



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER
I.A.P.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
EN BASE A DESENLACES RENALES
TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA DE MEDICINA INTERNA
PRESENTA

DR. JOSE SALVADOR LOPEZ GIL

ASESORES DE TESIS:
DR. JUAN PABLO HERRERA FELIX/JAVIER ZUÑIGA
VARGA



PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. JULIO 2016



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.

Dr. Juan Pablo Herrera Félix
Asesor de Tesis
Médico Especialista en Nefrología, Centro Medico ABC

Dr. Javier Zúñiga Varga
Asesor de Tesis
Médico Especialista en Nefrología, Centro Médico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular Medicina Interna, Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica, Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional y motivación en este camino

A mis maestros y asesores por sus enseñanzas a lo largo de estos cuatro años.

Índice

Resumen	
Marco teórico-referencial	
Planteamiento del problema.....	
Justificación	
Pregunta de investigación	
Objetivos	
Hipótesis.....	
Metodología	
Tipo de estudio	
Universo de estudio	
Criterios de selección	
Recolección de datos	
Variables de estudio	
Análisis estadístico	
Consideraciones éticas	
Resultados	
Discusión	
Conclusiones	
Referencias	

Resumen

Introducción: Lesión renal aguda es una condición médica seria y común en pacientes hospitalizados. En la actualidad no existe y/o se encuentra aprobada una fórmula o método de evaluación de la función renal en el contexto de lesión renal aguda.

Material y Métodos: Se seleccionaron de forma aleatoria a 58 pacientes de 763 ingresos con diagnóstico de lesión renal aguda de enero 2010 a marzo de 2016. De los pacientes seleccionados se recabaron creatinina plasmática de años previos al ingreso para establecer la Cr basal, también se recabaron Cr de ingreso y seis primeras tomas posteriores. A partir de las Cr y los tiempos transcurridos entre cada toma se calculó Kinetic y MDRD.

Resultados: En este estudio, se incluyeron un total de 58 pacientes de los cuales 39.6% (n=23) pertenecieron a género femenino y 60.4% (n= 35) a género masculino. La media de edad fue de 70.6 ± 14.7 años. Dentro de los diagnósticos de ingreso, las causas principales fueron en un problemas infecciosos así como descompensación de insuficiencia cardiaca congestiva ambas con un 34.5%.

Se encontró que el 48.3% (28) de los pacientes tuvieron recuperación por creatinina sérica en las primeras 48 horas posterior al diagnóstico de LRA, mientras que el 51.7% (30) no tuvieron recuperación. La media de la creatinina de ingreso en los pacientes con recuperación fue de 3.1 ± 1.8 mg/dl, mientras que la de los pacientes sin recuperación fue de 2.48 ± 1.9 mg/dl, siendo esta diferencia no significativa ($p=0.213$).

Al tomar la diferencia de la TFG por MDRD y Kinetic en pacientes que tuvieron recuperación, se observó que en las primeras 17 horas de recuperación posterior al diagnóstico de LRA, la TFG se recuperó en 5.8 ± 5.2 ml/min por el método de MDRD, mientras que por el método de Kinetic se recuperó 14.9 ± 9.4 ml/min, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Así mismo, al tomar la

diferencia en las primeras 40 horas la recuperación por MDRD fue de 14 ± 10.3 ml/min, mientras que por el método de Kinetic se recuperó 24.4 ± 13.6 ml/min, esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p=0.002$). En cuanto al pronóstico de los pacientes que tuvieron TRS, se puede observar que tienen mayor mortalidad (33% vs 6%) que aquellos que no recibieron TRS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.042$). Otras de las variables pronóstico, la estancia hospitalaria, también se encontró una diferencia significativa ($p=0.05$), siendo mayor en los pacientes que recibieron TRS (16.1 vs 10.1 días).

Discusión: En términos de recuperación renal y principales resultados de nuestro estudio con significancia estadística, pudimos demostrar que el rendimiento de la estimación de la filtración glomerular por kinetic es una prueba útil para evaluar la función renal ante un episodio de lesión renal aguda. Dentro de los pacientes que tuvieron recuperación, demostramos que a las 17 horas posterior al diagnóstico de LRA la recuperación de la TFG por kinetic fue de 14.9 ± 9.4 ml/min con respecto a la estimación con MDRD resultando esto estadísticamente significativo, así mismo, si ampliamos el periodo de seguimiento a las 40 hrs del diagnóstico de LRA, la recuperación de filtrado glomerular por kinetic fue de 24.4 ± 13.6 ml/min vs. 14 ml/min con estimación por MDRD de igual manera con significancia estadística.

Conclusión: Nuestro estudio demuestra la utilidad de la fórmula de estimación kineticGFR para la evaluación de la función renal en pacientes hospitalizados que cursan con lesión renal aguda. De este modo, esta prueba demuestra su sensibilidad en la detección de recuperación de la función renal tempranamente incluso en menos de 24 horas de instaurado el diagnóstico de lesión renal, esto permite, realizar cambios en la terapéutica de los pacientes ya que con los métodos previamente empleados el tratamiento médico muchas veces se encuentra subóptimo. Este estudio podría ser la base para estadificar y definir el término de lesión renal aguda de acuerdo a cambios en la filtración glomerular en ml/min aunado a los cambios en creatinina sérica.

Marco teórico-referencial

Introducción

Lesión renal aguda (LRA) se refiere a un síndrome clínico caracterizado por una rápida disminución (horas o días) en la función de excreción renal, con acumulación consecuente de productos del metabolismo nitrogenado como son la urea y la creatinina y otros productos de desecho no medidos en la clínica. [1]

Actualmente persiste como un proceso con una alta tasa de mortalidad, desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y acelera la progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Aunque se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de LRA, no existe ninguna técnica que permita definir y/o determinar el grado de severidad y la extensión del daño renal. [2]

La tasa de filtrado glomerular es ampliamente aceptada como el mejor índice para evaluar la función renal tanto en condiciones normales como el deterioro de la misma. Sin embargo, la TFG es difícil medirla y es comúnmente estimada por un marcador de filtración endógena como la creatinina [3]

Se ha demostrado matemáticamente que el porcentaje de incremento de la creatinina sérica puede retrasar el diagnóstico de LRA, en particular, en pacientes con ERC previa. Basado en la cinética de creatinina se sugiere una nueva clasificación de AKI incluso para estimar la TFG de una forma más fidedigna, en la actualidad no se ha evaluado en estudios clínicos. [4]

La mortalidad por lesión renal aguda permanece alta, particularmente en pacientes críticos, en quienes la mortalidad va desde 44.7% a 53%, éstas últimas cifras fueron documentadas en los ensayos RENAL y ATN respectivamente. [1]

LESIÓN RENAL AGUDA

Lesión renal aguda se define según las guías KDIGO (por sus siglas en inglés Kidney Disease Improving Global Outcome) con cualquiera de los siguientes parámetros:

- 1- Aumento de la creatinina plasmática mayor o igual a 0.3 mg/dl dentro de 48 horas o
- 2- Aumento de la creatinina plasmática mayor o igual a 1.5 veces de la creatinina basal que se presume ocurrió en los últimos 7 días o
- 3- Volumen urinario < 0.5 ml/kg/hr por 6 horas [3]

Una vez establecido el diagnóstico de lesión renal aguda, es necesario estadificar el grado de lesión, debido a que ante un mayor estadio el riesgo de muerte y necesidad de terapia renal sustitutiva aumenta. Además, existe evidencia acumulada sobre el riesgo a largo plazo del desarrollo subsecuente de ERC o enfermedad cardiovascular incluso después de la resolución del episodio agudo. [3]

Tabla 1. Clasificación de la LRA según KDIGO [3]

Estadio	Creatinina Sérica	Volumen urinario
1	1.5 – 1.9 veces el nivel basal ó Aumento de > 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/h por 6 -12 horas
2	2.0 – 2.9 veces el nivel basal	< 0.5 ml/kg/h por > 12 horas

3	3.0 veces el nivel basal ó Aumento de la creatinina sérica > 4.0 mg/dl ó Inicio de terapia de sustitución renal	< 0.3 ml/kg/h por > 24 horas ó anuria por > 12 horas
---	---	---

Actualmente los criterios de estadificación de LRA según las guías KDIGO solamente se basan en la magnitud de cambios desde valores basales a picos de creatinina basal y no consideran la tasa de cambio de la creatinina sérica (Warnock) [5]

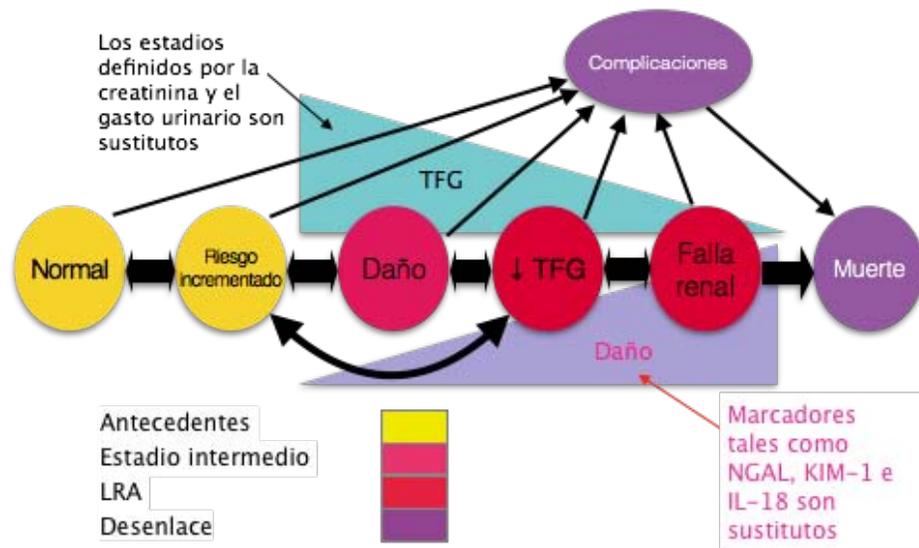
Desde el 2004 al menos cuatro consensos se han propuesto para definir y estadificar lesión renal aguda, dentro de las que destacan: (**KDIGO**, **AKIN** por sus siglas en inglés Acute Kidney Injury Network, **RIFLE** por sus siglas en inglés Risk Injury Failure Loss End Stage Renal Disease, **CK** por sus siglas en inglés Creatinine Kinetics), esta última en 2009 por Waiker y Bonventre, [6] donde definen LRA de la siguiente manera: cambios absolutos en la creatinina sérica en 24 ó 48 horas. [7],

En cuanto a la comparación de estas cuatro definiciones, este estudio retrospectivo de cohorte concluyó que de acuerdo a la definición de LRA por KDIGO la incidencia de lesión renal aguda fue mayor respecto a las otras definiciones, así mismo, mostró mayor sensibilidad para detectar pacientes en estadios tempranos de LRA. Por otro lado, demostró que en pacientes con niveles de creatinina basal bajos (< 0.4 mg/dl) lesión renal aguda es inapropiadamente diagnosticada usando las definiciones que incorporan porcentaje de aumento con

respecto a cifras basales. Debido a esto, potenciales modificaciones a las definiciones de las guías KDIGO pueden incluir precaución en el diagnóstico en pacientes con niveles séricos de creatinina bajos y el requerimiento de 24 horas para el incremento de 0.3 mg/dl como se sugiere en la definición de cinética de la creatinina. [7]

Considerando la fisiopatología de lesión renal aguda, es importante reconocer que los niveles de creatinina sérica, que es utilizada para estimar la tasa de filtrado glomerular es un biomarcador muy poco sensible para lesión renal aguda. Esto es, debido a que el aumento de la creatinina va retrasado una vez que se instaura el insulto renal y sus niveles plasmáticos son afectados por diferentes factores diferentes a la tasa de filtrado glomerular. [3]

Figura 1. Modelo conceptual de lesión renal aguda [8]



El modelo conceptual de LRA se explica así: los círculos rojos representan los estadios de LRA. Los círculos amarillos representan potenciales antecedentes de LRA, y los círculos rosas representan un estadio intermedio (no definido aún). Las flechas gruesas entre los círculos representan factores de riesgo asociados con el inicio y progresión de la enfermedad que puede ser afectado o detectado por intervenciones.

Los círculos púrpuras representan los desenlaces de LRA. “Complicaciones” se refiere a todas las complicaciones de LRA, incluyendo esfuerzos en prevención y tratamiento, y complicaciones en otros órganos sistemas. [8]

KINETIC GFR

La evaluación de la TFG resulta ser problemática mientras que los valores de la creatinina plasmática cambian de forma rápida. En la actualidad no existe y/o se encuentra aprobada una fórmula o método de evaluación de la función renal en el contexto de lesión renal aguda. [9]

A lo largo del tiempo, diversos autores han propuesto diferentes métodos para evaluar la función renal aguda de manera más certera cuando existen cambios abruptos de la creatinina plasmática. Moran y Myers en 1985 determinaron la cinética de creatinina, en la cual destacan el intervalo entre determinación de creatininas guarda relación con deterioro y/o recuperación de la función renal, dentro de su estudio, los 27 pacientes evaluados requirieron determinación de índices urinarios o cual en la actualidad principalmente en pacientes críticos es difícil lograr esa determinación ya que la recolección urinaria no siempre es factible. [10]

En otro estudio en el cual se llevó a cabo la descripción de un método para estimar la depuración de creatinina de forma precisa en lesión renal aguda, Mellas, utilizando la tasa de producción de creatinina así como su excreción un cociente en el cual se podrían obtener 3 resultados, los cuales eran: recuperación de la función renal, progresión de daño renal o estabilización, la limitante principal de este estudio fue la necesidad de recolección de orina, lo cual resulta difícil en los pacientes hospitalizados así como en pacientes críticos. [11]

Ecuaciones actuales de TFG estiman la función renal cuando la creatinina plasmática está en estado estable, pero no son útiles si la creatinina plasmática cambia rápidamente. Para analizar la función renal en contexto agudo, se propuso una fórmula simple, esta fórmula se llama “kinetic eGFR” (de sus siglas en inglés kinetic estimation of Glomerular Filtration Rate), esta fórmula se deriva de los siguientes aspectos:

1. Valor de creatinina inicial
2. Volumen de distribución
3. Tasa de producción de creatinina
4. Diferencias cuantitativas entre mediciones consecutivas de creatinina plasmática en un tiempo determinado. [9]

Con mayor detalle la fórmula se desarrolla de la siguiente manera:

Figura 2.

$$KeGFR = \frac{SSP_{Cr} \times CrCl}{MeanP_{Cr}} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta P_{Cr}}{\Delta Time(h) \times Max \Delta P_{Cr} / Day} \right)$$

Donde:

KeGFR = Tasa de filtrado glomerular por cinética de creatinina (KineticGFR)

SSP_{Cr} = Creatinina plasmática en estado estable (Steady-state plasma creatinine)

CrCl = Depuración de creatinina (Creatinine Clearance)

MeanP_{Cr} =

ΔP_{Cr} =

ΔTime = Intervalo de tiempo entre 2 mediciones de creatininas consecutivas

MaxΔP_{Cr}/Day = Máximo incremento que puede ocurrir en la creatinina plasmática por día si la función renal se pierde por completo.

Como resultado final la TFG por cinética de creatinina se expresa en las siguientes unidades: ml/min, esto es debido a los siguiente:

Figura 3.

$$KeGFR \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{SSP_{Cr} \left(\frac{mg}{dl} \right) \times CrCl \left(\frac{ml}{min} \right)}{MeanP_{Cr} \left(\frac{mg}{dl} \right)} \times (Unitless\ Number)$$

El modelo dinámico de cinética de la creatinina se ha descrito previamente como un método para evaluar la función renal ante cambios agudos de la creatinina plasmática. En este artículo publicado en el 2002 por Jelliffe [12] menciona la necesidad de estimar la depuración de creatinina en el contexto de deterioro agudo. Los propósitos de este modelo se centraron en este estudio primordialmente en proveer la dosis de fármacos correcta particularmente en pacientes críticos, quienes presentan cambios agudos en la creatinina y con esto mejoría y/o empeoramiento de la función renal. [12]

El modelo dinámico de la creatinina fue una de las primeras fórmulas para estimar la depuración de creatinina sin necesidad de tomar muestra urinaria. Esta fórmula toma en cuenta la determinación de creatininas consecutivos en un tiempo determinado así como el peso y minutos totales de un día. [12]

Figura 4.

$$0.4W(C2 - C1)/T = P_{adj} - C_{avg} \times C_{Cr} \times 1440$$

Esta fórmula se aplicó en 2 observaciones diferentes la primera en un grupo 15 pacientes postrasplantados renales y la segunda a 14 pacientes que de igual manera se sometieron a trasplante renal. Las características demográficas de la población fueron similares, dentro de los resultados se pudo observar una dispersión general del 25% en cuanto a la depuración de creatinina estimada versus la depuración medida. [12]

Dentro de las conclusiones de este estudio, destacaron que puede ser útil el empleo de esta fórmula para conocer la función renal cuando la creatinina se encuentra inestable, así mismo, poder individualizar las dosis de fármacos en los pacientes con estos cambios dinámicos en la depuración de creatinina. [12]

El intervalo de tiempo entre determinaciones de creatinina sérica, parece tener implicaciones importantes en la identificación temprana de un episodio de LRA. Además del estudio publicado por Chen que propone la fórmula kineticGFR [9], un par de estudios previos realizados en diferentes centros, determinaron que no existe en la actualidad un punto de corte para poder realizar mediciones consecutivas de creatininas y debido a las nuevas definiciones algunos pacientes no podrían ser diagnosticados como lesión renal aguda. [13] [14]

Recuperación de la función renal

En la actualidad no existe una definición validada de recuperación en la función renal tras un episodio de AKI. En el estudio de Dewitte et al, se definió como recuperación renal lo siguiente: retorno de la creatinina sérica a <1.5 veces del valor basal ó <0.35 mg/dl sobre el valor basal. [15]

En este estudio se compararon biomarcadores de daño renal tanto séricos como urinarios, así mismo, se llevó a cabo el cálculo de depuración de creatinina mediante la fórmula kineticGFR, dentro de los resultados destacan que el rendimiento en cuanto a evaluación de función renal y predecir recuperación de la función renal fue similar cuando se comparan la evolución de los marcadores de daño renal con el rendimiento de kineticGFR. Así mismo, dentro de los desenlaces secundarios, el mayor predictor de eventos adversos renales (definidos en este artículo como: mortalidad, necesidad de terapia renal sustitutiva y disfunción renal persistente) fue la determinación del kineticGFR. [15]

En este análisis retrospectivo de un solo centro se determinó la predicción de recuperación renal y/o la necesidad de terapia sustitutiva renal aplicando la fórmula de estimación kineticGFR, en este estudio, se calculó la fórmula a las 4, 8 y 12 horas en 56 receptores renales de riñón cadavérico. Dentro de los resultados de este estudio destacaron los siguientes puntos: a las 4 horas el área bajo la curva para la predicción de función retardada del injerto fue de 0.69, mientras que

la creatinina aislada no fue útil (área bajo la curva 0.56). Al realizar análisis de discriminación integrada la predicción mejoró de 0.68 a 0.99 el área bajo la curva. Por lo cual, se concluyó que el cálculo de estimación de filtrado glomerular con kineticGFR facilita la predicción temprana de función retardada del injerto en pacientes postrasplantados de riñón en las primeras 4 horas postrasplante. [16]

Cada vez se ha intentado definir el momento en que existe recuperación de la función renal en el contexto de lesión renal aguda, en pacientes hospitalizados es difícil medir la depuración de creatinina a través del "standard de oro" como es la recolección de orina de 24 horas, ya que en pacientes graves y/o hospitalizados, la disminución de volúmenes urinarios, la recolección, y entre otros factores, alteran el rendimiento diagnóstico. En este estudio, donde se incluyeron 482 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos se realizó determinación del cociente Excreción de creatinina/producción de creatinina a las 4 horas del ingreso hospitalario y se comparó con la determinación de 2 creatininas séricas con un intervalo de 12 horas entre toma de muestra, esta prueba determinó que el cociente posee una sensibilidad > 90% para recuperación renal pero la determinación del cociente puede modificarse dependiendo el contexto clínico ya que la tasa de producción de creatinina no es constante, en sepsis por ejemplo la producción de creatinina se ve disminuida, lo cual puede hacer que la precisión de la prueba disminuya. [17]

ABREVIATURAS

LRA = lesión renal aguda

ERC = enfermedad renal crónica

ERCT = enfermedad renal crónica terminal

TFG = tasa de filtrado glomerular

mg/dl = miligramos/decilitro

ml/kg/hr = mililitro/kilo/hora

ml/min = mililitro/minuto

Planteamiento del Problema

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados ha impactado a lo largo del tiempo en la morbi-mortalidad intrahospitalaria. Debido a esto, diferentes consensos han modificado la definición de esta entidad para poder identificar mayor cantidad de pacientes que cursan con este síndrome. Sin embargo, una vez instaurado el diagnóstico, no existe ningún método y/o biomarcador que permita evaluar de forma objetiva la función renal.

Con estos antecedentes, Chen en el 2013 propuso una fórmula llamada KineticGFR la cual, permite estimar la función renal cuando la creatinina plasmática se vuelve inestable, y así, poder de forma objetiva y con mayor fiabilidad conocer en tiempo real el comportamiento de la función renal y poder así determinar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Justificación:

No existe método fiable en la evaluación de la función renal en el contexto de lesión renal aguda. En la actualidad se ha intentado por diversos métodos la determinación de la función renal.

Este estudio permitirá evaluar de manera más fidedigna la función renal cuando la creatinina plasmática se encuentra inestable aplicando la fórmula kineticGFR y con esto de manera objetiva optimizar el tratamiento médico en pacientes que cursan con lesión renal aguda.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el rendimiento del kinetic GFR en la evaluación de la lesión renal aguda versus otras determinaciones?

Objetivos

Principal

- 1) Evaluar función renal en pacientes hospitalizados por diversos métodos basados en creatinina sérica.

Secundarios

- 1) Evaluar el rendimiento de Kinetic GFR para identificar factores de mal pronóstico.
 - a) Recuperación de la función renal
 - b) Tiempo de estancia intrahospitalaria
 - c) Necesidad de TSR
- 2) Identificar utilidad de Kinetic GFR en diversos contextos clínicos.

Hipótesis

Hipótesis nula: La estimación de la función de filtración glomerular y la recuperación de la función renal es la misma por el método de Kinetic GFR que por el método de MDRD en un tiempo determinado.

Hipótesis alternativa: La estimación de la función de filtración glomerular y la recuperación de la función renal es diferente por el método de Kinetic GFR que por el método de MDRD en un tiempo determinado.

Metodología

Tipo de estudio: se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en The American British Cowdray Hospital.

Universo de estudio: pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda ingresados en el servicio de medicina interna desde enero de 2010 a marzo de 2016.

Criterios de Inclusión:

- Adultos de ambos géneros > 18 años
- Pacientes con diagnóstico de ingreso y/o egreso de lesión renal aguda

Criterios de Exclusión:

- Pacientes en los que se desconoce creatinina basal
- Paciente en tratamiento previo con hemodiálisis intermitente
- Pacientes con estancia hospitalaria < 48 horas

Proceso de selección: se seleccionaron de forma aleatoria a 58 pacientes de 763 ingresos con diagnóstico de lesión renal aguda de enero 2010 a marzo de 2016.

Recolección de datos: De los pacientes seleccionados se recabaron creatinina plasmática de años previos al ingreso para establecer la Cr basal, también se recabaron Cr de ingreso y seis primeras tomas posteriores. A partir de las Cr y los tiempos transcurridos entre cada toma se calculó Kinetic y MDRD.

Variables

Definición de las variables	Definición Operacional	Escala de medición
Enfermedad renal crónica	<p>Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73m² con base a creatinina plasmática basal</p> <p>Creatinina basal, definida como: determinación de creatinina en el último año previo a la hospitalización</p>	Cualitativa nominal
Sepsis	Pacientes con criterios de ingreso o durante hospitalización de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (además de foco infeccioso identificado por bioquímica o estudio de gabinete.	Cualitativa nominal
Cardiopatía isquémica	Definida como antecedente de infarto agudo al miocardio, angina estable o inestable.	Cualitativa nominal
Dislipidemia	Alteración concentración lípidos en sangre. Colesterol total mayor de 200 mg/dl y/o triglicéridos mayor de 200 mg/dl y/o LDL igual o mayor a 130 mg/dl o HDL menor de 40 mg/dl.	Cuantitativa continua
Hipertensión arterial sistémica	<p>Tensión arterial $\geq 140/90$</p> <p>Diagnóstico previo con o sin tratamiento</p>	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Diabetes Mellitus	Glucemia plasmática en ayuno, igual o	Cualitativa

tipo 2	<p>mayor de 126 mg/dl o glucemia plasmática casual mayor de 200 mg/dl o glucemia igual o mayor a 200 mg/dl a las 2 horas después de la carga oral de 75 gr. de glucosa</p> <p>Hemoglobina glicosilada \geq 6.5%</p> <p>Diagnóstico previo con o sin tratamiento</p>	dicotómica (sí o no)
--------	--	----------------------

Análisis estadístico

Los datos se recabaron en formato Excel (Microsoft Office 2010), y posteriormente se exportó al paquete estadístico STATA (versión 12.1) para su análisis. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y proporciones.

Por otro lado, se comprobaron la distribución normal de las variables cuantitativas a través de la prueba Shapiro-Wilk, y posteriormente se reportaron medias como medida de tendencia central y desviaciones estándar como medida de dispersión. Se realizaron t de student para detectar diferencias de medias entre los métodos MDRD y Kinetic GFR. Se consideró como diferencia estadísticamente significativo una p-valor menor a 0.05.

Consideraciones éticas

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que los datos son obtenidos de expedientes clínicos de forma retrospectiva y no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto,

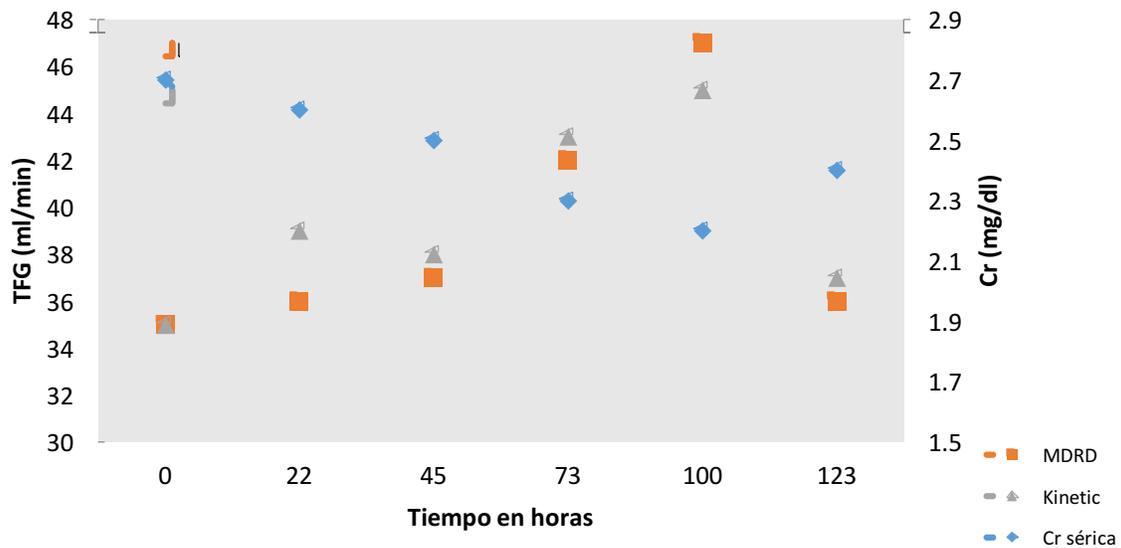
no presenta riesgo, los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

Resultados

En este estudio, se incluyeron un total de 58 pacientes de los cuales 39.6% (n=23) pertenecieron a género femenino y 60.4% (n= 35) a género masculino. La media de edad fue de 70.6 ± 14.7 años. Dentro de los diagnósticos de ingreso, el 34.5% de los mismos fueron causados por problemas infecciosos y el 34.5% debido a descompensación de insuficiencia cardiaca congestiva. En cuestión de comorbilidades el 24% de los pacientes padecían Diabetes mellitus, el 43% hipertensión arterial sistémica, el 48% enfermedad renal crónica, 8.6% enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el 5% a cirrosis hepática.

La media de Cr basal fue de 1.3 ± 0.58 mg/dl y la de ingreso fue de 2.78 ± 1.9 mg/dl. La media de Cr en la primera toma posterior al ingreso fue de 2.61 ± 1.7 mg/dl, la de MDRD fue de 35.8 ± 23.6 ml/min y la de Kinetic fue de 39 ± 23.3 ml/min. En la toma 2 la media de Cr fue de 2.55 ± 1.8 mg/dl, la de MDRD fue de 36.8 ± 23 ml/min y la de Kinetic fue de 37.9 ± 24.4 ml/min. En la toma 3 la media de Cr fue de 2.32 ± 1.7 mg/dl, la de MDRD fue de 41.8 ± 28.1 ml/min y la de Kinetic fue de 43.1 ± 26.6 ml/min. En la toma 4 la media de Cr fue de 2.24 ± 1.6 mg/dl, la de MDRD fue de 47.1 ± 32.4 ml/min y la de Kinetic fue de 45.1 ± 28.8 ml/min. Y en la quinta toma la media de Cr fue de 2.49 ± 1.5 mg/dl, la de MDRD fue de 36.8 ± 26.1 ml/min y la de Kinetic fue de 37.7 ± 24.6 ml/min (**Gráfica 1**).

Gráfica 1. Distribución de parámetros en población total.



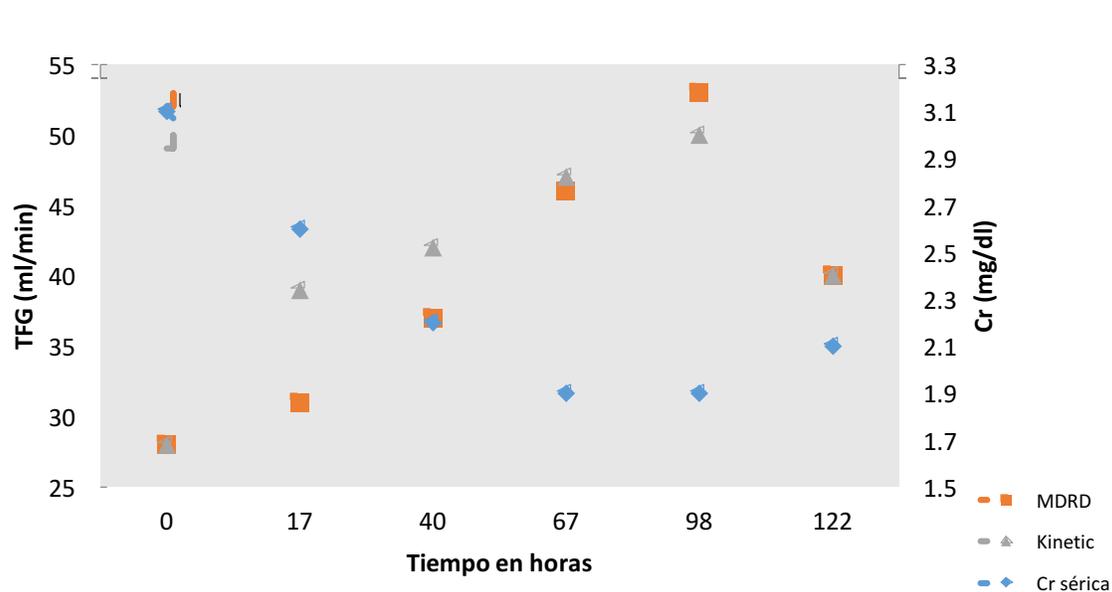
Se encontró que el 48.3% (28) de los pacientes tuvieron recuperación por creatinina sérica en las primeras 48 horas posterior al diagnóstico de LRA, mientras que el 51.7% (30) no tuvieron recuperación (**Gráfica 2**). La media de la creatinina de ingreso en los pacientes con recuperación fue de 3.1 ± 1.8 mg/dl, mientras que la de los pacientes sin recuperación fue de 2.48 ± 1.9 mg/dl, siendo esta diferencia no significativa ($p=0.213$).

Gráfica 2. Recuperación por creatinina sérica.



En los pacientes con recuperación la media de Cr en la primera toma posterior al ingreso fue de 2.59 ± 1.2 mg/dl, mientras que en los pacientes sin recuperación fue de 2.63 ± 2 mg/dl, ($p=0.93$). En cuanto a la media de MDRD en la primera toma en pacientes con recuperación fue de 30.5 ± 16.6 ml/min, y en pacientes sin recuperación fue de 40.7 ± 28.2 ml/min ($p=0.1$). Y por Kintetic los pacientes con recuperación tuvieron una TFG de 38.6 ± 17 ml/min, mientras en los pacientes sin recuperación fue de 39.4 ± 28 ml/min ($p=0.89$). En la segunda toma la media de MDRD en los pacientes con recuperación fue de 37.4 ± 21 ml/min, mientras por Kintetic fue de 42.3 ± 23.2 ml/min. En la tercera toma la media de MDRD en estos pacientes fue de 46.1 ± 27 ml/min, mientras por Kintetic fue de 47.8 ± 26.1 ml/min. En las siguientes tomas fueron muy similares (**Gráfica 3**).

Gráfica 3. Distribución de parámetros en pacientes con recuperación.



Al tomar la diferencia de la TFG por MDRD y Kintetic en pacientes que tuvieron recuperación, se observó que en las primeras 17 horas de recuperación posterior al diagnóstico de LRA, la TFG se recuperó en 5.8 ± 5.2 ml/min por el método de MDRD, mientras que por el método de Kintetic se recuperó 14.9 ± 9.4 ml/min, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Así mismo, al tomar la

diferencia en las primeras 40 horas la recuperación por MDRD fue de 14 ± 10.3 ml/min, mientras que por el método de Kinetic se recuperó 24.4 ± 13.6 ml/min, esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p=0.002$) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Diferencia en recuperación entre MDRD y Kinetic.

Tiempo (horas)	MDRD (ml/min)	Kinetic (ml/min)	P-valor
0-17	5.8±5.2	14.9±9.4	<0.001
0-40	14±10.3	24.4±13.6	0.002

Los pacientes con recuperación tuvieron una media de edad mayor, 74 ± 12 años, que aquellos pacientes sin recuperación, 66 ± 16 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.035$). Por otro lado, se observó que los pacientes con diagnóstico de ERC tuvieron mayor recuperación, 54% (15), que aquellos sin este diagnóstico, 43% (13), aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.436$). También se observó que aquellos pacientes con recuperación tuvieron menor necesidad de TRS, 10.7% (3), que aquellos sin recuperación, 20% (6) ($p=0.329$) (**Tabla2**).

Tabla 2. Recuperación de la TFG por creatinina sérica.

Recuperación de la TFG			
	Casos	No casos	P-valor
Edad	74±12	66±16	0.035
Sexo femenino	11(48%)	17(49%)	0.956
Comorbilidades			
DM	8(57%)	20(45%)	0.446
HAS	12(48%)	16(48%)	0.971
ERC	15(54%)	13(43%)	0.436
Sepsis	10(50%)	18(47%)	0.849
ICC	9(45%)	19(50%)	0.717
Variables de desenlace			
Defunción	3(11%)	3(10%)	0.929
TRS	3(10.7%)	6(20%)	0.329
Estancia hospitalaria	10.3±11	11.7±6	0.56

Al analizar la necesidad de TRS se puede observar que los pacientes mayores a 65 años tuvieron más TRS, 18% (7), que los menores a esta edad, 10% (2), siendo esta diferencia no significativa ($p=0.703$). Los pacientes masculinos tuvieron ligeramente más TRS, 17% (6), que las pacientes femeninas, 13% (3), sin que esta diferencia sea significativa. En cuanto al pronóstico de los pacientes que tuvieron TRS, se puede observar que tienen mayor mortalidad (33% vs 6%) que aquellos que no recibieron TRS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.042$). Otras de las variables pronóstico, la estancia hospitalaria, también se encontró una diferencia significativa ($p=0.05$), siendo mayor en los pacientes que recibieron TRS (16.1 vs 10.1 días) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Factores asociados a la TRS.

Terapia de reemplazo sustitutiva			
	Caso	No caso	P-valor
Edad >65 años	7(18%)	2(10%)	0.703
Sexo femenino	3(13%)	6(17%)	0.999
Comorbilidades			
DM	2(14%)	7(16%)	0.999
HAS	5(20%)	4(12%)	0.479
ERC	6(21%)	3(10%)	0.290
Sepsis	2(10%)	7(18%)	0.476
ICC	4(20%)	5(13%)	0.704
Variables de desenlace			
Defunción	3(33%)	3(6%)	0.042
Estancia hospitalaria	16.7±7	10.1±9	0.050

Discusión

Nuestra investigación tuvo como objetivo principal evaluar la función renal ante un episodio de lesión renal aguda aplicando la fórmula kineticGFR en pacientes hospitalizados no críticos, debido a la falta de un prueba “gold standard” que demuestre la correlación entre los cambios en niveles séricos de creatinina, función renal y predicción de desenlaces.

Este estudio demostró al igual que en otros que estudios epidemiológicos mencionados en el marco teórico, que la causa principal de lesión renal aguda en estos pacientes fue secundario a problemas infecciosos. Considerando el modelo conceptual lesión renal aguda por las guías KDIGO es necesario determinar el riesgo de desarrollar lesión renal aguda y así poder impactar de manera significativa en la terapéutica en estos pacientes que a causa del problema infeccioso reciben tratamiento antimicrobiano y muchas de las veces a dosis infraterapéuticas cuando se utilizan estimaciones de filtrado glomerular aprobadas cuando la creatinina se encuentra estable. [1] [7]

De acuerdo con el estudio de Liborio et al., en los pacientes con tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min, es decir, aquellos con ERC previa, la determinación de la TFG por kinetic tuvo una mayor predicción de severidad que en los pacientes sin antecedente de ERC [4] Esto, lo podemos confirmar en nuestro estudio ya que la media de creatinina al ingreso hospitalario en pacientes que presentaron recuperación renal a las 48 horas fue de 3.1 ± 1.8 mg/dl con respecto a los patients que no presentaron recuperación, aunque no mostró significancia estadística probablemente por el tamaño de nuestra muestra total (n total) existe esta tendencia. Esto permitirá en un futuro, estadificar de una manera diferente a los pacientes con ERC que desarrollan lesión renal aguda, ya que estos con cualquier porcentaje de reducción en la TFG conduce a un aumento sutil en la creatinina sérica. [4]

En términos de recuperación renal y principales resultados de nuestro estudio con significancia estadística, pudimos demostrar que el rendimiento de la estimación de la filtración glomerular por kinetic es una prueba útil para evaluar la función renal ante un episodio de lesión renal aguda. Dentro de los pacientes que tuvieron recuperación, demostramos que a las 17 horas posterior al diagnóstico de LRA la recuperación de la TFG por kinetic fue de 14.9 ± 9.4 ml/min con respecto a la estimación con MDRD resultando esto estadísticamente significativo, así mismo, si ampliamos el periodo de seguimiento a las 40 hrs del diagnóstico de LRA, la recuperación de filtrado glomerular por kinetic fue de 24.4 ± 13.6 ml/min vs. 14 ml/min con estimación por MDRD de igual manera con significancia estadística. Con esto, hacemos mención al estudio de Dewitte et al. Quienes demostraron el rendimiento del kineticGFR como predictor de recuperación renal, esto en pacientes críticos [15], lo cual, permite demostrar que en pacientes no críticos, el rendimiento de la fórmula kineticGFR.

Este estudio demuestra por otro lado y de forma significativa, que el intervalo de tiempo entre determinaciones de creatinina sérica impactan de manera importante en la evaluación de la función renal ya que a las 17 horas de instaurado el diagnóstico de LRA hubo recuperación del filtrado glomerular de 14.9 ml/min lo cual permite predecir y poder realizar ajustes en el tratamiento médico de los pacientes incluso antes de las 24 horas de iniciado el insulto renal. Esto correlaciona con el estudio de Pianta et al., que aunque se trato de pacientes en las primeras horas posteriores a trasplante renal, la determinación del kineticGFR con un intervalo de tiempo entre creatininas de 4 horas promedio, predijo función retardada del injerto. [16]. En nuestro estudio, no incluimos a pacientes postrasplantados de riñón así que este resultado amplía el uso del kineticGFR en otro tipo de pacientes. [6] [9]

Al analizar el resto de los objetivos secundarios, en cuanto a desenlaces, demostramos que la estancia hospitalaria fue mayor en pacientes que requirieron terapia renal sustitutiva con respecto a los pacientes que no la recibieron con una diferencia de 6 días, lo que impacta en costos y desarrollo de complicaciones. Así mismo, en cuanto a mortalidad en este grupo de pacientes que recibió apoyo renal sustitutivo, esta fue de 33% vs 6% de pacientes que no requirieron sustitución renal, siendo este resultado estadísticamente significativo. [1] [7]

Conclusión

Nuestro estudio demuestra la utilidad de la fórmula de estimación kineticGFR para la evaluación de la función renal en pacientes hospitalizados que cursan con lesión renal aguda. De este modo, esta prueba demuestra su sensibilidad en la detección de recuperación de la función renal tempranamente incluso en menos de 24 horas de instaurado el diagnóstico de lesión renal, esto permite, realizar cambios en la terapéutica de los pacientes ya que con los métodos previamente empleados el tratamiento médico muchas veces se encuentra subóptimo. Este estudio podría ser la base para estadificar y definir el término de lesión renal aguda de acuerdo a cambios en la filtración glomerular en ml/min aunado a los cambios en creatinina sérica.

Referencias

- [1] K. J. R. C. Bellomo R, « Acute kidney injury,» *Lancet*, vol. 380, pp. 756-766., 2012.
- [2] M. a. E. S. R. Bruce A. Molitoris, «Quantifying Glomerular Filtration Rates in Acute Kidney Injury: A Requirement for Translational Success,» *Seminars in Nephrology*, vol. 36, nº 1, pp. 31-41, January 2016.
- [3] K. J. Lameire N y K. A. G. W. Group, «KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury,» *Kidney International supplements*, vol. 2, nº 1, pp. 1-138, Marzo 2012.
- [4] M. E. d. Q. R. L. T. R. I. F. I. e. a. Libório AB, «Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study,» *Nephrol Dial Transplant (2013)*, nº 28, p. 2779–2787, 2013.
- [5] D. G. Warnock, «The pressing need for real-time risk assessment of hospital- acquired acute kidney injury,» *Nephrol Dial Transplant*, vol. 0, pp. 1-5, July 2016.
- [6] B. J. Waikar SS, «Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury.,» *J Am Soc Nephrol*, vol. 20, pp. 672-679, 2009.
- [7] M. G. B. S. e. a. Zeng X, «Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals.,» *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 9, nº 1, pp. 12-20, January 2014.
- [8] D. P. L. A. e. a. Murray PT, «A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments,» *Clin J Am Soc Nephrol*, nº 3, pp. 864-868, May 2008.
- [9] e. a. Chen, «Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely,» *Journal American Society of Nephrology*, vol. 24, nº 6, pp. 877–888,, June 2013.
- [10] M. B. Moran SM, « Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics.,» *Kidney International*, vol. 27, p. 928–937, 1985.
- [11] J. Mellas, «The description of a method for accurately estimating creatinine clearance in acute kidney injury,» *Mathematical Biosciences*, vol. 275, pp. 107-114, 2016.
- [12] R. Jelliffe, «Estimation of Creatinine Clearance in Patients with Unstable Renal Function, without a Urine Specimen,» *American Journal of Nephrology*, nº 22, pp. 320-324, January 2002.
- [13] L. A. B. J. .. 2. Garner AE y 49:59-62., «Detection of patients with acute kidney injury by the clinical laboratory using rises in serum creatinine: comparison of proposed definitions and a laboratory delta check.,» *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 49, pp. 59-62, 2012.
- [14] J. B. e. al., «Enhanced Creatinine and Estimated Glomerular Filtration Rate Reporting to Facilitate Detection of Acute Kidney Injury,» *American Society for Clinical Pathology*, vol. 143, pp. 42-49, January 2015.

- [15] D. A. e. al., «Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery,» *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, pp. 1900-1910, November 2015.
- [16] E. Z. P. J. B. N. P. P. Pianta TJ, « Kinetic Estimation of GFR Improves Prediction of Dialysis and Recovery after Kidney Transplantation,» *PlosOne*, pp. 1-15, 4 May 2015.
- [17] J. W. P. a. J. Mellas, «A Simple Method to Detect Recovery of Glomerular Filtration Rate following Acute Kidney Injury,» *BioMed Research International*, vol. 2014, pp. 1-8, 27 May 2014.