



**EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE CREATININA
COMPARADO CON EL GASTO URINARIO EN LESIÓN RENAL AGUDA EN
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS. REVISION SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS**

**MARÍA JOSÉ VARGAS BROCHERO
MAITE HURTADO URIARTE**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

BOGOTÁ D.C, 24 DE OCTUBRE DE 2019



**EVALUACION DEL RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE CREATININA Y GASTO
URINARIO EN LESION RENAL AGUDA EN PACIENTES CRITICAMENTE
ENFERMOS REVISION SISTEMATICA Y METAANÁLISIS**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

María José Vargas Brochero
Maite Hurtado Uriarte

Asesor:

**Dra. Diana Buitrago
Msc Epidemiología**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C, 24 DE OCTUBRE DE 2019**

Autores principales

María José Vargas Brochero
Médico especialista en Medicina Interna y Nefrología
Nefróloga RTS
Estudiante de Maestría de Epidemiología

Maite Hurtado Uriarte
Médico especialista en Medicina Interna y Nefrología
Directora Médica Unidad Renal Clínica San Rafael RTS
Estudiante de Maestría de Epidemiología

Instituciones Participantes
Universidad CES
Universidad Rosario

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las universidades del rosario y ces no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	10
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2. JUSTIFICACIÓN	14
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
2. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. GENERALIDADES	17
2.2. IMPACTO	18
2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	19
2.4. PRUEBA DE REFERENCIA.....	20
2.5. PRUEBA ÍNDICE	20
2.6. BIOMARCADORES.....	21
2.7. MOTIVO DE LA EVALUACIÓN.....	23
3. OBJETIVOS.....	29
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4. METODOLOGÍA.....	30
4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	30
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	30
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS	30
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	30
4.5. PRUEBA DE REFERENCIA.....	31
4.6. TIPOS DE INTERVENCIONES Y DESCENLACES A MEDIR	31
4.7. ESTRATÉGIA DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR ESTUDIOS	31
4.7.1. Búsqueda electrónica.....	31
4.7.2. Búsqueda en otros recursos.....	32
4.8. RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	32
4.9. EXTRACCIÓN DE LOS DATOS	33

4.10.	EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA	33
4.11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SÍNTESIS DE LOS DATOS	34
4.12.	VARIABLES.....	35
4.13.	SESGOS.....	37
4.14.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	39
4.15.	DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.....	39
5.	RESULTADOS	40
5.1.	ESTUDIOS INCLUIDOS	42
5.1.1.	Calidad metodológica de los estudios incluidos.....	44
5.2.	HALLAZGOS.....	47
5.2.1.	Descripción de los hallazgos cualitativos en los estudios incluidos .	48
5.2.2	Descripción de los hallazgos cuantitativos en los estudios incluidos	51
6.	DISCUSIÓN.....	62
7.	CONCLUSIÓN.....	65
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	66
9.	ANEXOS.....	74
9.1.	ANEXO 1 PALABRAS CLAVE	74
9.1.1.	Términos Mesh	74
9.1.2.	Términos DeCs	74
9.1.3.	Términos naturales.....	74
9.2.	ANEXO 2 BÚSQUEDA	74
9.2.1.	Búsqueda electrónica.....	74
9.2.2.	Búsqueda en literatura gris	78
9.3.	ANEXO 3 ARTÍCULOS INCLUIDOS.....	79
9.4.	ANEXO 4 RESUMEN DE HALLAZGOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	83
9.5.	ANEXO 5 CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS	87
9.6.	ANEXO 6 ESTUDIOS EXCLUIDOS.....	112

LISTADO DE TABLAS

Pág.

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA GUIAS KDIGO 2012....	15
TABLA 2 RESUMEN DE PRINCIPALES ESTUDIOS DE LRA Y DESENLACES CLINICOS	25
TABLA 3 ESTUDIOS SOBRE RENDIMIENTO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LRA	27
TABLA 4. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	35
TABLA 5. TIPOS DE ESTUDIOS INCLUIDOS.....	42
TABLA 6. CARACTERISTICAS DE POBLACION DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	47
TABLA 7 EVALUACION DE CONSTRUCTO DE LRA VERSUS GASTO URINARIO	56

LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1 NUEVOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIÓN RENAL AGUDA ADQI 2013	22
FIGURA 2 DIAGRAMA PRISMA.....	41
FIGURA 3 CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS CON LA HERRAMIENTA QUADAS 2	45
FIGURA 4 RIESGO DE SESGO Y APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS POR CADA DOMINIO	46
FIGURA 5 ESTUDIOS INCLUIDOS SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE GASTO URINARIO VERSUS CREATININA.....	51
FIGURA 6 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE GASTO URINARIO VERSUS CREATININA	53
FIGURA 7 MEDIDAS DIAGNÓSTICAS GASTO URINARIO VERSUS CREATININA	54
FIGURA 8 CURVA ROC GASTO URINARIO VERSUS CREATININA.....	55
FIGURA 9 COMPORTAMIENTO DE GASTO URINARIO VERSUS CONSTRUCTO DE LRA	58
FIGURA 10 COMPORTAMINETO DE CREATININA VERSUS CONSTRUCTO DE LRA	60

GLOSARIO

LRA: Lesión renal aguda

UCI : Unidad de cuidado intensivo

GU: Gasto Urinario

OR: odds ratio

LR: cociente de verosimilitud

AKI : Acute Kidney Injury

IC : Intensive care

UO: Urinary output

TRR: Terapia de reemplazo renal

ADQI :*Acute Disease Quality Initiative*

TFG: Tasa de filtración glomerular

AKIN: Acute Kidney Injury Network

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

ERC: Enfermedad renal crónica

ISN: *International Society of Nephrology*

RIFLE: Risk, injury, failures, loss and end stage

Estados Unidos: EEUU

AUC: Área bajo la curva

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

USD : dólar estadounidense

IMC : Índice de masa corporal

HTA : Hipertensión

DM : Diabetes Mellitus

APS III: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Hx : Hospitalización

RESUMEN

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) está presente en más del 50% de los pacientes en cuidado intensivo (UCI), aumentando la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico se realiza con creatinina y gasto urinario (GU), pero no es clara la capacidad diagnóstica de estos.

Objetivo: comparar el rendimiento diagnóstico de creatinina versus GU en LRA en pacientes críticos.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura, desde el 2004, sin límite de idiomas, en humanos con LRA en UCI, con diagnóstico basado en creatinina y gasto urinario.

Resultados: Se incluyeron 12 estudios en el análisis cualitativo con 41.512 pacientes. Y 4 estudios en el metaanálisis con 36,309 pacientes.

Se evaluó sensibilidad y especificidad de GU versus creatinina, en 4 estudios con definición KDIGO encontrando; sensibilidad de 0.66 [IC 95% 0.51 - 0.78] y especificidad de 0.65 [IC 95% 0.48 - 0.79]. Con un OR para GU de 4 (3-5), LR +1,89 (IC 95% 1,4-2,51) y LR - 0,53 (0,44-0,63) y un área bajo la curva ROC de 0,70.

Sin embargo pacientes identificados por GU eran falsamente clasificados como falsos positivos. Lo que nos llevó a comparar ambas herramientas contra el constructo. Encontrando: para GU sensibilidad de 0.80 [IC 95% 0.70 - 0.87] y para creatinina sensibilidad del 0.59 [IC 95% 0.54 - 0.65].

Conclusión: El GU es una prueba diagnóstica con mayor sensibilidad que la creatinina. Podría permitir mayores diagnósticos y más tempranos. No logramos contestar preguntas sobre impacto en mortalidad y estancia hospitalaria, por lo que deben realizarse estudios adicionales

Palabras clave: Lesión Renal Aguda; clasificación; creatinina; diuresis.

Abstract

Introduction: Acute Kidney Injury (AKI) is present in more than 50% of patients admitted to intensive care (IC), increasing morbidity and mortality. Diagnosis is made using creatinine levels and urinary output (UO), however, it is not known what the diagnostic yield of this approach is.

Objective: to compare the diagnostic performance of creatinine versus UO for AKI in critical patients.

Methods: Systematic review of literature from 2004, regarding humans with AKI in the ICU, with diagnosis based on creatinine and urinary output. No language limits.

Results: 12 studies were included in a qualitative analysis, with a total 41,512 patients. 4 studies were included in the meta-analysis, for a total of 36,309 patients.

Sensitivity and specificity of UO versus creatinine were evaluated in 4 studies based on the KDIGO definition, finding a sensitivity of 0.66 [95% CI 0.51 - 0.78] and a specificity of 0.65 [95% CI 0.48 - 0.79]. OR for GU was 4 (3-5), LR +1.89 (95% CI 1.4-2.51) and LR - 0.53 (0.44-0.63) and an area under the ROC curve of 0.70

However, patients identified by UO were more likely to be falsely classified as false positives. Which led us to compare both tools against the construct. Finding: a sensitivity for UO of 0.80 [95% CI 0.70 - 0.87) and for creatinine levels of 0.59 [95% CI 0.54 - 0.65]

Conclusion: UO as a diagnostic test has a greater sensitivity than creatinine. It could allow more frequent and earlier diagnoses. We were unable to answer questions about the impact on mortality and hospital stay, thus, additional studies should be carried out.

Key words: Acute Kidney Injury; classification; creatinine; diuresis.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome que se caracteriza por una declinación de la función renal que ocurre en un periodo de menos de 48 horas a 7 días, generalmente reversible (1) que se identifica con los siguientes criterios (2):

- 1) Aumento del valor basal de creatinina en más de 0,3 mg / dl.
- 2) Aumento de la creatinina en 1,5 veces con respecto a la previa del paciente.
- 3) Disminución del volumen urinario menor a 0,5 cc/kg/h por más de 6 horas.

Es una patología frecuente que afecta 13,3 millones de personas en el mundo en cualquier escenario (3): adquirida en comunidad, hospitalizados y en especial en la unidad de cuidado intensivo (UCI). A pesar de ser prevenible y tratable, a nivel mundial se reporta en 1 de cada 5 adultos y 1 de cada 3 niños durante la hospitalización (4), más del 85% de estos son aportados por países en desarrollo como Colombia (3). La incidencia de LRA varía entre 26,6-35,4% en pacientes hospitalizados (5), llegando a 38-50% en los pacientes críticos en unidad de cuidado intensivo (UCI) (6–8).

Con un gran impacto, pues esta condición aumenta la morbilidad hasta 3 veces y mortalidad de 7 a 10 veces (9) en los grados con mayor severidad, con un porcentaje de mortalidad tan alta como hasta del 83% (10), pues los pacientes no solo mueren con LRA sino de LRA (11). Estudios muestran que solo el 50% (12) de los pacientes con esta entidad reciben un cuidado adecuado. Por lo que es necesario mejorar la aproximación diagnóstica y la respuesta de los equipos de salud ante la misma.

La variedad en la epidemiología descrita y la mortalidad podrían explicarse por la heterogeneidad de los pacientes, el uso de diferentes criterios para el diagnóstico y la no claridad de la capacidad diagnóstica de estos, en los diferentes escenarios. Lo que a su vez lleva a una intervención tardía en especial en los casos de necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)(13).

La LRA es una patología prevenible, tratable y en algunos casos reversibles, pero todo depende de la detección precoz de la misma. A pesar de los avances en el entendimiento y tratamiento de esta patología, la mortalidad en este tipo de pacientes continúa siendo elevada entre 40-83% (10) comparado con pacientes que no cursan con esta condición, especialmente en aquellos con grados más severos de la enfermedad, como los que requieren terapia de reemplazo renal (TRR), donde la mortalidad es tan alta, entre el 50-90%(10).

Dado su impacto, se han desarrollado iniciativas a nivel mundial de grupos interdisciplinarios como: el consenso ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*) en el

2001 (14) en donde se busca consolidar guías que lleven a un mejor manejo la LRA. En el 2004 la primera definición de LRA fue realizada por este grupo llamada RIFLE (*Risk, injury, failures, loss and end stage*) donde se toman como referentes para la definición la caída en la tasa de filtración glomerular (TFG), la elevación de creatinina o la disminución del gasto urinario (GU) en 7 días (11) ; en 2007 (*the Acute Kidney Injury Network*) (AKIN), una colaboración internacional de nefrólogos y médicos de cuidado crítico, después de varios estudios modificó dos conceptos: el primero de ellos el punto de corte del valor de creatinina como un aumento de más de 0,3 mg/dl y el segundo, el tiempo de aparición fue modificado de 7 días a 48 horas en miras de aumentar la sensibilidad diagnóstica. En 2012 se realizó la revisión de la clasificación por KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (15) donde unifican los dos criterios anteriores, retiran la TFG y además dejan claro que antes de definir LRA debe descartarse obstrucción de la vía urinaria y realizarse reanimación hídrica adecuada(11) .Por último, en el 2013 aparece una clasificación en la que se incluyen la presencia de biomarcadores para determinar daño celular como nuevo criterio.

Una de las intervenciones con mayor impacto en el pronóstico a corto y largo plazo en estos pacientes es la detección temprana de la enfermedad, sin embargo a pesar de la difusión de los criterios anteriormente mencionados; en muchas ocasiones no se obtiene esta meta, por ejemplo el estudio por Kaddourah et al en 2016 documentó que aquellos en quienes se realizó diagnóstico solo basado en creatinina, se perdía la oportunidad de detección en un 67,2%, que hubieran podido ser identificados con criterio de gasto urinario(16), la creatinina ha sido el test de referencia por años, sin ser el biomarcador ideal, es el más fácil de realizar e interpretar, depende de producción endógena y además es económico. Ha sido comparado con los biomarcadores nuevos, e incluso comparada con los diferentes métodos de estimación de función renal basal donde se encuentran valores que varían de forma considerable, por ejemplo en el estudio de Thongprayoon et al de 2016 la sensibilidad de la creatinina sérica varió del 50,5% al 77,2%(17)

El volumen Urinario con un valor menor de 0,5 cc/kg/h en 6 horas, ha venido ganando importancia , demostró relación con mortalidad con AUC 0.613 (0.586–0.640)(18), sin embargo se han descrito sensibilidades tan bajas como el 34%(19) y al mismo tiempo se ha documentado aumento de la incidencia de LRA en los estudios del 24 % al 52% con la adición del gasto urinario (19)

La LRA no solo se asocia a peores desenlaces clínicos sino también a mayores costos, que van entre \$9,000 a 14,000 USD comparado con 3,500 USD en pacientes sin esta patología en Estados Unidos(10) , incluso después de la salida de la hospitalización los costos del cuidado de estos pacientes en algunos reportes fueron de hasta 277 millones de dólares anuales de 2010 a 2011(20).

De los pacientes que presentan esta complicación y sobreviven, el 13,8% (21) quedan con dependencia de diálisis a su egreso, lo que resulta en mayores costos para el sistema de salud y deterioro en la calidad de vida del paciente. Es necesario

para todos, en especial los países en vías de desarrollo, la detección temprana de la enfermedad y la prevención de factores de riesgo que lleven a mejores indicadores de salud renal, pues una de las consecuencias del no manejo adecuado de la LRA no solo es la muerte, sino la progresión a enfermedad renal crónica (ERC), llevando a mayor requerimiento de diálisis y necesidad de trasplante renal. En el caso de Colombia para el 2017 se reportó una prevalencia de ERC del 61,61 por cada 100.000 habitantes(22) en la cuenta de alto costo. Evidenciando la gran necesidad del desarrollo de estrategias de prevención y cuidado de estos pacientes. La cuenta de alto costo en Colombia es una entidad no gubernamental que tiene como misión apoyar y motivar la gestión del riesgo en las patologías consideradas de costosas para el sistema de salud(23).

Debido a la frecuencia elevada y creciente de la LRA con su alta mortalidad y morbilidad en una enfermedad potencialmente evitable, llevo en el 2015 a la sociedad internacional de nefrología (*International Society of Nephrology*)(ISN) a crear la iniciativa *O para 25* que tiene como objetivo eliminar todas las muertes prevenibles por LRA para el 2025 en los países de bajos recursos como el nuestro(24). Hemos identificado un vacío en el conocimiento sobre la capacidad diagnóstica de sus criterios, llevando a una poca utilización de los mismos, en especial el gasto urinario. La evidencia aunque controversial ha demostrado que el GU incrementa los casos detectados hasta un 64%(25); por lo anterior el presente trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico de los criterios actuales de LRA en la población de UCI por su alta frecuencia.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda es un síndrome que se define como un deterioro rápido de la función renal, asociada ampliamente a peores desenlaces como mortalidad, estancia hospitalaria, progresión a ERC y elevación de costos para el sistema salud (11,26), por esta razón el interés en realizar diagnóstico temprano y tratamiento oportuno está en aumento (27). La incidencia de LRA era muy difícil de establecer debido a las distintas definiciones y sistemas de clasificación disponibles. El propósito fue proponer criterios diagnósticos de baja complejidad para su fácil uso, que fueran de bajo costo y con alta sensibilidad y especificidad (11); sin embargo esta definición ideal no existe y en 2004 se estandarizó la primera definición de LRA llamada RIFLE, posteriormente modificada en 2007 por la red de lesiones renales (*the Acute Kidney Injury Network*) (AKIN), una colaboración internacional de nefrólogos y médicos de cuidado crítico (28), que propuso una nueva definición con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica, tomando en cuenta un estudio realizado por Chertow et al en 1997 en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular, en donde se evidenció que la elevación de creatinina con respecto a la basal dado por un delta de 0,3 mg / dl se asociaba con un aumento de la mortalidad a corto y mediano plazo y desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC)

(5,9) , además modificó el tiempo requerido desde la presentación al diagnóstico, cambiando de 7 días propuesto por RIFLE a 48 horas para detección más temprana, y además atención especial a los cambios del gasto urinario (GU), esto último por consenso médico basado en observaciones clínicas(28).

En 2012 se realizó la revisión de la clasificación de LRA por KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)(15) unificando los parámetros diagnósticos.

Tabla 1 CLASIFICACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA GUIAS KDIGO 2012

Estadio	Creatinina	Gasto Urinario
1	>0,3mg/dL en 48 h aumento de 1,5 a 1,9 veces en 7 días	>0,5ml/kg/h 6-12 h
2	2 -2,9 veces en 7 días	< 0,5 ml/kg/h >12h
3	> 3 veces ó > 4 mg / dl en 7 días o inicio de terapia de reemplazo renal	<0,3 ml/kg/h >24h o anuria por > 12h

Tomada y adaptado de Hertzberg D, Rydén L, Pickering JW, Sartipy U, Holzmänn MJ. Acute kidney injury—an overview of diagnostic methods and clinical management. Clin Kidney J. 2017;10(3):323–31.

El uso de la creatinina como marcador tiene varias limitaciones, la más importante al tener en cuenta la definición es la ausencia de la medición de creatinina basal para utilizar los criterios (26), se han propuesto tres opciones: primero utilizar un estimado de TFG de 75 ml/min/1.73m²(25); segundo utilizar el menor valor de creatinina del paciente en el ingreso y tercero usar el valor de creatinina al ingreso (26). Un estudio realizado por Siew et al en 2010 (26) encontró que estos 3 sustitutos a la creatinina basal llevaban a una clasificación errónea de los pacientes con sobre e infraestimación de los casos, en especial el uso del primer valor al ingreso subestima su incidencia; además Linn et al en otro estudio de cohorte demuestra que en personas con niveles de creatinina basales mayores a 1,5 mg/dl (29) se encuentra mayor cantidad de falsos positivos al utilizar solo la creatinina como criterio.

A pesar de las dificultades para medir y registrar el GU, estudios como el realizado por Macedo et al en 2011 de tipo cohorte prospectiva han validado este criterio en la clasificación de LRA, encontrando que un 32% de pacientes con LRA por criterio de disminución del GU no eran identificados utilizando solo el criterio de medición de creatinina, asociándose con mayor mortalidad a mayor tiempo de oliguria (30) .

Cambios en el GU pueden incluso preceder el aumento de creatinina, algunos han documentado hasta 11 horas más temprano (6), facilitando la detección de LRA. Dado que el GU es una variable fisiológica, fácil de medir y de bajo costo, permite tomar medidas más tempranas, apropiadas y en consecuencia mejores resultados.

El impacto clínico y la utilidad de la oliguria como componente de la definición han sido explorados en estudios que muestran mejores desenlaces y diagnóstico precoz. Sin embargo, se han publicado diferentes resultados en los últimos años respecto a la capacidad diagnóstica, pronóstico y la implicación en la mortalidad entre la clasificación de la LRA con GU comparado con el aumento de creatinina.

Hay contraste en la consistencia de los resultados, como en el estudio realizado por Bellomo et al en 2011, de tipo cohorte prospectivo multicéntrico en 6 países con seguimiento por 4 semanas, para evaluar si, periodos de reducción de gasto urinario (1 a 12 horas) eran útiles para predecir la aparición bioquímica de creatinina en LRA el día anterior, encontró que solo el 52% de los pacientes tuvieron periodos de oliguria prolongados (más de 4 horas) previos al diagnóstico por elevación de creatinina; por lo que concluyeron que la oliguria es frecuente y no necesariamente implica el diagnóstico de LRA (31).

La diferencia en los resultados nos incentiva a buscar e identificar el real impacto clínico en los cambios del GU y sus implicaciones, para adoptar medidas adecuadas.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo de investigación es evaluar la capacidad diagnóstica de la diuresis y el aumento de creatinina en pacientes críticamente enfermos, para el diagnóstico de LRA de acuerdo a la mejor evidencia disponible.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál de los criterios de lesión renal aguda: nivel de creatinina versus gasto urinario, tiene mejor rendimiento diagnóstico en pacientes críticamente enfermos?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GENERALIDADES

La definición y caracterización de la LRA es relativamente nueva, antes del 2004 no existía un consenso en la definición y por ende no era conocida ni su epidemiología ni su impacto a nivel mundial (32) .

A partir del 2004 se estandarizó una sola definición para poder esclarecer mejor el compromiso en la salud de los pacientes, fue entonces que nació la definición de RIFLE (*Risk, injury, failures, loss and end stage*). En el 2007 es modificada y se da a conocer una nueva clasificación llamada AKIN (*Acute Kidney Injury Network AKIN*)(33). Clasificación que nace al observar que pequeñas modificaciones en el aumento de creatinina como de 0,3 mg/dl que no eran tenidas en cuenta en la clasificación anterior RIFLE, habían demostrado impacto en mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo(9,34).

Sin embargo, se presentó discrepancias en la clasificación y por ende en la epidemiología exacta de la LRA, con múltiples estudios que defendían cada una su posición. Es por esto que en el 2012 se realizó un consenso entre los autores de las clasificaciones, naciendo la clasificación KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) que tiene en cuenta pequeños cambios en la creatinina por su impacto en mortalidad, pero extiende el tiempo de presentación de 48 horas como lo hace AKIN hasta 7 días como lo hace RIFLE (15,30,35).

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación grave y frecuente, reportada en más de 13.3 millones de personas cada año (3) y hasta en el 50% de los pacientes en cuidados intensivos (UCI)(7). Está se asocia con aumento en la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria y complicaciones como ventilación mecánica prolongada (36,37). El aumento en la mortalidad y la morbilidad en los pacientes que la presentan es de 4 a 5 veces más, tanto a corto como a largo plazo, e incluso hasta 10 veces en los casos más severos (10,34,38–40).

La epidemiología es muy variada debido: I) a las diferentes definiciones usadas para esta y II) por las diferencias en las características de las poblaciones que se evalúan en UCI: pacientes con cuadros sépticos, cardiovascular y hospitalizaciones por causas clínicas o post quirúrgico (32).

En cuanto a la incidencia de LRA en UCI un estudio realizado por Hoste et al en 2006 en Estados Unidos (EEUU) reportó LRA en UCI en un 67% (41) de sus pacientes, en Colombia en 2011 se publicaron los resultados de un estudio que mostro frecuencias de LRA del 39.8%; en un esfuerzo internacional llevado a cabo en 97 unidades de cuidado intensivos de 33 países, dentro de los cuales están 5 países suramericanos, en el que participo Colombia de tipo cohorte prospectivo, con

edad promedio de 63 años documentó una incidencia de LRA del 57,3%(42), con necesidad de TRR en el 13,5% (42) y con mortalidad que varía de acuerdo al grado de severidad de la presentación de esta, con un OR para los estadios más severos de 6.88(IC 3.87-12.22) (42).

En cuanto a otros desenlaces como mortalidad y necesidad de TRR estudios en EEUU con data de 8 años de tipo cohorte retrospectivo por Kellum et al (2)reportaron mortalidad en el 51,1% y necesidad de terapias dialíticas en estadios avanzados de hasta el 55,3% (43) cuando el compromiso de LRA se debe a sus dos variables tanto elevación de marcadores de función renal “creatinina”, como disminución en el gasto urinario (GU), en comparación con 4,3% y 0% en pacientes que no cursan con LRA(43).

2.2.IMPACTO

Para tratar de dimensionar las consecuencias de esta patología se han realizado múltiples estudios. Se cuenta con un estudio prospectivo multicéntrico tipo cohorte realizado por *Bagshaw et al* en 23 países con 54 hospitales, que encontró como etiología más frecuente de la LRA el choque séptico en un 47,5% (IC 45,2-49,5%)(44). Con una mortalidad intrahospitalaria del 60% (IC 58%-62,6%)(21) y una dependencia de diálisis del 13,8% al egreso hospitalario de estos pacientes (95 IC 11%-16,3%)(21).

También se han realizado estudios en población infantil y adultos jóvenes para conocer la epidemiología de esta patología en este grupo. Un multicéntrico recientemente reportó una mortalidad del 11% en aquellos pacientes jóvenes con LRA avanzada, comparada con 2,5% en aquellos sin LRA (16). Y documentaron que aquellos en quienes se realizó diagnóstico solo basado en creatinina, se perdía la oportunidad de detección en un 67,2%, que hubiera podido ser identificados con criterio de gasto urinario(16). En cuanto a factores que aumentan la mortalidad, muchos han identificado disminución de la diuresis en 7,8% vs 2,9%(16), la presencia de comorbilidades 56.6% vs 43.8% (45) y la etiología séptica 19.8% vs 13.4% (46) .

El reconocimiento temprano de estos pacientes determina la oportunidad en toma de decisiones terapéuticas, en miras de disminuir el deterioro de la LRA a estadios más avanzados y con ellos modificar el pronóstico, la estancia hospitalaria y los costos para el sistema de salud.

En Inglaterra la LRA consume el 1% del presupuesto nacional de salud. En EEUU esta se asocia con aumento de los costos en un rango de \$5,4 a \$24 billones al año (47). En los pacientes que no presentan LRA el consumo en hospitalización se encuentran entre \$ 11,016 USD (dólar estadounidense) , aumentando a \$24,077 dólares por hospitalización en aquellos con LRA(47). Los que generan mayores

costos son los que cursan con mayor grado de severidad y durante el curso de su enfermedad requieren terapias de remplazo renal. Un centro realizó una estimación según el rango de LRA por KDIGO con un estimado de \$5,400 USD para estadio 1 a \$27,300 USD para estadio 3 (47). La Universidad de Pittsburgh realizó un estudio en pacientes coronarios en UCI con un costo de \$9,000 a 14,000 dólares por paciente con LRA comparado con \$3,500 dólares para aquellos sin LRA(10,48).

Adicional al costo presentado durante las hospitalizaciones, el instituto nacional de salud de Inglaterra reporta que pacientes posteriores a su egreso hospitalario que habían cursado con LRA consumen en promedio \$277 millones de USD adicional en atención médica, comparado con el grupo control de pacientes con egreso hospitalario que no cursaron con esta patología (47).

Por estas razones, debe considerarse como un problema de salud pública, y debe priorizarse la identificación temprana de esta patología, con miras a disminuir presentaciones más severas que impliquen mayores secuelas, mortalidad y costos. Así como dependencia de diálisis al egreso de los pacientes que sobreviven, con disminución en la calidad de vida, en años productivos y mayor gasto en salud. Un estudio de 415 sobrevivientes de LRA con dependencia de diálisis, evidenció que 1 de cada 4 pacientes reportó su calidad de vida como peor a estar muerto (47).

2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Una vez establecida la importancia y frecuencia de la LRA, es importante establecer el constructo que implica su diagnóstico, previamente era definida de forma cualitativa como una disminución abrupta y sostenida de la función renal (35), a partir de 2004 se establece una definición clínica clara con dos herramientas para ser identificada: I) La elevación de la creatinina o hiperazoemia y II) la disminución del gasto urinario llamada oliguria, esta última propuesta por opinión de expertos. La magnitud en el aumento de la creatinina, así como la disminución de la diuresis determinaran el grado de severidad de la LRA(49).

Ningún sistema basado en estos es completamente perfecto, pero al momento no existe un biomarcador que los reemplace y la mayoría de las nuevas herramientas están enfocados en la detección de información adicional de daño y localización de la lesión como complementario a la evaluación funcional que ofrecen los criterios habituales (2).

La medición de la tasa de filtración glomerular (TFG) en ml /min nos da una aproximación del funcionamiento de las nefronas (50) y sería el mejor indicador para medir la función renal, pero esta no puede ser medida directamente y se usa la depuración de sustancias como sustituto ante la no existencia de un marcador ideal, la creatinina ha sido por mucho tiempo utilizada para este fin (51), teniendo en

cuenta que tanto la TFG como la creatinina son marcadores de la función renal más no de la presencia de daño renal.

2.4. PRUEBA DE REFERENCIA

La creatinina es derivada de la creatinina del músculo, con un peso molecular de 113 Da (52) a pesar de no ser el biomarcador ideal, se ha utilizado por muchos años como la forma de estimar la TFG; se ha utilizado como el patrón de oro actual para la definición de LRA. Es libremente filtrada en el glomérulo pero secretada 10-20% por el túbulo proximal, que durante la lesión renal aguda puede incrementarse hasta en un 50% (51), por lo cual, sus valores son altamente afectados; no solo por su depuración urinaria, sino por la tasa de producción e incluso el volumen de distribución que es muy variable. A todo esto se suman las interferencias del laboratorio que podrían ocasionar elevaciones falsas (hiperglicemia, hiperproteinemia) o valores reducidos falsos (hiperbilirrubinemia y hemólisis) (52).

La evaluación de creatinina se puede realizar sérica y en orina de 24 horas, los métodos más usados son los de *jaffé* y los enzimáticos, la sérica es la más frecuentemente utilizada. Los valores definidos como normales para hombres y mujeres sanos son 0,8-1,3 mg /dl y 0,6 a 1,3 mg /dl respectivamente, con resultados levemente más altos en grupos con factores asociados a ERC como hipertensión arterial (53–55).

La definición de LRA requiere el valor de creatinina basal, más que la creatinina normal para sexo y grupo étnico del individuo (52), cuando se cuenta con este resultado se recomienda el uso de valores 6 meses previos al ingreso o hasta máximo un año (52). La mayoría de los pacientes no disponen de este resultado, por lo que se utilizan diferentes métodos alternos, como tomar el valor de ingreso, el valor más bajo en la hospitalización o el cálculo retrospectivo de creatinina a partir de la ecuación de “*Modification of Diet in Renal Disease*”(MDRD) para una TFG de 75 ml/min/1,73m² (52,56), siendo el valor de ingreso el de mejor rendimiento diagnóstico.

2.5. PRUEBA ÍNDICE

El gasto urinario es una variable fisiológica, que depende de la capacidad de concentración de los túbulos renales. En un riñón sano la osmolaridad urinaria máxima es de 1200 a 1400 mOsm/kg H₂O (53,54) para lograr la excreción de solutos como una de las principales funciones del riñón, lo cual requiere como mínimo para disolver el soluto 430 cc día de agua. La TFG normal es de 125cc/min, que para un adulto de 70 kilos corresponde aproximadamente a 107cc/kg/h, la

reducción del volumen urinario a menos de 0,5cc/kg/h refleja una reabsorción de ese filtrado glomerular en un 99,5% y por esto, valores menores a este son considerados como oliguria (15).

El gasto urinario como test comparativo se encuentra en la definición por consenso de expertos. Se ha mantenido a través de los años pues se le adjudicaron ventajas como: no necesitar de un valor basal, ser un indicador más temprano, no ser afectado por múltiples variables como le sucede a la creatinina (57); otros, argumentan que en los pacientes críticos es una guía para el manejo de fluidos y su disminución se asocia a múltiples factores como mala perfusión, cambios funcionales e incluso factores neuro humorales y que no existe en el 100% de los casos una relación entre la oliguria con la disminución de la TFG, pues por el contrario en aquellos con disfunción tubular severa puede existir poliuria o aumento de diuresis, con una franca alteración de la TFG y no ser percibido (58).

Aquellos pacientes que manifiestan ambas condiciones oliguria más hiperazoemia o si estas permanecen por mayor tiempo tienen peor pronóstico a corto y largo plazo (43). Se ha observado con frecuencia que la disminución del GU a pesar de su bajo costo y de tratarse de un parámetro fisiológico, por dificultades técnicas, en la mayoría de los casos no es seguida con exactitud y por esta razón muchos pacientes no son identificados con LRA mediante este criterio.

Por otra parte se considera por algunos que la definición fue realizada a la ligera sin una relación clara con la presencia de mortalidad elevada en los pacientes a diferencia de la creatinina, incluso hay estudios que indican que la relación con mortalidad en pacientes en UCI si bien el diagnóstico por criterios de GU es más frecuente 33% vs 11% , el valor asociado con mortalidad cuando presenta GU de 0.3 ml/kg/h por 6 horas tiene un HR de 2.25 (1.40- 3.61) (57).

2.6. BIOMARCADORES

La LRA es un constructo diagnóstico complejo, que implica múltiples etiologías, causas específicas como la uropatía obstructiva y la Glomerulonefritis rápidamente progresiva no hacen parte de esta y la clasificación moderna incluye solo las causas séptica, toxica e isquémica (49); su diagnóstico ha sido durante muchos años realizada con creatinina y GU, que como cualquier test diagnóstico se establecieron para obtener el mejor rendimiento con puntos de corte para tener la mejor sensibilidad y especificidad, pero no son perfectos; después de todo, la meta de los clínicos sería contar con un biomarcador que permitiera no solo un diagnóstico temprano sino la localización del sitio de la lesión para establecer de forma rápida la etiología.

La presencia de nuevos biomarcadores como cistatina C, interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (kidney injury molecule-1: KIM-1), N-acetil-b-D-

glucosaminidasa (NAG), isoforma-3 del intercambiador de sodio-hidrógeno (sodium-hydrogen exchanger isoform-3: NHE-3), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (neutrophil gelatinase associated lipocalin: NGAL), y el nephro-check (tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-2) y el insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) han generado la pregunta, si ¿los criterios clásicos deben cambiar?. Generando en el 2013 un nuevo enfoque de clasificación que se divide en criterios funcionales que son los conocidos y criterios de daño que son realizados con estos nuevos biomarcadores (59).

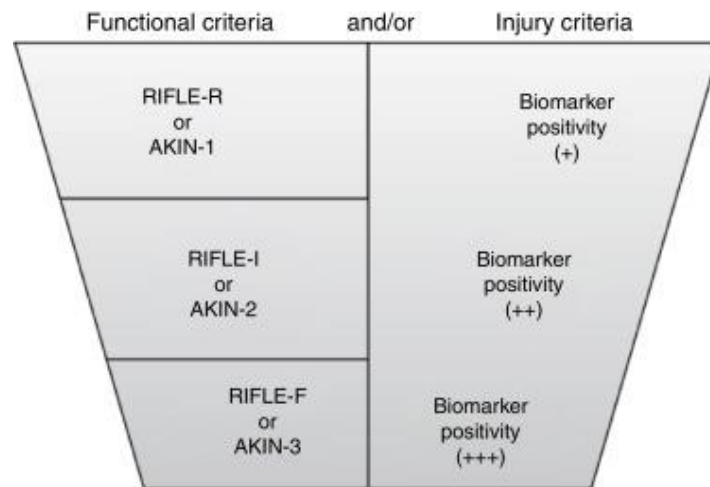


FIGURA 1 NUEVOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIÓN RENAL AGUDA ADQI 2013

TOMADA SIN MODIFICACIONES DE MCCULLOUGH PA, SHAW D, HAASE M, MURRAY PT, MEHTA L, RONCO C. DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY USING FUNCTIONAL AND INJURY BIOMARKERS : WORKGROUP STATEMENTS FROM THE TENTH ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE CONSENSUS CONFERENCE. CONTRIB NEPHROL. 2013. P. 13-29.

A pesar que estos nuevos biomarcadores nos brindan la oportunidad de detección de daño temprano, de identificación del riesgo y lesión renal sub clínica , el NGAL con área bajo la curva (AUC) para predecir LRA de 0,72 y nephro check AUC hasta de 0,85 (60), Sin puntos de corte claros para la estratificación, con alto costo y baja disponibilidad; por lo cual siguen siendo la creatinina y el GU los mejores marcadores al momento(59) y serán los evaluados en esta revisión sistemática.

Existe en la literatura un estudio realizado por Moledina et al en 2017 (61), una cohorte prospectiva multicéntrico con donantes cadavéricos en quienes realizaron biopsia renal como prueba de oro y compararon el rendimiento diagnóstico de la creatinina versus biomarcadores urinarios. EL AUC de la creatinina sérica para daño tubular agudo fue de 0.58 (IC 95% 0.49-0.67) (61) con sensibilidad y especificidad de AKIN estadio 1 del 51% y 61% respectivamente y AKIN 2 con especificidad del 84%, el AUC del acmé de creatinina fue de 0,60; comparado con NGAL cuyo AUC

para daño tubular agudo fue de 0,67 (IC 95%, 0.60-0.74) que si bien mostro leve superioridad, no fue una diferencia marcada ni el rendimiento esperado.

Existe además en la literatura una revisión sistemática realizada por Klein et al en 2018 (62) que evalúa la capacidad de predicción de necesidad de TRR de los biomarcadores y la creatinina, evidenciando para NGAL urinario y sérico un AUC de 0,72 y 0,755 respectivamente y para creatinina sérica una AUC de 0,764. En el caso del nephro-check urinario con AUC de 0,857 obteniendo mejor rendimiento predictivo para TRR, lo cual si bien no es el objetivo de esta revisión es una buena utilidad clínica de los biomarcadores.

2.7. MOTIVO DE LA EVALUACIÓN

Un estudio realizado por *J Kellum* et al en el 2015 (43) en Pittsburgh EEUU en 8 unidades de cuidados intensivos demostró que aquellos pacientes que presentaban LRA por un solo criterio fuese elevación de creatinina o disminución de la diuresis tenían menor probabilidad de requerir terapias de remplazo renal (TRR) 2,1% para GU y 4,9% por valores de creatinina vs 25% si cumplían ambos criterios (43), con una estancia hospitalaria más prolongada en pacientes con LRA (4-14 días) vs pacientes sin LRA (3 a 7 días), sin embargo, encontraron que pacientes que habían cumplido los dos criterios , tanto elevación de azoados como disminución en GU presentaron estancias hospitalarias de 7-22 días(43).

Respecto a mortalidad a 90 días y 1 año, se documentan diferentes valores según el criterio utilizado, para GU 19% y 28% respectivamente y en hiperazoemia 22,9% y 31,9%; al tener en cuenta ambas variables estos aumentaron a 37,8% y 47,9% a un año (40). Lo que sugiere que aquellos pacientes con compromiso de ambas variables de clasificación de LRA presentan una dramática diferencia en peores desenlaces a corto y largo plazo.

Por estos hallazgos se debe estar alerta en la búsqueda e identificación de estas variables que son de bajo costo e impactan en las conductas clínicas tempranas de los pacientes para disminuir el compromiso de enfermedad, sus complicaciones y sus costos.

Recientes estudios encontraron que la incidencia de LRA por *RIFLE*, *AKIN* y *KDIGO* por creatinina era de 15%, 21% y 20% respectivamente, pero que si además a esta clasificación se adicionaba el gasto urinario la proporción de la incidencia aumentaba hasta un 35%, 38% y 38% respectivamente para cada una de las clasificaciones(6) y asimismo, otras investigaciones mostraron que tiene la capacidad de detectar más tempranamente la presentación de esta patología, con

una mediana de 13 horas(7-22 horas)(6) a 18 horas versus 64 horas con creatinina(63). Sin embargo los estudios han sido contradictorios sobre la incidencia según los diferentes tipos de definición (38,64,65), y los criterios usados , algunos alcanzan diferencias de 42% con y sin gasto urinario(18), mientras otros como el de *Salgado et al* observacional prospectivo multicéntrico mostró incidencia de 69.4% para la clasificación de RIFLE y 51.8% en la de AKIN , con gasto urinario se detectó el 59.5% y con creatinina 34.7% (66). Mientras otros reportan solo sensibilidad del 35% para la diuresis(19).

Sin embargo el gasto urinario no es reportado en la mayoría de las publicaciones por cuestiones prácticas, por lo que no se conoce bien su papel, por otra parte, la elevación de la creatinina podría ser un marcador inferior en pacientes críticamente enfermos, porque esta elevación es tardía respecto al compromiso de la función renal y tiene diferentes sesgos; por lo que adicionar gasto urinario podría aumentar la sensibilidad de la LRA (67–69).

En el estudio realizado por *Bellomo et al* en 2011 de multicéntrico en 6 países con seguimiento por 4 semanas donde trato de aclarar esta discrepancia no fue posible, dado que no se incluye el dato del gasto urinario dentro de la clasificación, por no encontrarse en la mayoría de los estudios o no ser fidedigno el dato, su única aproximación es que este dato el GU es altamente específico y sensible para el diagnóstico(31)

Es por estos resultados contradictorios que no existe en la comunidad científica una opinión fuerte y definida sobre el compromiso urinario en la clasificación de esta patología y si esta presenta el mismo o mayor impacto que el otorgado a aumento de la creatinina; o si tan solo es secundario a otras causas como el estado de hidratación y al corregirse se recupera sin haber cursado con LRA.

De estudios que no han mostrado diferencias en desenlaces importantes es que nace la controversia, por esto el gran interrogante es: ¿Realmente importa tener en cuenta el GU para tomar decisiones más tempranas que impacten en el pronóstico de los pacientes? En la Tabla 2 se muestra un resumen de los principales estudios y los desenlaces evaluados.

TABLA 2 RESUMEN DE PRINCIPALES ESTUDIOS DE LRA Y DESENLACES CLINICOS

Título	Autor	Año	Estudio	Población	Desenlaces	Resultados
An assess ment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospital ized patients	Uchino(20)	Enero 2000/ Diciembre 2002	Cohorte retrospectivo único centro	20,126 UCI pacientes *Exclusión: < 15 años, diálisis, Trasplante renal, estancia <24 horas	Mortalidad intra hospitalaria	8% mortalidad total: Risk 15,1% Injury 29% Failure 41,1%
Classify in AKI by Urine Output versus Serum Creatinine level	Kellum(43)	2002 - 2008	Cohorte retrospectivo, multicéntrico	32,045 pacientes UCI	Necesidad de TRR, Mortalidad, recuperación renal. Según valores de creatinina vs GU KDIGO	74,5% desarrollaron LRA. TRR no LRA por creatinina y GU 4,3% y 0%, LRA 51,1% y 55,3%. Mortalidad 90 días y 1 año por GU 19,1% y 28% por Cr 22,9% y 31,9%, por ambas 37,8% y 47,9%. Sobrevivencia al año es peor en pacientes con oliguria.
Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for	S Quan(70)	2005- 2011	Cohorte retrospectiva- multicéntrico	4229 pacientes	Mortalidad a 30 días y estancia Hospitalaria	LRA 8,1% x Cr sola y 64% por Cr y GU. Mortalidad fue menor cuando se uso GU; LRA con GU estadio 1,2,3 (0,3%, 3,2% y 1,9%) Cr sola (4,2%,15,4% y 12,8%).

staging of acute Kidney Injury after major surgery : a cohort study						
	A	Wodzimirow(71)	Abril 2009- Agosto 2009.	Cohorte prospectiva 4 meses	260 pacientes UCI	Diagnóstico de LRA y Mortalidad
	Comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients					45 pacientes no clasificaron LRA por Cr. 53% de estos hubiera tenido Diagnóstico 24 horas antes por GU. Mortalidad 38% por Cr y 24% Cr mas GU P0,02
	Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: Estudio multicéntrico	Salgado(66)	feb 2010- feb 2011	observacional prospectivo multicéntrico	627 pacientes UCI. Exclusión no GU, instrumentación Quirúrgica urinaria, necesidad de TRR	Diagnóstico de LRA y Mortalidad
						GU detecto 59,5% y Cr 34,7% por RIFLE y 25,3% por AKIN. Mortalidad 40,9% RIFLE y 44,6% AKIN. No hubo diferencia en días de estancia, ni en mortalidad cuando se clasificó con GU.
	The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury:	Ricci(72)	Agosto 2004- junio 2007	Revisión sistemática	71000 pacientes UCI	Mortalidad RIFLE 30,60,90 días
						No LRA mortalidad 6,9% vs LRA 31,2%.LRA Risk (RR 2,4) I (4,15) F (6,37) P<0,001. No tuvo dato de GU

A Systematic review.						
Intensive Monitoring of urine Output is Associated With Increased Detection of Acute kidney Injury and Improved Outcomes	K Jin(73)	2000 - 2008	Cohorte Retrospectiva	15,724 pacientes UCI	Mortalidad a 30 días y estancia Hospitalaria	Pacientes con LRA y monitorización de GU mejor sobrevivida a 30 días HR 0,85 P <0,001 y menos sobrecarga líquidos a los 72 horas p<0,001 Mayor detección de LRA OR 1,22 p<0,001

Identificar el descenso del gasto urinario y utilizar este parámetro para el diagnóstico de LRA, probablemente lleve al reconocimiento temprano, mejorando la toma de decisiones médicas correctas que lleven a la no progresión de la LRA y por consiguiente disminución en morbilidad y mortalidad intra y extra hospitalaria y menores costos a corto y largo plazo. La contradictoria información sobre la capacidad diagnóstica de la creatinina como test de referencia y el GU fue la que impulsó a la realización de esta revisión.

TABLA 3 ESTUDIOS SOBRE RENDIMIENTO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LRA

Autor	Tipo de pacientes	Test	Medidas	Comparativo
Meersch(74)	Post operatorio cardiovascular	Nefrocheck	Sensibilidad 92% Especificidad 81% A las 4 horas	Elevación de creatinina o gasto urinario a los 1 a 3 días posterior
De Loor(75)	Post operatorio cardiovascular	Creatinina a las 4 horas	0,857 (AUC-ROC 4 horas (95% CI 0.801–0.902)	Creatinina a las 48 horas AUC de 0,761

Thongprayoon (17)	UCI mixta	Creatinina MDRD	Sensibilidad 77,2% y especificidad 87,8%	Creatinina admisión sensibilidad 50,5%
Kork (76)	UCI postquirúrgicos	Creatinina estimada MDRD de	Sensibilidad 74.3% al 90,1%	Kappa de 0,75 con creatinina medida
Ricci (33)	Post Hoc de estudio BEST	Creatinina estimada MDRD de	Falso positivos 18,8% y falsos negativos 7.3%	
Ricci (33)	Post Hoc de estudio BEST	Creatinina ingreso	Sensibilidad 38%	
Leedahl (77)	UCI Medica pacientes con sepsis	Gasto urinario 3 horas	AUC 0,73	Gasto urinario 5 horas AUC 0,75
Yilmaz(13)	Cirugía de revascularización cardíaca	Gasto urinario durante cirugía cardiaca	<3.7cc/kg/h Sensibilidad 71.43%	
Macedo (19)	UCI Médica	Gasto urinario (<0.5cc/kg/h)	Sensibilidad 34% especificidad 71%	versus creatinina
Vaara(78)	UCI postquirúrgica	Gasto urinario (<0.5cc/kg/h)	Sensibilidad de 50% y especificidad de 81	Creatinina como prueba de referencia
Salgado (66)	UCI polivalente Multicéntrico	Gasto urinario	Detectó 59,5% de los casos de LRA con sensibilidad de 66,7% RIFLE y 62,8% en AKIN	Creatinina detectó 34,7% de los casos de LRA, RIFLE con sensibilidad del 75,5% RIFLE y 59,9% AKIN

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la capacidad diagnóstica de la creatinina comparado con el gasto urinario para lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados.
- Evaluar la sensibilidad y especificidad de creatinina para el diagnóstico de LRA
- Evaluar la sensibilidad y especificidad del gasto urinario para el diagnóstico de LRA

4. METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El siguiente trabajo es de enfoque cuantitativo de tipo integrativo en el cual se usan métodos sistemáticos y objetivos para responder la pregunta de investigación; se realizó una revisión sistemática de la literatura, elaborada con datos de estudios primarios y en caso de mostrar la homogeneidad adecuada se aplicará un método estadístico para combinar los resultados.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron estudios en seres humanos con lesión renal aguda en la unidad de cuidado intensivo que compararon como prueba diagnóstica creatinina y gasto urinario, no se realizó restricción de idioma, se incluyeron estudios a partir de 2004 debido al primer consenso de definición de lesión renal aguda. Al ser una revisión sistemática de pruebas diagnósticas los estudios incluidos cuentan con los datos donde se evidencian los verdaderos positivos, falsos negativos, medidas de sensibilidad y especificidad, o datos que permitieron el cálculo de las mismas.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

- Estudios que incluyeron pacientes mayores de 15 años.
- Estudios que incluyeron pacientes de ambos sexos (masculino – Femenino)
- Estudios que incluyeron pacientes que cursen con lesión renal aguda en unidad de cuidado crítico con las definiciones KDIGO, AKIN o RIFLE.
- Estudios que tenían el reporte del gasto urinario y creatinina para el cálculo del rendimiento diagnóstico
- Estudios a partir de 2004, sin límite de idiomas

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

- Estudios que incluyeron pacientes con preexistencia de enfermedad renal crónica avanzada en diálisis.
- Estudios que incluyeron pacientes con trasplante renal.
- Estudios que incluyeron mujeres embarazadas

4.5. PRUEBA DE REFERENCIA

La condición clínica a evaluar fue el constructo diagnóstico de LRA teniendo en cuenta su definición según el consenso de 2012 (51), se tomó la creatinina como prueba de referencia y se evaluó el gasto urinario como prueba índice.

4.6. TIPOS DE INTERVENCIONES Y DESCENLACES A MEDIR

- Diuresis versus niveles de creatinina para el diagnóstico de lesión renal aguda.
- Tiempo al diagnóstico de LRA
- Estancia hospitalaria

4.7. ESTRATÉGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICAR ESTUDIOS

4.7.1. Búsqueda electrónica.

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library desde 2004 hasta diciembre de 2018. Se diseñaron estrategias de búsqueda estructuradas usando búsqueda controlada términos apropiados para cada base de datos, así como términos de búsqueda de texto libre como se describe en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas para Pruebas Diagnósticas (79). No se utilizaron filtros de búsqueda para diseños de investigación.

Para la estrategia de búsqueda electrónica, una vez se definieron los criterios de inclusión y exclusión, de acuerdo a la pregunta PICO se eligieron los términos de búsqueda o palabras claves (Mesh y no Mesh), para diccionario de términos usados ver anexo 1.

La razón por las que se usaron esas bases de datos fueron las siguientes:

- Medline (pubmed): (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), desarrollado por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, es una base de datos gratuita, que cubre la ciencias biomédicas y de la salud con un índice de búsqueda con términos MeSH (del inglés, Medical Sub Headlines) como tesoro. Se utilizaron además términos naturales y operadores booleanos para ajustar

la búsqueda y hacerla reproducible, Ver anexo 2. OVID y ESBCO son otras plataformas para ingresar a Medline.

- EMBASE (Excerpta Medica Data BASE): (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase/>), es una base de datos de la empresa Elsevier, principalmente europea, de literatura biomédica que usa el tesoro de consulta Emtree.
- Cochrane Library: (<https://www.cochranelibrary.com>) Es un grupo de bases de datos de alta calidad para toma de decisiones en salud, con acceso a ensayos clínicos y a revisión sistemáticas de la literatura.
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud): (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>). En Latinoamérica y el Caribe esta es la base de datos más significativa y con calidad, se utilizaron como tesauros los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) creados por BIREME.
- La base de datos CINAHL (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature) no se utilizó debido a que está dirigida más a artículos para profesiones de enfermería

4.7.2. Búsqueda en otros recursos.

Para estudios adicionales, se analizaron las listas de referencias de todos los estudios relevantes. También se contactaron vía correo electrónico y a través de la red de <https://www.researchgate.net> con autores expertos en el tema de interés, para detalles o publicados o con datos faltantes.

Además, se realizó búsqueda manual y registros de estudio clínicos sugerido por expertos disponibles en publicación completa, sin restricción geográfica en las revistas Q1 en nefrología en la plataforma Scimago, son 16 revistas de las cuales se excluyeron tres de la búsqueda manual por las siguientes razones: una por ser de población pediátrica (Pediatric Nephrology) y dos de población crónica (Advances in Chronic Kidney Disease y Journal of Renal Nutrition); por este medio se obtuvo un artículo incluido.

Se revisaron los resúmenes y posters de congresos de cuidado intensivo y nefrología crítica en especial los enfocados en lesión renal aguda. Adicionalmente para hacer más exhaustiva la búsqueda de literatura gris se consultó opengrey.com, Open Access Theses and Dissertations, Global ProQuest Dissertations & Theses Global y F1000 Research Open for Science, la búsqueda en estas se encuentra en el anexo 2.

4.8. RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Identificación de revisiones sistemáticas previas

Antes de la redacción del protocolo, la búsqueda en Prospero <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, para evaluar la existencia de revisiones sistemáticas en curso al respecto, se encontraron 166 revisiones en curso sobre lesión renal aguda (acute kidney injury). Dentro de estas bases ninguna compatible con nuestro objetivo de investigación.

Registro del protocolo

El presente protocolo de investigación fue registrado en la plataforma PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> con número de registro: CRD42019118840

Selección de los estudios

Dos autores (MH Y MV) identificaron de forma independiente estudios que cumplieran los criterios de inclusión basados en el título y el resumen, este paso se llevó a cabo en la plataforma Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/welcome>). Se resolvieron desacuerdos integrando a un tercer autor (DB) para revisión de texto completo. Se recuperó la copia de texto completo de cada estudio elegible identificado, después de lo cual los dos autores de forma independiente evaluaron cada estudio para su inclusión o exclusión de acuerdo con los criterios de selección. Se documentó el proceso de selección de estudios de acuerdo al diagrama de flujo de análisis de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses “(PRISMA) (80)

4.9. EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

Se diseñó un formato de recolección de datos en Excel en donde dos autores (MH Y MV) extrajeron las siguientes variables: Se resolvieron los desacuerdos por discusión con un tercer autor (DB).

Al ser una revisión sistemática de pruebas diagnósticas se llevó a cabo una tabla de la información numérica de la prueba de referencia (creatinina) contra el comparativo o prueba índice (gasto urinario).

4.10. EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA

Dos autores (MH, MV) evaluaron la calidad metodológica de forma independiente y usando la herramienta de evaluación de estudios de pruebas diagnósticas (QUADAS-2), según lo recomendado por el Manual Cochrane de Diagnóstico(81).

Esta herramienta consiste en cuatro dominios: selección de pacientes, prueba de referencia, prueba a comparar, flujo y tiempos; de cada dominio se evaluó en

términos de riesgo de sesgo y los primeros tres dominios también se considerarán en términos de aplicabilidad.

La herramienta QUADAS-2(82), evalúa 4 dominios: selección de los pacientes, prueba índice, prueba de referencia y flujo de los pacientes a través del estudio. Todos los dominios están orientados de acuerdo a la pregunta de investigación a la detección de sesgos; con el primer dominio se evaluó como se realizó la selección si fue de forma consecutiva, si se realizaron exclusiones no apropiadas y sobre todo si los pacientes se ajustan a la pregunta de la revisión.

Con los siguientes dos dominios se evaluó el comportamiento de las pruebas, los puntos de corte establecidos en los estudios, si se realizaron de forma independiente los dos test a todos los pacientes y el rendimiento descrito del test de referencia. Finalmente, con el último dominio se verificó, si se incluyó a todos los pacientes en el análisis, si los dos test se realizaron de forma simultánea y si se usó siempre el mismo test de referencia y prueba índice en todos los casos, de haber exclusiones si estaban descritas las razones.

Se probó inicialmente con 1 estudio para identificar desacuerdos de los autores, cuando se presentaron discrepancias fueron resueltas por el tercer autor, se tabuló la información utilizando el programa REVMAN 5.3.

4.11. ANALISIS ESTADISTICO Y SINTESIS DE LOS DATOS

Para todos los estudios incluidos, se extrajeron datos de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos para la prueba índice y de referencia. Cuando no se presentaban se contactó a los autores para mayor información, además se evaluó las poblaciones y cuando se encontraron artículos o posters derivados del mismo estudio se tomó o incluyó el estudio primario con la mayor población o con mayor información.

Para cada estudio, se calcularon sensibilidades y especificidades y su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se presentaron los resultados gráficamente de acuerdo a las estimaciones de sensibilidad y especificidad (ambas con Intervalos de confianza (IC) del 95%) en un diagrama de bosque y en curva con las características operativas o curva (ROC) para evaluar visualmente la variabilidad entre los estudios.

Los hallazgos fueron considerados de acuerdo a la calidad metodológica de los estudios incluidos. Se utilizó el Software estadístico Review Manager ®. Para la realización del metaanálisis se utilizó el paquete estadístico Stata versión 14 comando MIDAS por recomendaciones establecidas para esta tipo análisis(83).

La heterogeneidad clínica metodológica se evaluó teniendo en cuenta los criterios de inclusión, el tipo de definición usada, tipo de paciente y tiempo en UCI para definir el momento de la lesión.

Análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de acuerdo a la calidad de los estudios y de subgrupos de acuerdo a la etiología de lesión renal aguda (séptica y cardiovascular) y al tipo de UCI (quirúrgico o médico). Para la evaluación de la homogeneidad de los estudios incluidos se tuvo en cuenta tiempo al diagnóstico de LRA.

4.12. VARIABLES

Se extrajo de los estudios elegidos: el título, número de participantes, revista, volumen y número de publicación, tipo de estudio y la evaluación de calidad. La variable dependiente fue el diagnóstico de lesión renal aguda por gasto urinario, las variables independientes fueron: la caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes (ver tabla 3), diagnóstico de lesión renal aguda con creatinina, tiempo al diagnóstico de LRA, severidad de LRA, mortalidad y estancia hospitalaria en UCI.

TABLA 4. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Naturaleza	Tipo	Unidad de medida	Categorías	Relación
Edad	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos en los pacientes con LRA	Edad registrada en estudio	Independiente
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sexo en los pacientes con lesión renal aguda	0= Femenino 1= Masculino	Independiente
Índice de Masa Corporal	cuantitativa	Continua	Kg/m ²	registrado en estudio en LRA	Independiente
Peso	Cuantitativa	Continua	Kg	registrado en estudio en LRA	Independiente
Neoplasia activa	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
	Cualitativa			0= No	Independiente.

Variable	Naturaleza	Tipo	Unidad de medida	Categorías	Relación
Enfermedad Renal Crónica.		Nominal Dicotómica	Tener el antecedente de ERC no en diálisis.	1= Si	
UCI Quirúrgico	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
UCI medica	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
UCI Cardiovascular.	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
LRA por sepsis	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
SOFA al momento de admisión	Cualitativa	Ordinal politómica	Estratificación varía en cada estudio	0= Bajo 1=Elevado	Independiente
APACHE al momento de admisión	Cualitativa	Ordinal politómica	Estratificación varía en cada estudio	0= Bajo 1=Elevado	Independiente
LRA por creatinina	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Dependiente
LRA por Gasto urinario	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Dependiente
LRA por creatinina y gasto urinario	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Dependiente
Tiempo al diagnóstico de LRA	Cuantitativa	Continua	Horas	Horas registradas en estudio	Independiente
Grado LRA por creatinina	Cualitativa	Ordinal politómica	N/A	KDIGO 1 KDIGO 2 KDIGO 3	Independiente
Grado de LRA por gasto urinario	Cualitativa	Ordinal politómica	N/A	KDIGO 1 KDIGO 2 KDIGO 3	Independiente
Grado de LR por ambas	Cualitativa	Ordinal politómica	N/A	KDIGO 1 KDIGO 2 KDIGO 3	Independiente
Uso de TRR	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente

Variable	Naturaleza	Tipo	Unidad de medida	Categorías	Relación
Días de estancia en UCI	Cuantitativa	Discreta	Días	Días registrados en estudio.	
Mortalidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	N/A	0= no 1=si	Independiente
Creatinina	Cuantitativa	Continua	mg/dL		Independiente
Gasto Urinario	Cualitativa	Ordinal politómica	cc/kg/h	< 0,5 cc/kg/h por 6 horas < 0,3 cc /kg/h x 6 horas. < 0,5 cc/kg/h por 12 horas. < 0,3 cc/kg /h x 12 horas	Independiente

4.13. SESGOS

La evaluación de sesgos se llevó a cabo en los estudios primarios, al ser una revisión de pruebas diagnósticas se incluyeron estudios aleatorizados y no aleatorizados y se evaluaron del mismo modo en la revisión sistemática.

* Sesgo de publicación: para intervenir sobre este posible sesgo se evaluó literatura gris y se incluyó en parte de presupuesto para pago de artículos no disponibles.

*Sesgo de selección: Se evaluó en los estudios primarios, si los sujetos cumplían con los criterios seleccionados en la pregunta PICO. En la revisión para disminuir los sesgos se evaluó la selección de los estudios de acuerdo al protocolo que se publicó previamente con la estrategia de búsqueda y una revisión extensa de la literatura, con selección adecuada de duplicados y justificación adecuada de las exclusiones, todo esto por dos autores y cuando se presentaron diferencias un tercer autor arregló las discrepancias.

*Sesgo de medición: Se evaluó si la prueba de referencia e índice fueron tomados de forma simultánea o separada, por personas diferentes en los estudios primarios.

*Sesgos de reproducibilidad: para evaluar la reproducibilidad de la prueba se tendrá en cuenta el método de medición utilizado y la interpretación de los criterios de lesión renal aguda utilizados por cada estudio y evaluar la variabilidad de estos en los mismos.

*Sesgos de calidad de la información: Se evaluó en los estudios primarios si los sujetos fueron asignados a realización de las dos pruebas y si se realizó el reporte adecuado de los datos. En la revisión al menos dos evaluadores analizaron la calidad de los estudios con escalas de medición de riesgo de sesgos.

4.14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, este estudio se considera SIN RIESGO, ya que no se hará ninguna intervención sobre variables psicológicas, fisiológicas ni sociales de los pacientes.

Se realizó la investigación respetando la declaración de Helsinki de principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, última declaración realizada en Fortaleza Brasil en 2013, en esta investigación se evaluó en los estudios primarios que no incluya a grupos o personas vulnerables y que se resguarde la intimidad de las personas que participaron en estos y el proceso de consentimiento informado.

Se declaró en la revisión los posibles conflictos de interés, las afiliaciones de los investigadores. No se tuvo ninguna fuente de financiamiento.

4.15. DIVULGACION DE RESULTADOS

Para divulgación de los resultados de esta revisión de pruebas diagnósticas se someterá un artículo a una revista indexada del área de la nefrología, se socializará en el congreso nacional de nefrología.

5. RESULTADOS

La búsqueda electrónica inicial se realizó como fue descrita en la metodología, se obtuvieron 1719 referencias en MEDLINE, 748 en EMBASE, 933 en Cochrane y 52 LILACS para un total de 3452 resultados, después de remoción de duplicados se obtuvieron 3147. La búsqueda de literatura gris se realizó en 4 sitios con 658 resultados (ver anexo 2), El diagrama PRISMA muestra el proceso de selección. (Ver figura 2)

Después de la revisión de título, palabras claves y resumen por los autores, se identificaron 110 estudios, los autores concordaron en la selección. En 3 de estos no fue posible obtener el texto completo. (Ver anexo tabla de estudios excluidos)

Con base en el texto completo de los 107 resultados entre artículos y posters, se realizó posteriormente la evaluación de los 12 estudios considerándolos elegibles para el análisis cualitativo. Los estudios se excluyeron principalmente por las siguientes razones: no datos sobre el gasto urinario, no correspondían a la pregunta PICO y datos incompletos (Ver Figura 2). Se establecen las razones de la exclusión de cada uno de estos en el anexo 5 con la tabla de características de estudios excluidos.

Se identificaron 3 artículos con la misma población del estudio FINNAKI, se excluyeron 2, uno de estos por no tener el dato del gasto urinario (Nisula, S. 2012) y el otro por ser un estudio pronóstico (Petaja, L. 2017).

Tres estudios usaron la misma población de 8 unidades de cuidado intensivo en Pittsburgh de julio 2000 a octubre de 2008, se excluyó el artículo (Jin, K 2017) al tener una población inferior que el artículo original y el artículo (Amathieu, R 2017) cambia los criterios de inclusión y es de una subpoblación por lo cual se retiró y solo se dejó el texto completo (Kellum, J. 2015)

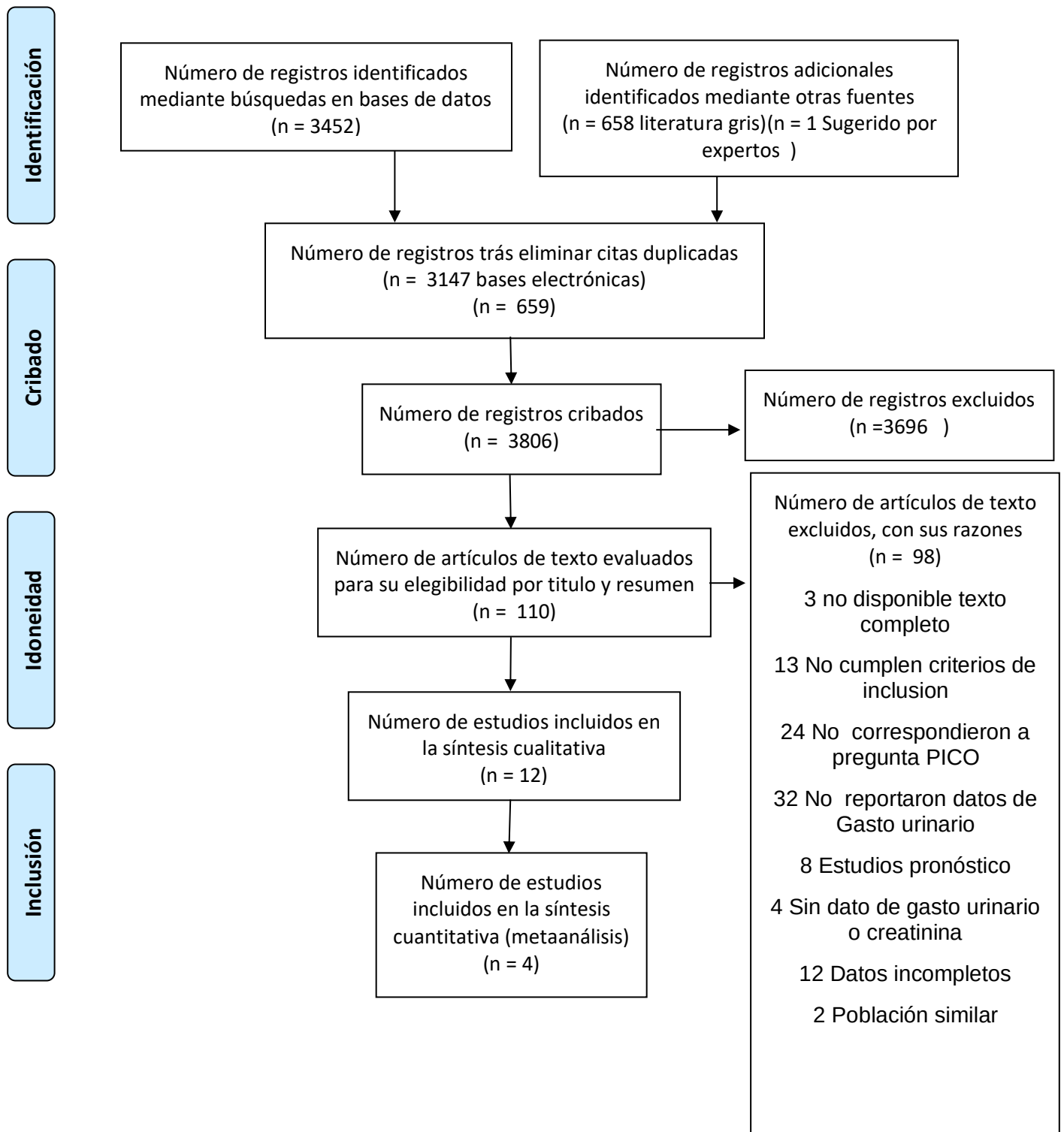


FIGURA 2 DIAGRAMA PRISMA

5.1. ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 12 estudios en esta revisión sistemática, se encontró heterogeneidad en el tipo de definición RIFLE, AKIN y KDIGO; en el tipo de paciente (cardiovascular, cáncer) y en el tiempo de evaluación. En la Tabla (4) se encuentran los estudios elegidos.

TABLA 5. TIPOS DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Numero	Título del estudio	Autor	Año	Revista	Tipo de estudio	Población total
1	Fluid balance, change in serum creatinine and urine output as markers of acute kidney injury post cardiac surgery: An observational study	Chau	2014	Canadian Journal of Kidney Health and Disease	Cohorte prospectiva	111
2	Acute Kidney Injury Classified by Serum Creatinine and Urine Output in Critically Ill Cancer Patients	Cordova-Sanchez	2016	BioMed research international	Cohorte retrospectiva	389
3	Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury	Han	2012	Nephrology, dialysis, transplantation	Cohorte retrospectiva	1625
4	The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study	Howitt	2018	BMC nephrology	Cohorte prospectiva	2267
5	Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level	Kellum	2015	Journal of the American Society of Nephrology	Cohorte retrospectiva	32045
6	Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria	Koeze	2017	BMC nephrology	Cohorte prospectiva	1376
7	Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients	Macedo	2011	Nephrology, dialysis, transplantation	Cohorte prospectiva	75

8	Incorporating Oliguria Into the Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury After On-Pump Cardiac Surgery	McIlroy	2013	Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia	Cohorte retrospectivo	311
9	The urine output definition of acute kidney injury is too liberal	McRae	2013	Critical care	Cohorte prospectiva	725
10	Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill	Vaara	2016	Kidney international	Cohorte prospectiva	2160
11	Acute kidney injury defined according to the 'Risk,' 'Injury,' 'Failure,' 'Loss,' and 'End-stage' (RIFLE) criteria after repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm	Van Beek	2014	Journal of vascular surgery	Cohorte retrospectivo	362
12	A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients	Wlodzimierz	2012	Critical care	cohort prospectiva	260

5.1.1. Calidad metodológica de los estudios incluidos.

Para valorar la calidad de los estudios incluidos, se utilizó la herramienta QUADAS 2 para pruebas diagnósticas, se evaluaron los 4 dominios especificados previamente. En la figura 3 se evidencia la calidad de los diferentes dominios, con riesgo de sesgos y aplicabilidad, no se evaluó ningún estudio con bajo riesgo de sesgo en todos los dominios, y encontramos dos estudios con alta preocupación sobre aplicabilidad en el dominio de test de referencia.

A continuación se explica la evaluación por cada dominio. en el dominio de selección de pacientes existe claridad que se acopla a los pacientes elegibles y con riesgo de desarrollar LRA en UCI, que buscamos analizar; sin embargo 5 estudios (Chau 2014, Koeze 2017, Macedo 2011, McIlroy 2013 y Wlodzimierz 2012) tuvieron falta de claridad en las exclusiones por lo cual se calificó como riesgo de sesgo no claro (figura 4), todos tuvieron reclutamiento de forma consecutiva y con poblaciones con criterios de inclusión y exclusión similares apropiada para la pregunta.

En el dominio de prueba índice y prueba de referencia en todos los estudios, no fue claro el momento entre la realización e interpretación de la prueba y si se tenía conocimiento del resultado de la misma de forma simultánea o por el mismo evaluador, por lo cual en todos se catalogó como riesgo no claro. Es clara la presencia de un umbral predeterminado en todos los estudios y el gasto urinario se midió de forma más frecuente que la creatinina. La probabilidad de sesgo en este caso se clasificó como no claro debido a estas razones, sin embargo la subjetividad debida de la interpretación nos parece bajo, ante puntos de corte y mediciones cuantificables, la preocupación por la aplicabilidad es baja. Todos los estudios proporcionaron información de cómo estimaron la creatinina basal en caso de no contar con el valor.

En dos estudios de forma importante (Macedo 2011 y McIlroy 2013) la prueba de referencia creatinina, se evaluó por un intervalo de 24 a 48 horas lo cual limita la capacidad diagnóstica de esta, por lo cual se consideró una preocupación alta a la aplicabilidad y riesgo de sesgo elevado.

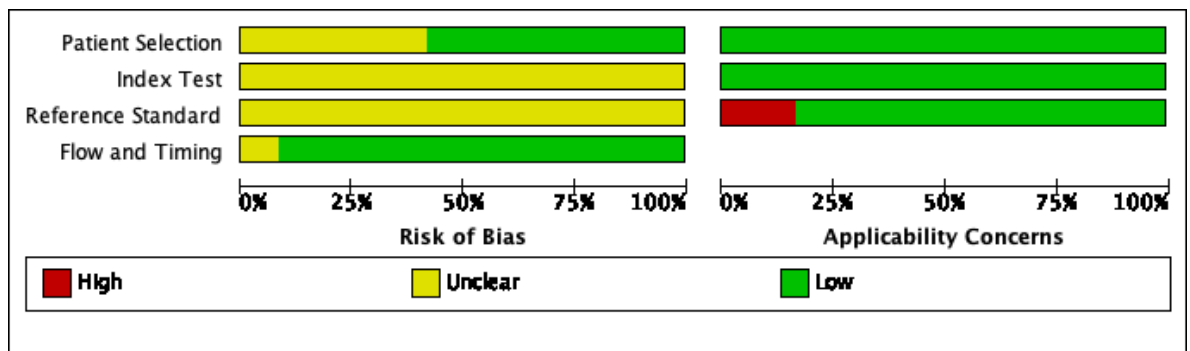


FIGURA 3 CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS CON LA HERRAMIENTA QUADAS 2

		<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
		Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
	Chau 2014	?	?	?	+	+	+	+
	Cordova-Sanchez 2016	+	?	?	+	+	+	+
	Han 2012	+	?	?	?	+	+	+
	Howitt 2018	+	?	?	+	+	+	+
	Kellum 2015	+	?	?	+	+	+	+
	Koeze 2017	?	?	?	+	+	+	+
	Macedo 2011	?	?	?	+	+	+	-
	McIlroy 2013	?	?	?	+	+	+	-
	McRallib 2013	+	?	?	+	+	+	+
	Vaara 2015	+	?	?	+	+	+	+
	Van Beek 2014	+	?	?	+	+	+	+
	Wlodzimrow 2012	?	?	?	+	+	+	+
		- High ? Unclear + Low						

FIGURA 4 RIESGO DE SESGO Y APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS POR CADA DOMINIO

5.2. HALLAZGOS

Se incluyeron en total 41,512 pacientes en los 12 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. El promedio de edad de 66,3 en su mayoría pacientes de género masculino, con índices de severidad promedio dados por APS III de 56,5, SOFA de 8 y APACHE de 21. Con un porcentaje de pacientes en UCI medica del 58% y de UCI quirúrgica en un 42%, la etiología de LRA en la mayoría fue ocasionada por sepsis presente en un 45,6%. Ver Tabla 6.

Se observa aumento en estancias hospitalarias tanto en UCI como en hospitalización en un promedio de 4,8 y 9,3 días respectivamente. Con mortalidad acumulada en UCI de 19,2%; 30,8% y 29,6% a los 30, 90 y 1 año posterior al evento. El requerimiento de TRR durante los estudios estuvo presente en un 5,7%.

TABLA 6. CARACTERISTICAS DE POBLACION DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

N *pacientes	41512
Edad	66,3
Sexo (M)*	70%
IMC*	26
HTA*	42,6
DM*	12,84
ERC*	10
Neoplasia	5,0
APS III*	56,5
SOFA*	8
APACHE II*	21
UCI *Quirúrgica	42
UCI *Medica	58
LRA *por Sepsis	45,6%
Requerimiento de TRR*	9,5%
Días UCI* Adicional	4,8
Días Hx* adicional	9,3
Mortalidad Uci	15,12%
Mortalidad a 30 días	19,2%
Mortalidad 90 días	36,1%
Mortalidad a 1 año	29,6%

Notas: Siglas usadas en la tabla *N : Numero M : Masculino ; IMC : Índice de masa corporal , HTA : Hipertensión, DM : Diabetes Mellitus , ERC : Enfermedad renal crónica, APS III: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment , UCI : unidad de cuidado intensivo , APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, LRA: Lesión renal aguda, TRR : terapia de reemplazo renal ,Hx : hospitalización.

5.2.1. Descripción de los hallazgos cualitativos en los estudios incluidos

- Fluid Balance change in serum creatinine and urine output as markers of acute kidney injury post cardiac surgery: on observational study, Chau 2014 (84) Estudio prospectivo observacional, con un tamaño de muestra de 111 pacientes en UCI cardiovascular. Los pacientes elegidos fueron llevados a cirugía cardíaca electiva: bypass coronario y/o remplazo de válvula con bomba, entre enero a abril del 2012. Con el objetivo de describir la constelación de parámetros de balance de fluidos, volumen urinario, cambios de creatinina en el diagnóstico de LRA por medio de la clasificación AKIN. Con un promedio de edad de 69 años en su población, 76% masculinos, con IMC 28,4, 36% documentando antecedente de DM, 25% ERC con TFG < 60 ml/min, con un promedio de fluidos administrados de 1850 cc. Mostrando una estancia hospitalaria promedio de 13 días en aquellos que desarrollaron LRA. La prevalencia de LRA fue de 32,43%, diagnosticados por Creatinina 1 caso, por gasto urinario 26 y por ambos criterios 9 pacientes.
- Acute Kidney Injury Classified by serum creatinine and urine output in critically ill cancer patients. Córdoba 2016.(85) Analizaron una cohorte retrospectiva de Cuidados intensivos oncológica del instituto nacional de cancerología desde enero de 2013 a marzo de 2015. Se realizó clasificación de LRA en esta población por KDIGO, con un tamaño de muestra de 389 pacientes, 72% presentaban tumores sólidos y 28% hematológicos, con una mediana de edad de 50 años, un 46,3% de hombres. Con una mediana de SOFA de 6 (3-9) y 15 para APACHE. Documentando en esta población LRA en 270 (69,4%) pacientes; de los cuales 51 fueron diagnosticados por creatinina, 78 por gasto urinario y 141 pacientes por ambos criterios. Encontraron una mortalidad en UCI de 31% y a los 90 días de 52,4%, la mortalidad fue más elevada en aquellos que cumplieron los dos criterios de LRA que aquellos que solo cumplieron 1 HR 3,56 (IC 2,03-6,24 P <0,001).
- Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury Han 2012(18). Cohorte prospectiva en Cuidados Intensivos desde enero de 2004 a marzo de 2009, con el objetivo de estudiar el rol adicional de del gasto urinario en la clasificación de AKIN de LRA. Con una población de cuidados intensivos de 1625, con una prevalencia de 57% de LRA (926 pacientes). Un promedio de edad de 68 años, 59,8% hombres, en un 97,9% con ingreso a UCI médica. Diagnosticando LRA por creatinina en 99 pacientes, por gasto urinario 508 y por ambos criterios 319. La escala de severidad APACHE fue en promedio 19.4. Logrando detectar 508 (42,1%) caso adicionales de LRA con gasto urinario que

no hubieran sido detectados solo por creatinina. Encontrando compromiso en la sobrevida en aquellos que desarrollaron LRA vs los que no la desarrollaron con AUC ROC para Creatinina 0,65; gasto urinario 0,61 y en ambos 0,66.

- The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: A validation Study. Howitt 2018 (86). Cohorte prospectiva de pacientes en UCI cardiovascular entre enero 2013 y mayo de 2015. Su objetivo fue validar las guías KDIGO para LRA en la población de cirugía cardiovascular y los desenlaces para cada criterio diagnóstico. 2267 pacientes fueron incluidos, documentando 819 (36,2%) con LRA. De los cuales 208 fueron diagnosticados a través de creatinina, 379 por gasto urinario y 232 por ambos criterios. Con un promedio de edad de 67 años, en su mayoría hombres 71,5%, con peso de 86 kg. Registrando una mortalidad en UCI de 6,5%, y necesidad de TRR en 6,5% y una mortalidad a 2 años de 17,7%.
- Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. Kellum 2015 Cohorte retrospectiva de 8 UCI entre julio de 2000 y octubre de 2008 (43) . Clasificaron los pacientes con LRA en su máximo estadio de KDIGO por creatinina o gasto urinario con el fin de ver su desenlace en necesidad de terapias de remplazo renal, mortalidad hospitalaria y mortalidad a 1 año. El promedio de edad fue 61,5 años, 56,6% hombres, con IMC de 28,3. Antecedente de Dm en 7,6% y ERC 7,18%. La escala de severidad APSIII en promedio de estos pacientes fue de 70. No hubo diferencias significativas en la población que desarrollo LRA vs los que no, excepto en motivo de ingreso a UCI por antecedente quirúrgico en 58,4% en los pacientes que desarrollaron LRA. Encontraron 74,5% (23866) de LRA. Con requerimiento de TRR en el 10,6%, mortalidad en UCI, al mes, 3 meses y año de 20,4%, 19,2%, 26,6% y 35,9% respectivamente.
- Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. Koeze 2017 (6). Cohorte prospectiva en cuidados intensivos de 1 de enero de 2014 al 11 de enero 2014. Con el objetivo de determinar la incidencia de LRA con las 3 clasificaciones por creatinina y adición de gasto urinario. Encontrando incidencia en RIFLE de 28, AKIN 12 y KDIGO 11% por creatinina respectivamente, aumentando a 35, 38, y 38% cuando se adiciona el diagnostico el gasto urinario. En una población de 1376, con un promedio de edad de 60 años, 62,8% masculina. 66,4% UCI quirúrgica y 33,5% UCI médica. Encontrando requerimiento de TRR en el 4,5% y una mortalidad en UCI de 5,6%.
- Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. Macedo 2011(30). Cohorte prospectiva en UCI adulta con seguimiento por 2

meses. El objetivo fue validar el uso de gasto urinario en el diagnóstico de LRA. Incluyeron 75 pacientes, de los cuales 45 (60%) presentaron LRA, 4 por creatinina, 24 por gasto urinario y 17 por ambos criterios. La población tenía en promedio 64,6 años, 61% masculina, con antecedente de hipertensión 74,6%, DM 24%, y ERC 10,35%. La etiología de LRA fue sepsis en 30,6%. Presentaron requerimiento de TRR 5%, con una mortalidad en UCI de 4,5%.

- Incorporating oliguria into the diagnostic criteria for acute kidney injury after a pump cardiac surgery: Impact on incidence and outcomes. McIlroy 2013(87). Cohorte retrospectivo entre julio 22 de 2008 y 22 de julio de 2009, con el objetivo de definir el impacto de oliguria en el criterio de lesión renal aguda solo y en conjunto con creatinina en pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca y el impacto en sus desenlaces. Con una población de 311 pacientes, con una incidencia de LRA de 193 (62%) asociado con mayor mortalidad intrahospitalaria OR 6,6 (1,4-30,5). La incidencia de LRA solo por creatinina era del 17,7% y esta aumenta al adicionar el criterio de gasto urinario en un 55,6% pero no se encontró asociación con los desenlaces duros.
- The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. Md Ralib 2013 (88). Cohorte prospectiva de pacientes admitidos en UCI entre 1 de octubre 2010 al 31 de septiembre de 2011. Con una población de 725 pacientes con edad promedio de 59 años, masculinos en 62,7 %, con escalas de severidad de APSIII 40 y APACHE 18. Presentaron LRA 522 (72%), 198 (27,3%) fueron diagnosticados por ambos criterios, adicionalmente 242 (33,7%) pacientes fueron diagnosticados por gasto urinario y 80 (11%) por creatinina, con mayores valores en escalas de severidad, con mortalidad del 15,5% y necesidad de terapia dialítica en 7,9% en la población con LRA. Los pacientes que presentaron ambos criterios presentaron 3,2 veces más necesidad de TRR o mortalidad.
- Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. Vaara 2015(78). Cohorte prospectiva de 16 UCIS en Finlandia FINNAKI con una población de 2160, de los cuales presentaron 924(42,8%) LRA, por creatinina 306 por gasto urinario 296 y por ambos criterios 312. Con un promedio de edad de 66 años, hombres el 66,5%, con escalas de severidad de APSIII 42,8 SOFA 8,3 en promedio. En la UCI médica 63,5% y en la UCI quirúrgica 36,5%. El 23% de los pacientes con LRA requirieron TRR y presentaron una mortalidad a los 90 días de 29,3%.
- Acute kidney injury defined according to the “Risk, Injury, Failure, Loss and End stage” (RIFLE) criteria after repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm. Van Beek 2014(89). Cohorte observacional de 362 pacientes que presentaron ruptura de aneurisma de aorta abdominal en 3 hospitales entre el 2004 y 2011.

Con el objetivo de ver incidencia de LRA y mortalidad asociada. 74% (267 pacientes) presentaron LRA, de los cuales 35% fue por creatinina, 44% por gasto urinario y 26% por ambos criterios. Con un promedio de edad de 76 años, 81% hombres, con un promedio de APACHE 19. Documentando una mortalidad del 23%.

- A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Wlodzimierow 2012(71). Es una cohorte prospectiva con 260 pacientes de una UCI adulta con seguimiento por 4 meses de abril 2009 a agosto de 2009, con el objetivo de ver la capacidad diagnóstica del gasto urinario en la LRA. Con una población de 260 pacientes, edad promedio de 60 años, 62% hombres, APACHE de 21 puntos promedio, UCI medica en un 56% y quirúrgica en un 42%, documentando una mortalidad en UCI del 21%. De esta cohorte 81 % de los pacientes desarrollaron AKI por ambos criterios, mientras que si solo se implementa creatinina se hubieran diagnosticado tan solo el 42%, con una mortalidad de 24% vs 38% (P< 0,0010) respectivamente. Al menos en 53% de los pacientes se diagnosticó LRA 24 horas antes cuando se usó gasto urinario.

5.2.2 Descripción de los hallazgos cuantitativos en los estudios incluidos

Se llevó a cabo una revisión de la literatura encontrando 12 estudios de los cuales ya se realizó descripción cualitativa de los hallazgos, con sensibilidad y especificidad muy variada en los estudios incluidos (figura5).

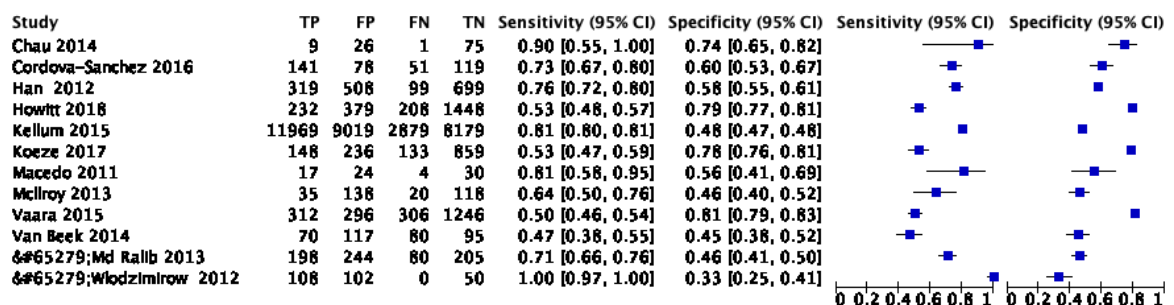


FIGURA 5 ESTUDIOS INCLUIDOS SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE GASTO URINARIO VERSUS CREATININA

Para la realización del metaanálisis, primero se realizó un abordaje de la heterogeneidad clínica y metodológica, se consideró agrupar los estudios por tipo

de definición (RIFLE, AKIN, KDIGO) dado que, aunque el umbral de gasto urinario es uniforme, el punto de corte y tiempo de elevación de creatinina variaba entre estas definiciones. Además, se agrupó el tipo de paciente por sus patologías de base y tiempo de estudio de lesión renal aguda.

Se excluyó del análisis cuantitativo dos estudios (Macedo 2011 y McIlroy 2013) por el tiempo de evaluación a la LRA en UCI, pues fue de tan solo 48 horas, lo cual limita la capacidad diagnóstica de la condición.

Se identificó un estudio de pacientes con cáncer (Córdoba 2016), el cual fue excluido de la síntesis cuantitativa por tratarse de una población con características especiales; así mismo 3 estudios de pacientes con cirugía cardiovascular, uno con población solo de cirugía de aorta abdominal (Van Beek 2014) y dos con revascularización (Chau 2014, Howitt 2018) cada uno de estos por usos de diferentes definiciones RIFLE, AKIN y KDIGO por lo que no se realizó metaanálisis de estos.

GASTO URINARIO VERSUS CREATININA

Se comparó inicialmente la prueba índice “gasto urinario” contra la creatinina como prueba de referencia, a pesar de conocer las múltiples falencias de esta prueba, dado que es la principal herramienta usada en la mayoría de los estudios. Por lo que se consideró pertinente comparar contra esta prueba el gasto urinario para valorar su capacidad diagnóstica.

En la literatura revisada se encontraron varios estudios que comparan a su vez los biomarcadores de daño tubular contra creatinina como *patrón de oro* y solo un estudio de donantes de riñón cadavérico donde la creatinina fue comparada contra la lesión histológica de daño tubular agudo renal como Gold estándar con un AUC de 0,58 (IC 95% 0,49 -0,67)(61). Lo que apoya a la creatinina como la prueba de oro, al no contar con una mejor opción.

Se valoró como medida inicial sensibilidad y especificidad de gasto urinario versus creatinina, se utilizaron 4 estudios que usaron definición KDIGO con población de cuidados intensivos equiparable, con tiempo de evaluación de 5 a 7 días, encontrando una sensibilidad de 0.66 [IC 95% 0.51, 0.78] y una especificidad 0.65 [IC 95% 0.48, 0.79] con heterogeneidad estadística importante (ver figura 6).

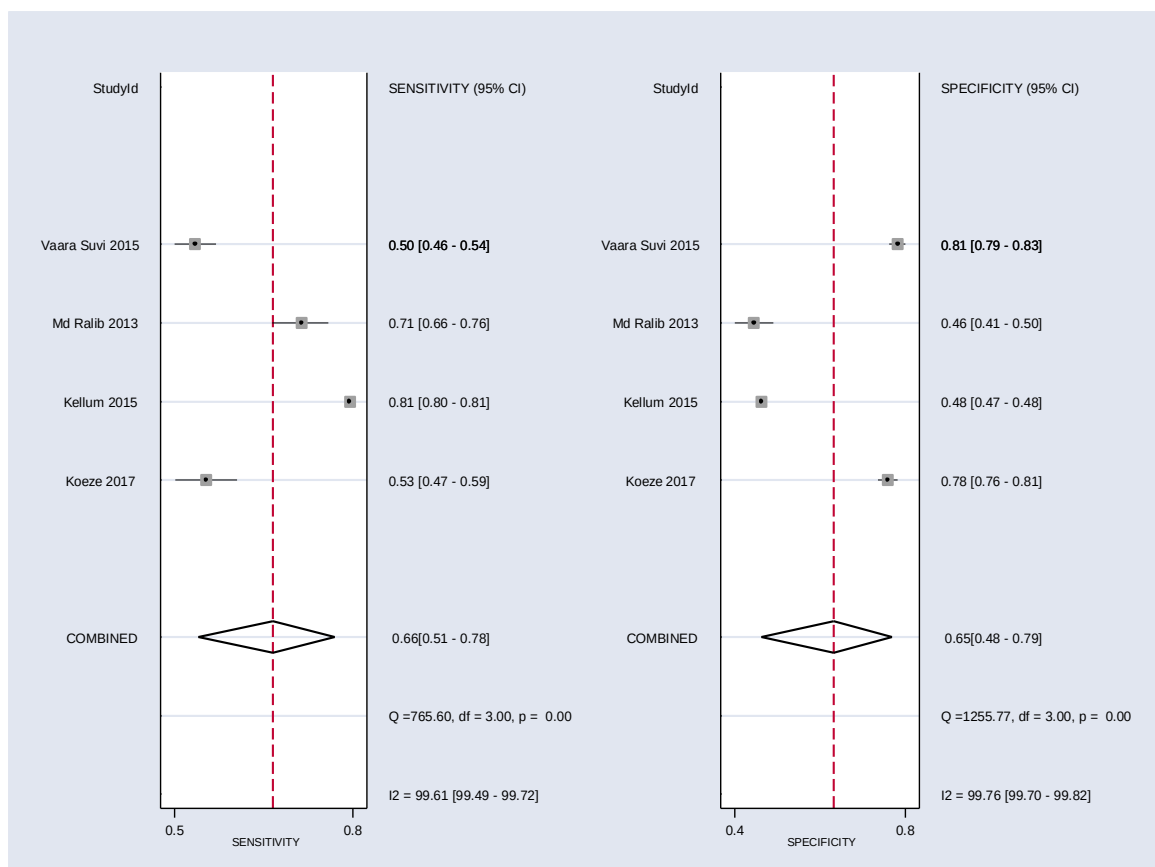
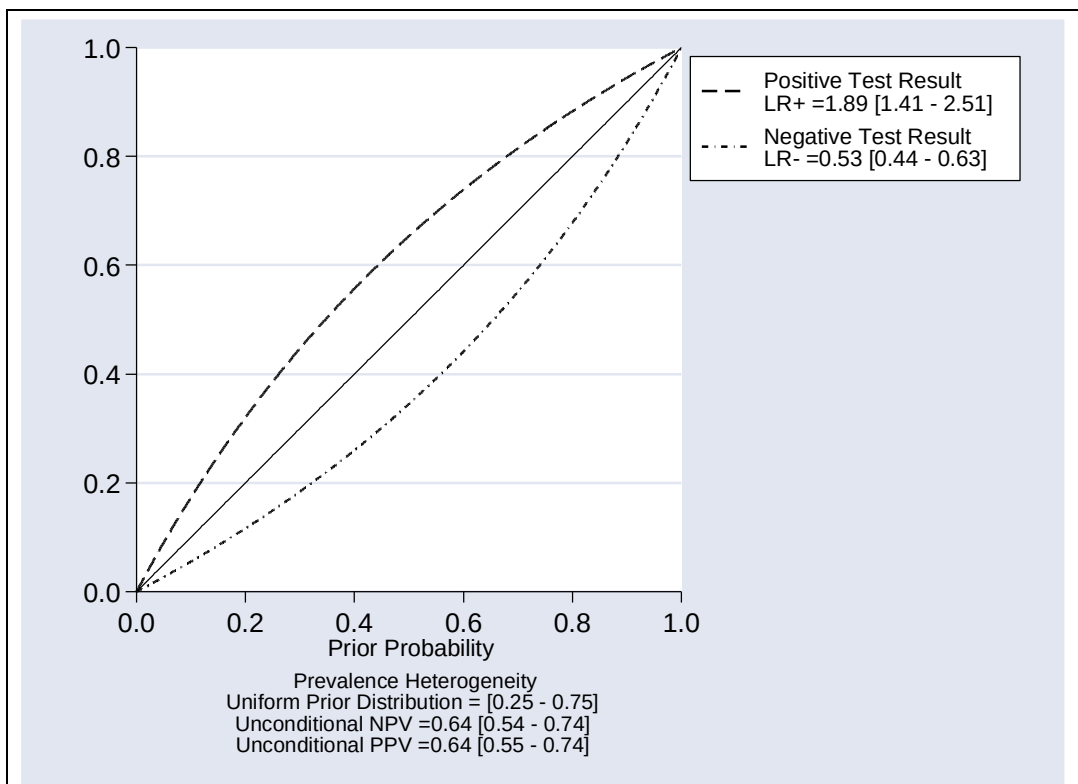


FIGURA 6 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE GASTO URINARIO VERSUS CREATININA

Debido a la heterogeneidad estadística encontrada, se usó el modelo de efectos aleatorios, así mismo se evaluó también el cociente de verosimilitud (LR) y el odds ratio (OR) diagnóstico. Encontrando que el GU muestra un adecuado desempeño diagnóstico con una curva ROC que encuentra un área bajo la curva de 0,70 y OR de 4 (3-5) ; sin embargo los valores de LR +1,89 (IC 95% 1,4-2,51) y LR - 0,53 (0,44-0,63) implican un aumento poco significativo de la probabilidad post test.(figura 7) (figura 8).



LR positivo: Heterogeneidad (Chi-cuadrado): $Q = 919.88$, $df = 3.00$, $p = 0.00$

$I^2 = 99.58$, 95% CI = [99.58 - 99.76]

LR negativo : Heterogeneidad (Chi-cuadrado): $Q = 807.42$, $df = 3.00$, $p = 0.00$

$I^2 = 99.63$, 95% CI = [99.52 - 99.74]

FIGURA 7 MEDIDAS DIAGNÓSTICAS GASTO URINARIO VERSUS CREATININA

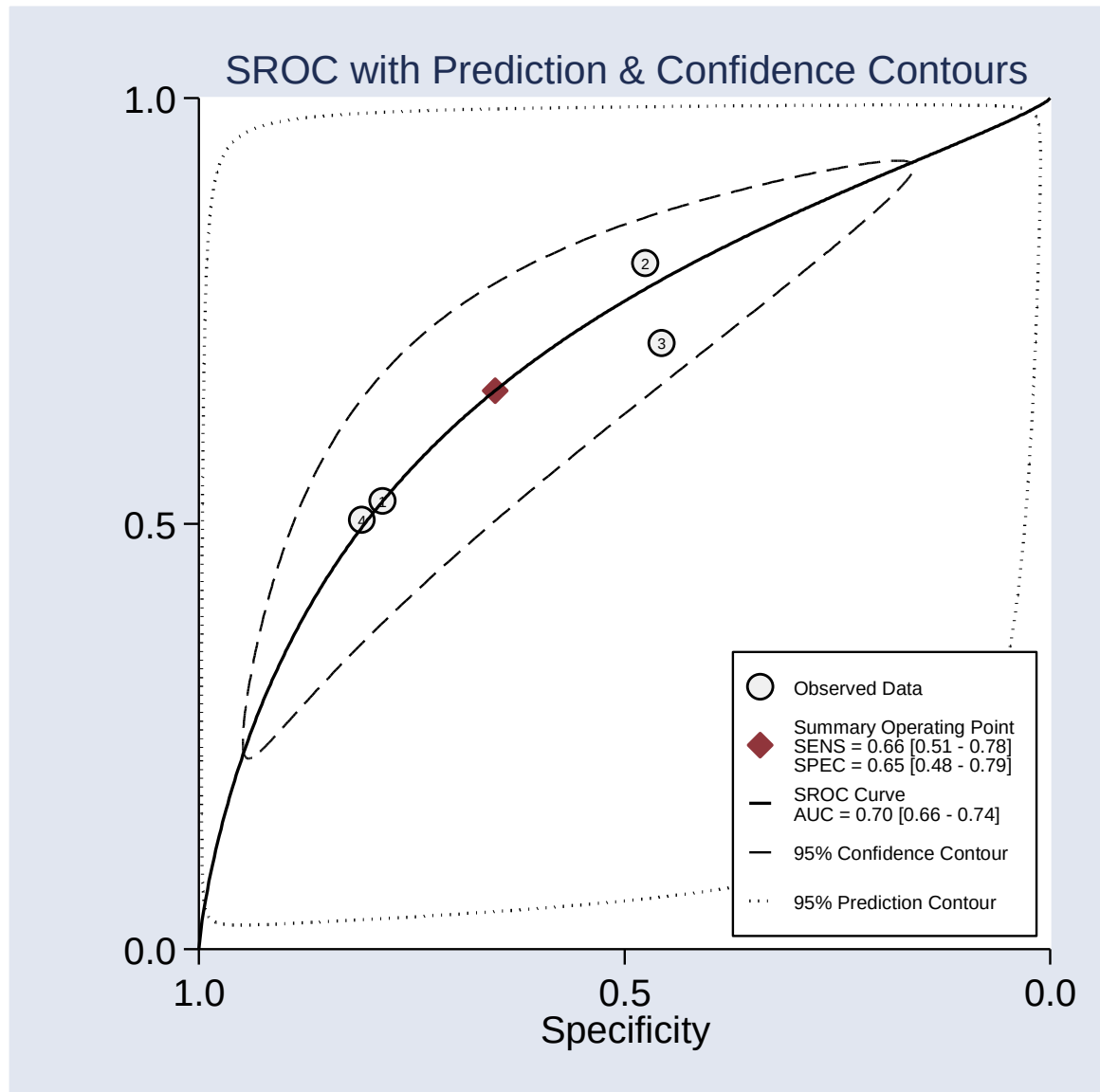


FIGURA 8 CURVA ROC GASTO URINARIO VERSUS CREATININA

Este resultado muestra un adecuado comportamiento y rendimiento de la prueba índice (GU), sin embargo este análisis sigue teniendo un problema importante desde el punto de vista de las definiciones de LRA actualmente usadas (KDIGO 2012); y es que aunque el GU ingresa por consenso de expertos a la definición, al compararlo con creatinina como prueba de referencia, se nombra a los pacientes detectados por GU y no por creatinina como falsos positivos, cuando en realidad todos los pacientes que presentan compromiso de GU en los estudios cursan en

efecto con lesión renal aguda y sus respectivas implicaciones como mortalidad e inicio de terapia de reemplazo renal (90). Por lo que se decidió realizar la comparación de cada una de estas herramientas vs el constructo diagnóstico de LRA.

GASTO URINARIO Y CREATININA VERSUS CONSTRUCTO DE LESION RENAL AGUDA

El gasto urinario realiza diagnóstico de LRA y estos pacientes no deben ser tomados como un falso positivo. Esta observación nos impulsó a continuar con otros tipos de análisis, por lo cual el grupo investigador decidió realizar una propuesta tomando como prueba de referencia el constructo de definición de LRA por KDIGO 2012 (incluye gasto urinario y/o creatinina) (ver tabla 1) y tomar como test índice los detectados solo por el gasto urinario y solo por creatinina de forma separada (ver tabla 7).

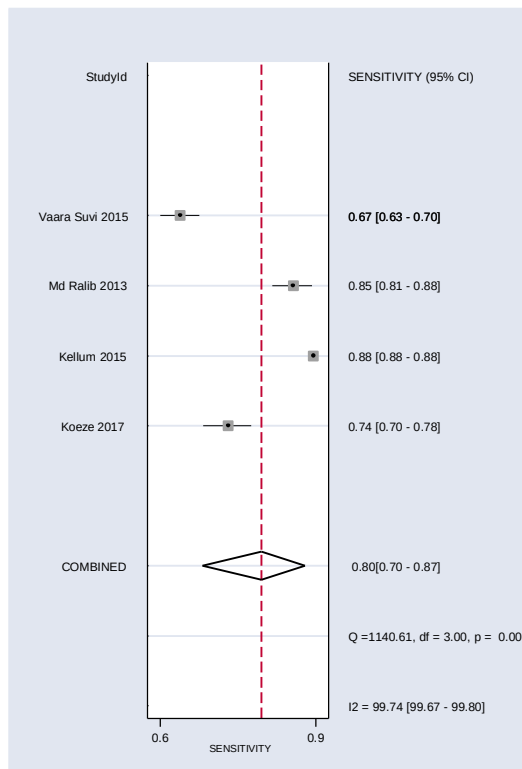
TABLA 7 EVALUACION DE CONSTRUCTO DE LRA VERSUS GASTO URINARIO

Prueba Índice		Patrón de Referencia	
Gasto KDIGO	Urinario por	LRA Criterios KDIGO por GU y/o creatinina	
		Positivo	Negativo
Positivo		Todos los identificados por GU	Cero
Negativo		Identificados solo por creatinina y no GU	No identificados ni por GU ni por creatinina

Buscando una mejor respuesta a nuestro interrogante, dado que durante la búsqueda de la literatura la mayor causa de exclusión fue la ausencia del dato de GU (ver figura PRISMA), comprobando que es poco usado por los clínicos e investigadores.

En este tipo de análisis la especificidad no fue tomada en cuenta pues al estar la prueba índice contenida dentro de la prueba de referencia (constructo de LRA) no existieron falsos positivos detectados en las dos comparaciones, por lo que se obtuvo la sensibilidad que cada uno de los criterios (GU y creatinina) aporta a la decisión general. Con este planteamiento decidimos comparar ambas pruebas diagnósticas contra esta prueba de referencia constructo de LRA (Creatinina más gasto urinario), encontrando:

En el caso del gasto urinario contra el constructo de los 2 parámetros se encontró una sensibilidad de 0.80 [IC 95% 0.70, 0.87, con un AUC de 1,0(ver figura 9)



LR positivo 1583.4 [460.1, 5449.6]

LR negativo 0.20 [0.14, 0.31]

OR diagnóstico 7744 [1702, 35228]

Heterogeneidad (Chi-cuadrado): LRT_Q = -0.254, df =2.00, LRT_p =0.500

I2 LRT_I2 = 100, 95% CI = [0-100]

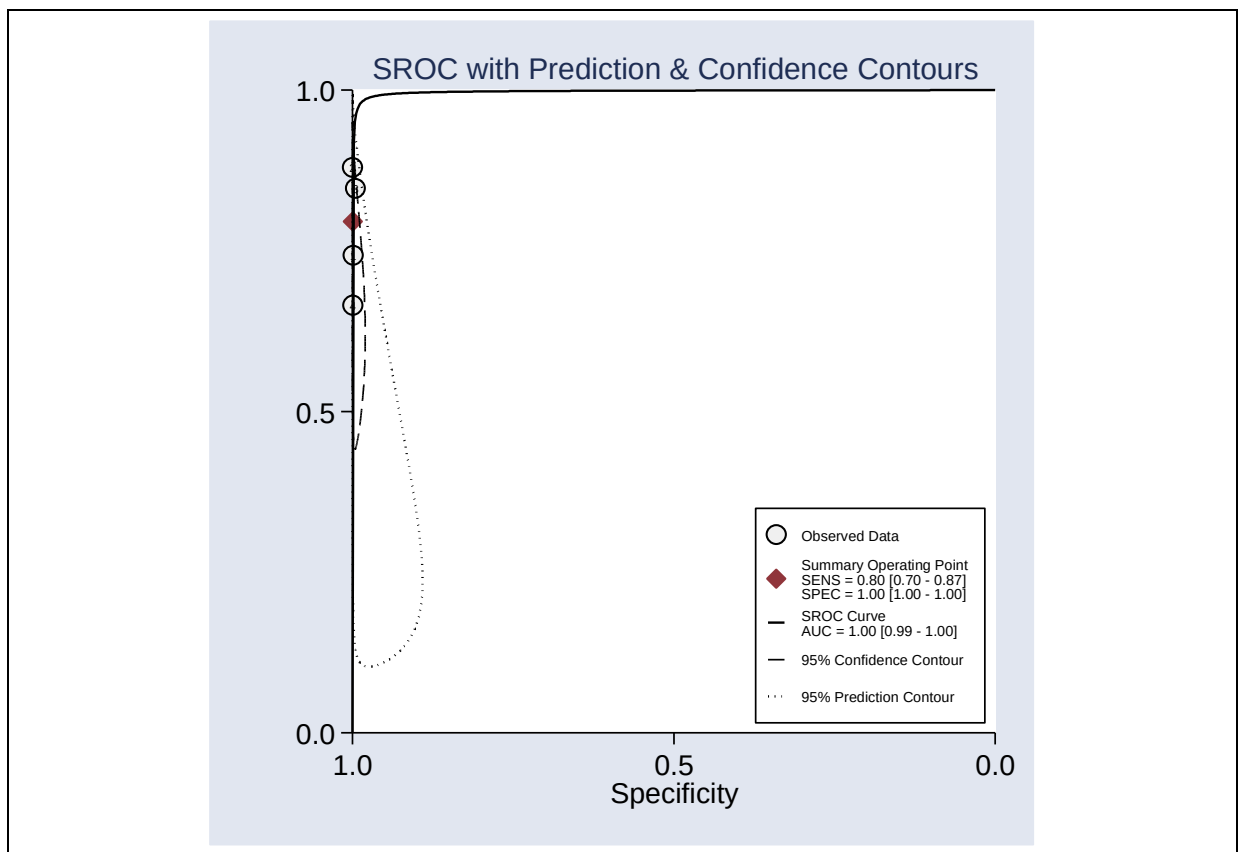
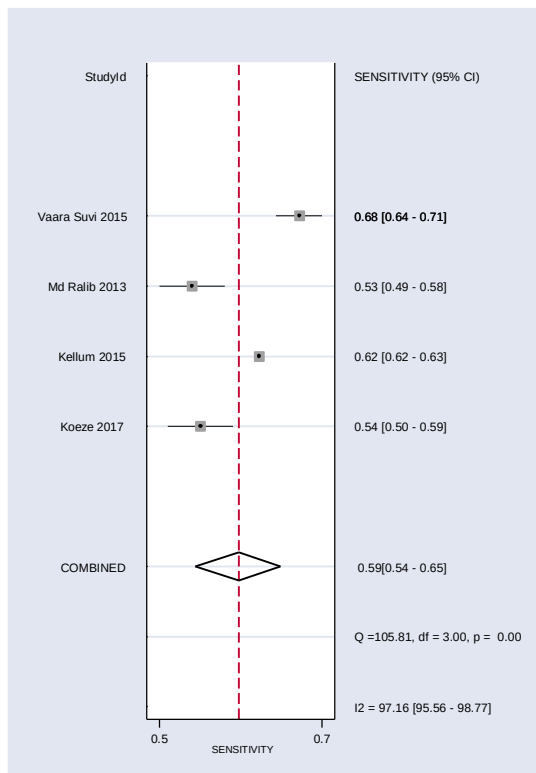


FIGURA 9 COMPORTAMIENTO DE GASTO URINARIO VERSUS CONSTRUCTO DE LRA

En el caso de creatinina al ser comparada contra el constructo (compromiso de gasto urinario más creatinina) mostro una sensibilidad diagnostica del 0.59 [IC 95% 0.54, 0.65] con un AUC de 0,87 (ver figura 10).



LR positivo 1172.3 [251.7, 5459.0]

LR negativo 0.41 [0.35, 0.47]

OR diagnóstico 2891 [556, 15022]

Heterogeneidad (Chi-cuadrado): LRT_Q = 1.008, df =2.00, LRT_p =0.302

I2 LRT_I2 = 0, 95% CI = [0-100]

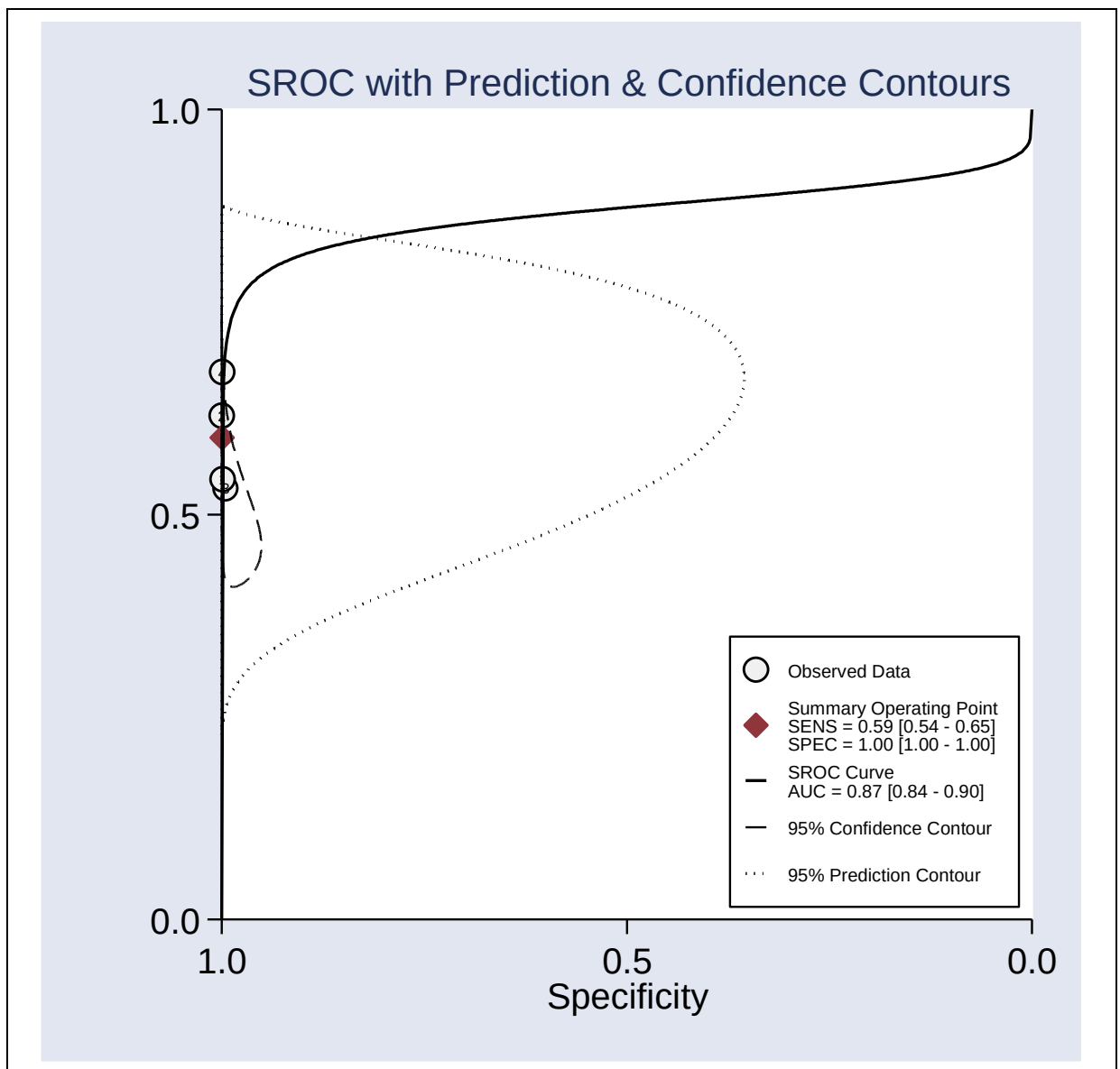


FIGURA 10 COMPORTAMIENTO DE CREATININA VERSUS CONSTRUCTO DE LRA

Lo que demuestra que en efecto el gasto urinario es una herramienta diagnóstica más sensible que la creatinina, lo que apoya lo descrito en algunos estudios que encuentra diagnósticos más precoces de LRA con este parámetro, de hasta 13 horas antes(6). Esto es importante dado que como clínicos debemos conocer las ventajas y desventajas de ambas pruebas, la utilidad y limitaciones que nos ofrecen, para poder usar estas herramientas para optimizar nuestra toma de decisiones en

beneficio del paciente. Por ser una prueba de vigilancia que no requiere intervenciones adicionales en el paciente, no invasiva y que no acarrea costos adicionales, proponemos debe impulsarse el uso de la vigilancia del gasto urinario en todo paciente críticamente enfermo para mejorar el tiempo diagnóstico y de esta forma nuestras prácticas clínicas para guiar de forma oportuna manejos e intervenciones que logren disminuir progresiones de la LRA y sus complicaciones.

No se realizó evaluación del sesgo de publicación con la gráfica del embudo, por dos razones: I) son menos de 10 artículos en el análisis cuantitativo y II) Las pruebas de regresión no ha demostrado ser útil en estudios de pruebas diagnósticas(91)

6. DISCUSIÓN

Esta revisión fue realizada con 12 estudios incluidos en el análisis cualitativo de acuerdo a los criterios de inclusión mencionados previamente, para un total de 41.512 pacientes, que presentaron LRA en cuidado intensivo y en quienes se realizó evaluación de GU y creatinina como criterios diagnósticos.

Para la realización del metanálisis se clasificó la LRA según la definición utilizada en el estudio primario y tiempo de evaluación, evaluando 4 estudios con un total de 36309 pacientes (Koeze 2017, Kellum 2015, MdRajib 2013 y Vaara 2015).

Dada la importancia de la LRA, sus implicaciones y consecuencias, nace la urgencia de la identificación temprana de su instauración, para así poder tomar decisiones que modifiquen los desenlaces de esta patología. Sin embargo, a pesar del acercamiento y búsqueda de múltiples herramientas diagnósticas como marcadores celulares o tubulares, no se ha logrado optimizar el tiempo de diagnóstico, sus desenlaces, ni la morbilidad que esta conlleva. Es por esto que hoy en día continuamos usando las mejores herramientas disponibles, que son la medición de creatinina sérica y gasto urinario, las cuales en conjunto hacen el constructo de diagnóstico de LRA.

Este diagnóstico se realiza cuando una de estos dos presenta alteración, sin ser requerimiento indispensable la modificación de ambos criterios. De aquí nace la inquietud de como poder mejorar el tiempo de diagnóstico con las herramientas disponibles y cuál de estas posee mayor sensibilidad, para que de esta forma se mejore la capacidad diagnóstica y con esto los desenlaces negativos en los pacientes. Por encontrarse discrepancias en los diferentes estudios respecto a estas pruebas, se llevó a cabo esta revisión sistemática y metaanálisis para ayudarnos a tomar decisiones precisas y tempranas.

Siendo la creatinina la prueba de referencia en la mayoría de los estudios realizados en LRA, y al no existir otra prueba de oro, pues muy pocos estudios usan diagnóstico histopatológico de LRA y se realizó la comparación de gasto urinario vs creatinina en su capacidad diagnóstica.

En la evaluación cuantitativa inicial de los estudios, se observó diversos valores en la sensibilidad (47% al 100%), y especificidad (33 % al 81%) de las pruebas, lo que demuestra la brecha de conocimiento en este campo, que motiva la revisión realizada en el presente estudio.

En el metaanálisis se clasificaron los estudios por tipo de definición, se evaluó la heterogeneidad metodológica previamente y se planteó el análisis de subgrupos para lo cual no se restringió por tipo de etiología de LRA.

Sin embargo, no fue posible realizar análisis en el grupo de pacientes cardiovasculares por encontrarse definiciones discordantes, así como tampoco fue posible realizar análisis en grupo de pacientes con cáncer, ni

enfermedad hepática crónica por encontrarse pocos estudios con estos datos, y conociendo que este grupo de pacientes presenta comportamientos diferentes se decidió no incluir en el metaanálisis por alta heterogeneidad en el grupo poblacional.

Se llevó a cabo el metaanálisis con 4 estudios, revelando en efecto un adecuado comportamiento del gasto urinario comparado con creatinina como prueba de referencia con AUC de 0,70 (ver figura 8), estos datos indican que efectivamente el gasto urinario es una herramienta sencilla y útil.

Estos resultados llevaron a continuar buscando respuesta a nuestro interrogante, entendiendo que el gasto urinario es poco usado por los clínicos e investigadores. Por esto que nos replanteamos el problema dado que el gasto urinario en efecto si realiza diagnóstico de LRA este no debe ser tomado como un falso positivo y por esta razón se comparó GU y creatinina, contra el constructo de LRA como prueba de referencia, es decir aquellos pacientes que presentaron compromiso de alguno de los dos parámetros tanto creatinina como gasto urinario.

En este escenario se encontró una sensibilidad de 0.80 (IC 95% 0.70, 0.87) para el gasto urinario y para el caso de creatinina encontró una sensibilidad 0.59 [IC 95% 0.54, 0.65].

Lo que demuestra la hipótesis inicial, que en efecto el gasto urinario es una herramienta diagnóstica más sensible que la creatinina, que apoya lo descrito en algunos estudios que encuentra diagnósticos más precoces de LRA con este parámetro(6). Debido a que gasto urinario y creatinina hacen parte del constructo los falsos positivos no existen, lo cual sobreestima la especificidad por lo tanto los LR positivos, negativos y la AUC están sobreestimados y no se realizó interpretación de los mismos.

Por ser una prueba de vigilancia que no requiere intervenciones adicionales en el paciente, que no es invasiva y no acarrea costos adicionales, creemos debe impulsarse el uso de la vigilancia del gasto urinario en todo paciente críticamente enfermo para mejorar nuestras prácticas clínicas y guiar nuestros manejos en pro de lograr disminuir progresiones de la LRA y sus complicaciones.

Además los biomarcadores en desarrollo habitualmente son comparados contra la creatinina como prueba de referencia y podría evaluarse estudios que comparen contra el constructor y evaluar no solo el diagnóstico temprano, sino la capacidad de predecir la necesidad de TRR.

En los objetivos planteados en el protocolo registrado se deseaba evaluar la severidad de lesión por cualquiera de los dos criterios y su relación con mortalidad y estancia hospitalaria, sin embargo no fue posible realizarlo debido a la ausencia de datos en los estudios primarios. Una debilidad que

consideramos amerita la realización de estudios prospectivos de cohorte evaluando que permitan evaluar estos parámetros.

En las fortalezas de la revisión realizada, se incluyen que no hay límite de idiomas, su llevo a cabo por dos revisores independiente que realizaron extracción de los datos, se realizó la búsqueda de la información faltante, todos los estudios tienen riesgo bajo o no claro de sesgo y no se hizo distinción por etiología de LRA.

Dentro de las limitaciones de esta revisión, una es la ausencia del dato de gasto urinario en muchas publicaciones siendo la causa principal de exclusión; además en la evaluación de calidad, se desconoce si la interpretación de la prueba índice (GU) se hacía con el conocimiento de la prueba de referencia (creatinina) de forma simultanea o por el mismo evaluador en todos los estudios. La ausencia de más estudios primarios con el dato de gasto urinario y las diferentes definiciones usadas (RIFLE , AKIN , KDIGO), no permite la realización de análisis de subgrupos por etiología de LRA, lo cual a futuro podría brindar herramientas para evaluar comportamientos diferenciales de los criterios en grupos poblacionales diferentes, permitiendo diagnóstico en estadios menos avanzados intervenciones más tempranas y mejor pronóstico en los pacientes.

Finalmente una importante restricción en los estudios en la prueba de referencia , es la ausencia de datos de creatinina basal , en la mayoría estos se utiliza una forma de estimación, lo cual definitivamente afecta la sensibilidad de la misma, en el estudio de Kork et al en 2017 se encuentra un kappa entre los diferentes tipos de estimación de 0,75 (76), sin embargo lo ideal hubiera sido poder contar en todos los casos con la creatinina basal.

Las implicaciones prácticas de este estudio es la utilidad clínica y de precisión diagnóstica que tiene una herramienta como el GU, que puede usarse en cualquier ámbito del cuidado de la salud y más en la unidad de cuidado intensivo; no requiere valores basales y no es subjetiva, presentan un umbral claro, ha demostrado relación con desenlaces en estudios previos. Sin embargo, requiere estudios de cohorte prospectiva que evidencien no solo su papel como diagnóstico sino que tan precoz puede ser como herramienta y su relación con desenlaces fuertes como mortalidad y estancia hospitalaria.

7. CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática y metanálisis permite resolver los interrogantes y discrepancias encontradas en la literatura respecto a la capacidad diagnóstica actual en una patología tan frecuente y con gran impacto como lo es la LRA. Estos resultados tienen gran valor por que muestran como herramientas diagnósticas simples como lo es la monitorización de gasto urinario puede brindar con una alta sensibilidad un diagnóstico precoz que permita tomar medidas preventivas y correctivas en los pacientes, evitando o disminuyendo la progresión de esta patología a estadios más avanzados con peores desenlaces y mayor impacto clínico.

Así mismo abre la oportunidad de continuar investigando en este campo para llevar a cabo estudios cohorte prospectiva que evalúen en este y otro contexto de pacientes las implicaciones en mortalidad, estancia hospitalaria y dependencia de diálisis, dado que por ausencia de datos en los estudios primarios no fue posible realizar.

Esperamos contribuir a los clínicos para mejorar sus prácticas, y cada vez más nos acerque a la meta del 20-25 de combatir la lesión renal aguda.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1(6):1314-9.
2. Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. Crit Care Clin. 2015;31(4):621-32.
3. Mehta R, Bagga A, Patibandla R, Chakravarthi R. Detection and Management of AKI in the Developing World: The 18th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) International Consensus Conference. Kidney International Reports. 2017;2(4):515-8.
4. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2013;8(9):1482-93.
5. Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU Program Users Group T. Correlation between the AKI classification and outcome. Critical care (London, England). 2008;12(6):R144-R144.
6. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. BMC Nephrology. 2017;18(1):70-70.
7. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS, et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. Critical care medicine. 2011;39(12):2659-64.
8. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. Critical Care. 2008;12(4):R110-R110.
9. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(11):3365-70.
10. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(6):1970-4.
11. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. Kidney International. 2015;87(1):62-73.

12. Lewington A, Cerdá J, Mehta R. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney international*. 2013;84(3):457-67.
13. Yilmaz M, Aksoy R, Yilmaz VK, Balci C, Duzyol C, Kunt AT. Urine Output during Cardiopulmonary Bypass Predicts Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting. 2016;19(December):306-11.
14. Ronco C, Kellum JA, Mehta R. Dialysis and Transplantation News Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2001;16(June):1555-8.
15. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
16. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):11-20.
17. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Kittanamongkolchai W, Ungprasert P, Srivali N, et al. The comparison of the commonly used surrogates for baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):6.
18. Han SS , Kang KJ, Kwon SJ, Wang S J, Shin SH, Oh SW, et al. Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):161–5. doi: 10.1093/ndt/gfr312.
19. MacEdo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney International*. 2011;80(7):760-7.
20. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical Care Medicine*. 2006;34(7):1913-7.
21. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
22. Fondo Colombiano de enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2017. [Internet]. 2018 [citado 19 de septiembre de 2019]. Disponible en : https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Libro_Situacion_ERC_en_Colombia_2017.pdf .
23. Fondo Colombiano de enfermedades de alto costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus [Internet]. 2016. Disponible en: www.cuentadealtocosto.org

24. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *The Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
25. Quan S, Pannu N, Wilson T, Ball C, Tan Z, Tonelli M, et al. Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: A cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2049-56.
26. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney International*. 2010;77(6):536-42.
27. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(4):241-57.
28. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
29. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-positive rate of AKI using consensus creatinine-based criteria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(10):1723-31.
30. MacEdo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(2):509-15.
31. Prowle JR, Liu Y-L, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*. 2011;15(4):R172-R172.
32. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Critical Care Research and Practice*. 2013;2013.
33. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(4):201-8.
34. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11(2):R31-R31.
35. Kellum J a, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2002;8(6):509-14.
36. Sandroni C, Dell'Anna AM, Tujjar O, Geri G, Cariou A, Taccone FS. Acute

Kidney Injury (AKI) after cardiac arrest: A systematic review and meta- analysis of clinical studies. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(9):989-99 :32.

37. Ponce D, Zorzenon C de PF, Santos NY dos, Teixeira UA, Balbi AL. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2011;23(3):321-6.

38. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal medicine.* 2013;3(1):26-37.

39. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *Journal of Critical Care.* 2013;28(6):1011-8.

40. Samimagham HR, Kheirkhah S, Haghighi A, Najmi Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia.* 2011;22(3):464-70.

41. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Critical Care.* 2006;10(3):1-10.

42. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine.* 2015;41(8):1411-23.

43. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(9):2231-8.

44. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2007;2(3):431-9.

45. Fortrie G, Stads S, Aarnoudse A-JH, Zietse R, Betjes MG. Long-Term Sequelae of Severe Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient without Comorbidity: A Retrospective Cohort Study. *Plos One.* 2015;10(3):e0121482-e0121482.

46. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical care (London, England).* 2008;12(2):R47-R47.

47. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2017;137:297-301.

48. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Study. *Critical Care*. 2010;14(2):R46-R46.
49. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(4):217-30.
50. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16(SUPPL. 1).
51. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018; 72(1):136-148.
52. Makris K, Spanou L, Konstantinos M, Loukia S, Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clinical biochemistry review*. 2016;37(4):153-153.
53. Verma M, Khadapkar R, Sahu PS, Das BR. Comparing age-wise reference intervals for serum creatinine concentration in a «reality check» of the recommended cut-off. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006;21(2):90-4.
54. Bhattacharjya J, Goswami B. Comparative Study of Serum Creatinine Level in Normal and Hypertensive Persons. 2016;4(2):122-4.
55. Ahamed ShazaM, Modawe G, Elsanni B, Ballal MansaurA. Assessment of creatinine and urea blood levels in healthy volunteers. *Sudan Medical Monitor*. 2013;8(3):153-153.
56. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Goupil R, Madore F, Paquette F, Troyanov S, et al. Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):141-141.
57. Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Endre ZH, Ralib A, Pickering JW, et al. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Critical Care*. 2013;17(3):R112-R112.
58. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2011;1:1-8.
59. Mccullough PA, Shaw D, Haase M, Murray PT, Mehta L, Ronco C. Diagnosis of Acute Kidney Injury Using Functional and Injury Biomarkers: Workgroup Statements from the Tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013; 182:13-29.
60. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: The pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(8):1074-89.

61. Moledina DG, Hall IE, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Weng FL, Schröppel B, et al. Performance of Serum Creatinine and Kidney Injury Biomarkers for Diagnosing Histologic Acute Tubular Injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(6):807-16.
62. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(3):323-36.
63. Shacham Y, Rofo M, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A, Arbel Y, Keren G, et al. Usefulness of urine output criteria for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *CardioRenal Medicine*. 2014;4(3-4):155-60.
64. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 23(5):1569-74.
65. Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, Gameiro J, Neves M, Gouveia J, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and KDIGO classifications. *Clinical Kidney Journal*. 2016;10(3):sfw107-sfw107.
66. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L, et al. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: Estudio multicéntrico. *Medicina Intensiva*. 2014;38(5):271-7.
67. Udy AA, Scheinkestel C, Pilcher D, Bailey M. The Association Between Low Admission Peak Plasma Creatinine Concentration and In-Hospital Mortality in Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand*. *Critical Care Medicine*. 2016;44(1):73-82.
68. Souza SP de, Matos RS, Barros LL, Rocha PN. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014;36(4):469-75.
69. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kittanamongkolchai W, Harrison AM, Kashani K. Prognostic Importance of Low Admission Serum Creatinine Concentration for Mortality in Hospitalized Patients. *American Journal of Medicine*. 2017;130(5):545-554.e1.
70. Quan S, Pannu N, Wilson T, Ball C, Tan Z, Tonelli M, et al. Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: A cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2049-56.
71. Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute

kidney injury in critically ill patients. *Critical care* (London, England). 2012;16(5):R200.

72. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International*. 2008;73(5):538-46.

73. Jin K, Murugan R, Sileanu FE, Foldes E, Priyanka P, Clermont G, et al. Intensive Monitoring of Urine Output Is Associated With Increased Detection of Acute Kidney Injury and Improved Outcomes. *Chest* . 2017;1-8.

74. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One*. 2014;9(3):e93460.

75. De Loor J, Herck I, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2017;7(1):24.

76. Kork F, Balzer F, Krannich A, Bernardi MH, Eltzschig HK, Jankowski J, et al. Back-calculating baseline creatinine overestimates prevalence of acute kidney injury with poor sensitivity. *Acta Physiologica*. 2017;219(3):613-24.

77. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ, Chawla LS, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(7):1168-74.

78. Vaara ST, Parviainen I, Pettila V, Nisula S, Inkinen O, Uusaro A. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney international*. 2016;89(1):200-8.

79. De Vet H, Eisinga A, Riphagen I, Aertgeerts B, Pewsner D. Chapter 7: Searching for Studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.4*. The Cochrane Collaboration, 2008.

80. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.

81. Reitsma J, Rutjes A, Whiting P, Vlassov V. Chapter 9: Assessing methodological quality. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration, 2009. p. 28.

82. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. 2015;5.

83. Wang J, Leeftang M. Recommended software/packages for meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Lab Precis Med*. 2019;4:22-22.

84. Chau K, Schisler T, Er L, Jaswal D, Cheung C, Israel A, et al. Fluid balance, change in serum creatinine and urine output as markers of acute kidney injury post cardiac surgery: An observational study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2014;1(1).
85. Cordova-Sanchez BM, Herrera-Gomez A, Namendys-Silva S A. Acute Kidney Injury Classified by Serum Creatinine and Urine Output in Critically Ill Cancer Patients. *BioMed research international*. 2016;2016:6805169.
86. Howitt SH, Grant SW, Caiado C, Carlson E, Kwon D, Dimarakis I, et al. The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study. *BMC nephrology*. 2018;19(1):149.
87. McIlroy D., M. Argenziano, D. Farkas, T. Umann, R. N. Sladen. Incorporating oliguria into the diagnostic criteria for acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: impact on incidence and outcomes. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(6):1145-52.
88. Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Endre ZH. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Critical care (London, England)*. 2013;17(3):R112.
89. Van Beek SC, Legemate DA, Vahl A, Bouman C S C, Vogt L, Wisselink W, et al. Acute kidney injury defined according to the «Risk,» «Injury,» «Failure,» «Loss,» and «End-stage» (RIFLE) criteria after repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(5):1159-1167.e1.
90. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*. 2015;87(1):62-73.
91. Leeflang MM. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(2):105-13.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1 PALABRAS CLAVE

9.1.1. Términos Mesh

Acute kidney injury, renal insufficiency, adult, young adult, Middle Aged creatinine, diuresis, oliguria, anuria, diagnosis.

9.1.2. Términos DeCs

Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cuidados críticos, enfermedad crítica, adulto, mediana edad, creatinina, diuresis, oliguria, anuria.

9.1.3. Términos naturales

Falla renal aguda, injuria renal aguda, acute kidney injuries, acute renal failure, acute renal failures, acute kidney failure, acute kidney failures, acute renal insufficiencies, older people , older adults , adul*, adulto mayor , adulto joven , Mediana Edad , anciano , creatinine blood level, creatinina sérica, serum creatinine, creatinine level , urine output, gasto urinario, urine volume, urine n2 output, urine n2 volume, urine w1 output, urine w1 volume

9.2. ANEXO 2 BÚSQUEDA

9.2.1. Búsqueda electrónica

Se emplearon las siguientes estrategias de búsqueda en bases de datos:

PUBMED

#1 (((((((("Acute Kidney Injury"[Mesh]) OR "Acute Kidney Injury") OR "Renal Insufficiency"[Mesh]) OR "Renal Insufficiency") OR kidney failure) OR Acute Kidney Injuries) OR acute renal failure) OR Acute kidney failure) OR Acute kidney failures) OR Acute Renal Insufficiencies)) AND (((((((("Adult"[Mesh]) OR "Adult") OR "Young Adult"[Mesh]) OR "Young Adult") OR "Middle Aged"[Mesh]) OR "Middle Aged") OR

older adults) OR older people) OR adul*)) AND (((("Creatinine"[Mesh]) OR "Creatinine") OR serum creatinine) OR creatinine blood level)) AND (((((((((((("Oliguria"[Mesh]) OR "Oliguria") OR "Anuria"[Mesh]) OR "Anuria") OR "Diuresis"[Mesh]) OR "Diuresis") OR urine output) OR urine volume) OR urine n2 output) OR urine n2 volume) OR urine w1 output) OR urine w1 volume)

#2 Search animals [mh] NOT humans [mh]

Search (#1not #2)

EMBASE ELSEVIER

#34. #32 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'human'/de 748 4 Dec 2018

#33. #32 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 794 4 Dec 2018

#32. #15 AND #19 AND #25 AND #31 2,251 4 Dec 2018

#31. #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 7,294,031 4 Dec 2018

#30. 'older people' 33,271 4 Dec 2018

#29. 'middle aged' 1,512,921 4 Dec 2018

#28. 'older adults' 77,981 4 Dec 2018

#27. 'young adult' 292,379 4 Dec 2018

#26. 'adult' 6,900,535 4 Dec 2018

#25. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 74,011 4 Dec 2018

#24. 'urine output' 8,715 4 Dec 2018

#23. 'urine volume' 27,917 4 Dec 2018

#22. 'anuria' 8,320 4 Dec 2018

#21. 'oliguria' 8,844 4 Dec 2018

#20. 'diuresis' 32,744 4 Dec 2018

#19. #16 OR #17 OR #18 246,045 4 Dec 2018

#18. 'serum creatinine' 58,959 4 Dec 2018

#17. 'creatinine blood level' 97,714 4 Dec 2018

#16. 'creatinine' 246,045 4 Dec 2018

#15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR 149,295 4 Dec 2018

#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

#14. 'acute renal insufficiencies' 15 4 Dec 2018

#13. 'acute kidney injuries' 92 4 Dec 2018

#12. 'acute renal insufficiencies' 15 4 Dec 2018

#11. 'acute renal failures' 63 4 Dec 2018

#10. 'acute renal failure' 32,028 4 Dec 2018

#9. 'renal insufficiency' 31,251 4 Dec 2018

#8. 'kidney injury':ab,ti 32,998 4 Dec 2018

#7. 'acute kidney injury':ab,ti 27,314 4 Dec 2018

#6. 'acute kidney injury' 28,776 4 Dec 2018

#5. 'kidney injury' 61,824 4 Dec 2018

#4. 'acute kidney tubule necrosis' 4,430 4 Dec 2018

#3. 'acute kidney injury network criteria' 229 4 Dec 2018

#2. 'acute kidney failure' 75,703 4 Dec 2018

#1. 'acute kidney injury network' 926 4 Dec 2018

LILACS

(tw:((tw:(lesión renal aguda)) OR (tw:(insuficiencia renal)) OR (tw:(falla renal aguda)) OR (tw:(injuría renal aguda)) OR (tw:(lra)) OR (tw:(ira)))) AND (tw:((tw:(adulto)) OR (tw:(mediana edad)) OR (tw:(adulto mayor)) OR (tw:(adulto joven)) OR (tw:(anciano)))) AND (tw:((tw:(creatinina sérica)) OR (tw:(creatinina)))) AND (tw:((tw:(diuresis)) OR (tw:(oliguria)) OR (tw:(anuria)) OR (tw:(gasto urinario)))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "CUMED" OR "BINACIS" OR "BDENF"))

COCHRANE LIBRARY

ID	Search	Hits
----	--------	------

#1	MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury] explode all trees	1168
----	--	------

#2	Acute Kidney Injury 2892	
----	--------------------------	--

#3	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] explode all trees	7615
#4	Renal Insufficiency	4557
#5	kidney failure	13636
#6	Acute Kidney Injuries	186
#7	acute renal failure	4745
#8	Acute kidney failure	4575
#9	Acute kidney failures	297
#10	Acute Renal Insufficiencies	4
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	18674
#12	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	4177
#13	Adult	495567
#14	MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees	463
#15	Young Adult	78870
#16	MeSH descriptor: [Middle Aged] explode all trees	1274
#17	Middle Aged	317106
#18	older adults	13032
#19	older people	9219
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	587183
#21	MeSH descriptor: [Creatinine] explode all trees	3779
#22	Creatinine	18067
#23	serum creatinine	8686
#24	creatinine blood level	6979
#25	#21 or #22 or #23 or #24	18067
#26	MeSH descriptor: [Oliguria] explode all trees	38
#27	Oliguria	362
#28	MeSH descriptor: [Anuria] explode all trees	24
#29	Anuria	116
#30	MeSH descriptor: [Diuresis] explode all trees	935

- #31 Diuresis 1820
- #32 urine output 1790
- #33 urine volume 27081
- #34 #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 28588
- #35 #11 AND #20 AND #25 AND #34 933

9.2.2. Búsqueda en literatura gris

OPENGREY :discipline:(06*)(("Acute Kidney Injury"[Mesh]) OR "Acute Kidney Injury") OR "Renal Insufficiency"[Mesh]) OR "Renal Insufficiency") OR kidney failure) OR Acute Kidney Injuries) OR acute renal failure) OR Acute kidney failure) OR Acute kidney failures) OR Acute Renal Insufficiencies)). Resultados 185 documentos

Open Access Theses and Dissertations: (acute AND kidney AND injury) AND (Renal OR Insufficiency) AND pub_dt:[2004-01-01T00:00:00Z TO 2018-01-01T00:00:00Z]. Resultados : 392 documentos

PQDT > Global ProQuest Dissertations & Theses Global. : <https://pqdtopen.proquest.com/results.html?QryTxt=%22acute+kidney+injury%22&fromyear=2004&toyear=2018&author=&Title=&pubnum=&school=&advisor=&keywords=> . Resultados 36 documentos

F1000 Research Open for Science :<https://f1000research.com/search?q=acute+kidney+injury&selectedDomain=posters>. 35 posters

9.3. ANEXO 3 ARTÍCULOS INCLUIDOS

Creatinina y gasto urinario para el diagnóstico de Lesión renal aguda Población : paciente en unidad de cuidado intensivo Test Índice : gasto urinario Test de referencia : Creatinina Condición : Lesión renal aguda en cuidado intensivo						
Identificación del estudio	Tipo de estudio	Tipo de definición	Creatinina	Gasto urinario	Prevalencia de la condición	Tiempo de diagnóstico
Chau 2014	Cohorte prospectiva	AKIN	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl	<0,5 cc/kg/h por 6 horas	32,43%	72 horas
Cordova-Sanchez 2016	Cohorte retrospectiva	KDIGO	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	69,4%	7 días
Han 2012	Cohorte retrospectiva	AKIN	Creatinina criterios por AKIN, Estadio 1 : delta de as de 0,3 mg /dl p de 150-200% de aumento Estadio 2: >200-299% de aumento de creatinina Estadio 3: >300% de creatinina basal o	Gasto Urinario medido horario, La definición por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por 6 horas, <0,5 cc/kg/h más de 12 horas, <0,3 cc/kg/h más de 24 horas o anuria más de 12 horas.	57%	7 días

			creatinina de más de 4 mg /dl con un aumento de más de ,4 mg /dl o inicio de TRR			
Howitt 2018	Cohorte prospectiva	KDIGO	Estadio 1: delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o inicio de TRR	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	36,1%	
Kellum 2015	Cohorte retrospectiva	KDIGO	Estadio 1: delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	74,47%	7 días

			inicio de TRR			
Koeze 2017	Cohorte prospectiva	TODAS	TODAS	TODAS	34,5% RIFLE 38,1% AKIN 37,6% KDIGO	7 días
Macedo 2011	Cohorte prospectiva	AKIN	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o más del 50% en 48 horas	4 definiciones de oliguria 1) GU <0,5cc/kg/H en 6 horas consecutivas, estadio 1 de AKIN 2) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg 3) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg pero turno fijo de 6 am a 12 pm 4) estadio 2 AKIN con tiempo de 12 horas	60%	48 horas
McIlroy 2013	Cohorte retrospectivo	AKIN	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o más del 50% después de cirugía	LRA por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por más de 6 horas en las 48 horas después de cirugía	62,05%	48 horas
Md Ralib 2013	Cohorte prospectiva	KDIGO	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o en 48 horas más del 50% en 7 días	LRA por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por más de 6 horas Dentro de 24 horas	72%	7días
Vaara 2015	Cohorte prospectiva	KDIGO	Estadio 1: delta de creatinina de más de	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h	42,3%	5 días

			0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o inicio de TRR	de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.		
Van Beek 2014	Cohorte retrospectivo	RIFLE	>de más de 1,5 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 25% >de más de 2 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 50 % >de más de 3 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 75% o aumento de más de 4 mg /dl con un aumento agudo de 0,5m/ dl	<0,5 cc/kg/h mas de 6 a 12 horas. <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	74%	7 días
Wlodzimirow 2012	cohorte prospectiva	RIFLE	>de más de 1,5 veces de creatinina de base	<0,5 cc/kg/h mas de 6 a 12 horas. <0,3 cc/kg/h mas de 24	80,7%	7 días

			>de más de 2 veces de creatinina de base >de más de 3 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 75% o aumento de más de 4 mg /dl con un aumento agudo de 0,5m/ dl	horas o anuria mas de 12 horas.		
--	--	--	---	---------------------------------	--	--

9.4. ANEXO 4 RESUMEN DE HALLAZGOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Creatinina y gasto urinario para el diagnóstico de Lesión renal aguda Población : paciente en unidad de cuidado intensivo Test Índice : gasto urinario Test de referencia : Creatinina sérica Condición : Lesión renal aguda en cuidado intensivo Tipo de diseño Cohortes prospectivas y retrospectivas						
Estudio	Gasto Urinario	Umbral	Creatinina	Medidas	Número de pacientes	Riesgo QUADAS-2
Chau 2014	Horario	<0,5 cc/kg/h por 6 horas	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl	S:90%(IC 55-100%) E: 74%(65-82%) TP 9 FP 26 FN1 TN75	111	Bajo/ no claro
Cordova-Sanchez 2016	Medido cada 2 horas	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base . Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3	S:73%(67-80%) E: 60%(53-67%) TP 141 FP 78 FN51 TN 119	389	Bajo/no claro

			elevación de más de 3 veces			
Han 2012	Horario	Gasto Urinario medido horario, La definición por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por 6 horas, <0,5 cc/kg/h más de 12 horas, <0,3 cc/kg/h más de 24 horas o anuria más de 12 horas.	Creatinina criterios por AKIN, Estadio 1 : delta de as de 0,3 mg /dl p de 150-200% de aumento Estadio 2: >200-299% de aumento de creatinina Estadio 3: >300% de creatinina basal o creatinina de más de 4 mg /dl con un aumento de más de ,4 mg /dl o inicio de TRR	S: 76%(72-80%) E: 58%(55-61%) TP 319 FP508 FN 99 TN 699	1625	No claro /bajo
Howitt 2018	Horario	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	Estadio 1: delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o inicio de TRR	S:53%(48-57%) E:79%(77-81%) TP 232 FP 379 FN 208 TN 1448	2267	No claro /bajo
Kellum 2015	Horario	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas.	Estadio 1: delta de	S 81%(80-81)	32045	No claro /bajo

		Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base. Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o inicio de TRR	E: 48%(47-48%) TP 11969 FP 9019 FN 2879 TN 8179		
Koeze 2017	Horario	TODAS	TODAS	S: 53%(47-59%) E: 78%(76-81%) TP 148 FP 236 FN 133 TN 859	1376	No claro /bajo
Macedo 2011	Horario	4 definiciones de oliguria 1)GU <0,5cc/kg/H en 6 horas consecutivas , estadio 1 de AKIN 2) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg 3) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg pero turno fijo de 6 am a 12 pm 4) estadio 2 AKIN con	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o más del 50% en 48 horas	S :81%(58-95%) E: 56%(41-69%) TP 17 FP 24 FN 4 TN 30	75	No claro /bajo

		tiempo de 12 horas				
Mcllroy 2013	Horario	LRA por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por más de 6 horas en las 48 horas después de cirugía	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o más del 50% después de cirugía	S :64%(50-76%) E: 46%(40-52%) TP 35 FP 138 FN 20 TN 118	311	No claro /bajo
Md Ralib 2013	Horario	LRA por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por más de 6 horas Dentro de 24 horas	Delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o en 48 horas más del 50% en 7 días	S 71%(66-76%) E: 46%(41-50%) TP 198 FP 244 FN 80 TN 205	725	No claro /bajo
Vaara 2015	Horario	<0,5 cc/kg/h 6 a 12 horas. Estadio 2: <0,5 cc/kg/h de 12 a 24 horas Estadio 3: <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	Estadio 1: delta de creatinina de más de 0,3 mg / dl o aumento de 1,5 a 1,9 veces la línea de base . Estadio 2 elevación de 2 a 2,9 veces y estadio 3 elevación de más de 3 veces , o aumento de más de 4 mg /dl o inicio de TRR	S: 50%(46-54%) E: 81%(79-83%) TP 312 FP 296 FN 306 TN 1246	2160	No claro /bajo
Van Beek 2014	El gasto urinario se estima en bloques de 6, 12 y 24 horas.	<0,5 cc/kg/h mas de 6 a 12 horas. <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	>de más de 1,5 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 25%	S: 47%(38-55%) E: 45%(38-52%) TP 70 FP 117 FN 80	362	No claro /bajo

			>de más de 2 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 50 % >de más de 3 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 75% o aumento de más de 4 mg /dl con un aumento agudo de 0,5m/ dl	TN 95		
Wlodzimirow 2012	Horario	<0,5 cc/kg/h mas de 6 a 12 horas. <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.	>de mas de 1,5 veces de creatinina de base >de mas de 2 veces de creatinina de base >de mas de 3 veces de creatinina de base o disminución de TFG de > 75% o aumento de más de 4 mg /dl con un aumento agudo de 0,5m/ dl	S: 100%(97-100%) E: 33%(25-41%) TP 108 FP 102 FN 0 TN 50	260	No claro /bajo

9.5. ANEXO 5 CARACTERISTICAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Chau 2014

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	111 pacientes de cirugía electiva cardiovascular en periodo de 3 meses enero a abril 2012. Muestreo a conveniencia consecutiva. Cohorte prospectiva. Los criterios de exclusión son: pacientes en diálisis, cirugía cardíaca fuera de bomba , cirugía de válvula transcateter, cirugía de aorta torácica asilada o combinada. Pero no describió cuantos pacientes fueron excluidos y las razones.		
Características de los pacientes	De los 111 pacientes 76% hombres, media de la edad 69 años, 28% diabéticos. 66% estaba con ARA 2 o IECA 85% cirugía de revascularización o reemplazo valvular. Duración de cirugía 177 minutos. 36 pacientes presentan LRA por las dos definiciones.		
Prueba Índice	La definición de gasto urinario es <0,5cc/kg/h		
Prueba de referencia y condición a evaluar	La condición objetivo es LRA en UCI en pacientes en POP de cirugía cardíaca electiva. Para la creatinina basal se contaba con el resultado preoperatorio Se hacía toma diaria de creatinina		
Flujo y tiempo	Los pacientes fueron evaluados a las 72 horas del postoperatorio, la mediana de estancia en UCI 24 horas. EL 9% (10 pacientes) fueron identificados por creatinina y de estos 9 de 10 cumplían el criterio por urinario también. EL 31%(35) identificados por gasto urinario.		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de Pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No clara		

		Riesgo incierto	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin Conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		NO claro	Bajo
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		NO claro	Bajo

Cordova-Sanchez 2016

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Es una cohorte retrospectiva consecutiva de pacientes con cáncer en UCI enero 2013 a marzo de 2015. 389 incluidos. Se incluyeron mayores de 18 años , con estancia en uci más de 24 horas. En caso de múltiples ingresos se tomo solo el primero , se excluyeron a los pacientes con datos incompletos y con terapia de reemplazo renal por ERC		
Características de los pacientes	Paciente con cáncer críticamente enfermos 389 incluidos, 46,3% hombres con mediana de la edad de 50 años. La razón de admisión a uci más frecuente fue choque séptico con 29%. 72% tumores sólidos y 28% neoplasias hematológicas . 270 pacientes con lesión renal aguda.		
Prueba Índice	La definición por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por 6 horas El gasto urinario era medido cada 2 horas		
Prueba de referencia y condición a evaluar	La condición era LRA en pacientes con cáncer por criterio de KDIGO La creatinina era medida cada 24 horas y la creatinina basal se establecía , con el promedio de los últimos 3 meses previos a la hospitalización o estimando TFG 75 ml/min/1.73m ²		
Flujo y tiempo	Los pacientes con LRA, fueron clasificados por creatinina en el 49,4% y por gasto urinario en el 56,3%. La mayoría en estadio 1 37,4%. Supervivencia del 77,6% en UCI y a los 6 meses 58,3%. Seguimiento hasta 6 meses encontrando en todos lo estadios de LRA mayor riesgo de morir comparado con aquellos que no presentaron el evento.		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		

¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	si		
		Bajo riesgo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Bajo
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Bajo
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		

¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Bajo riesgo	Bajo

Han 2012

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Una Cohorte retrospectiva de 2118 pacientes admitidos de junio 2004 a marzo 2009 en la UCI de Seúl.		
Características de los pacientes	Un total de 1625 pacientes ingresados a uci con criterios de exclusión: no dato de creatinina o gasto urinario, previa ERC , diálisis. 57% de los pacientes presentan LRA, a los 7 días de la admisión. 8,6% necesitaron TRR. La estancia media en UCI fue 7,3 días.		
Prueba Índice	Gasto Urinario medido horario, La definición por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por 6 horas, <0,5 cc/kg/h más de 12 horas, <0,3 cc/kg/h más de 24 horas o anuria más de 12 horas.		
Prueba de referencia y condición a evaluar	Lesión renal aguda definida por criterios de AKIN. La creatinina basal es el nivel más bajo en un periodo de 7 días que se usa de referencia, estatificación se basó en un aumento en los 7 días.		
Flujo y tiempo	Tiempo de evaluación 7 días, fueron clasificados por creatinina 418 pacientes y por gasto urinario 817.		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Bajo riesgo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			

¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No clara		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	No claro		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		No claro	Baja

Howitt 2018

Características de los estudios

Muestreo de los pacientes	Muestra consecutiva de pacientes admitidos en UCI después de cirugía cardíaca, cohorte prospectiva de enero de 2013 a mayo de 2015. Total de 2284 pacientes.		
Características de los pacientes	Ingreso en UCI en postoperatorio cardiovascular, exclusiones de pacientes sin valor preoperatorio, necesidad de TRR preoperatorio. En total se utilizaron para el análisis 2267 pacientes, 819 (36,1%) presentaron LRA.		
Prueba Índice	Gasto Urinario medido horario, La definición por gasto urinario es <0,5cc/kg/h por 6 horas, <0,5 cc/kg/h más de 12 horas, <0,3 cc/kg/h más de 24 horas o anuria más de 12 horas.		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por criterios KDIGO Creatinina sérica diaria, método de jaffé Creatinina basal disponible en todos los analizados.		
Flujo y tiempo	Evaluó mortalidad a dos años, Estancia en UCI prolongada más de 120h en trasplante y en los demás 72 horas		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Riesgo bajo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad	Si		

de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?			
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Kellum 2015

Características de los estudios	
Muestreo de los pacientes	Pacientes de 8 Ucis en la Universidad de Pittsburgh 8 años de julio de 2000 a octubre de 2008. Población 45655.
Características de los pacientes	Pacientes adultos que ingresan a uci, se excluyó aquellos recibiendo hemodiálisis o trasplante renal, los que presentan creatinina más de 4 mg /dl o con datos incompletos. Total incluidos 32045 de los cuales el 74,5% presento LRA. Mortalidad de pacientes con LRA 51,1%

Prueba Índice	Gasto urinario tomado horario Criterios de KDIGO		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA con criterios KDIGO, si hay múltiples episodios se considera el más severa. Creatinina medida cada 24 horas Creatinina basal medida, estimada o ingreso a la hospitalización		
Flujo y tiempo	Pacientes seguidos en la estancia en UCI (7 días) hasta 1 año después de estancia. Tiempo de duración de LRA 1,3 días por GU, 3,5 días por creatinina y ambos 5,6 días.		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Riesgo bajo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			

¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo Bajo	Baja

Koeze 2017

Características de los estudios	
Muestreo de los pacientes	Todos los pacientes adultos ingresados a UCI de enero de 2014 hasta junio de 2014.
Características de los pacientes	Total de 1376 pacientes, definición de LRA por RIFLE 475, por AKIN 524 y por KDIGO 571. La media de edad de los pacientes 60 años. 63% eran hombres, intervención quirúrgica en el 66% Mediana de estancia en UCI 2 días
Prueba Índice	Gasto urinario fue medido horario, es las mismas definiciones en los 3 tipos utilizado en este estudio.
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA durante los primeros 7 días en UCI, de acuerdo con RIFLE, AKIN y KDIGO. Creatinina medida diaria, la de referencia es basada en el cálculo según MDRD de 75ml/min/1,73m2.

Flujo y tiempo	Evalúa la incidencia de LRA en la primera semana de ingreso a UCI		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No clara		
		No claro	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			

¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Macedo 2011

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Cohorte prospectiva de UCI médica , recolección 2 meses, La población total fueron 75 pacientes		
Características de los pacientes	Inclusión: > 18 años, con sonda vesical. Exclusión: ERC o necesidad de TRR De los 75 pacientes 60% presento LRA, 28% diagnosticados con creatinina y 55% con gasto urinario.		
Prueba Índice	4 definiciones de oliguria 1)GU <0,5cc/kg/H en 6 horas consecutivas , estadio 1 de AKIN 2) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg 3) Total de volumen en 6 horas <3ml/kg pero turno fijo de 6 am a 12 pm 4) estadio 2 AKIN con tiempo de 12 horas		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA definida por clasificación AKIN La creatinina de ingreso a uci fue considerada la basal.		
Flujo y tiempo	Tiempo de seguimiento 48 horas		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			

¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		Riesgo bajo	Alta
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		

¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

McIlroy 2013

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Cohorte retrospectiva adultos en Cirugía cardiovascular de julio de 2008 a julio de 2009		
Características de los pacientes	Total de 311 pacientes Inclusión : Pacientes adultos en cirugía electiva cardiaca Exclusiones ; TRR preoperatoria, administración de medio de contraste intraoperatorio, conducto ilegal o que no sobreviven más de 24 horas Edad promedio de 69 años, LRA ocurrida por creatinina 17,7%, LRA por GU 55,6%		
Prueba Índice	Gasto urinario horario medido por 48 horas Se definición oliguria como GU <0,5cc/kg/h por 6 horas		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por criterios AKIN Creatinina basal días antes de cirugía, en los valores perdidos se usó la formula por MDRD. Medida cada 24 horas		
Flujo y tiempo	Evaluación por 48 horas		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		

¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Alta
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		

¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Md Ralib 2013

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Estudio prospectivo de pacientes admitidos a UCI de 1 octubre de 2010 al 31 de septiembre de 2011.		
Características de los pacientes	Pacientes admitidos a UCI 1274 después de exclusiones 725 pacientes. 72% con LRA De los pacientes el 35,7% está en Postoperatorio, 20,9% cirugía cardíaca . Sepsis 6,1% Exclusiones menores de 17 años, en UCI menos de 24 horas, no registro del peso corporal, del balance de fluidos o gasto urinario.		
Prueba Índice	Gasto urinario horario LRA por GU <0,5cc/kg/h por 6 horas por 24 horas.		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por KDIGO Creatinina diaria por 7 días y ajustada por balance de fluidos. LRA por creatinina: aumento de creatinina de más de 0,3 mg/dl o más del 50%. Creatinina basal: valor previo a ingreso de 7 a 365 días, si no se tiene se evaluará basal la de egreso a las 90 días o la de admisión.		
Flujo y tiempo			
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		

¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Riesgo Bajo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		

		Riesgo bajo	Baja
--	--	----------------	------

Vaara 2015

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Análisis secundario de cohorte prospectiva FINNAKI , 17 unidades de cuidado intensivo de septiembre 2011 a febrero de 2012		
Características de los pacientes	Criterios de inclusión: Pacientes admitidos a uci con más de 24 horas de estancia. Criterios de exclusión: ERC con diálisis, recibió TRR mientras se enrolaron en estudio, donante de órganos. Paciente en cuidados intermedios, pacientes que no viven en Finlandia, pacientes remitidos de otras UCIs después del periodo de recolección de datos y ausencia del consentimiento. 2160 pacientes 42,8% con LRA 10,4% con TRR		
Prueba Índice	Gasto urinario tomado horario, ajustado por peso -<0,5cc/kg/h mas de 6 horas -<0,3cc/kg/h -<0,1cc/kg/h		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por KDIGO Creatinina tomada cada 24 horas Creatinina basal: Un año a una semana previo al estudio o se estimación usando MDRD asumiendo TFG de 75ml/min/1,73m2.		
Flujo y tiempo	5 días en UCI		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	No claro		
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Van Beek 2014

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	La muestra deriva del estudio “Ámsterdam Acute Aneurysm Trial”, en Ámsterdam, entre 2004 a 2011. Cohorte prospectiva consecutiva.		
Características de los pacientes	362 pacientes de 3 hospitales, objetivo principal la incidencia de LRA, con incidencia del 74% , un 81,2% eran hombres con un porcentaje de TRR era 23% Criterios de Inclusión : ingreso consecutivo de pacientes con Aneurisma de aorta abdominal Exclusiones: muerte, durante intervención o en las siguientes 6 horas, diálisis en el preoperatoria, o en quienes los datos de hojas no se recuperaron.		
Prueba Índice	El gasto urinario se estima en bloques de 6 , 12 y 24 horas.		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por RIFLE Creatinina medida diaria Creatinina basal es estimada con la creatinina 1 año antes de intervención , en la hospitalización pre-intervención, estimar con MDRD con TFG de 75ml/min/1,73m2		
Flujo y tiempo	LRA en la primera semana en UCI		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si		
		Riesgo bajo	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin	No claro		

conocimiento de los resultados de la de referencia?			
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		No claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

Włodzimirow 2012

Características de los estudios			
Muestreo de los pacientes	Estudio realizado de abril de 2009 a agosto de 2009 en UCI		
Características de los pacientes	Criterios de inclusión; pacientes con estancia de más de 48 horas. Criterios de exclusión Pacientes con ERC o con diálisis. Total de 260 pacientes, media de edad de 60 años, 62% hombres, tipo medico 56% y quirúrgico 44%. Mortalidad del 21% ,		
Prueba Índice	Gasto urinario medido horario <0,5cc/kg/h mas de 6 horas <0,5cc/kg/h mas de 12 horas <0,3 cc/kg/h mas de 24 horas o anuria mas de 12 horas.		
Prueba de referencia y condición a evaluar	LRA por RIFLE Creatinina basal : Menor valor en los últimos 6 meses, estimación en los que no con MDRD a valor de 75 ml/min/1,73m²		
Flujo y tiempo	LRA en los 7 días de ingreso a UCI		
Ítem	Juicio de los autores	Riesgo de sesgo	Preocupaciones De Aplicabilidad
Dominio 1 Selección del paciente			
¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	Si		
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si		
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No clara		
		No claro	Baja
Dominio 2 Prueba Índice			
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin	No claro		

conocimiento de los resultados de la de referencia?			
Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	Si		
		NO claro	Baja
Dominio 3 Test de referencia			
¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	Si		
¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro		
		No claro	Baja
Dominio 4 Flujo y tiempos			
¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	Si		
¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	Si		
¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si		
		Riesgo bajo	Baja

9.6. ANEXO 6 ESTUDIOS EXCLUIDOS

Autor	Título	Revista	año	Cumple Criterios	Razón de exclusión
Abelha, F	Determinants of postoperative acute kidney injury	Critical care	2009	NO	No dato de LRA por creatinina ni gasto urinario
Aguilar Arzapalo, M. F.	Effectiveness of renal angina index score predicting acute kidney injury on critically ill patients	Intensive Care Medicine Experimental -	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Ahmed, A.	Development and validation of an electronic surveillance tool for acute kidney injury in intensive care unit	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine -	2014	NO	No dato de LRA por creatinina ni gasto urinario
Albert, C.	Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	2018	NO	No dato de LRA por creatinina ni gasto urinario
Alfaro, C. I.	Is urinary nephrocheck test useful in clinical diagnosis and therapeutical decision for acute kidney disease in critically ill patients?	Nephrol.Dial.Transplant .	2018	NO	No es de la pregunta PICO
Alvarez, A. A.	Functional and structural biomarkers as predictors of persistent and severe acute kidney injury	Critical Care Medicine	2018	NO	No pregunta pico no hay dato de Gu ni creatinina
Amathieu, R.	Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease	Hepatology	2017	Si	Población duplicada
Amira, J.	Acute kidney failure in septic shock: Comparison of RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to diagnosis AKI and predict mortality	Annals of Intensive Care	2018	NO	No pregunta pico no hay dato de Gu ni creatinina
Badin, J.	Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study	Critical care	2011	NO	No es de la pregunta PICO
Bagshaw, S. M.	A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury	Nephrology, dialysis, transplantation	2009	NO	NO dato de GU
Barrantes, F. A.	Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients	Critical care medicine	2008	NO	no es de pruebas diagnósticas
Bianchi, María Eugenia Victoria	Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en unidades de cuidados intensivos	Rev. Fac. Med. Univ.	2008	NO	no dato de GU
Bouchard, J. W	Levels of protein C and soluble thrombomodulin in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective observational study	PloS one -	2015	NO	No datos completos para Tabla
Camou, F.	Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts acute kidney injury in septic shock at ICU admission]	Annales francaises d'anesthesie et de reanimation	2013	NO	No dato de LRA por creatinina ni gasto urinario
Capote Leyva,	Letalidad asociada con la insuficiencia renal aguda en una	Rev. cuba. med.	2008	NO	NO cumple criterios de inclusión

	unidad de cuidados intensivos de adultos				
Cruz, D. N.	North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria	Clinical journal of the American Society of Nephrology :	2007	NO	No es de la pregunta PICO
Danková,	Urinary NGAL as a predictor of acute kidney injury in patients with acute heart failure	Cardiology Letters -	2016	NO	No es de la pregunta PICO
De Loor, J	Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase 3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a prospective cohort study	Annals of intensive care	2017	NO	NO dato de GU
De Loor, J	Urinary chitinase 3-like 1, a novel biomarker for acute kidney injury in adult cardiac intensive care patients: A pilot study	Crit.Care	2013	NO	NO dato de GU
Dewitte, A.	Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients	Journal of critical care	2012	NO	No pregunta PICO
Egal, M.	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury in Oliguric Critically Ill Patients	Nephron	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Engoren,	The Association Between Urine Output, Creatinine Elevation, and Death	The Annals of thoracic surgery -	2017	NO	NO dato de GU
Frazee, E. N.	Overestimation of Glomerular Filtration Rate Among Critically Ill Adults With Hospital-Acquired Oligoanuric Acute Kidney Injury	Journal of pharmacy practice	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Fuhrman, D.	ARE THERE DIFFERENCES IN THE RISK FACTORS FOR AKI IN YOUNG ADULTS AS COMPARED TO OLDER ADULTS	Critical Care Medicine	2015	NO	NO dato de GU
García-De La Torre, A.	Acute kidney injury incidence in septic patients	Intensive Care Medicine Experimental -	2017	NO	No datos completos para Tabla
Gjyzari, A.	Incidence, severity and outcome of acute kidney injury according to kdigo criteria between intensive care unit patients	Nephrol.Dial.Transplant . -	2017	NO	NO dato de GU
Gjyzari, A.	Rifle criteriavs acute kidney injury network (AKIN) classification for acute kidney injury after cardiac surgery	Nephrol.Dial.Transplant .	2014	NO	no dato de GU
Harris, S. K.	Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database	Kidney international -	2015	NO	definicion 24 horas de creatinina y es de pronóstico
Hegazy, S	Urinary angiotensinogen as a possible predictor of acute kidney injury in severe sepsis	Intensive Care Medicine Experimental -	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Hocine, A.	Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critically ill patients	BMC nephrology -	2016	NO	NO cumple criterios de inclusión
Hunsicker, O.	Diagnostic value of plasma NGAL and intraoperative diuresis for AKI after major gynecological surgery in patients treated within an intraoperative goal-directed	Medicine	2017	NO	NO cumple criterios de inclusión

	hemodynamic algorithm: A substudy of a randomized controlled trial				
Izawa, J	Time length below blood pressure thresholds and progression of acute kidney injury in critically ill patients with or without sepsis: A retrospective, exploratory cohort study	Crit.Care	2016	NO	NO cumple criterios de inclusión
Izawa, J.	Thorough evaluation for the new acute kidney injury criteria by Kidney Disease Improving Global Outcomes	Crit.Care	2013	NO	No datos completos para Tabla
Jin, K.	Intensive Monitoring of Urine Output Is Associated With Increased Detection of Acute Kidney Injury and Improved Outcomes	Chest	2017	SI	Población duplicada
Kellum, J.	The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock	American journal of respiratory and critical care medicine	2016	NO	No datos completos para Tabla
Kolhe, N. V.	Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme database	Critical care Volume	2008	NO	NO cumple criterios de inclusión
Korula, S.	Acute kidney injury-incidence, prognostic factors, and outcome of patients in an Intensive Care Unit in a tertiary center: A prospective observational study	Indian J.Crit.Care Med. -	2016	NO	NO dato de GU
Kwon, S. H.	Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit	Journal of critical care	2011	NO	no dato de GU
Lagny, M. G.	Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification	BMC nephrology -	2015	NO	No datos completos para Tabla
Leedahl, D. D	Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock	Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN	2014	NO	No es de la pregunta PICO
Lerolle, N.	Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index	Intensive care medicine	2006	NO	No es de la pregunta PICO
Li, N	Acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury: implementation of the acute kidney injury network stage system	Neurocritical care	2011	NO	no dato de GU
Macedo, E.	Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients	Critical care	2010	NO	NO dato de GU
Macedo, E.	Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients	Kidney international -	2011	NO	no es de pruebas diagnósticas
Maiwall, R	AKI in critically ill cirrhotics with severe sepsis and septic shock has major influence on organ failures and outcomes-a prospective study	Hepatology	2016	NO	NO cumple criterios de inclusión
Maizel, J.	Urinary TIMP2 and IGFBP7 identifies high risk patients of progression from mild and moderate to severe acute kidney injury during septic shock	Intensive Care Medicine Experimental -	2018	NO	No datos completos para Tabla

Mandelbaum, T.	Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria	Critical care medicine	2011	NO	NO dato de GU
Matsa, R	Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients	Critical care	2014	NO	NO dato de GU
Md Ralib, A	Acute kidney injury in a Malaysian intensive care unit: Assessment of incidence, risk factors, and outcome	Journal of critical care	2015	NO	duda
Meersch, M	Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial	Intensive care medicine -	2017	NO	No es de la pregunta PICO
Meersch, M.	Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery	PloS one	2014	NO	No es de la pregunta PICO
Mehta, S.	Urine biomarkers timp-2 and igfbp7 early predict acute kidney injury in cancer patients in the ICU	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2017	NO	NO dato de GU
Menzorov, M.	Problems in the diagnosis of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction]	Terapevticheskii arkhiv -	2014	NO	No texto completo
Menzorov, M. V	Acute kidney injury in patients with myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy	Kardiologiya -	2012	NO	No Texto completo
Mizota, T.	Oliguria without serum creatinine increase after living donor liver transplantation is associated with adverse post-operative outcomes	Acta anaesthesiologica Scandinavica -	2016	NO	no es de pruebas diagnósticas
Morgan, D. J.	A comparison of nonoliguric and oliguric severe acute kidney injury according to the risk injury failure loss end-stage (RIFLE) criteria	Nephron. Clinical practice -	2010	NO	NO cumple criterios de inclusión
Muñoz, J. M.	Severity of acute kidney injury depends on the diagnostic criteria used in critically ill burned patients	Nephrol.Dial.Transplant .	2017	NO	NO cumple criterios de inclusión
Nisula, S. Kaukonen, K., V.	Incidence, risk factors, and mortality of acute kidney injury in finnish intensive care units: The finnaki study	Intensive Care Medicine -	2012	NO	no dato de GU
Nooshin, D. Alireza, J.	The incidence and risk factors of acute renal failure after heart transplantation surgery	Iran.J.Kidney Dis. -	2017	NO	no dato de GU
Pachucki, M. A.	Descriptive study of differences in acute kidney injury progression patterns in General and Cardiac Intensive Care Units	Journal of the Intensive Care Society	2018	NO	no dato de GU
Pachucki, M. A.	Effect of AKI in ICU on ICU outcomes	Intensive Care Medicine	2017	NO	no es de pruebas diagnósticas
Pachucki, M.	Acute kidney injury (AKI) progression during the first five days of an ICU stay	Critical Care Medicine	2018	NO	no dato de GU
Panitchote, A.	Factors associated with the development of acute kidney injury in patients with acute respiratory distress syndrome	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2018	NO	no dato de GU
Patino, E.	Increased plasma and urine RIPK3 levels correlate with acute kidney injury and predict duration of kidney dysfunction during sepsis	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2017	NO	no dato de GU

Petaja, L.	Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality	Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia	2017	NO	no es de pruebas diagnósticas
Peters, E.	A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit	Critical care	2018	NO	no es de pruebas diagnósticas
Pickering, J. W	Linking injury to outcome in acute kidney injury: a matter of sensitivity	PloS one	2013	NO	NO dato de GU
Plataki, M.	Predictors of acute kidney injury in septic shock patients in the era of early goal-directed therapy	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2010	NO	No datos completos para Tabla
Pons, B.	Time course of urinary indices after ICU admission may help in differentiating transient from persistent AKI	Intensive Care Medicine -	2012	NO	No datos completos para Tabla
Priyamvada, P.	Community acquired versus hospital acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics & outcomes	INDIAN J NEPHROL	2016	NO	NO dato de GU
Qin, J. P.	Value of Kidney Disease Improving Global Outcomes Urine Output Criteria in Critically Ill Patients: A Secondary Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study	Chinese medical journal	2016	NO	no es de pruebas diagnósticas
Quan, S.	Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: a cohort study	Nephrology, dialysis, transplantation	2016	NO	No es uci
Šrámek, V.	Importance of Diuresis for Diagnosis of Acute Renal Failure in Patients in Long-term Intensive Care	Anesteziologie a Intenzivní Medicina	2004	NO	NO cumple criterios de inclusión
Romero, G.	Factors related with renal recovery after AKI in ICU: Nephrocheck biomarker additional value	Blood Purification -	2017	NO	No es de la pregunta PICO
Salgado, G.	Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico	Med. intensiva	2014	NO	No datos completos para Tabla
Schiferer, A.	Acute Kidney Injury and Outcome After Heart Transplantation: Large Differences in Performance of Scoring Systems	Transplantation -	2016	NO	No datos completos para Tabla
Shacham, Y.	Usefulness of urine output criteria for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation	CardioRenal Medicine -	2014	NO	No es uci
Sharma, P.	Epidemiology of acute kidney injury in the ICU defined by the AKIN criteria in Olmsted county, Minnesota: A population-based study	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2010	NO	NO dato de GU
Sims, A. J.	Are surrogate assumptions and use of diuretics associated with diagnosis and staging of acute kidney injury after cardiac surgery?	Clinical journal of the American Society of Nephrology	2012	NO	No es de la pregunta PICO
Simsek, M.	Acute kidney injury in a medical ICU: A prospective observational study	Intensive Care Medicine Experimental	2018	NO	NO dato de GU
Singh, S.	Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in plasma and urine after intravenous	INDIAN J NEPHROL -	2017	NO	NO dato de GU

	contrast induced acute kidney injury in adult icu patients				
Singh, S.	Acute renal failure in the ICU setting: A prospective observational study	Medical Journal Armed Forces India	2016	NO	NO dato de GU
Sinha, S. K.	Spectrum of acute kidney injury in intensive care unit: A single centre experience	Indian Journal of Medical Sciences -	2017	NO	NO dato de GU
Song, Y.	Urine Output During Cardiopulmonary Bypass Predicts Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Single-Center Retrospective Analysis	Medicine -	2016	NO	NO dato de GU
Su, L. X	Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study	Critical care	2011	NO	NO dato de GU
Suball, M.	Interest of the plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin in adult ICU patients starting oliguria	European Journal of Anaesthesiology -	2011	NO	No es de la pregunta PICO
Tujjar, O.	Acute Kidney Injury After Subarachnoid Hemorrhage	Journal of neurosurgical anesthesiology -	2017	NO	No es de la pregunta PICO
Tulgar, S.	Modified KDIGO for predicting mortality in ICU patients receiving continuous renal replacement therapy for acute renal failure: KDIGO-urinary output vs. KDIGO-serum creatinine level	Acta Medica Mediterranea -	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Uzundere, O	Factors affecting acute renal failure in intensive care unit and effect of these factors on mortality	Turk.Klinikleri J.Med.Sci.	2015	NO	NO dato de GU
Vanmassenhove ,	Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis	Critical care	2013	NO	NO cumple criterios de inclusión
Watanabe, M.	Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit	Revista Brasileira de terapia intensiva -	2014	NO	No datos completos para Tabla
Xie, Z.	Relationship of blood pressure variability with acute kidney injury in sepsis	Intensive Care Medicine Experimental -	2016	NO	NO dato de GU
Xin, C.	Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery	Renal failure-	2008	NO	No es de la pregunta PICO
Xu, J. R.	The risk factors and prognosis of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study of 4007 cases	Zhonghua Nei Ke Za Zhi	2012	NO	No texto completo
Yilmaz, M.	Urine Output during Cardiopulmonary Bypass Predicts Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting	The heart surgery forum	2016	NO	No es de la pregunta PICO
Zaouter, C	A combined approach for the early recognition of acute kidney injury after adult cardiac surgery	Anaesth Crit Care Pain Med -	2018	NO	No es de la pregunta PICO
Zhang, Z.	Urine output on ICU entry is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients	Journal of nephrology	2014	NO	No datos completos para Tabla
Marta Pereir	Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN)	Clinical Kidney Journa	2017	NO	no es de pruebas diagnósticas

