

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE ANGINA RENAL COMO PREDICTOR DE
DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN NIÑOS CRÍTICOS CON SEPSIS**

María Del Pilar Suárez

Médico Pediatra, Residente de Nefrología Pediátrica
Universidad El Bosque
Fundación Cardio-Infantil

Jaime Fernández Sarmiento

Intensivista Pediatra
Fundación Cardio-Infantil

Luz Stella González Chaparro

Nefróloga Pediatra
Fundación Cardio-Infantil

Mayerly Prada Rico

Nefróloga Pediatra
Fundación Cardio-Infantil

Ricardo Gastelbondo Amaya

Nefrólogo Pediatra
Jefe del Programa de Nefrología Pediátrica
Universidad El Bosque

FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSTGRADO EN NEFROLOGIA PEDIÁTRICA
BOGOTÁ, JULIO 2022

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE ANGINA RENAL COMO PREDICTOR DE
DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN NIÑOS CRÍTICOS CON SEPSIS**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Nefrología Pediátrica

Investigar Principal

María Del Pilar Suárez

Médico Pediatra, Residente de Nefrología Pediátrica

Universidad El Bosque

Fundación Cardio-Infantil

Coinvestigador y Tutor temático

Jaime Fernández Sarmiento

Intensivista Pediatra

Fundación Cardio-Infantil

Coinvestigador y Tutor temático

Luz Stella González Chaparro

Nefróloga Pediatra

Fundación Cardio-Infantil

Coinvestigador y Tutor temático

Mayerly Prada Rico

Nefróloga Pediatra

Fundación Cardio-Infantil

Coinvestigador y Tutor temático

Ricardo Gastelbondo Amaya

Nefrólogo Pediatra

Jefe del Programa de Nefrología Pediátrica

Universidad El Bosque

FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE POSTGRADO EN NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

BOGOTÁ, JULIO 2022

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

DEDICATORIA

A Jerónimo, mi hijo, por ser mi mayor fuente de inspiración, por su comprensión, por impulsarme cada día a superarme para ofrecerle siempre lo mejor.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Abstract	6
1. Introducción	7
2. Planteamiento del problema	9
3. Pregunta de investigación	11
4. Marco teórico	12
5. Objetivos	21
6. Hipótesis	22
7. Metodología	23
8. Consideraciones éticas	27
9. Aspectos administrativos	28
10. Resultados	29
11. Discusión	31
12. Conclusiones	34
13. Referencias bibliográficas	35
14. Anexos	40

Abstract

Background: The renal angina index (RAI) provides a clinically feasible and applicable tool to identify critically ill children at risk of acute kidney injury (AKI).

Objective: To evaluate the performance of the RAI as a predictor of the development of AKI in children with sepsis hospitalized in the pediatric intensive care unit (PICU).

Methods: Retrospective cohort study in pediatric patients with sepsis hospitalized in the PICU from a university hospital between 2016 and 2020.

Results: We included 209 PICU patients with sepsis with a median of 23 months (IQR 7 - 60). We found that 41.1% (86/209) of the cases developed new acute kidney injury (AKI) on the third day of admission (KDIGO 1:27.8%, KDIGO 2:12.9% and KDIGO 3:3.3%). Overall mortality was 8.1% (17/209) higher in patients with AKI (7.7% vs. 0.5%, $p<0.01$). The renal angina index at day 3 predicted the development of AKI (AUC of 0.87) sensitivity of 94.2% and specificity of 100% ($p<0.01$) with a negative predictive value (NPV) greater than 95%. The IAR was associated with increased risk of mortality (aOR 2.6, 95% CI 2.0-3.2; $p<0.01$), need for renal supportive therapy (aOR 2.9; 95% CI 2.3-3.6 $p<0.01$) and stay longer than 10 days in PICU (aOR 1.54; 95% CI 1.1-2.1; $p<0.01$).

Conclusions

According to clinical considerations, IAR has predictive capacity for the development of AKI in pediatric patients with sepsis in intensive care. It should be used as part of the diagnostic and therapeutic approach scheme.

Keywords: septic shock, mortality, renal support therapy, renal failure, prediction, PICU.

1. Introducción

La lesión renal aguda (LRA) afecta con frecuencia a los pacientes críticamente enfermos. Se caracteriza por la rápida pérdida de la función excretoria renal y requiere un reconocimiento temprano (1). Puede llegar a ocurrir hasta en un 1.9% de los niños hospitalizados, mientras en pacientes con sepsis críticamente enfermos puede llegar a observarse hasta en un 40% de los casos según la severidad de la enfermedad (1,2). La presencia de LRA y choque séptico se asocia a 3-5 veces mayor riesgo de morir, mayor estancia hospitalaria y progresión a enfermedad renal crónica (3,4).

La identificación de la LRA en niños con sepsis requiere un alto índice de sospecha y no existe una sola prueba que permita identificar todos los casos. Recientemente se ha aprobado por la FDA dos biomarcadores que pueden ser útiles para identificar de manera precoz los niños con lesión renal aguda. El inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7) pueden tener alta sensibilidad y especificidad, pero son costosos y no están disponibles en todos los centros (4,5,6).

El índice de angina renal (IAR) propuesto por Goldstein et al (7,8) es una herramienta derivada y validada en la población pediátrica que ayuda a identificar el riesgo de desarrollo de lesión renal aguda en el día del ingreso y 3 días después de la admisión a unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP). El IAR incorpora parámetros clínicos que para mejorar su rendimiento han sido agrupados en dos categorías: el riesgo (ingreso a UCIP, trasplante de células madre y necesidad de ventilación mecánica o soporte vasoactivo) e injuria (hace referencia a los cambios en el aclaramiento de la creatinina respecto al basal y el porcentaje de sobrecarga hídrica). Un IAR igual o superior a 8 puntos tiene adecuada capacidad para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar

LRA a las 72 horas (AUC 0.77 IC95% 0.68-0.86). Este índice permitiría identificar los niños críticos de mayor riesgo y reducir el uso de biomarcadores costosos y no siempre disponibles. En vista de que la falta de identificación temprana, el acceso a los servicios de salud y la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles en países de medianos y bajos ingresos son factores determinantes importantes del curso clínico en niños con sepsis, se consideró importante evaluar el IAR como predictor del desarrollo de lesión renal aguda en niños con sepsis en este contexto de recursos limitados.

2. Planteamiento del problema

Los pacientes ingresados en la unidad de cuidado intensivo pediátrico presentan en un gran porcentaje patologías de origen infeccioso graves, ocasionando una situación clínica de afectación multisistémica, que conlleva a que se desencadene en aproximadamente el 20 al 40% de estos pacientes lesión renal aguda, por lo que debería ser evaluada y estratificada de forma precoz, con el objetivo de realizar medidas preventivas y terapéuticas que disminuyan el riesgo de lesión a nivel renal.

El diagnóstico de lesión renal aguda se realiza con base en la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular (TFG). La creatinina tiene algunas limitaciones en su interpretación, ya que se encuentra influenciada por diversos factores y además se eleva tardíamente respecto al momento de la lesión, lo que conlleva al retraso del inicio de una intervención terapéutica efectiva (5).

Secundario a esta problemática han surgido nuevos marcadores biológicos tanto séricos como urinarios, que han mostrado ser prometedores en el diagnóstico temprano de la lesión renal aguda en las unidades de cuidado intensivo pediátrico. No obstante, estos biomarcadores no son de fácil disponibilidad, por lo que no se consideran como métodos de diagnóstico en nuestro medio, de tal manera que la creatinina sérica, continúa siendo la prueba diagnóstica fundamental (1,5).

Teniendo en cuenta la importancia de establecer un diagnóstico temprano de lesión renal aguda y la dificultad que se ha presentado la limitación de los biomarcadores, Goldstein et al, propusieron un modelo clínico empírico de angina renal con el objetivo de identificar los

pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar lesión renal aguda. Usando los factores demográficos y signos de lesión renal aguda temprana desarrollaron el índice de angina renal, el cual tiene la capacidad de discriminar los pacientes con riesgo de presentar lesión renal aguda severa (4). Así mismo el índice de angina renal fue superior que la clasificación de Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) estadio 1 en la discriminación de lesión renal aguda en el momento de ingreso, por otro lado, el índice de angina renal demostró una eficacia predictiva similar a los estadios KDIGO 2 y 3 para el día 3 (5).

El índice de angina renal ha sido validado en la población pediátrica, sin embargo, no existen estudios en población latinoamericana en quienes el comportamiento de la sepsis es diferente en términos de factores de riesgo, acceso a sistemas de salud, comorbilidades y enfermedades crónicas no transmisibles (malnutrición, cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica, entre otras).

Dado que existe la variabilidad en la presentación de la sepsis en países de medianos y bajos ingresos junto a la validación que se hizo del índice de angina renal en países de altos ingresos y población específica con trasplante células madre, se quiere explorar el rendimiento del índice de angina renal en niños hospitalizados con sepsis en unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil.

3. Pregunta de investigación

¿El índice de angina renal puede ser un predictor del desarrollo de lesión renal aguda en los niños hospitalizados con diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil?

4. Marco teórico

Antecedentes

El término de lesión renal aguda es relativamente nuevo en el léxico médico; la primera descripción de lesión renal aguda, denominada Ischuria Renalis a principios del siglo XIX, fue realizada por William Heberden en 1802; la lesión renal aguda denominada entonces enfermedad aguda de Bright fue descrita por William Osler en 1909 como una afección provocada por agentes tóxicos, embarazo, quemaduras, trauma o cirugías. A Homer W. Smith se le atribuye la introducción del término insuficiencia renal aguda (19). En los últimos 10 años se han emitido múltiples definiciones relacionadas con una u otra forma de lesión renal aguda (27).

Los estudios sobre la epidemiología de la lesión renal aguda fueron muy limitados hasta hace algunos años, ahora disponemos de más información (27).

En los últimos años se ha investigado sobre la importancia de la disminución de la función renal, lo que conlleva a que la lesión renal aguda sea un tema de interés y de investigación constante.

Lesión Renal Aguda

La Lesión renal aguda (AKI) es un síndrome clínico en el que se produce un deterioro rápido de las funciones del riñón; implica desde leves alteraciones hidroelectrolíticas hasta la necesidad de terapia de reemplazo renal. Es un importante problema a nivel mundial que afecta a una gran parte de pacientes hospitalizados por cualquier causa y que empeora su pronóstico (4,6).

La etiología puede ser prerrenal, renal o postrenal y contribuye de forma importante en la morbimortalidad, tanto de forma aguda como a largo plazo. La definición y la gravedad de

la lesión renal aguda se basa en consensos de criterios y teniendo en cuenta que el mejor tratamiento continúa siendo la prevención, se buscan marcadores tempranos de lesión renal aguda, entre los que deben incluirse los factores de riesgo individual (6).

Epidemiología

La incidencia y prevalencia en pacientes pediátricos es altamente variable dependiendo de diferentes factores que influyen el desarrollo y curso de la enfermedad. En Colombia se ha descrito una incidencia del 5% a 11.5% con una mortalidad asociada del 31.8% al 53% (6).

Aproximadamente el 10 % de los niños hospitalizados por cualquier causa tienen algún grado de Lesión renal aguda; este porcentaje aumenta en relación con la gravedad de la enfermedad de base con la que curse el niño; a nivel mundial se ha reportado un incremento hasta en un 80% en los pacientes graves ingresados en las Unidades de cuidado intensivo Pediátrico (1).

La incidencia deriva de la patología subyacente, en los niños que ingresan a UCIP, el riesgo de desencadenar Lesión renal aguda es de 5-10% respecto al hospitalizado general. En el caso de trasplante de células madre, en los que precisa ventilación mecánica o drogas vasoactivas el riesgo se multiplica (1).

La incidencia de la lesión renal aguda a nivel mundial en niños hospitalizados por cualquier causa y aplicando los criterios KDIGO se ha estimado en uno de cada tres con una mortalidad del 14%, siendo tanto la incidencia como la mortalidad mayor en países menos desarrollados (1).

La mortalidad por lesión renal aguda en pacientes hospitalizados en UCIP se encuentra en promedio de 20-70% (3).

Clasificación

La lesión renal aguda implica el inicio agudo de la disfunción renal llevando a la incapacidad de regular el balance hidroelectrolítico. Previamente se conocía como lesión renal aguda a la disminución en la tasa de filtración glomerular caracterizada clínicamente por incremento de creatinina sérica y en ocasiones con una disminución del gasto urinario (1).

Se han propuesto dos sistemas de clasificación RIFLE y AKIN, ambos basados en creatinina y gasto urinario (cuadro 1). La modificación pediátrica de RIFLE (pRIFLE) sustituye los valores de creatinina por la estimación de la depuración de creatinina utilizando la fórmula de Schwartz (1,3,5).

Cuadro 1. Modificación pediátrica de los criterios de RIFLE para la estadificación de Lesión renal Aguda

CRITERIO	DEPURACIÓN	GASTO URINARIO
Risk (riesgo)	Disminución del 25%	< 0.5 ml/kg/hora por 8 horas
Injury (daño)	Disminución del 50%	< 0.5 ml/kg/hora por 16 horas
Failure (falla)	Disminución del 75% o < 35 ml/min/1.73 m ² SC.	< 0.5 ml/kg/hora por 24 horas o anuria por 12 horas
Loss (pérdida)	Falla persistente > 4 semanas.	
End Stage (terminal)	Insuficiencia renal terminal > 3 meses.	

No obstante, la utilización de estos criterios ha tenido variaciones e inconsistencias importantes, razón por la que el grupo global para la mejoría de los resultados en la enfermedad renal (KDIGO) propuso una definición basada en los cambios en la creatinina plasmática o el gasto urinario (cuadro 2). Esta clasificación incorpora las clasificaciones RIFLE, pRIFLE y AKIN (1,3,5).

Cuadro 2. Estadificación de la lesión renal aguda de acuerdo con la definición KDIGO

Estadio	Creatinina Sérica	Gasto urinario
1	1.5 a 1.9 veces la basal o aumento > o igual a 0.3 mg/dl.	< 0.5 ml/kg/hora por 6 – 12 horas.
2	2.0 a 2.9 veces el valor basal	< 0.5 ml/kg/hora por > o igual a 12 horas.
3	3 veces la basal, o necesidad de terapia sustitutiva o TFG < 35 ml/min/1.73 m ² (<18 años)	< 0.3 ml/kg/hora > o igual a 24 horas o anuria > o igual a 12 horas.

Investigaciones recientes han expuesto que las causas más comunes de lesión renal aguda en instituciones de salud de tercer nivel, fueron la isquemia renal, la utilización de medicamentos nefrotóxicos, sepsis, cardiopatías congénitas y cáncer. Si bien, cada una de estas condiciones causan lesión renal aguda a través de múltiples mecanismos, todos conducen a una vía final común, que es la necrosis tubular aguda (NTA), caracterizada por la destrucción de las células renales; siendo la causa más común de lesión renal aguda severa en niños críticamente enfermos (1).

El volumen de gasto urinario es un parámetro que se monitorea en forma continua en los pacientes graves, por lo que una reducción en el volumen urinario puede ser el primer signo de lesión renal. Asociado al descenso del volumen urinario, la lesión renal aguda se caracteriza por una disminución en la tasa de filtración glomerular, cuya medición estándar se realiza con la depuración urinaria de un marcador exógeno, llamado inulina; pero debido a que su determinación es compleja y costosa en la práctica clínica, se utiliza la estimación de la función renal mediante la depuración de marcadores endógenos, como la creatinina (6).

El diagnóstico de la lesión renal aguda se basa en los cambios en la concentración de creatinina en plasma, que se observan cuando hay un incremento de esta, que implica

haber perdido el 50% de la función (1,5).

Las investigaciones en la última década han llevado al descubrimiento y la validación de nuevos biomarcadores de daño renal, que representan avances importantes en relación con la lesión renal aguda (1).

Biomarcadores

Los biomarcadores de lesión renal aguda son marcadores bioquímicos de daño celular temprano que se pueden medir en plasma o en orina en caso de liberación a partir de células renales lesionadas. Los nuevos biomarcadores séricos y urinarios entre los que se proponen cistatina C, NGAL (Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos), IL-18 (Interleucina -18), KIM-1 (Molécula de lesión renal -1), L-FABP (Urinary L-type fatty acid-binding protein), han mostrado ser prometedores en el diagnóstico temprano de lesión renal aguda en UCIP. No obstante, éstos novedosos marcadores no son de fácil disponibilidad, ni uso rutinario en nuestro medio, lo cual no nos permite considerarlos aún como parte de nuestros métodos diagnósticos (19,20,21).

Angina renal

En los últimos años se ha propuesto un sistema para estratificar el riesgo de lesión renal aguda, denominado Angina renal, que puede ser de utilidad para optimizar el uso de biomarcadores y realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la lesión renal aguda (14).

El concepto de índice de angina renal (IAR) combina factores de riesgo y signos tempranos de lesión, con la intención de estratificar a los pacientes en riesgo para evitar posteriormente desarrollo de lesión renal aguda. Según los informes, el índice de angina renal puede mejorar la precisión para la predicción de lesión renal aguda en niños y adultos jóvenes críticamente enfermos.

Las investigaciones con relación a la lesión renal aguda están encaminadas en la actualidad a la búsqueda de biomarcadores como la "troponina I renal", debido a que se considera que el biomarcador que se adopte para tal fin debe permitir una intervención temprana. Es por esto, que se considera la analogía con la troponina I y su aceptación para lograr una evaluación e intervención terapéutica para el manejo de la isquemia miocárdica y la prevención del infarto agudo de miocardio, lo que conlleva a que la búsqueda en relación a lesión renal aguda debe orientarse a un modelo informativo similar y potencialmente aplicable; para lo cual se tiene en cuenta que la lesión renal aguda no duele y que no se cuenta con un equivalente validado de dolor torácico o equivalente anginoso que aumente la sospecha de lesión renal aguda por parte de los médicos tratantes. Esto ha conllevado a que en los últimos años se haya descrito en la literatura una definición para el síndrome anginoso renal equivalente tanto en adultos como en niños (1).

Goldstein et al, en un artículo de 2010 proponen el modelo clínico empírico de angina renal, para identificar qué pacientes críticamente enfermos estarían en mayor riesgo de lesión renal aguda; para lo que utilizaron factores de riesgo del paciente y signos tempranos de lesión; el modelo de angina renal tiene como objetivo delinear a los pacientes con riesgo de Lesión renal aguda grave posterior frente a los de bajo riesgo; para lo cual se describen 2 pasos básicos para definir angina renal en pacientes de unidad de cuidado intensivo tanto adultos como pediátricos (1,2).

Cálculo del Score de Angina Renal

El primer paso consiste en determinar los pacientes con factores de riesgo para lesión renal aguda, entre los que encontramos utilización de ventilación mecánica invasiva, requerimiento de soporte vasoactivo y antecedente de trasplante de células madre. Los

niños generalmente no tienen condiciones comórbidas como las observadas en pacientes adultos, la epidemiología de la lesión renal aguda en los niños ha cambiado en los últimos años. Los niños críticamente enfermos que tienen disfunción multiorgánica o están expuestos a medicamentos nefrotóxicos representan las cohortes pediátricas con mayor prevalencia que desarrollan lesión renal aguda (2).

El segundo paso consiste en establecer los equivalentes del síndrome de angina renal. Aunque existen pocos datos para identificar a los niños que pueden estar en riesgo de desarrollar lesión renal aguda, en los estudios recientes se evidencia que los niños con pequeños cambios en los niveles de creatinina sérica o en la depuración estimada de creatinina o aumento creciente en la sobrecarga de líquidos están en riesgo de desarrollarla. Goldstein et al en un artículo publicado en el 2010 sugieren en su estudio prestar atención a los niños en estado crítico que tienen pequeños aumentos de la creatinina sérica ($>0,3$ mg/dl) o que disminuyen su depuración estimada de creatinina ($>25\%$) o con grados crecientes de sobrecarga de líquidos, ya que tienen riesgo de mal pronóstico y proponen la búsqueda de criterios que permitan establecer la presencia de angina renal en niños (cuadro 4) (2).

Son estas características las que han proporcionado un marco conceptual transformador para enfocarse en detectar el desarrollo de lesión renal aguda y sus efectos al principio de su curso.

El cálculo del índice de angina renal se realiza en dos momentos, el primero se desarrolla en las primeras 12 horas del ingreso del paciente en unidad de cuidado intensivo y luego a las 72 horas de su ingreso para la predicción de la lesión renal aguda. A los factores de riesgo se les asigna una puntuación: 1, 3 o 5 (donde 1 indica el riesgo más bajo y 5 indica el riesgo más alto). La ventilación mecánica y el soporte vasoactivo deben usarse dentro del punto de tiempo de 12 horas, pero no es necesario que sean simultáneos para que un paciente obtenga 5 puntos (1).

Cuadro 4. Componentes del índice de Angina renal

Tipo de paciente	Nivel de riesgo	Puntuación
Ingreso en UCI	Moderado	1
Trasplante de células madre	Alto	3
Soporte ventilatorio y/o soporte vasoactivo	Muy alto	5

X

Disminución de TFG	% de Sobrecarga Hídrica	Puntuación
Ningún cambio	< o igual al 5%	1
0-24.9%	5 – 9.99%	2
25-50%	10 – 14.99%	4
> o igual al 50%	>15%	8

Posteriormente la puntuación de la lesión renal aguda se asigna a un paciente sobre la base del porcentaje de sobrecarga de líquidos y la reducción estimada de la tasa de filtración glomerular, que se calcula por la ecuación de Schwartz con la creatinina sérica del ingreso y si no se cuenta con ella, se debe realizar con el valor de creatinina previa que no supere los 3 meses, para la determinación del índice de angina renal (1).

Luego el índice de angina renal (rango entre 1 a 40) se calcula mediante la multiplicación de las puntuaciones de riesgo y lesiones asignadas (puntuación de riesgo x puntuación de FO% o puntuación de riesgo x puntuación de tasa de filtración glomerular (1).

Para conocer el porcentaje de sobrecarga hídrica debe realizarse el cálculo mediante la siguiente ecuación (2):

Porcentaje de sobrecarga hídrica =

$$\frac{\text{Entrada de líquido en litros} - \text{salida de líquido en litros}}{\text{Peso en Kg al ingreso a UCIP}}$$

Peso en Kg al ingreso a UCIP

El índice de angina renal, cuando se encuentra ≥ 8 , se considera positivo, es decir el paciente cursa con angina renal (2).

Desenlaces de la lesión renal aguda

El análisis de múltiples estudios sugiere que la mortalidad aumenta del 40 al 60% en niños con 10 a 20% de sobrecarga de líquidos al inicio de la terapia de reemplazo renal, independientemente de la gravedad de la enfermedad del paciente. Por lo tanto, se sugiere que los niños críticamente enfermos que desarrollan lesión renal aguda y una sobrecarga de líquido del 10% en la Unidad de cuidado intensivo, pueden presentar un equivalente de angina renal y deben ser monitoreados de cerca para determinar la causa de la lesión renal aguda y evaluar la probabilidad de una rápida recuperación de la función renal rápida (2).

Para concluir, el índice de angina renal es un elemento con el que contamos y su uso podría representar un claro beneficio en el diagnóstico temprano de la lesión renal aguda en pacientes de alto riesgo; esto puede ser de gran importancia para muchos países en desarrollo, donde los biomarcadores o herramientas de diagnóstico más refinadas están escasamente disponibles o no están disponibles.

El índice de angina renal se puede utilizar de forma inteligente con un manejo más meticuloso de los líquidos y la presión arterial, evitando los fármacos nefrotóxicos e iniciando la terapia de reemplazo renal de manera oportuna en pacientes con Angina Renal (2).

5. Objetivos

Objetivo general

Estimar el desempeño del índice de angina renal como predictor del desarrollo de lesión renal aguda en niños con sepsis hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil.

Objetivos secundarios

1. Caracterización sociodemográfica de los niños con sepsis que ingresan a cuidado intensivo durante el periodo del estudio.
2. Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice de angina renal positivo (puntuación mayor o igual a 8) como predictor del desarrollo de lesión renal aguda en niños con sepsis hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo pediátrico.
3. Explorar el valor del índice de angina renal a las 72 horas y su asociación con desenlaces de interés en cuidado intensivo como: estancia en UCIP, mortalidad, score PIM-2 de mortalidad, necesidad de terapia de soporte renal continuo.

6. Hipótesis

Hipótesis nula

El índice de angina renal mayor o igual a 8, no predice el desarrollo de lesión renal aguda en niños con sepsis durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil.

Hipótesis alterna

El índice de angina renal mayor o igual a 8, predice el desarrollo de lesión renal aguda en niños con sepsis durante su estancia en cuidado intensivo pediátrico, de la Fundación Cardioinfantil.

7. Metodología

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, basado en datos históricos de pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis hospitalizados en la UCIP de la Fundación Cardioinfantil entre enero del 2016 y enero del 2020 en Bogotá, Colombia. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la institución (DDI-4512-2021) y los padres firmaron consentimiento informado de ingreso a terapia intensiva.

Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años hospitalizados con diagnóstico de sepsis o choque séptico y que contaron con los datos clínicos y sociodemográficos completos. No se incluyeron niños con estancia en UCIP menor a 72 horas, con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, oncológicos, postoperatorio inmediato (72 horas) de trasplante renal donante vivo o cadavérico, ni pacientes menores de 18 años en estado de gestación.

Recolección de datos

En los pacientes con criterios de sepsis se calculó el IAR (19), usando la información clínica y demográfica en las primeras 12 horas y a las 72 horas del ingreso a UCIP. El IAR incorpora parámetros de riesgo (ingreso a UCIP, trasplante de células madre y necesidad de ventilación mecánica o soporte vasoactivo) e injuria (cambios en el aclaramiento de la creatinina respecto a la basal y el porcentaje de sobrecarga hídrica). El riesgo y la injuria se multiplican y se obtiene un valor entre 1-40 puntos. Se considera un IAR positivo con valor igual o superior a 8 puntos, con buena capacidad discriminadora para identificar los pacientes críticos con LRA en el día tres de ingreso a PICU en países de altos ingresos (AUC de 0.81; IC95% 0.68-0.86). El IAR tiene un valor predictivo negativo de 95% cuando

el valor es menor a 8 (8,13).

Los pacientes se clasificaron según la presencia de sepsis o de choque séptico. La sepsis se definió como el síndrome clínico caracterizado por una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección; y, choque séptico como la presencia de sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente (9,10).

La hipercloremia se determinó con valores de cloro sérico mayores a 110 mEq/Lit. El score de vasoactivos se calculó con la siguiente fórmula (12): dosis de dopamina (mg/kg/min) + dosis de dobutamina (mg/kg/min) + 100 dosis de adrenalina (mg/kg/min) + 10 dosis de milrinona (mg/kg/min) + 10.000 dosis de vasopresina (unidad/kg/min) + 100 dosis de noradrenalina (mg/kg/min).

La severidad de la enfermedad se evaluó con el score PIM-2 de las siglas en inglés Pediatric Index of Mortality 2 al momento del ingreso. Los paraclínicos incluyeron electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, lactato y bicarbonato séricos. La sangre arterial se obtuvo de línea arterial radial o femoral y se analizaron en equipos dentro de la UCIP. Los datos clínicos incluyeron antropometría, comorbilidades, tiempo de estancia en UCIP, necesidad de ventilación mecánica, infusiones de medicamentos vasoactivos, necesidad de terapia de soporte renal continuo. El cálculo del porcentaje de sobrecarga hídrica se realizó en dos momentos: al ingreso a UCIP con base en el dato disponible de peso de los últimos tres meses o la medida al ingreso; la segunda evaluación se realizó a las 72 horas; se utilizó la siguiente fórmula: (Entrada de líquido en litros – salida de líquido en litros) /Peso en Kg x 100%, al ingreso a UCIP.

Resultados

La LRA se definió como el valor de creatinina superior al máximo esperado para la talla calculado por la fórmula modificada de Schwartz [11]. Se tuvieron en cuenta los estadios KDIGO de las siglas en ingles Kidney Disease Improving Global Outcomes, así: riesgo: disminución del 25% < 0.5 ml/kg/hora por 8 horas; daño: disminución del 50% < 0.5 ml/kg/hora por 16 horas, y, falla: disminución del 75% o < 35 ml/min/1.73 m² SC< 0.5 ml/kg/hora por 24 horas o anuria por 12 horas.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas utilizando mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias y proporciones y se compararon según la presencia o no de LRA con prueba de Chi² o el Test exacto de Fisher. Se calculó el área bajo la curva (AUC) y la sensibilidad y especificidad del IAR. Se consideró positivo un IAR con valores mayores o iguales a 8. Se utilizó un modelo multivariado para predecir la LRA utilizando el IAR. El modelo fue construido con el método de forward y fue ajustado con el test de Ómnibus. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences, SPSS versión 22.0. En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

Matriz de variables

Variable	Definición Operativa	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Edad	Edad en años cumplidos al momento del ingreso a Unidad de cuidados intensivos Pediátricos.	Cuantitativa	Continua de razón
Talla	Estatura del paciente en centímetros al momento del ingreso a Unidad de cuidados intensivos Pediátricos.	Cuantitativa	Continua de razón
Peso	Peso del paciente en kilogramos al momento del	Cuantitativa	Continua de razón

	ingreso a Unidad de cuidados intensivos Pediátricos.		
Sexo	Identificación de acuerdo con registro de historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica 1. Masculino 2. Femenino
Procedencia	Lugar o área geográfica de procedencia establecida por historia clínica.	Cualitativa	Nominal (Nombre de la cabecera municipal o de rural disperso)
Raza	Grupo étnico en que se suele dividir la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas.	Cualitativa	Nominal 1. Blanco 2. Negro 3. Mestizo
Días de estancia hospitalaria	Número de días de estancia desde el ingreso del paciente	Cuantitativa	Razón. Número de días.
Nivel de Creatinina sérica	Análisis bioquímico de Creatinina en el día 1 y 3 de estancia en Unidad de cuidado intensivo Pediátrico.	Cuantitativa	Continua
Tasa de filtración Glomerular	Cálculo del valor de tasa de filtración glomerular con formula de Schwartz en el día 1 y 3 de estancia en cuidado intensivo pediátrico.	Cuantitativa	Continua
Nivel de Lactato	Análisis del nivel de lactato en el día 1 y 3 de estancia en unidad de cuidado intensivo Pediátrico	Cuantitativa	Continua
Gasto urinario	Volumen urinario por kilo o superficie corporal por unidad de tiempo (horas)	Cualitativa	Nominal
Índice de Angina Renal	Valoración del score de índice de angina renal en las primeras 12 horas de ingreso a UCIP y luego a las 72 horas.	Cuantitativa	Discreta
Origen del foco infeccioso	Cuadro clínico compatible con cuadro infeccioso con afectación de 1 o más sistemas que cumplan criterios de sepsis. (Respiratorio, Digestivo, Urinario, Neurológico, Cardíaco, indeterminado).	Cualitativa	Nominal
Estado de hidratación	Evaluación clínica del estado de hidratación	Cualitativa	Nominal 1. Adecuado o normal 2. Deshidratación grado I 3. Deshidratación grado II 4. Deshidratación grado III
Uso de medicamentos inotrópicos	Según historia clínica y medicación indicada	Cualitativa	Dicotómica 1. Si 2. No
Requerimiento de soporte ventilatorio	Según historia clínica	Cualitativa	Dicotómica 1. Si 2. No
Terapia de reemplazo renal	Según historia clínica	Cualitativa	Dicotómica 1. Si 2. No
PIM-2 Score	Puntaje de score PIM-2	Cuantitativa	Intervalo
Mortalidad	Paciente que fallece durante la hospitalización	Cualitativa	Dicotómica 1. Si 2. No

8. Consideraciones éticas

Se trata de una “**Investigación sin riesgo**” según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 que rige las normas de investigación en humanos para Colombia. Según este artículo se considera una investigación sin riesgo aquellas que “*son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta*” . Como esta investigación no modificará variables biológicas y estará basada en los datos consignados en la historia clínica se considera que cumple los apartados del artículo 11 de esta resolución. Adicionalmente este estudio se rige por los lineamientos internacionales de ética en investigación biomédica de la última convención de Helsinki (2000).

De la misma manera, honraremos el principio de beneficencia y justicia, autonomía y no maleficencia, pues los niños incluidos en el estudio recibirán la atención normalmente ofrecida por el equipo de profesionales porque es una investigación observacional donde no se afectará esto principios.

9. Aspectos Administrativos

9.1 Cronograma

No. De Actividad	Actividad	Fecha de ejecución
1	Creación del protocolo de investigación y presentación comité FCI-IC.	1 de marzo a 31 de mayo de 2021.
2	Presentación y aprobación en Universidad El Bosque.	1 de junio a 30 de septiembre de 2021.
3	Recolección de datos de historias clínicas.	1 de octubre a 31 de enero de 2022.
4	Análisis de datos.	1 de febrero a 31 de marzo de 2022.
5	Escritura del manuscrito.	Abril de 2022.
6	Presentación de resultados e inicio de sometimiento a revista indexada.	Mayo de 2022.

9.2 Presupuesto

Rubro	Cantidad	Valor Individual	Valor total
RECURSO HUMANO			
Horas empleadas por los investigadores	60	\$ 100.000	\$ 6.000.000
RECURSO FISICO			
Software y servicio técnico	1	\$ 5.000.000	\$5.000.000
Internet (modem)	1	\$300.000	\$300.000
Análisis estadístico	1	\$500.000	\$500.000
Traducción del Manuscrito	1	\$600.000	\$600.000
			\$12.400.000

10. Resultados

Características clínicas

Se incluyeron 209 pacientes con una mediana de edad de 23 meses (RIQ 7-60 meses). El 41.1% (86/209) de los casos desarrollaron lesión renal aguda (LRA) de novo al tercer día de la admisión a la UCIP, las características se describen en la Tabla 1. En 125 (59.8%) pacientes se encontraron comorbilidades, respiratorias (9.1%), cardíacas (8.1%), neurológicas (6.2%), renales (1.9%) y otras (34.4%). Al comparar las características entre los pacientes con y sin LRA a las 72 horas se encontró que durante la estancia hospitalaria el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) y de soporte vasoactivo fue mayor en el grupo que desarrolló lesión renal aguda respecto al grupo sin LRA; la frecuencia de uso de diuréticos fue similar entre los grupos ($p=0.3$). Los pacientes con LRA tenían escasa de PIM-2 más elevada que los niños sin LRA ($p<0.01$). La mortalidad global fue del 8.1% (17/209) mayor en el grupo que desarrolló LRA (7.7% Vs 0.5%, $p<0.01$). La sobrecarga hídrica mayor al 10% no se asoció por si sola a mortalidad ($p=0.06$) pero un score vasoactivo mayor a 20 si fue factor de riesgo de mortalidad (OR 1.34; IC95% 1.10-1.64; $p<0.01$).

Al momento del ingreso se documentó el IAR positivo en el 30.1% (63/209) de los pacientes. En la Tabla 2 se comparan las características de los pacientes según el IAR al ingreso. No se observaron diferencias en peso, edad y género en comparación con el grupo con un IAR negativo. El grupo con IAR positivo tenía mayor requerimiento de soporte ventilatorio y vasopresor con un score vasoactivo superior a 20. La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con IAR positivo con respecto a los que tenían el índice negativo (8 días (RIQ 5-13) vs 5 días (RIQ 4-9); $p<0.01$). El requerimiento de terapia de soporte renal ($p<0.01$) y la mortalidad ($p<0.01$) fueron mayores en el grupo de

IAR positivo en comparación con IAR negativo. Estos hallazgos fueron consistentes con la presencia de complicaciones al tercer día de estancia en UCIP (Tabla 3).

El IAR predijo de forma significativa el desarrollo de LRA con un AUC de 0.87 (IC 0.83-0.92), una sensibilidad del 94.2% y especificidad del 100% (Figura 1) con un valor predictivo negativo (VPN) mayor del 95% y un valor predictivo positivo del 100%.

El IAR a las 72 horas del ingreso a UCIP, predijo mayor riesgo de mortalidad (OR 2.6; IC 95% 2.0-3.2; $p < 0.01$), de necesitar terapia de soporte renal (OR 2.9; IC 95% 2.3-3.6 $p < 0.01$) y estancia mayor a 10 días en UCIP (OR 1.54; IC 95% 1.1-2.1; $p < 0.01$). No se observó mayor riesgo de positividad del IAR positivo en relación con la hipercloremia (OR 0.88, IC 95% 0.53-1.5). En el análisis multivariado, el IAR positivo se asoció a mayor mortalidad ($p < 0.01$), necesidad de terapia de soporte renal continuo ($p < 0.01$) y estancia mayor a 10 días en UCIP ($p < 0.01$) (Tabla 4).

11. Discusión

El presente estudio permitió estimar el desempeño del IAR como predictor de desarrollo de LRA en niños con sepsis hospitalizados en la UCIP de una institución colombiana. Su importancia radica en que la detección temprana e intervención terapéutica de la LRA en pacientes pediátricos críticamente enfermos impacta en el pronóstico vital del paciente (1,2). El IAR medido al ingreso y a los tres días después de la admisión a la UCIP, incorpora parámetros clínicos de riesgo y de daño para predecir el desarrollo de LRA, diferentes estudios lo han validado con un rendimiento superior a la detección únicamente de cambios en la creatinina sérica o en la escala KDIGO (15-18).

El IAR es una herramienta validada para la predicción de LRA en poblaciones heterogéneas de pacientes pediátricos críticos en países de altos ingresos (19). Se ha evidenciado la utilidad del IAR en la estratificación del riesgo al ingreso y a los tres días después de la admisión a la PICU. Basu y cols., en una cohorte multicéntrica describen que un IAR positivo tenía mayor sensibilidad (75% vs 21%) y VPN (92% vs 82%) que la estratificación KDIGO I para predecir el desarrollo de LRA durante la estancia en UCIP (8).

El IAR puede considerarse una herramienta de fácil evaluación con adecuada capacidad predictiva, que permite, especialmente en contextos de bajos ingresos, anticiparse a complicaciones y racionalizar las intervenciones (4,8,9). Los niños con mayor riesgo de desarrollar LRA son los menores de dos años, quienes frecuentemente necesitan soporte vasoactivo, ventilación mecánica y cursan con desnutrición (14). El nivel socioeconómico y la disponibilidad de servicios de atención médica son factores determinantes importantes en países de medianos y bajos ingresos asociados a LRA en sepsis (14).

Tal como se documentó en este estudio, el IAR positivo se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad, requerimiento de terapia de soporte renal y de estancia prolongada en

UCIP (1-4,8,9). Ribeiro y cols., evidenciaron desenlaces adversos en pacientes con IAR positivo tras el desarrollo de LRA del día 3, como una mayor necesidad de terapia de reemplazo renal, mayor duración de la ventilación mecánica, soporte vasoactivo, estancia en la UCIP y mayor mortalidad; en dicho estudio se encontró una sensibilidad del 87,5% y especificidad del 88,1% del IAR para predecir LRA (26).

El reconocimiento de pacientes en riesgo de desarrollar LRA por medio del IAR puede conducir a implementar medidas preventivas tempranas y disminuir las complicaciones secundarias a la LRA con posible impacto en la morbimortalidad asociada, estancia hospitalaria y los costos (19-21). El IAR ayuda a diferenciar de manera confiable a los niños que responderán a la terapia conservadora o requerirán manejo renal especializado (4). Estudios han mostrado que $IAR \geq 8$ es útil para reconocer a los niños con LRA grave que pueden requerir terapia de soporte renal continuo. Basu y cols., en una de cuatro cohortes analizadas, describen que en los niños con IAR positivo se presentaba con más frecuencia necesidad de terapia de soporte renal continua (17.2% vs 4.3%; $p=0.02$) (8).

Un hallazgo interesante de esta investigación es que los pacientes con IAR positivo presentaron mayor tiempo de estancia en UCIP, similar a otros estudios realizados en países de altos ingresos. El IAR mayor a 8 se ha asociado al doble de estancia hospitalaria en pacientes con sepsis (13) y a un aumento en el 70% de la duración en cuidado crítico en pacientes sin sepsis (8).

La sobrecarga hídrica es comúnmente asociada con pobres desenlaces en pacientes pediátricos críticos con sepsis con incremento en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, y la estancia hospitalaria. En este estudio se observó que la presencia de sobrecarga hídrica contribuye de forma significativa al cambio en el puntaje de IAR en paciente séptico hospitalizado en UCIP (24-25). De acuerdo con Gorga y cols., el IAR ha mostrado capacidad de predicción del riesgo de desarrollar sobrecarga hídrica. En este estudio, se pudo determinar que la hipercloremia no impacta en el IAR.

Se ha considerado que adicionar ciertos biomarcadores plasmáticos al IAR puede mejorar la capacidad discriminativa según algunos estudios (21-23). Entre ellos se ha incluido la medición de metaloproteinasa 8 y Ela-2 (Elastasa del neutrófilo-2) con un aumento de la capacidad predictiva del IAR con AUC 0.80 a 0.88. Lamentablemente estos biomarcadores no están ampliamente disponibles en diferentes países, son costosos y para su utilidad se requiere la validación en todos los escenarios de atención.

Con los hallazgos de este estudio, se recomienda implementar el IAR al ingreso y al tercer día de estancia en UCIP como predictor de LRA en pacientes con sepsis. Puede considerarse como limitación que la población estudiada se obtuvo de un único centro de referencia que atiende niños con patología compleja lo que puede afectar la representatividad. Sin embargo, se tuvo en cuenta la severidad de la enfermedad con la escala PIM-2. Dado que en el centro asistencial no se realiza trasplante de células madre este parámetro de riesgo del IAR no se incluyó en el score. Se evidencia la necesidad de ajustar el IAR para su utilidad en los centros en los que no hay disponibilidad de este tipo de procedimientos y propender por remplazar esta variable por otra con capacidad predictora.

12. Conclusión

De acuerdo con las consideraciones clínicas el IAR tiene capacidad predictora para el desarrollo de LRA en pacientes pediátricos con sepsis en cuidado intensivo. Se debe utilizar como parte del esquema de abordaje diagnóstico y terapéutico.

13. Referencias Bibliográficas

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10212):1949–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
2. Goldstein S. L. (2012). Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood purification*, 33(1-3), 131–137. <https://doi.org/10.1159/000334143>
3. Mehta R. L. (2008). From acute renal failure to acute kidney injury: emerging concepts. *Critical care medicine*, 36(5), 1641–1642. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181701481>
4. Sethi, S. K., & Raina, R. (2019). Risk Stratification for Acute Kidney Injury in Critically-ill Children. *Indian pediatrics*, 56(8), 641–642.
5. Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L. L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S., & Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international*, 71(10), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
6. Kellum J. A. (2008). Acute kidney injury. *Critical care medicine*, 36(4 Suppl), S141–S145. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c4a4>
7. Basu, R. K., Kaddourah, A., Goldstein, S. L., & AWARE Study Investigators (2018). Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2(2), 112–120. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30181-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30181-5)
8. Basu, R. K., Zappitelli, M., Brunner, L., Wang, Y., Wong, H. R., Chawla, L. S., Wheeler, D. S., & Goldstein, S. L. (2014). Derivation and validation of the renal

- angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney international*, 85(3), 659–667. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.349>
9. Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M., Flori, H. R., Inwald, D. P., Nadel, S., Schlapbach, L. J., Tasker, R. C., Argent, A. C., Brierley, J., Carcillo, J., Carrol, E. D., Carroll, C. L., Cheifetz, I. M., Choong, K., Cies, J. J., Cruz, A. T., De Luca, D., Deep, A., ... Tissieres, P. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 21(2), e52–e106. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>
 10. Fernández-Sarmiento, J., De Souza, D. C., Martinez, A., Nieto, V., López-Herce, J., Soares Lanzotti, V., Arias López, M., De Carvalho, W. B., Oliveira, C. F., Jaramillo-Bustamante, J. C., Díaz, F., Yock-Corrales, A., Ruvinsky, S., Munaico, M., Pavlicich, V., Iramain, R., Márquez, M. P., González, G., Yunge, M., Tonial, C., ... Jabornisky, R. (2021). Latin American Consensus on the Management of Sepsis in Children: Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos [Latin American Pediatric Intensive Care Society] (SLACIP) Task Force: Executive Summary. *Journal of intensive care medicine*, 8850666211054444. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/08850666211054444>
 11. Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(3), 629–637. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
 12. Belletti, A., Lerose, C. C., Zangrillo, A., & Landoni, G. (2021). Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of cardiothoracic and vascular*

- anesthesia, 35(10), 3067–3077. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117>
13. Stanski, N. L., Wong, H. R., Basu, R. K., Cvijanovich, N. Z., Fitzgerald, J. C., Weiss, S. L., Bigham, M. T., Jain, P. N., Schwarz, A., Lutfi, R., Nowak, J., Allen, G. L., Thomas, N. J., Grunwell, J. R., Quasney, M., Haileselassie, B., Chawla, L. S., & Goldstein, S. L. (2021). Recalibration of the Renal Angina Index for Pediatric Septic Shock. *Kidney international reports*, 6(7), 1858–1867. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.022>
 14. Restrepo, J. M., Mondragon, M. V., Forero-Delgado, J. M., Lasso, R. E., Zemanate, E., Bravo, Y., Castillo, G. E., Tetay, S., Cabal, N., & Calvache, J. A. (2020). Acute renal failure in children. Multicenter prospective cohort study in medium-complexity intensive care units from the Colombian southeast. *PloS one*, 15(8), e0235976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235976>
 15. Ricci, Z., & Ronco, C. (2012). New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss medical weekly*, 142, w13662. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13662>
 16. Ortiz-Soriano, V., Kabir, S., Claire-Del Granado, R., Stromberg, A., Toto, R. D., Moe, O. W., Goldstein, S. L., & Neyra, J. A. (2022). Assessment of a modified renal angina index for AKI prediction in critically ill adults. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 37(5), 895–903. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab049>
 17. Kaur, R., Dhooria, G. S., Pooni, P. A., Bhat, D., Bhargava, S., Kakkar, S., Arora, K., & Bansal, N. (2018). Utilization of the renal angina index in PICU of a developing country for prediction of subsequent severe acute kidney injury. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(11), 2185–2191. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4001-8>
 18. Abbasi A, Rabori PM, Farajollahi R, Ali KM, Ataei N, Yousefifard M, et al.

Discriminatory Precision of Renal Angina Index in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e39.

19. Al-Ismaili, Z., Palijan, A., & Zappitelli, M. (2011). Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 26(1), 29–40. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1576-0>
20. Meena, J., Kumar, J., Thomas, C. C., Dawman, L., Tiewsoh, K., Yadav, M., & Mathew, G. (2022). Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 10.1007/s00467-021-05368-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05368-2>
21. Basu, R. K., Wang, Y., Wong, H. R., Chawla, L. S., Wheeler, D. S., & Goldstein, S. L. (2014). Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9(4), 654–662. <https://doi.org/10.2215/CJN.09720913>
22. Raina, R., Sethi, S. K., Mawby, I., Datla, N., Kumar, N., Agarwal, N., Tibrewal, A., & Chakraborty, R. (2021). Re-evaluating Renal Angina Index: An Authentic, Evidence-Based Instrument for Acute Kidney Injury Assessment: Critical Appraisal. *Frontiers in pediatrics*, 9, 682672. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.682672>
23. Mishra O. P. (2022). Predictive ability of renal angina index alone or in combination with biomarkers for detection of acute kidney injury in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 10.1007/s00467-021-05410-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05410-3>
24. Gorga, S. M., Carlton, E. F., Kohne, J. G., Barbaro, R. P., & Basu, R. K. (2021). Renal angina index predicts fluid overload in critically ill children: an observational

cohort study. *BMC nephrology*, 22(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02540-6>

25. Márquez-González H, Casanova-Bracamontes L, Muñoz-Ramírez CM, Peregrino-Bejarano L, Bolaños-Téllez B, Yáñez-Gutiérrez L. Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Apr 1;117(2):105-113.
26. Ribeiro-Mourão F, Vaz AC, Azevedo A, Pinto H, Silva MJ, Jardim J, et al. Assessment of the renal angina index for the prediction of acute kidney injury in patients admitted to a European pediatric intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2020;36(12):3993–4001.
27. Martin, S. M., Balestracci, A., Aprea, V., Bolasell, C., Wainsztein, R., Debaisi, G., & Rosón, G. (2013). Acute kidney injury in critically ill children: incidence and risk factors for mortality. *Archivos argentinos de pediatría*, 111(5), 411–416. <https://doi.org/10.5546/aap.2013.411>

14. Anexos

Tabla 1. Características Clínicas de los niños con sepsis con y sin lesión renal aguda.

	Total pacientes n=209	Con LRA n=86	Sin LRA n=123	Valor de p
Sexo (%)				
Femenino	95 (45,5)	44 (21,1)	51 (24,4)	0,20
Masculino	114 (54,5)	42 (20,1)	72 (34,4)	
Edad (meses) RIQ				
	23 (7-60)	36(9,7-111)	12(7-48)	
Severidad (%)				
Choque séptico	79 (37,8)	41 (19,6)	38 (18,2)	0,01
Sepsis	130 (62,2)	45 (21,5)	85 (40,7)	
PIM-2 (%)				
Mayor o igual a 20	41 (19,6)	24 (11,5)	17 (8,1)	0,01
Menor de 20	168 (80,4)	62 (29,7)	106 (50,7)	
Estancia en UCIP (%)				
Mayor o igual a 10 días	56 (26,8)	31 (14,8)	25 (12,0)	<0.01
Menor de 10 días	153 (73,2)	55 (26,3)	98 (46,9)	
Comorbilidad (%)				
Si	125 (59,8)	56 (26,8)	69 (33,0)	0,12
No	84 (40,2)	30 (14,4)	54 (25,8)	
Sobrecarga hídrica (%)				
Mayor al 10%	5 (2,4)	5 (2,4)	0 (0,0)	<0.01
Menor de 10%	204 (97,6)	81 (38,7)	123 (58,9)	
Ventilación Mecánica (%)				
Si	107 (51,2)	67 (32,1)	40 (19,1)	<0.01
No	102 (48,8)	19 (9,1)	83 (39,7)	
Uso de vasoactivos (%)				
Si	60 (28,7)	45 (21,5)	15 (7,2)	<0.01
No	149 (71,3)	41 (19,6)	108 (51,7)	
Score de vasoactivo (%)				
Menor de 20	170 (81,3)	47 (22,5)	123 (58,8)	0,03
Mayor o igual a 20	39 (18,7)	22 (10,5)	17 (8,2)	
Necesidad de TSR (%)				
Si	22 (10,5)	22 (10,5)	0 (0,0)	<0.01
No	187 (89,5)	64 (30,6)	123 (58,9)	
Mortalidad (%)				
Si	17 (8,1)	16 (7,7)	1 (0,5)	<0.01
No	192 (91,9)	70 (33,5)	122 (58,4)	

Abreviaciones: LRA, Lesión renal aguda; TSR, Terapia de soporte renal; UCIP, Unidad de cuidado intensivo Pediátrico; PIM-2, Pediatric Index of Mortality 2.

Tabla 2. Características de los pacientes con sepsis e índice de angina renal positivo al ingreso a UCIP.

	Total pacientes n=209	IAR (+) n=63	IAR (-) n=146	Valor de p
Sexo (%)				
Femenino	95 (45,5)	30 (14,4)	65 (31,1)	0,39
Masculino	114 (54,5)	33 (15,8)	81 (38,8)	
Edad (meses) RIQ				
	23 (7-60)	36 (9-108)	12 (7-48)	
Severidad (%)				
Choque séptico	79 (37,8)	32 (15,3)	47 (22,5)	<0,01
Sepsis	130 (62,2)	31 (14,8)	99 (47,4)	
PIM-2 (%)				
Mayor o igual a 20	41 (19,6)	21 (10,0)	20 (9,6)	<0,01
Menor de 20	168 (80,4)	42 (20,1)	126 (60,3)	
Estancia en UCIP (%)				
Mayor o igual a 10 días	56 (26,8)	25 (12,0)	31 (14,8)	<0,01
Menor de 10 días	153 (73,2)	38 (18,2)	115 (55,0)	
Comorbilidad (%)				
Si	125 (59,8)	39 (18,7)	86 (41,10)	0,40
No	84 (40,2)	24 (11,5)	60 (28,7)	
Sobrecarga hídrica (%)				
Mayor al 10%	5 (2,4)	3 (1,4)	2 (1,0)	<0,01
Menor de 10%	204 (97,6)	60 (28,7)	144 (68,9)	
Ventilación mecánica (%)				
Si	107 (51,2)	56 (26,8)	51 (24,4)	<0,01
No	102 (48,8)	7 (3,3)	95 (45,5)	
Uso de vasoactivos (%)				
Si	60 (28,7)	42 (20,1)	18 (8,6)	<0,01
No	149 (71,3)	21 (10,0)	128 (61,2)	
Score de vasoactivo (%)				
Menor de 20	170 (81,3)	38 (18,1)	132 (63,2)	<0,01
Mayor o igual a 20	39 (18,7)	25 (12,0)	14 (6,7)	
Necesidad de TSR (%)				
Si	22 (10,5)	18 (8,6)	4 (1,9)	<0,01
No	187 (89,5)	45 (21,5)	142 (67,9)	
Mortalidad (%)				
Si	17 (8,1)	14 (6,7)	3 (1,4)	<0,01
No	192 (91,9)	49 (23,4)	143 (68,4)	

Abreviaciones: IAR (+), índice de angina renal positivo; IAR (-) índice de angina renal negativo; TSR, Terapia de soporte renal; UCIP, Unidad de cuidado intensivo Pediátrico; PIM-2, Pediatric Index of Mortality 2.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con sepsis e índice de Angina Renal positivos a las 72 horas de ingreso a UCIP.

	Total pacientes n=209	IAR (+) n=81	IAR (-) n=128	Valor de p
Sexo (%)				
Femenino	95 (45,5)	40 (19,1)	55 (26,3)	0,22
Masculino	114 (54,5)	41 (19,6)	73 (34,9)	
Edad (meses) RIQ				
	23 (7-60)	24 (9-114)	12 (7-48)	
Severidad (%)				
Choque séptico	79 (37,8)	38 (18,2)	41 (19,6)	0,02
Sepsis	130 (62,2)	43 (20,6)	87 (41,6)	
PIM-2 (%)				
Mayor o igual a 20	41 (19,6)	24 (11,5)	17 (8,1)	<0,01
Menor de 20	168 (80,4)	57 (23,7)	111 (53,1)	
Estancia en UCIP (%)				
Mayor o igual a 10 días	56 (26,8)	31 (14,8)	25 (12,0)	<0,01
Menor de 10 días	153 (73,2)	50 (23,9)	103 (49,3)	
Comorbilidad (%)				
Si	125 (59,8)	51 (24,4)	74 (35,4)	0,27
No	84 (40,2)	30 (14,4)	54 (25,8)	
Sobrecarga hídrica (%)				
Mayor al 10%	5 (2,4)	5 (2,4)	0 (0,0)	<0,01
Menor de 10%	204 (97,6)	76 (36,4)	128 (61,2)	
Ventilación mecánica (%)				
Si	107 (51,2)	67 (32,1)	40 (19,1)	<0,01
No	102 (48,8)	14 (6,7)	88 (42,1)	
Uso de vasoactivos (%)				
Si	60 (28,7)	45 (21,5)	15 (7,2)	<0,01
No	149 (71,3)	36 (17,2)	113 (54,1)	
Score de vasoactivo (%)				
Menor de 20	170 (81,3)	54 (25,8)	116 (55,5)	<0,01
Mayor o igual a 20	39 (18,7)	27 (12,9)	12 (5,7)	
Necesidad de TSR (%)				
Si	22 (10,5)	18 (8,6)	4 (1,9)	<0,01
No	187 (89,5)	63 (30,1)	124 (59,3)	
Mortalidad (%)				
Si	17 (8,1)	15 (7,2)	2 (1,0)	<0,01
No	192 (91,9)	66 (31,6)	126 (60,3)	

Abreviaciones: IAR(+), índice de angina renal positivo; IAR(-) índice de angina renal negativo; TSR, Terapia de soporte renal; UCIP, Unidad de cuidado intensivo Pediátrico; PIM 2, Pediatric Index of Mortality 2.

Tabla 4. Análisis multivariado de asociación entre IAR positivo y desenlaces clínicos en niños con sepsis.

Desenlace Clínico	Pacientes con LRA a las 72 horas n=86	Riesgo Relativo Ajustado	95% CI	Valor de p
Mortalidad	17	2,6	2,0 - 3,2	<0.01
TSR ^a	22	2,9	2,3 - 3,6	<0.01
Estancia en UCIP mayor a 10 días	31	1,54	1,1 - 2,1	<0.01
Hipercloremia	40	0,88	0,53-1,5	>0.05

^aTSR: Terapia de soporte renal continuo.

Figura 1. Curva ROC del índice de angina renal evaluado a las 72 horas de ingreso a UCIP.

