 horas, es decir, día 2 menos día 1, día 3 menos día 1, día 3 menos día 2, etc. Esto se realizó siempre con sentido clínico, suponiendo que el cambio en el valor de hemoglobina del día 1 al 2, repercute en el valor de creatinina del día 2 a 3 o incluso 3 a 4; o el cambio en la dosis de norepinefrina del día 1 a 2, debería demostrarse en el cambio de creatinina al día 2 o 3. De la misma manera, el día 3 en laboratorios es comúnmente el valor matutino, y los valores de dosis de norepinefrina o PAM del día 3 son el promedio del transcurso de las 24 horas siguientes, por lo que este contraste no fue realizado. Sin embargo, cuando se comparan valores del transcurso del día como PAM, si se contrastaron a los datos de FU. Se generaron coeficientes de correlación entre variables independientes vs dependientes. Los "deltas" de dosis de norepinefrina y de hemoglobina se relacionaron estadísticamente a los cambios en la CrS y FU. El valor de lactato no se correlacionó a los cambios de CrS o a los cambios FU. Los resultados de los coeficientes de correlación pueden ser analizados en la **Tabla 5** y las gráficas de correlación de los deltas significativos en la **Figura 6 y Figura 7** para hemoglobina y dosis de norepinefrina respectivamente. Para completar se estudiaron variables adicionales mediante ajustes, que pudieran influir en el resultado y que no se habían identificado en el análisis de tendencias por día. Un ejemplo de esto es la relación PaO₂/FiO₂/PEEP, es decir, si dos pacientes tienen la misma PaO₂/FiO₂, pero uno de ellos con PEEP más alto significaría mayor gravedad. Adicionalmente PaO₂/FiO₂/Hb, PAM/FC, PaO₂/FiO₂/Hb, PAM/dosis de norepinefrina. Ninguna de ellas se relacionó de manera visual a los objetivos de resultados.

Tabla 5. Regresión lineal bivariado de los deltas de los primeros 3 días.

Variable (delta, días)	Media	D.E.	r (X, Y)	r ²	t	p	n
Delta CrS 1-2	0.045238	0.368181					
Delta Nore 2-3	0.000857	0.034652	0.293014	0.085857	1.93825	0.059672	42
Delta CrS 1-2	0.045238	0.368181					
Delta Nore 1-3	-0.009167	0.044969	0.393510	0.154850	2.70719	0.009931	42
Delta CrS 3-4	0.019048	0.157647					
Delta Nore 2-3	0.000857	0.034652	0.320591	0.102779	2.14058	0.038457	42
Delta CrS 3-4	0.019048	0.157647					
Delta Nore 1-3	-0.009167	0.044969	0.425834	0.181334	2.97657	0.004929	42
Delta CrS 3-4	0.019048	0.157647					
Delta Hb 2-3	-0.250000	0.748087	-0.350134	0.122594	-2.36409	0.023018	42
Delta CrS 1-3	0.064524	0.419908					
Delta Nore 2-3	0.000857	0.034652	0.302739	0.091651	2.00896	0.051323	42

Delta CrS 1-3	0.064524	0.419908					
Delta Nore 1-3	-0.009167	0.044969	0.362763	0.131597	2.46202	0.018222	42
Delta CrS 1-3	0.064524	0.419908					
Delta Hb 1-3	-0.578571	1.224055	-0.300901	0.090541	-1.99555	0.052825	42
Delta CrS 2-4	0.038333	0.233143					
Delta Nore 2-3	0.000857	0.034652	0.299305	0.089584	1.98392	0.054156	42
Delta CrS 2-4	0.038333	0.233143					
Delta Nore 1-3	-0.009167	0.044969	0.319871	0.102317	2.13522	0.038919	42
Delta CrS 2-4	0.038333	0.233143					
Delta Hb 2-4	-0.616667	0.986474	-0.267792	0.071713	-1.75787	0.086420	42
Delta FU 2-3	0.881360	0.503022					
Delta Hb 2-3	-0.250000	0.748087	0.320448	0.102687	2.13952	0.038548	42
Delta FU 3-4	-0.011610	0.427288					
Delta Nore 1-2	-0.010024	0.039880	0.283622	0.080441	1.87060	0.068730	42
Delta FU 3-4	-0.011610	0.427288					
Delta Hb 3-4	-0.366667	0.694110	0.296360	0.087830	1.96251	0.056685	42
Delta FU 2-4	0.869750	0.481196					
Delta Hb 2-4	-0.616667	0.986474	0.328655	0.108014	2.20085	0.033580	42

Figura 6. Correlación gráfica entre los deltas de hemoglobina y objetivos.

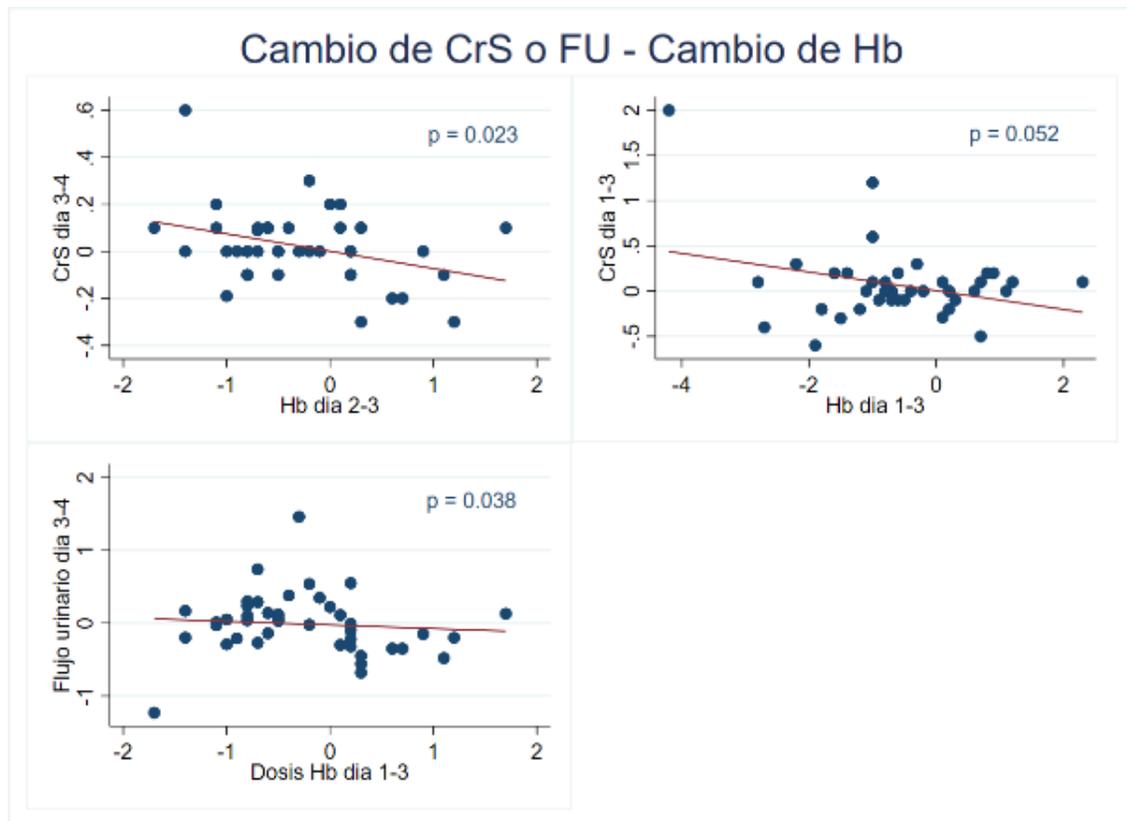
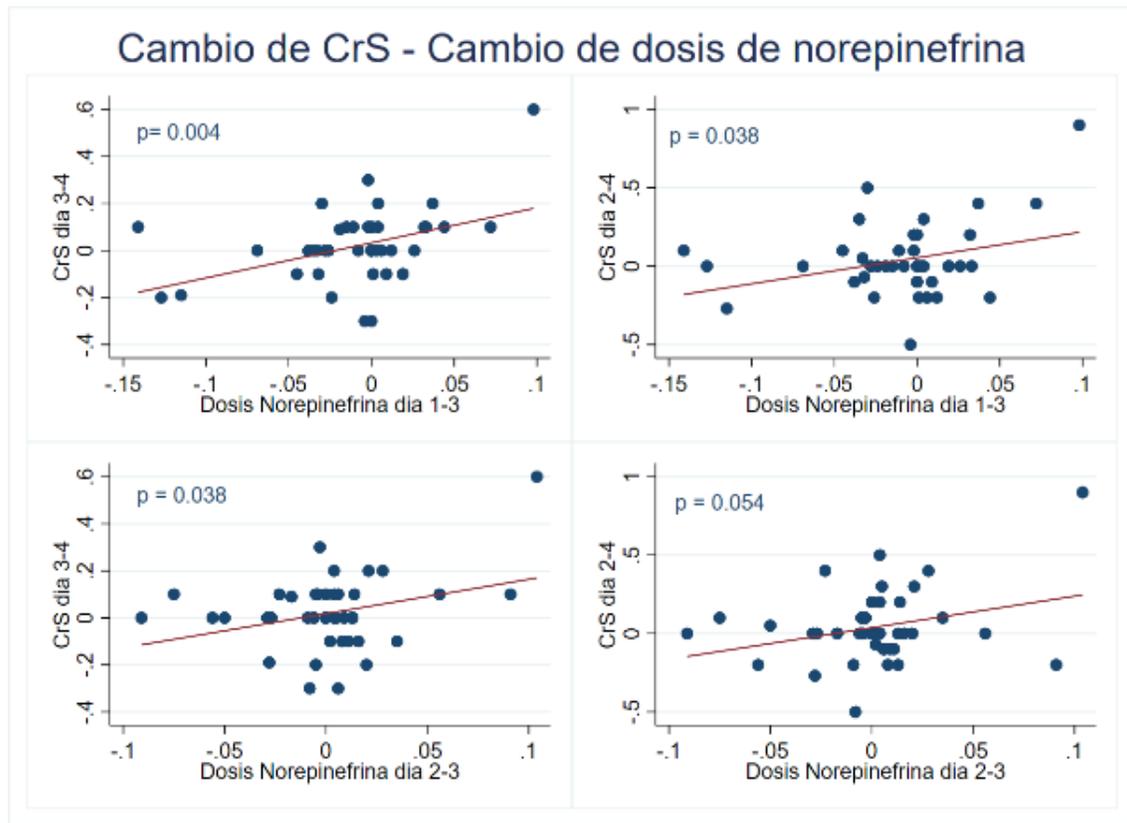


Figura 7. Correlación gráfica entre los deltas de dosis de norepinefrina y objetivos.



5.6 Forecasting

Todas las variables con posibilidad de predecir la función renal fueron ingresadas a un modelo de regresión lineal multivariado de tipo *Backward Stepwise Regression*, pero forzando la entrada de aquellas estadísticamente significativas en el análisis de tendencias (dosis de norepinefrina y hemoglobina). Se usó la conversión a logaritmo natural en las variables de distribución no normal. Las que se mantuvieron en el modelo final posterior a las exclusiones y con un valor de $p < 0.05$ fueron hemoglobina, dosis de norepinefrina, SOFA total, PEEP máximo, bilirrubina total y deshidrogenasa láctica para CrS como variable dependiente. En cambio, para predicción de FU resultaron hemoglobina, dosis de norepinefrina, SOFA total y alanina aminotransferasa. Los coeficientes e intervalos de confianza pueden ser analizados en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Análisis de regresión lineal multivariado tipo Backward Stepwise Regression

Predicción del valor de creatinina							
Modelo final							
Modelo	R ² del modelo	SS	Variable	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%	p	
Predicción de creatinina	0.30	Modelo	10.61	Hemoglobina	-0.3603	-0.639 - -0.081	0.012
		Residual	24.62	Dosis de norepinefrina	-0.0586	-0.100 - -0.016	0.007
				SOFA total	0.4105	0.237 - 0.583	0.001
				PEEP máximo	-0.6927	-0.915 - -0.470	0.001
				Bilirrubina total	0.0960	0.017 - 0.174	0.017
				DHL	0.2501	0.114 - 0.385	0.001
Predicción del flujo urinario							
Modelo final							
Modelo	R ² del modelo	SS	Variable	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%	p	
Predicción de creatinina	0.08	Modelo	2.95	Dosis de norepinefrina	1.4288	0.118 - 2.739	0.033
		Residual	32.84	Hemoglobina	-0.3694	-0.725 - -0.013	0.042
				SOFA total	-0.0436	-0.085 - -0.001	0.040
				ALT	-0.0014	-0.002 - -0.003	0.011

La estimación del análisis de regresión con estas variables fue trasladado a la predicción de tendencias mediante *Forecasting*. No se agregaron variables exógenas adicionales, ni ecuaciones como vectores. Se graficó una curva con los valores medidos para las variables dependientes (azul) y los valores predichos por el modelo (rojo). Se inició la predicción a partir de día 4 de valores, es decir, las 72 horas desde el ingreso. Se eliminó la variable SOFA total de ambas predicciones por correlación directa con la dosis de norepinefrina. El análisis cualitativo de tendencias gráficas y la predicción de CrS y FU puede ser apreciado en **Figura 8** y **Figura 9**, respectivamente.

Figura 8. Análisis cualitativo de tendencias (*Forecasting*) para creatinina sérica.

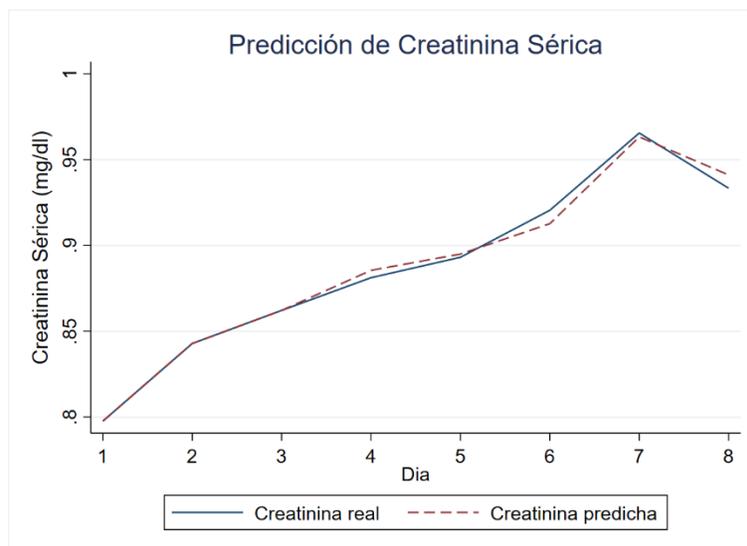
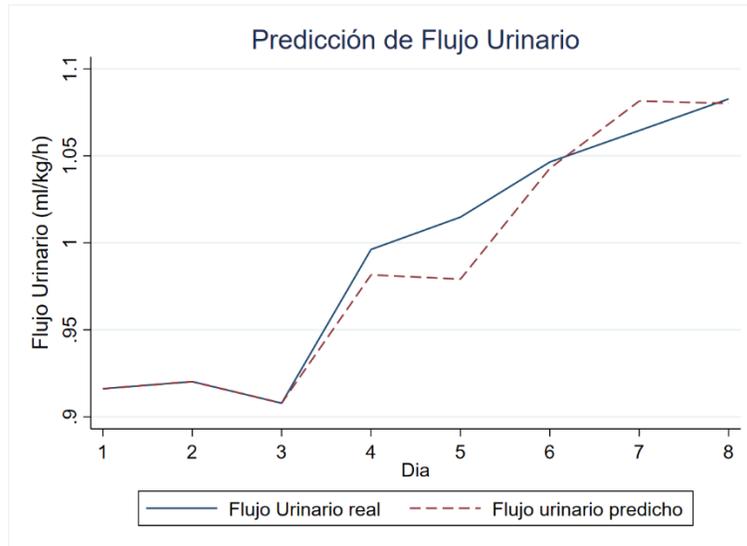


Figura 9. Análisis cualitativo de tendencias (Forecasting) para flujo urinario.



5.7 Modelo de ecuaciones estructurales

Los SEM son una herramienta estadística multivariada que permite estudiar la relación que hay entre variables latentes y observadas. Estos estiman los efectos de mediación entre un concepto latente no observado, en nuestro caso LRA y LRA grave (resultado binario) y las variables observadas que miden la LRA. Se calcularon los efectos indirectos y totales dibujando un diagrama de ruta con sentido clínico. Se agregaron de manera manual variables al modelo SEM manteniendo únicamente las significativas mediante este método en el diagrama final. Finalmente, las variables incluidas en el modelo de predicción de LRA fueron hemoglobina (-0.6211855 , $p < 0.001$), lactato (0.1996037 , $p = 0.021$), BT (0.1170245 , $p = 0.023$), ALT (0.1700641 , $p < 0.001$) y plaquetas (0.2732025 , $p < 0.001$). Para LRA grave, las variables fueron Calcio (-0.951675 , $p = 0.003$), PEEP (-0.3081136 , $p = 0.003$), Albúmina (0.3578639 , $p = 0.027$) y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (0.1335837 , $P = 0.036$). Las variables incluidas y el resumen de los efectos pueden ser analizados en las **Tablas 7 y 8** para LRA y LRA grave respectivamente. La representación del diagrama para ambas variables endógenas (LRA y LRA grave) pueden ser analizados en la **Figura 10 y 11**.

Tabla 7. Análisis de SEM para LRA

Modelo de ecuaciones estructurales para LRA						
	Coeficiente	E.E.	Z	p	ICI	ICS
Hemoglobina	-0.6211855	0.1773492	-3.5	<0.001	-0.9687835	-0.2735874
Lactato	0.1996037	0.0863584	2.31	0.021	0.0303443	0.3688631
Bilirrubina	0.1170245	0.0514211	2.28	0.023	0.0162409	0.2178081
ALT	0.1700641	0.0429859	3.96	<0.001	0.0858132	0.254315
Plaquetas	0.2732025	0.078057	3.5	<0.001	0.1202136	0.4261914
Constante	-0.1043746	0.5838049	-0.18	0.858	-1.248611	1.039862
Media (Hb)	2.62718	0.0114493	229.46	<0.001	2.60474	2.64962
Media (Lactato)	0.6207095	0.0224568	27.64	<0.001	0.576695	0.664724
Media (Bilirrubina)	-0.3092383	0.0401648	-7.7	<0.001	-0.3879599	-0.2305167
Media (ALT)	3.925524	0.0446068	88	<0.001	3.838097	4.012952
Media (Plaquetas)	5.622732	0.0245099	229.41	<0.001	5.574694	5.670771
Var (LRA)	0.2067795	0.0186827			0.1732211	0.2468393
Var (Hb)	0.032116	0.0029017			0.0269039	0.0383379
Var (lactato)	0.1235554	0.0111633			0.1035035	0.147492
Var (Bilirrubina)	0.3952372	0.03571			0.3310938	0.4718072
Var (ALT)	0.4874925	0.0440453			0.4083769	0.5819352
Var (Plaquetas)	0.1471804	0.0132979			0.1232944	0.1756939
Cov (Hb, lactato)	0.0085147	0.0040611	2.1	0.036	0.0005552	0.0164743
Cov (Hb, bilirrubina)	0.0391384	0.0076199	5.14	0	0.0242038	0.0540731
Cov (Hb, ALT)	0.0105413	0.0080223	1.31	0.189	-0.0051821	0.0262647
Cov (Hb, Plaquetas)	0.0144536	0.0044884	3.22	0.001	0.0056565	0.0232508
Cov (Lactato, bilirrubina)	0.0529676	0.014518	3.65	0	0.0245128	0.0814223
Cov (lactato, ALT)	-0.0249069	0.01576	-1.58	0.114	-0.055796	0.0059822
Cov (Lactato, plaquetas)	0.0061917	0.0086244	0.72	0.473	-0.0107119	0.0230953
Cov (Bilirrubina, ALT)	0.0760494	0.0284611	2.67	0.008	0.0202666	0.1318321
Cov (bilirrubina, plaquetas)	0.0042497	0.0154113	0.28	0.783	-0.0259558	0.0344552
Cov (ALT, plaquetas)	0.0274294	0.0172025	1.59	0.111	-0.0062868	0.0611457

Tabla 8. Análisis de SEM para LRA

Modelo de ecuaciones estructurales para LRA grave						
	Coeficiente	E.E.	Z	p	ICI	ICS
Calcio	-0.951675	0.3209786	-2.96	0.003	-1.580781	-0.3225686
PEEP	-0.3081136	0.1029202	-2.99	0.003	-0.5098334	-0.1063937
Albúmina	0.3578639	0.1616362	2.21	0.027	0.0410627	0.6746651
PaO ₂ /FiO ₂	0.1335837	0.0636774	2.1	0.036	0.0087782	0.2583891
Constante	1.756802	0.7817704	2.25	0.025	0.2245605	3.289044
Media (Calcio)	2.103142	0.0056554	371.88	<0.001	2.092058	2.114227
Media (PEEP)	2.295545	0.0148483	154.6	<0.001	2.266443	2.324647
Media (Albúmina)	1.043173	0.0114613	91.02	<0.001	1.020709	1.065636
Media (PaO ₂ /FiO ₂)	5.254892	0.0238499	220.33	<0.001	5.208147	5.301637
Var (LRA grave)	0.0962662	0.0091996			0.0798233	0.1160961
Var (Calcio)	0.0070045	0.0006694			0.0058081	0.0084474
Var (PEEP)	0.0482832	0.0046141			0.0400361	0.0582291
Var (Albúmina)	0.0287681	0.0027492			0.0238543	0.0346941
Var (PaO ₂ /FiO ₂)	0.1245712	0.0119045			0.1032936	0.1502317
Cov (Calcio, PEEP)	-0.0008223	0.0012439	-0.66	0.509	-0.0032604	0.0016157
Cov (Calcio, Albúmina)	0.008686	0.0011246	7.72	<0.001	0.0064819	0.01089
Cov (Calcio, PaO ₂ /FiO ₂)	0.0018383	0.0019999	0.92	0.358	-0.0020815	0.0057581
Cov (PEEP, Albúmina)	0.00407	0.0025334	1.61	0.108	-0.0008954	0.0090354
Cov (PEEP, PaO ₂ /FiO ₂)	-0.0238507	0.0054829	-4.35	<0.001	-0.034597	-0.0131045
Cov (Albúmina, PaO ₂ /FiO ₂)	0.0082323	0.0040833	2.02	0.044	0.0002292	0.0162354

Figura 10. Modelo de ecuaciones estructurales para LRA

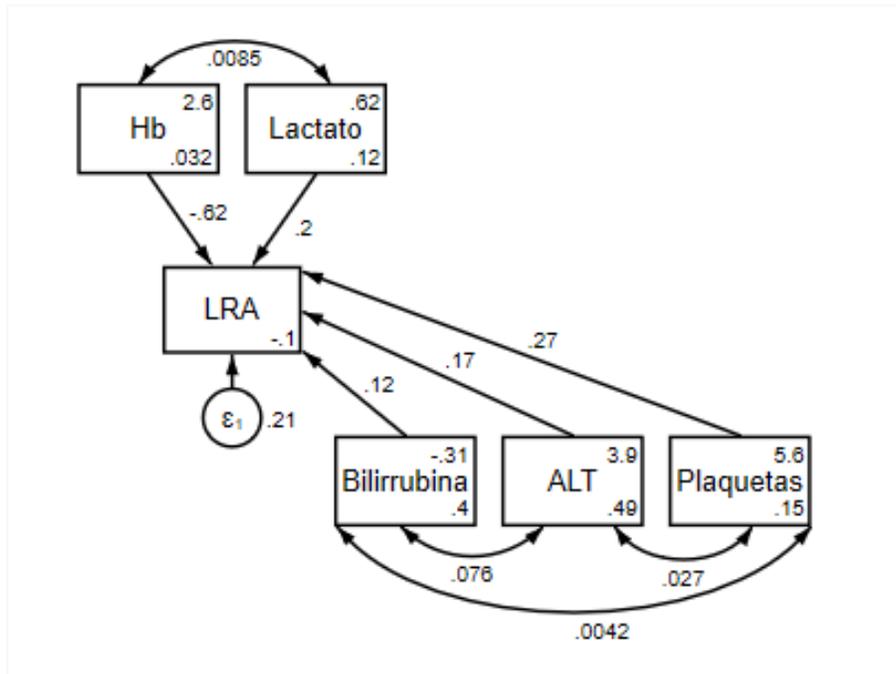
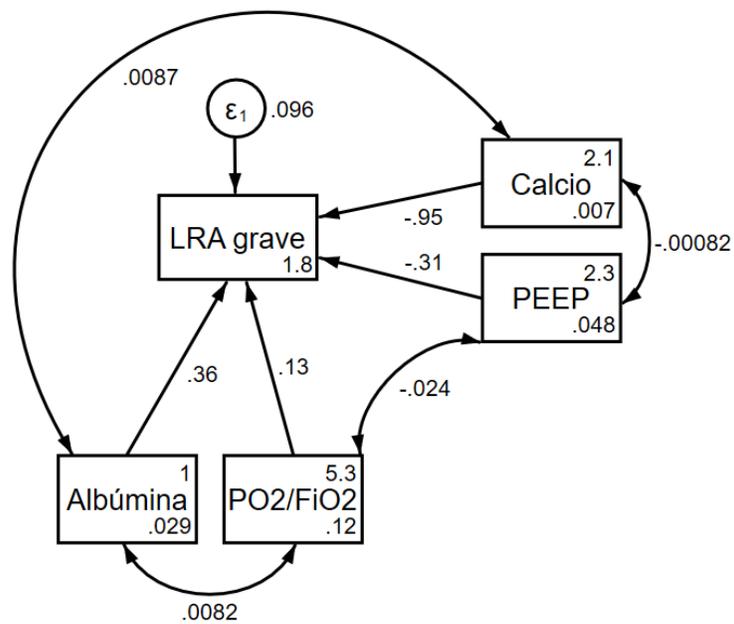


Figura 11. Modelo de ecuaciones estructurales para LRA grave



6 Discusión

6.1 Hallazgos principales y objetivo primario

El presente estudio evaluó el análisis de los cambios en las disfunciones orgánicas de otros sistemas para poder predecir a la disfunción orgánica renal en pacientes que ingresaron a la UTI con diagnóstico de choque séptico por infección de SARS-CoV-2 y asistidos con ventilación mecánica. Se ingresaron 94 pacientes que fueron identificados como candidatos; 42 fueron incluidos en el análisis, de los cuales 23 tuvieron LRA en algún grado, 6 de ellos grave, no hubo TRR en los pacientes. Se pudo identificar variables distintas entre paciente con y sin LRA grave, estas fueron SOFA respiratorio determinado por la relación PaO_2/FiO_2 y los días de relajante neuromuscular.

Se realizó predicción de disfunción renal mediante dos evaluaciones. Se predijo el comportamiento de creatinina y flujo urinario como variables continuas mediante *Forecasting*, las variables orgánicas no renales que mejor predecían eran hemoglobina y dosis de norepinefrina. Para creatinina adicionalmente PEEP, BT y DHL, para flujo urinario ALT. Se generaron modelos de regresión lineal para predicción basados en las variables mencionadas.

Adicionalmente, mediante análisis de modelos estructurales, se generó un diagrama con sentido clínico para predicción de LRA, que incluía las variables de Hb, Lactato, bilirrubina total, ALT y plaquetas para LRA; Calcio, PEEP, Albúmina y PaO_2/FiO_2 para LRA grave.

6.2 Comparación con estudios previos

Un abordaje similar del problema es el uso de las tendencias o evolución de parámetros, más que un número fijo con punto de corte preestablecido. Como ejemplo los trabajos de Flechet⁸⁸ y el otro de Erdfelder⁸⁹. Sin embargo, en ambos casos, se valora únicamente el cambio o evolución de CrS (y sus desventajas). En un trabajo relevante en el 2012, Oh y colaboradores descubrieron también que el tiempo entre el inicio de vasopresor estaba relacionado con la mortalidad mediante un análisis estadístico diferente⁹⁰.

Por consenso, una estrategia prudente es enfocar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos a los pacientes de mayor riesgo. Las opciones para determinar dicho riesgo incluyen una historia clínica detallada, herramientas clínicas, modelos predictivos y biomarcadores.

El principal factor relacionado a LRA en pacientes críticos y fuera de la UTI es sepsis^{2,6,91,92}. Otros factores de riesgo citados con frecuencia son enfermedad crítica, estado de choque, uso de vasopresores, apoyo con ventilación mecánica, quemaduras, trauma, nefrotóxicos y contraste yodado⁶. Similares factores de riesgo para mortalidad han sido descritos una vez que la LRA se presenta⁹³. Todos los pacientes reportados en este estudio son sépticos, bajo ventilación mecánica y la mayoría con uso de vasopresores en algún momento de su estancia en la UTI.

La mejor estrategia es el uso de la evolución para la definición de poblaciones de alto riesgo. El concepto de “falla renal” ha cambiado de ser estático a un proceso dinámico, que requiere reevaluación continua en el contexto integral multi-orgánico⁹⁴. En un trabajo interesante, Bhatraju hipotetizó que la evolución inicial de la LRA basado en la trayectoria de la CrS sérica podría predecir malos resultados. Realizaron un análisis de 3781 pacientes divididos en dos grupos. En la subpoblación de derivación (n = 1914) el fenotipo *resolución* fue definido como el descenso de la CrS de 0.3 mg/dl o 25% en las primeras 72 h, el grupo de *no-resolución* con lo opuesto. En ambas subpoblaciones (derivación y validación) fenotipo de *no resolución* se asoció a mayor mortalidad (RR 1.68; IC 95% 1.15-2.44) con ajuste multivariable⁹⁵.

6.2.1 Angina Renal

El término “angina renal” fue propuesto como un concepto empírico para determinar de mejor manera pacientes en riesgo alto de LRA⁹⁶. El objetivo final sería identificar a los mejores candidatos para la utilización de biomarcadores⁹⁶.

Los factores de riesgo son clasificados en 3 grupos, los crónicos mayores (edad avanzada, DM, enfermedad cardiovascular y ERC), crónicos menores (HAS, obesidad mórbida, hiperbilirrubinemia, accidente cerebrovascular, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y cáncer) y criterios agudos (Hipotensión, cirugía de alto riesgo, uso de nefrotóxicos y sepsis)⁹⁶. Los pacientes ulteriormente son clasificados en niveles de riesgo: muy alto riesgo (choque séptico, uso de vasopresores o ventilación mecánica), alto riesgo (1 factor agudo + 1 crónico mayor o 1 agudo + 2 menores o 2 agudos), riesgo moderado (1 crónico mayor o 1 agudo o múltiples factores crónicos, pero no agudos). El concepto ha sido comprobado, Cruz y colaboradores utilizaron el índice de angina renal combinada con biomarcadores en la predicción de lesión renal aguda⁹⁷. Los autores encontraron al índice altamente predictivo de LRA, con sensibilidad de hasta 92% y valor predictivo negativo (VPN) hasta del 99%. Además, al evaluar el rendimiento

de los grupos de riesgo, encontraron valores similares en sensibilidad y valores predictivos.

En pacientes pediátricos ha sido evaluado en 4 cohortes (1 trabajo) con excelentes resultados. Basu describe al índice como altamente predictivo para LRA en los primeros de 3 días después de la admisión. En esta población el Área Bajo la Curva de la Característica Operativa del Receptor (aROC – por sus siglas en inglés) iba de 0.74 a 0.81 y el VPN 92 a 99%⁹⁸. Hallazgos parecidos fueron puntualizados en otro trabajo con la combinación del índice de angina renal y biomarcadores⁹⁹.

6.2.2 Predicción clínica de la lesión renal aguda

Una estrategia útil para predecir LRA y los desenlaces es a través de la implementación de modelos de predicción clínica. Aunque el desarrollo y la validación de los modelos de predicción de LRA es deseable, la aplicación clínica se ha visto obstaculizada pues frecuentemente se reportan modelos con resultados contradictorios y con deficiente metodología. También, existen pocos estudios de población hospitalaria general, pues la cirugía cardíaca y la LRA inducida por contraste (abordadas abajo) acaparan la mayoría de los modelos. Esto hace poco probable que sean generalizables¹⁰⁰.

El metaanálisis más reciente en el tema encontró solo 12 artículos con modelos originales de predicción para la mortalidad hospitalaria en pacientes con LRA y nueve artículos en la validación externa. En el caso de predicción de LRA hallaron 21 estudios. Otro trabajo solo localizó 6 artículos en población quirúrgica no-cardíaca¹⁰¹.

Los predictores más comúnmente usados en estos modelos son edad, DM, CrS, ERC, diuréticos, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRAII), e insuficiencia cardíaca. En este mismo metaanálisis el aROC estaba entre 0.65-0.71 en cinco validaciones externas¹⁰⁰. En la **Tabla 9**, se presenta un resumen de las características de algunos modelos predictivos.

El segundo padecimiento más común relacionado a LRA en pacientes graves es la cirugía cardíaca¹⁰², uno de los escenarios más estudiados. Los predictores para desarrollar LRA en pacientes post operados de corazón son sexo femenino, edad avanzada, comorbilidades como DM, ERC, EPOC, HAS, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 35% y obesidad¹⁰².

Tabla 9. Resumen de las escalas de predicción

Escala	Año	n	Generación	Predicción	Población	Observaciones
Flechet ⁸⁸	2017	4,490	Retrospectivo	LRA	Pacientes críticos	Calcula riesgo en porcentaje, se modifica con datos de 3 días. En www.akipredictor.com
Erdfelder ⁸⁹	2017	2,625	Retrospectivo	TRR	Pacientes críticos	Calcula riesgo mediante una fórmula que incluye el cambio en la CrS
Wang ¹⁰³	2017	6,009	Prospectivo	LRA	Pediatría	Basados en expediente electrónico
Sanchez-Pinto ¹⁰⁴	2016	9,396	Prospectivo	LRA Temprana	Pediatría	Basados en expediente electrónico
Bell ¹⁰⁵	2015	10,615	Prospectivo	LRA post quirúrgica	Cirugía ortopédica	Algunas variables faltantes en la base de datos
Kashani ¹⁰⁶	2015	653	Retrospectivo	LRA	Cirugía vascular	
Luo ¹⁰⁷	2017	1,169	Transversal	Mortalidad a 90 días	Hospitalización general con LRA	
Liu ¹⁰⁸	2016	24,451	Retrospectivo	LRA	Post quirúrgicos con HTAS	Agregaron biomarcadores al modelo
Shiraki ¹⁰⁹	2014	459	Prospectivo	Mortalidad a 2 años	Vascularización en TRR	Incluía pacientes sin LRA
Basu ⁹⁹	2014	214	Prospectivo	LRA grave	Pediatría	Agregaron biomarcadores al índice de angina renal
McMahon ¹¹⁰	2013	3,768	Retrospectivo	TRR / Mortalidad	LRA por rabdomiólisis	
Wilson ¹¹¹	2013	6,119	Prospectivo	Mortalidad	Pacientes con LRA grave	
Demirijian ¹¹²	2011	1,122	Retrospectivo	Mortalidad	Pacientes críticos	
Xu ¹¹³	2010	146	Prospectivo	LRA	Post trasplante hepático	
Matheny ¹¹⁴	2010	26,107	Retrospectivo	LRA-AH	Hospitalización general	Se usaron datos administrativos hospitalarios
Kheterpal ¹¹⁵	2009	75,952	Retrospectivo	LRA	Post quirúrgicos	Se realizó en 121 centros
Drawz ¹¹⁶	2008	540	Retrospectivo	LRA-AH	Hospitalización general	Estudio de casos y controles
Rueggeberg ¹¹⁷	2008	71	Prospectivo	LRA grave	Post trasplante hepático	
Dharan ¹¹⁸	2005	265	Prospectivo	Mortalidad	Hospitalización general con LRA	Se realizó en India
Porter ¹¹⁹	2017	2,848	Prospectivo	LRA	Fractura de cadera	
Malhotra ¹²⁰	2017	573	Prospectivo	LRA	Pacientes críticos	
Koyner ¹²¹	2016	202,961	Prospectivo	LRA	Hospitalización general	
Park ¹²²	2015	538	Retrospectivo	LRA	Post trasplante hepático	Se generaron 3 modelos predictivos
Kim ¹²³	2013	737	Retrospectivo	LRA	Cirugía aórtica	
Slankamenac ¹²⁴	2013	549	Prospectivo	LRA	Cirugía hepática	Fue una modificación y ajuste de un score previo ¹²⁵

Abreviaturas: LRA; Lesión Renal Aguda. TRR; Terapia de Reemplazo Renal. CrS; Creatinina Sérica. HTAS; Hipertensión Arterial Sistémica. LRA-AH; Lesión Renal Aguda Adquirida en el Hospital

6.3 Fortalezas y limitaciones

Este trabajo cuenta con varias fortalezas. El número de sujetos necesarios para corroborar la hipótesis según el tamaño de muestra calculado previamente fue alcanzado para ambos tipos de análisis. Hasta este momento, no hay otro trabajo en nuestro conocimiento que haya analizado la evolución y los cambios en los valores de disfunción orgánica no renal para predecir LRA grave usando la interacción orgánica como base teórica. Los grupos de pacientes fue bastante homogéneo en las características basales, lo que supone que los criterios de inclusión generaron una muestra de pacientes con comportamientos clínicos similares y que pueden, por lo tanto, predecirse mejor.

En cuanto a debilidades fue un trabajo con muchas variables, lo que hace poco confiable los resultados de modelos multivariados con pocos pacientes. Los resultados solo aplican a pacientes de COVID bajo ventilación mecánica atendidos durante la primera ola de pacientes con este diagnóstico en México, por lo que no es aplicable para la población general de pacientes en UTI, probablemente ni aplicable para la población actual de infecciones respiratorias por SARS-CoV-2. El análisis de ecuaciones estructurales tiene la desventaja de que depende de la planeación de la estructura previa al cálculo de coeficientes, que podría hacerlo dependiente de la persona que lo genera.

7 Conclusiones

La LRA y LRA grave sigue siendo un padecimiento común en la UTI y con consecuencias comprobadas en la evolución y resultados finales de los pacientes. El análisis de tendencias es una herramienta estadística valiosa pero poco explorada para poder predecir la evolución de los pacientes en UTI y realizar estrategias de diagnóstico y tratamiento de manera temprana.

Se predijo el comportamiento de creatinina y flujo urinario mediante *Forecasting*, con Hb y dosis de norepinefrina. Para creatinina adicionalmente PEEP, BT y DHL, y para flujo urinario ALT. Adicionalmente, mediante SEM, se generó un diagrama con las variables de Hb, Lactato, bilirrubina total, ALT y plaquetas para LRA; Calcio, PEEP, Albúmina y PaO₂/FiO₂ para LRA grave. Recapitulando, Hb, dosis de norepinefrina, PEEP, BT, DHL, ALT, Lactato, Plaquetas, Calcio, Albúmina y PaO₂/FiO₂ son las variables de disfunción orgánica no renal que mejor predicen la función renal durante la estancia en UTI.

Estudios adicionales, multicéntricos y con mayor número de pacientes son necesarios para poder generar modelos dinámicos y útiles a la cabecera del paciente que ayuden a la toma de decisiones clínicas.

8 Referencias

1. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice*. 2013;2013:479730. doi:10.1155/2013/479730
2. Thakar C V, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Critical care medicine*. 2009;37(9):2552-2558. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a5906f
3. Qianyi P, Lina Z, Yuhang A, Lemeng Z. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients. *Chinese Medical Journal*. 2014;127(2011):1820-1826. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140387
4. Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, et al. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(4):663-672. doi:10.2215/CJN.05190513
5. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purification*. 2010;29(1):52-68. doi:10.1159/000259585
6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):c179-84. doi:10.1159/000339789
7. Ostermann M, Dickie H, Barrett N a. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-- when to start. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2242-2248. doi:10.1093/ndt/gfr707
8. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical care (London, England)*. 2005;9(6):R700-9. doi:10.1186/cc3879
9. Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized contr. *Trials*. 2014;15:270. doi:10.1186/1745-6215-15-270
10. Schneider AG, Uchino S, Bellomo R. Severe acute kidney injury not treated with renal replacement therapy: characteristics and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27:947-952. doi:10.1093/ndt/gfr501
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical Care*. Vol 8. ; 2004:R204-R212. doi:10.1186/cc2872
12. Manns B, Doig CJ, Lee H, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Critical care medicine*. 2003;31(2):449-455. doi:10.1097/01.CCM.0000045182.90302.B3
13. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(4):1203-1210. doi:10.1093/ndt/gfm744
14. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713
15. Barasch J, Zager R, Bonventre J V. Acute kidney injury: a problem of definition. *The Lancet*. 2017;389(10071):779-781. doi:10.1016/S0140-6736(17)30543-3
16. 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 Research International*. 2016;2016:1-7. doi:10.1155/2016/6805169
17. Chu R, Li C, Wang S, Zou W, Liu G, Yang L. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(7):1175-1182. doi:10.2215/CJN.06150613

18. Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *International Urology and Nephrology*. 2016;48(1):125-132. doi:10.1007/s11255-015-1150-6
19. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(1):12-20. doi:10.2215/CJN.02730313
20. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DMT, Burdmann EA. Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction: A Comparison between KDIGO and RIFLE Criteria. Abbate A, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69998. doi:10.1371/journal.pone.0069998
21. Leaf DE, Waikar SS. End Points for Clinical Trials in Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(1):108-116. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.033
22. Moon YJ, Jun IG, Kim KH, Kim SO, Song JG, Hwang GS. Comparison of acute kidney injury between open and laparoscopic liver resection: Propensity score analysis. Burdmann EA, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(10):e0186336. doi:10.1371/journal.pone.0186336
23. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney International*. 2014;85(3):513-521. doi:10.1038/ki.2013.374
24. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(12):735-739. doi:10.1038/nrneph.2012.197
25. Shukla A, Rai MK, Prasad N, Agarwal V. Short-Term Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Use in Spondyloarthritis Patients Induces Subclinical Acute Kidney Injury: Biomarkers Study. *Nephron*. 2017;135(4):277-286. doi:10.1159/000455167
26. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(9):1198-1209. doi:10.1007/s00134-017-4687-2
27. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Critical Care*. 2013;17(2):R56. doi:10.1186/cc12582
28. Kellum JA. Persistent Acute Kidney Injury*. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8):1785-1786. doi:10.1097/CCM.0000000000001102
29. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8):e269-e275. doi:10.1097/CCM.0000000000001077
30. Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Fractional excretion of urea to differentiate transient from persistent acute kidney injury: Should we still trust old tools in the biomarker era? *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):514-515. doi:10.1016/j.jcrc.2012.07.017
31. Daubin D, Cristol JP, Dupuy AM, et al. Urinary Biomarkers IGFBP7 and TIMP-2 for the Diagnostic Assessment of Transient and Persistent Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. Sands JM, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169674. doi:10.1371/journal.pone.0169674
32. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care*. 2015;19(1):146. doi:10.1186/s13054-015-0850-8
33. Baldwin I, Bellomo R, Koch B. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(11):2074-2079. doi:10.1007/s00134-004-2440-0
34. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*. 2008;12(3). doi:10.1186/cc6916
35. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British journal of anaesthesia*. 2014;113(5):740-747. doi:10.1093/bja/aeu300
36. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2012;380(9843):756-766. doi:10.1016/S0140-6736(11)61454-2
37. Srisawat N, Wen X, Lee M, et al. Urinary Biomarkers and Renal Recovery in Critically Ill Patients with Renal Support. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1815-1823. doi:10.2215/CJN.11261210

38. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015;26(8):2023-2031. doi:10.1681/ASN.2014060535
39. Bagshaw SM, Lamontagne F, Joannidis M, Wald R. When to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: Comment on AKIKI and ELAIN. *Critical Care*. 2016;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1424-0
40. Honore PM, Jomez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Critical Care Medicine*. 2000;28(11):3581-3587. doi:10.1097/00003246-200011000-00001
41. Payen D, Mateo J, Cavallion JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2009;37(3):803-810. doi:10.1097/CCM.0b013e3181962316
42. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2011;15(1):R72. doi:10.1186/cc10061
43. Leite T, Macedo E, Pereira S. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Critical care (London, England)*. 2013;17(2):R62. doi:10.1186/cc12593
44. Clec'h C, Darmon M, Lautrette A, et al. Efficacy of renal replacement therapy in critically ill patients: a propensity analysis. *Critical Care*. 2012;16(6):R236. doi:10.1186/cc11905
45. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Critical Care Medicine*. 2012;40(6):1753-1760. doi:10.1097/CCM.0b013e318246b9c6
46. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1603017
47. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *JAMA*. 2016;315(20):2190. doi:10.1001/jama.2016.5828
48. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(1):101-108. doi:10.1007/s00134-007-0813-x
49. Katayama S, Uchino S, Uji M, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2016;44(4):453-457. doi:10.1177/0310057x1604400401
50. van der Voort PHJ, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2009;37(2):533-538. doi:10.1097/CCM.0b013e318195424d
51. De Geus HRH, Betjes MGH, Bakker J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin clearance during veno-venous continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2010;36(12):2156-2157. doi:10.1007/s00134-010-2015-1
52. PM P, JH Z, TZ O, et al. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):7-20. doi:10.1056/nejmoa0802639
53. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(6):987-997. doi:10.1007/s00134-013-2864-5
54. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney International*. 2012;81(10):942-948. doi:10.1038/ki.2011.241
55. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney International*. 2016;89(3):555-564. doi:10.1016/j.kint.2015.11.019
56. Liu KD, Glidden D V., Eisner MD, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine*. 2007;35(12):2755. doi:10.1097/01.CCM.0000291649.72238.6D
57. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(8):1347-1353. doi:10.2215/CJN.08300813

58. Pan SW, Kao HK, Lien TC, Chen YW, Kou YR, Wang JH. Acute kidney injury on ventilator initiation day independently predicts prolonged mechanical ventilation in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2011;26(6):586-592. doi:10.1016/j.jcrc.2011.04.009
59. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(2):159-169. doi:10.1056/nejmra032401
60. Ahuja N, Andres-Hernando A, Altmann C, et al. Circulating IL-6 mediates lung injury via CXCL1 production after acute kidney injury in mice. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2012;303(6). doi:10.1152/ajprenal.00025.2012
61. Lie ML, White LE, Santora RJ, Park JM, Rabb H, Hassoun HT. Lung T Lymphocyte Trafficking and Activation during Ischemic Acute Kidney Injury. *The Journal of Immunology*. 2012;189(6):2843-2851. doi:10.4049/jimmunol.1103254
62. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051
63. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(7):455-469. doi:10.1093/eurheartj/eh386
64. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(1):37-47. doi:10.1038/nrneph.2013.232
65. Nath KA, Grande JP, Croatt AJ, et al. Transgenic sickle mice are markedly sensitive to renal ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Pathology*. 2005;166(4):963-972. doi:10.1016/S0002-9440(10)62318-8
66. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Current opinion in critical care*. 2009;15(6):481-487. doi:10.1097/MCC.0b013e328332f69e
67. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, et al. Regulation of mitochondrial dynamics by Dynamin- related protein-1 in acute cardiorenal syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(10):2378-2387. doi:10.1681/ASN.2014080750
68. Wu VC, Wu CH, Huang TM, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(3):595-605. doi:10.1681/ASN.2013060610
69. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(7):1360-1370. doi:10.1681/ASN.2007080901
70. Salama M, Farrag S, abulasrar S, et al. Up-Regulation of TLR-4 in the Brain After Ischemic Kidney-Induced Encephalopathy in the Rat. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2013;12(5):583-586. doi:10.2174/1871527311312050006
71. Wu VC, Wu PC, Wu CH, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4). doi:10.1161/JAHA.114.000933
72. JM RL, P SC, FS L, et al. Laboratory investigation: effects of propofol on the systemic inflammatory response during aortic surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2006;53(7):701-710. doi:10.1007/BF03021629
73. FT B, SW C, M K, et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *American journal of physiology Renal physiology*. 2008;295(3). doi:10.1152/AJPRENAL.90244.2008
74. S I, MM P, JL C, et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *The New England journal of medicine*. 1973;289(22):1155-1159. doi:10.1056/NEJM197311292892201
75. D A, V M, A D, R J. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney international*. 2015;87(3):509-515. doi:10.1038/KI.2014.338
76. S M, H W, C M, O H, T A. Leukocyte accumulation and changes in extra-renal organs during renal ischemia reperfusion in mice. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2002;139(5):269-278. doi:10.1067/MLC.2002.122832
77. CJ K, IA M, T L, DW H, BJ P. Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2012;38(1):76-84. doi:10.1007/S00134-011-2360-8
78. Basu RK. Adding more fuel to the acute kidney injury fire: delay in initiation of continuous renal replacement therapy is associated with poor outcome*. *Critical care medicine*. 2014;42(4):1004-1005. doi:10.1097/CCM.0000000000000087
79. Clark E, Wald R, Walsh M, Bagshaw SM. Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: a survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

- European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2761-2767. doi:10.1093/ndt/gfr740
80. Kellum J a, Mehta RL, Levin A, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(3):887-894. doi:10.2215/CJN.04891107
81. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(5):915-919. doi:10.2215/CJN.01430406
82. White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *International Journal of Nephrology*. 2012;2012:1-8. doi:10.4061/2012/505197
83. Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2009;13(6):R175. doi:10.1186/cc8154
84. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive care medicine*. 2010;36(10):1657-1665. doi:10.1007/s00134-010-1928-z
85. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-1758.
86. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. *Critical Care Medicine*. 2009;37(5):1670-1677. doi:10.1097/CCM.0b013e31819fcf68
87. Baek SD, Yu H, Shin S, et al. Early continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury could be defined by its initiation within 24 hours of vasopressor infusion. *Journal of Critical Care*. 2017;39:108-114. doi:10.1016/j.jcrc.2016.12.014
88. Flechet M, Güiza F, Schetz M, et al. AKIpredictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Medicine*. Published online January 27, 2017. doi:10.1007/s00134-017-4678-3
89. Erdfelder F, Grigutsch D, Hoeft A, Reider E, Matot I, Zenker S. Dynamic prediction of the need for renal replacement therapy in intensive care unit patients using a simple and robust model. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2017;31(1):195-204. doi:10.1007/s10877-015-9814-4
90. Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury. *Journal of Critical Care*. 2012;27(6):743.e9-743.e18. doi:10.1016/j.jcrc.2012.08.001
91. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Current opinion in critical care*. 2006;12(6):557-560. doi:10.1097/01.ccx.0000247443.86628.68
92. Bhadade R, De'Souza R, Harde MJ, Mehta KS, Bhargava P. A Prospective Study of Acute Kidney Injury According to KDIGO Definition and its Mortality Predictors. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2016;64(12):22-28.
93. Peres LAB, Wandeur V, Matsuo T. Predictors of acute kidney injury and mortality in an Intensive Care Unit. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2015;37(1):38-46. doi:10.5935/0101-2800.20150007
94. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Medicina Intensiva*. 2016;40(6):374-382. doi:10.1016/j.medin.2016.05.002
95. Bhatraju PK, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. *Critical Care*. 2016;20(1):372. doi:10.1186/s13054-016-1546-4
96. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):943-949. doi:10.2215/CJN.07201009
97. Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, et al. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(4):663-672. doi:10.2215/CJN.05190513
98. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney international*. 2014;85(3):659-667. doi:10.1038/ki.2013.349
99. Menon S, Goldstein SL, Mottes T, et al. Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: a prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(4):586-594. doi:10.1093/ndt/gfv457

100. Hodgson LE, Sarnowski A, Roderick PJ, Dimitrov BD, Venn RM, Forni LG. Systematic review of prognostic prediction models for acute kidney injury (AKI) in general hospital populations. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016591. doi:10.1136/bmjopen-2017-016591
101. Wilson T, Quan S, Cheema K, et al. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(2):gfv415. doi:10.1093/ndt/gfv415
102. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(11):697-711. doi:10.1038/nrneph.2017.119
103. Wang L, McGregor TL, Jones DP, et al. Electronic health record-based predictive models for acute kidney injury screening in pediatric inpatients. *Pediatric Research*. 2017;82(3):465-473. doi:10.1038/pr.2017.116
104. Sanchez-Pinto LN, Khemani RG. Development of a Prediction Model of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Using Electronic Health Record Data. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(6):508-515. doi:10.1097/PCC.0000000000000750
105. Bell S, Dekker FW, Vadeloo T, et al. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery--development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h5639.
106. Kashani K, Steuernagle JH, Akhouni A, Alsara A, Hanson AC, Kor DJ. Vascular Surgery Kidney Injury Predictive Score: A Historical Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015;29(6):1588-1595. doi:10.1053/j.jvca.2015.04.013
107. Luo M, Yang Y, Xu J, et al. A new scoring model for the prediction of mortality in patients with acute kidney injury. *Scientific Reports*. 2017;7(1):7862. doi:10.1038/s41598-017-08440-w
108. Liu X, Ye Y, Mi Q, et al. A Predictive Model for Assessing Surgery-Related Acute Kidney Injury Risk in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. Sands JM, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165280. doi:10.1371/journal.pone.0165280
109. Shiraki T, Iida O, Takahara M, et al. Predictive scoring model of mortality after surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(2):383-389. doi:10.1016/j.jvs.2014.02.059
110. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(19):1821. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9774
111. Wilson FP, Yang W, Feldman HI. Predictors of Death and Dialysis in Severe AKI: The UPHS-AKI Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(4):527-537. doi:10.2215/CJN.06450612
112. Demirjian S, Chertow GM, Zhang JH, et al. Model to Predict Mortality in Critically Ill Adults with Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(9):2114-2120. doi:10.2215/CJN.02900311
113. Xu X, Ling Q, Wei Q, et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2010;9(3):259-263.
114. Matheny ME, Miller RA, Ikizler TA, et al. Development of Inpatient Risk Stratification Models of Acute Kidney Injury for Use in Electronic Health Records. Hersh WR, Street RL, eds. *Medical Decision Making*. 2010;30(6):639-650. doi:10.1177/0272989X10364246
115. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-515. doi:10.1097/ALN.0b013e3181979440
116. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR. Predicting Hospital-Acquired Acute Kidney Injury—A Case-Controlled Study. *Renal Failure*. 2008;30(9):848-855. doi:10.1080/08860220802356515
117. Rueggeberg A, Boehm S, Napieralski F, et al. Development of a risk stratification model for predicting acute renal failure in orthotopic liver transplantation recipients*. *Anaesthesia*. 2008;63(11):1174-1180. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05604.x
118. Dharan KS, John GT, Antonisamy B, Kirubakaran MG, Jacob CK. Prediction of mortality in acute renal failure in the tropics. *Renal failure*. 2005;27(3):289-296.
119. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MAJ. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):20. doi:10.1186/s12882-017-0437-5
120. Malhotra R, Kashani KB, Macedo E, et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(5):814-822. doi:10.1093/ndt/gfx026

121. Koyner JL, Adhikari R, Edelson DP, Churpek MM. Development of a Multicenter Ward-Based AKI Prediction Model. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(11):1935-1943. doi:10.2215/CJN.00280116
122. Park MH, Shim HS, Kim WH, et al. Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. Stepkowski S, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0136230. doi:10.1371/journal.pone.0136230
123. Kim WH, Lee SM, Choi JW, et al. Simplified Clinical Risk Score to Predict Acute Kidney Injury After Aortic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(6):1158-1166. doi:10.1053/j.jvca.2013.04.007
124. Slankamenac K, Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Puhan MA, Clavien PA. Novel Prediction Score Including Pre- and Intraoperative Parameters Best Predicts Acute Kidney Injury after Liver Surgery. *World Journal of Surgery*. 2013;37(11):2618-2628. doi:10.1007/s00268-013-2159-6
125. Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA. Development and Validation of a Prediction Score for Postoperative Acute Renal Failure Following Liver Resection. *Annals of Surgery*. 2009;250(5):720-728. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bdd840

9 Anexos

9.1 Anexo 1 – Hojas de captura

Instrucciones especiales
 Laboratorio: ponga atención en las unidades de cada variable. Respiratorio: anote los peores valores correspondientes al día. Signos vitales: elimine el valor extremo del turno, y anote el siguiente según corresponda. Por ejemplo, para FC máxima, anote el segundo valor máximo de FC del turno. Líquidos: Los valores se ingresan en mililitros; **NO tome en cuenta pérdidas insensibles** en egresos. Otras variables: La P.I.A. y P.I.C. se reportan en mmHg

Fecha de identificación					
Iniciales		Folio		Expediente	
Edad	años	Peso	kg	Talla	cm
Raza	Latino	Blanca	Negra	Asiático	Otra Raza
Fecha nacim.			Sexo	Masculino	Femenino
Servicio a cargo					
Motivo ingreso	Falla	Riesgo falla	Post Qx.	Donación	Otro

Antecedentes					
Antecedente	¿Presente?	Antecedente	¿Presente?	Antecedente	¿Presente?
IAM	Si / No	Hemiplejía	Si / No	Diabetes SIN daño órgano	Si / No
Insuf. Cardiaca Congestiva	Si / No	Enf. Renal	Si / No	Diabetes CON daño órgano	Si / No
Enf. Vascul. periférica	Si / No	Tumor NO metastásico	Si / No	SIDA	Si / No
Enf. Cerebro Vascul. Arterio	Si / No	Tumor SI metastásico	Si / No	HTAS	Si / No
Enf. Tejido conectivo	Si / No	Leucemia	Si / No	Demencia previa	Si / No
Enf. Hepática moderada	Si / No	Linfoma	Si / No	Enf. Pulmonar obstructiva	Si / No
Enf. Hepática leve	Si / No	Úlcera péptica	Si / No	Inmunosupres.	Si / No
Movilidad	Sin problema	Problema leve	Moderado	Problema grave	En cama
Activ. cotidiana	Sin problema	Problema leve	Moderado	Problema grave	En cama
Dolor/malestar	Sin dolor	Dolor leve	Moderado	Dolor grave	Extremo
Depresión	No	Leve	Moderado	Grave	Extremo

Ingreso				
Procedencia antes del hospital	Domicilio	Otro hospital	Vía Pública	Otro
Procedencia antes de UTI	Urgencias	Piso	Intermedia	Otro Hospital
Fecha ingreso Hospital		Fecha de ingreso a UTI		
Diagnóstico	1.			
	2.			

PERSONAL - Predicción dE dRa por diSfunción Orgánica No renal

Laboratorio								
Variable	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
SOFA Cardiovascular								
SOFA Respiratorio								
SOFA Renal								
SOFA Hematológico								
SOFA Hepático								
SOFA Neurológico								
Hemoglobina (g/dl)								
Plaquetas (µl)								
Leucocitos (µl)								
Neutrófilos (µl)								
Linfocitos (µl)								
Creatinina (mg/dl)								
BUN (mg/dl)								
Sodio (mEq/l)								
Potasio (mEq/l)								
Cloro (mEq/l)								
Calcio iónico (mmol/l)								
Calcio total (mg/dl)								
Magnesio (mg/dl)								
INR								
TTPa (seg.)								
Dimero D (ng/dl)								
Procalcitonina								
TGO / AST								
TGP / ALT								
DHL (UI)								
Fosfat. Alcalina (UI)								
Albumina (g/dl)								
Peptido Natriurético								
C.P.K.								
Ferritina								
Reemplazo Renal	Si / No							
Tipo de TRR								
P.C.R								

Variables	Respiratorio																							
	Ingreso			Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6			Día 7		
Fecha	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N
Infiltrados en Rx	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No		
VM invasiva	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No		
Modo VM																								
VM/NI	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No		
Alto Flujo	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No		
Flujo PNAF																								
Horas Prono																								
PEEP (cmH ₂ O)																								
FiO ₂ (%)																								
Vol. tidal																								
P. meseta																								
Presión pico																								
C. Estática																								
Auto PEEP																								
SpO ₂ máxima																								
SpO ₂ mínima																								
EtCO ₂ máximo																								
EtCO ₂ mínimo																								
SvO ₂ máxima																								
SvO ₂ mínima																								
HCO ₃ máximo																								
HCO ₃ mínimo																								
pH máximo																								
pH mínimo																								
PaCO ₂ máxima																								
PaCO ₂ mínima																								
PaO ₂ máxima																								
PaO ₂ mínima																								
Broncodilatador	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No		

Predicción de lesión renal aguda por disfunción orgánica no renal

Hemodinámico																											
Variables	Ingreso			Dia 1			Dia 2			Dia 3			Dia 4			Dia 5			Dia 6			Dia 7					
Fecha	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N
Turno																											
Flutter o F.A.	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
Bradiantmia	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
Taq. Ventricular	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
FC máxima																											
FC mínima																											
PVC máxima																											
PVC mínima																											
PAM máxima																											
PAM mínima																											
POAP máxima																											
POAP mínima																											
PSP máxima																											
PSP mínima																											
GC máximo																											
GC mínimo																											
VVS máxima																											
VVS mínima																											
AEVP máxima																											
Lactato máximo																											
Norepinefrina																											
Vasopresina	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
Dobutamina	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			

Otras variables																											
Variables	Ingreso			Dia 1			Dia 2			Dia 3			Dia 4			Dia 5			Dia 6			Dia 7					
Fecha	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N
Antibiótico 1																											
Antibiótico 2																											
Antifúngico																											
Turno																											
Ingresos																											
Diuresis																											
Egresos																											
Cristaloides																											
Coloides																											
# Paq. globular																											
# Plasmas																											
# Aféresis																											
Esteroles	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
ECMO	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
TRR	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
Tipo TRR																											
P.I.A. máxima																											
P.I.C. máxima																											
Glasgow mínimo																											
RASS																											
Sedación	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No			
Glucosa máxima																											
Glucosa mínima																											

Egreso										
Fecha egreso UTI	Egreso de UTI a:			Defunción			Forma egreso:	Vivo	Muerto	Pallativos
Fecha egreso Hosp	Egreso hospital a:			Defunción			Forma egreso:	Vivo	Muerto	Pallativos
				Domicilio	Otro hospital	Piso / Intermedia	Otro			
	Fecha y hora intubación			Fecha y hora extubación						

9.2 Anexo 2 – Base de datos, captura de pantalla

This screenshot shows an Excel spreadsheet with a data table. The columns are labeled as follows: 'Id', 'Fecha', 'Antecedentes', 'Ingreso', 'Lab día 0', 'Lab día 1', 'Lab día 2', 'Lab día 3', 'Lab día 4', 'Lab día 5', 'Lab día 6', 'Lab día 7', 'Resp día 0', 'Resp día 1', 'Resp día 2', 'Resp día 3', 'Resp día 4', 'Resp día 5', 'Resp día 6', and 'Hemo día 0'. The rows contain patient data, with the first row being a header and the following rows containing numerical values for each column.

	Id	Fecha	Antecedentes	Ingreso	Lab día 0	Lab día 1	Lab día 2	Lab día 3	Lab día 4	Lab día 5	Lab día 6	Lab día 7	Resp día 0	Resp día 1	Resp día 2	Resp día 3	Resp día 4	Resp día 5	Resp día 6	Hemo día 0
1	Fallo	490464	TCUA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0
2	HEM	490464	TCUA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0
3	HEM	201775	OCMA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0
4	HEM	362089	ALAA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0
5	HEM	490973	PAEI	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0

This screenshot shows an Excel spreadsheet with a data table. The columns are labeled as follows: 'Id', 'Fecha', 'Antecedentes', 'Ingreso', 'Lab día 0', 'Lab día 1', 'Lab día 2', 'Lab día 3', 'Lab día 4', 'Lab día 5', 'Lab día 6', 'Lab día 7', 'Resp día 0', 'Resp día 1', 'Resp día 2', 'Resp día 3', 'Resp día 4', 'Resp día 5', 'Resp día 6', 'Resp día 7', 'Hemo día 0', 'Hemo día 1', 'Hemo día 2', 'Hemo día 3', 'Hemo día 4', 'Hemo día 5', 'Hemo día 6', 'Hemo día 7', 'Otras día 0', 'Otras día 1', 'Otras día 2', 'Otras día 3', 'Otras día 4', 'Otras día 5', 'Otras día 6', 'Otras día 7', 'EVA', 'EVB', 'EVC', and 'EVD'. The rows contain patient data, with the first row being a header and the following rows containing numerical values for each column.

	Id	Fecha	Antecedentes	Ingreso	Lab día 0	Lab día 1	Lab día 2	Lab día 3	Lab día 4	Lab día 5	Lab día 6	Lab día 7	Resp día 0	Resp día 1	Resp día 2	Resp día 3	Resp día 4	Resp día 5	Resp día 6	Resp día 7	Hemo día 0	Hemo día 1	Hemo día 2	Hemo día 3	Hemo día 4	Hemo día 5	Hemo día 6	Hemo día 7	Otras día 0	Otras día 1	Otras día 2	Otras día 3	Otras día 4	Otras día 5	Otras día 6	Otras día 7	EVA	EVB	EVC	EVD
1	Fallo	490464	TCUA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2	HEM	490464	TCUA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	HEM	201775	OCMA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	HEM	362089	ALAA	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	HEM	490973	PAEI	1	1	2							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

9.3 Anexo 3 – Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación





HOSPITAL ESPAÑOL

PROTOCOLO DE ESTUDIO
TÍTULO: PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA
GRAVE POR DISFUNCION ORGANICA NO RENAL.

Ciudad de México a 04 de Diciembre de 2017

Dr. José de Jesús Zaragoza Galván
Investigador Principal
PRESENTE.-

Por este medio hago de su conocimiento que en reunión conjunta celebrada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Español y por el Comité de Investigación del Hospital Español, ha sido analizado y **APROBADO** por ambos Comités el protocolo "PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA GRAVE POR DISFUNCION ORGANICA NO RENAL".

Sin más por el momento, quedo de Usted.

Atentamente

Dr. Ulises Wilfrido Cerón Díaz
Presidente del Comité de Investigación

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.
AV. EJERCITO NACIONAL No. 613 • COL. GRANADA, CIUDAD DE MEXICO. C.P. 11520 • TEL. 52-55-96-00
www.hespanol.com

F-70