



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA

Validación externa de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ”
en recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos

ALUMNA

Mayté Salazar Espino

DIRECTORA DE TESIS

D. en C. Ursula Fabiola Medina Moreno

No. de CVU: 308929

Identificador de ORCID: 0000-0003-4906-223X

ASESORES

M. en C. Mauricio Pierdant Pérez

No. de CVU: 278349

Identificador de ORCID: 0000-0002-4606-0071

M. en C. David Rodríguez Medina

No. de CVU:

Identificador de ORCID: 0000-0001-5779-2406

Dra. Yuridia Lissette Plascencia Gamboa

DIRECTORA DE TESIS

D. en C. Ursula Fabiola Medina
Moreno

ASESORES

M. en C. Mauricio Pierdant Pérez

M. en C. David Rodríguez Medina

Dra. Yuridia Lissette Plascencia
Gamboa

SINODALES

D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso
Sinodal Interno

D.C.A. Alejandra Abigail Berumen
Rodriguez
Sinodal Interno

Dra. Luz Elena Cordero Juárez
Sinodal Externo

Dra. Cecilia Piña Flores
Sinodal Externo

Dra. María Esther Jiménez Cataño
Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina, UASLP

**D. en C. Antonio Augusto Gordillo
Moscoso**
Coordinador de la Maestría en Ciencias en
Investigación Clínica
Facultad de Medicina, UASLP



CONAHCYT

CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Mayté Salazar Espino

Convocatoria Becas Nacional (Tradicional) **2022-1**

Numero de Registro CVU **1094956**



Validación externa de la escala de riesgo de lesión renal aguda “Starz” en recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos. © 2024 Por Mayté Salazar Espino. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

RESUMEN

Introducción: la escala “STARZ” (Sethi, Tibrewal, Agrawal, Raina, waZir) es un modelo predictivo de riesgo de lesión renal aguda en los recién nacidos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales; es necesaria su validación en nuestro medio para comprobar un adecuado desempeño.

Objetivos: Evaluar el rendimiento de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ” en recién nacidos críticamente enfermos.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 448 pacientes; la escala STARZ fue aplicada a los recién nacidos a las 72 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales; cohorte prospectiva con seguimiento de 7 días.

Resultados: Se observaron 150 con riesgo alto; 82 pacientes desarrollaron lesión renal aguda (18.3%); se obtuvo una exactitud del 75%, sensibilidad del 75%, especificidad del 75%, valor predictivo positivo del 41% y valor predictivo negativo del 93%. Para evaluar la calibración se realizó la prueba de Hosmer Lemeshow en la cual se obtuvo una p de 0.36. El poder de discriminación se evaluó por medio de la curva ROC (receiver operating characteristic) y se obtuvo un área bajo la curva de 0.83, es decir tenemos un 83% de probabilidad de clasificar correctamente el riesgo, valor que se considera aceptable.

Conclusiones: La incidencia de lesión renal aguda fue de 18.3%; en la población evaluada, la escala STARZ no mostró un excelente desempeño para la estratificación del riesgo de lesión renal aguda.

Palabras clave: Risk, acute kidney injury, newborn

Índice

RESUMEN	1
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE DEFINICIONES	7
1. ANTECEDENTES	8
1.1. DEFINICIÓN	8
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	8
1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	10
1.4. FACTORES DE RIESGO.....	11
1.5. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN	12
1.6. BIOMARCADORES	14
1.7. TRATAMIENTO	14
1.8. PRONÓSTICO	15
1.9. ESCALAS DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LRA.....	15
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
3. JUSTIFICACIÓN	22
4. HIPÓTESIS	23
5. OBJETIVOS	23
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	23
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	23
5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	23
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
6.1. LUGAR DE REALIZACIÓN.....	24
6.2. DISEÑO DE ESTUDIO.....	24
6.3. UNIVERSO DE ESTUDIO	24
6.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
6.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
6.4.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	24
6.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	24
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
7.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES.....	25
7.2. VARIABLES DE ESTUDIO	26
7.3. TIPO DE MUESTREO.....	26
7.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	27
7.5. CONCORDANCIA DE LAS MEDICIONES	27
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
8.1. NORMAS Y RIESGO.....	28
8.2. CONFLICTO DE INTERESES	29
9. FACTIBILIDAD	29
9.1. DIAGRAMA DE ISHIKAWA	30
10. RECURSOS	31
10.1. RECURSOS HUMANOS Y ACTIVIDADES.....	31
10.2. RECURSOS MATERIALES	31

10.3.	RECURSOS ECONÓMICOS.....	31
11.	PLAN DE TRABAJO.....	322
12.	RESULTADOS	33
13.	DISCUSIÓN.....	49
14.	CONCLUSIONES.....	49
15.	CRONOGRAMA.....	50
16.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
17.	ANEXOS.....	56

Índice de Figuras

FIGURA 1 SECUENCIA DE EVENTOS POSTERIORES A UN DAÑO RENAL AGUDO.	100
FIGURA 2 MODELO CONCEPTUAL DE LRA.	111
FIGURA 3. ANÁLISIS REALIZADO CON EL DIAGRAMA DE ISHIKAWA.....	300
FIGURA 4 DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.	333
FIGURA 5. GRADOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	34
FIGURA 6. DISTRIBUCION DE SEXO POR GRUPOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	345
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE EDAD GESTACIONAL POR GRUPOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	36
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LAS SEMANAS DE GESTACIÓN EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	36
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LA VÍA DE NACIMIENTO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	37
FIGURA 10. DISTRIBUCION DE APGAR INICIAL POR GRUPOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	38
FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN DE APGAR FINAL POR GRUPOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	39
FIGURA 12 CURVA ROC.....	422
FIGURA 13. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	59

Índice de Tablas

TABLA 1 CRITERIOS KDIGO MODIFICADOS PARA NEONATOS.....	133
TABLA 2 ESCALA DE PREDICCIÓN DE LRA “STARZ”	18
TABLA 3 COMPARACIÓN DE ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE LRA PARA POBLACIÓN NEONATAL	210
TABLA 4 VARIABLES DE ESTUDIO.....	25
TABLA 5 CARACTERÍSTICAS GENERALES: SEXO	35
TABLA 6 CARACTERÍSTICAS GENERALES: EDAD GESTACIONAL.....	37
TABLA 7 CARACTERÍSTICAS GENERALES: TIPO DE NACIMIENTO	38
TABLA 8 CARACTERÍSTICAS GENERALES: APGAR INICIAL Y FINAL	39
TABLA 9 CARACTERÍSTICAS GENERALES: RIESGO	400
TABLA 10 CONTINGENCIA	400
TABLA 11 CARACTERÍSTICAS DE LA PRUEBA.....	411
TABLA 12 CONTINGENCIA CON NUEVO PUNTO DE CORTE	433
TABLA 13 CARACTERÍSTICAS DE LA PRUEBA CON NUEVO PUNTO DE CORTE.....	433
TABLA 14 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS	58
TABLA 15 ANÁLISIS DE ARTÍCULOS	58

Lista de Abreviaturas

ABC	Área bajo la curva
ADQI	Acute Disease Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
Apgar	Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration
AWAKEN	Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates
BUN	Nitrógeno ureico sérico
CARPEDIEM	Cardio Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine
CYC	Cistatina C
dL	decilitro
ECC	Extracorpóreo
ERC	Enfermedad renal crónica
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
h	Hora
HCE	Historia clínica electrónica
HPPRN	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
HGO CMNO	Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Gineco Obstetricia Centro Médico Nacional de Occidente
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney injury molecule 1
LRA	Lesión renal aguda
MBPN	Muy bajo peso al nacimiento
99mTc-DTPA	dietilpentaaminotetracético 99mTc
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NAG	N-acetyl-glucosaminidase
NIDUS	Newcastle Infant Dialysis and Ultrafiltration System

NINJA	Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-time Action
NTISS	Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System
PCA	Persistencia del conducto arterioso
pRIFLE	pediatric, Risk, Injury, Failure, Loss, End stage
rpm	respiraciones por minuto
OR	Razón de momios
RN	Recién nacido
SCr	Creatinina sérica
SDG	Semanas de gestación
SNAP	Score para valoración fisiológica aguda neonatal
STARZ	Autores Sethi, Tibrewal, Agarwal, Raina y Wazir
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases-2
TRS	Terapia de sustitución renal
VPP	Ventilación con presión positiva
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales

Lista de Definiciones

Apgar Prueba aplicada a los RN que mide el nivel de adaptación al nacimiento, incluye esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de la piel

Alprostadil Fármaco, prostaglandina E, utilizada para el mantenimiento del conducto arterioso en niños con cardiopatías congénitas

Asfixia perinatal Acidosis metabólica con $\text{pH} < 7$, en sangre de cordón umbilical, puntaje Apgar ≤ 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y/o falla orgánica múltiple

Gasto urinario Índice que mide el volumen urinario producido por hora por kilogramo de peso

Lesión renal aguda Disminución abrupta de la capacidad de los riñones para excretar productos de desecho (creatinina, urea y productos nitrogenados) y mantener la hemostasia de agua y electrolitos

Nefrona Unidad funcional del riñón, constituida por el glomérulo renal, el túbulo contorneado proximal y distal y el asa de Henle

Prematuro Producto de la concepción que nace antes de las 37 semanas de gestación

Recién nacido Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad

Semanas de gestación Tiempo transcurrido desde el primer día del último ciclo menstrual hasta la fecha de interrupción del embarazo

Sepsis neonatal síndrome clínico derivado de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido, que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida

Tasa de filtración glomerular Volumen de sangre filtrada a través del riñón por minuto

99mTc-DTPA Radiofármaco utilizado para la estimación de la TFG

Validación externa Grado en que los resultados de un estudio pueden ser generalizados a otras poblaciones distintas

1. Antecedentes

1.1. Definición

La lesión renal aguda (LRA) es una disminución abrupta de la capacidad de los riñones para excretar productos de desecho (creatinina, urea y productos nitrogenados) y mantener la hemostasia de agua y electrolitos, debido a una combinación de factores de riesgo y etiologías que incluyen enfermedades renales intrínsecas, anomalías del tracto urinario, patología extrarrenal u otras condiciones inespecíficas.(1)

La LRA en el recién nacido (RN) adquiere mayor relevancia con respecto a lo que ocurre en el niño o el adulto, ya que los riñones del neonato son más susceptibles a desarrollar daño renal debido a la hipoperfusión (bajo flujo sanguíneo), lo que confiere una menor tasa de filtrado glomerular (TFG), elevada resistencia vascular, actividad de renina plasmática aumentada, menor perfusión cortical y menor reabsorción tubular de sodio.(2) Mientras que el subgrupo de recién nacidos prematuros tiene un mayor riesgo, dado que el desarrollo de las nefronas se completa en la semana 36; si bien, un recién nacido a término tiene el número completo de nefronas (1,000,000 por riñón al nacimiento), los riñones continúan el proceso de maduración hasta los 2 años, tiempo en el cual alcanzan la TFG del adulto. (3)

1.2. Epidemiología

Múltiples estudios sugieren que la incidencia de LRA neonatal varía de 18 a 70%, esto se debe al tipo de población que se evalúe (tipo de país, nivel hospitalario, subpoblación de recién nacidos y criterios de definición utilizados). (4)-(5) En un análisis de la epidemiología de la LRA en recién nacidos a nivel mundial, cohorte multinacional (24 centros), que incluyó 2022 recién nacidos admitidos entre enero y marzo 2014, se observó que el 30% desarrollaron LRA, de estos 14% presentó estadio 1, 7% estadio 2 y 9% estadio 3. La incidencia en el grupo de menos de 29 semanas de gestación (SDG) fue de 48%, en el grupo de 29 a 36 SDG fue de 18% y en el grupo de más de 36 SDG fue de 37%.

Además, se demostró que la LRA está asociada a un incremento en mortalidad (10% vs 1% de quienes no la presentan, $p<0.0001$) y estancia prolongada en UCIN en todos los grupos de neonatos (23 días vs 19 sin LRA, $p<0.0001$), asimismo se consideró un predictor independiente de supervivencia, con un riesgo mayor de muerte (OR 4.6 en los que cursan con LRA vs sin LRA, $p<0.0001$). El 21 % de los neonatos desarrollaron LRA durante la primera semana de vida (promedio 2.8 días), mientras que el 9% restante lo hizo a los 17 días en promedio. El riesgo de muerte aún en formas leves de LRA es similar al estadio 3. (6) En recién nacidos prematuros, se ha descrito que el evento de LRA se presenta con mayor frecuencia en la primera semana de vida (77%) y en segundo lugar de los 8 a 20 días de vida (20.8%). (7)

En cuanto a datos nacionales, se ha reportado una incidencia en UCIN de 9.1%, de acuerdo a una tesis realizada en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, hospital de tercer nivel; se realizó un estudio prospectivo observacional, en donde incluyeron 653 pacientes en un periodo de 2 años, cabe mencionar que para realizar el diagnóstico de LRA se utilizó la escala pRIFLE (pediatric, Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) (8) (9); sin embargo, se ha encontrado que existía un subdiagnóstico de LRA en pacientes evaluados con ésta y otras escalas (10), comparado con la definición más aceptada actualmente, emitida por KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) modificada para neonatos.(11)

LRA ha emergido como un problema de salud pública, que deriva en costos de atención elevados, incrementándose aún más en aquellos pacientes con estadio severo que requiere diálisis. Estudios realizados en países con ingresos económicos altos, se ha observado que el tratamiento con diálisis incrementa los costos de atención en un 63%, con un costo atribuido a terapia de sustitución renal va de los \$11,016 a \$42,077 dólares por hospitalización.(12) No contamos con estos datos a nivel nacional.

Como se describe anteriormente la LRA contribuye de manera significativa al incremento en la mortalidad y la estancia hospitalaria, aumentado a su vez los costos de atención, lo que adquiere especial relevancia en los países con ingresos bajos y medios, ya que tienen una infraestructura limitada para proveer una atención adecuada a pacientes con

enfermedades renales, particularmente aquellos que requieren terapia de sustitución renal.(13)

1.3. Fisiopatología

De acuerdo con el mecanismo de producción, la LRA se puede clasificar en pre-renal, renal y postrenal. La LRA pre-renal es causada por factores que comprometen la perfusión del riñón (hipotensión, restricción de volumen) y es potencialmente reversible con la restauración de un adecuado flujo sanguíneo. En la LRA renal, los riñones sufren un daño intrínseco (sepsis, nefrotóxicos); mientras que en la post-renal existe una obstrucción al flujo urinario lo que eleva la presión intra tubular y reduce de esta forma la filtración glomerular.(14)

Una vez producida la lesión renal, sobreviene una fase de extensión subclínica, en donde intervienen factores inflamatorios y de reparación (con elevación de biomarcadores) y finalmente tenemos la fase de resolución. La duración y el desenlace de cada fase puede variar dependiendo de la persistencia y magnitud de los factores que condicionaron la lesión. Figura 1 (15)

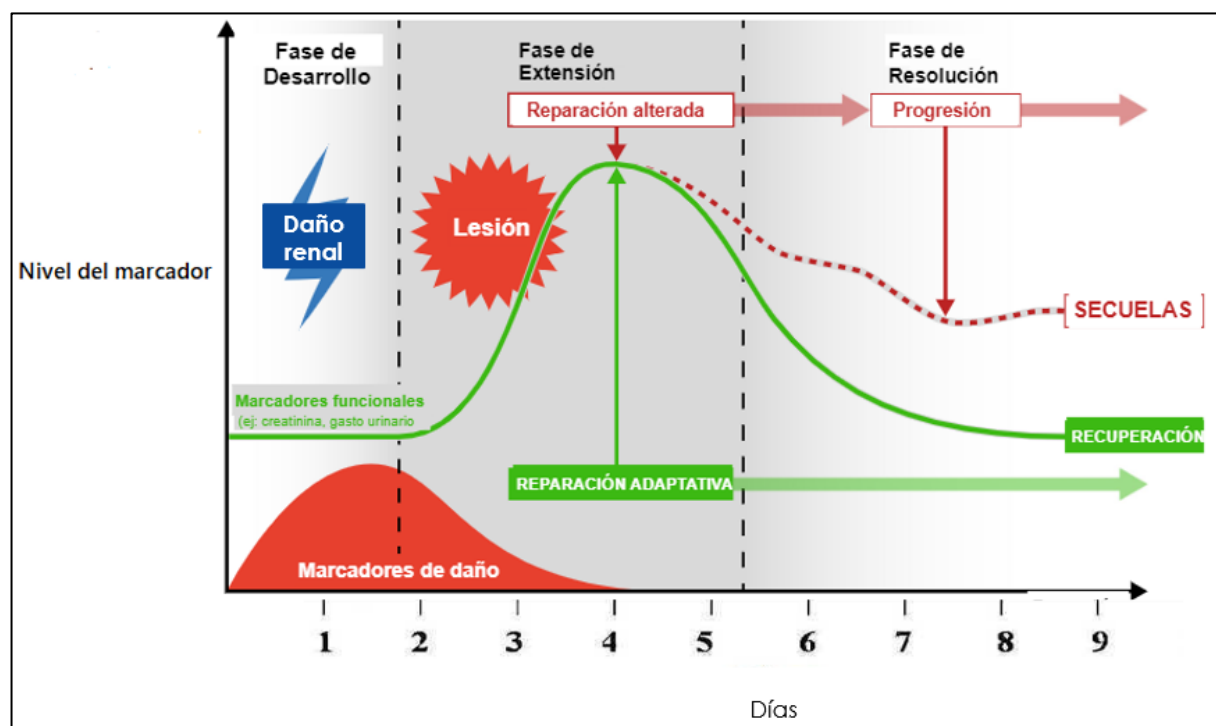


Figura 1 Secuencia de eventos posteriores a un daño renal agudo. Tomado de *Pediatr Nephrol.* 2017;32(12):2235-43 (15)

Se ha descrito un modelo conceptual de desarrollo de la LRA, en donde el riesgo se incrementa por la presencia de factores que incrementan la susceptibilidad: características demográficas, predisposición genética, comorbilidades, hipovolemia o tratamientos médicos; la exposición de factores que pueden producir la LRA. Es esta interacción entre la susceptibilidad y el grado de exposición al daño lo que determina el riesgo de que se desarrolle la LRA; la detección de esos factores de riesgo individualizados es útil en la prevención, especialmente en el ambiente hospitalario donde se puede evitar la exposición a ciertos eventos o la administración de agentes nefrotóxicos. Una vez producida la lesión, hay una disminución de la TFG y dependiendo de la severidad puede dar paso a otras complicaciones o muerte. Figura 2 (16)

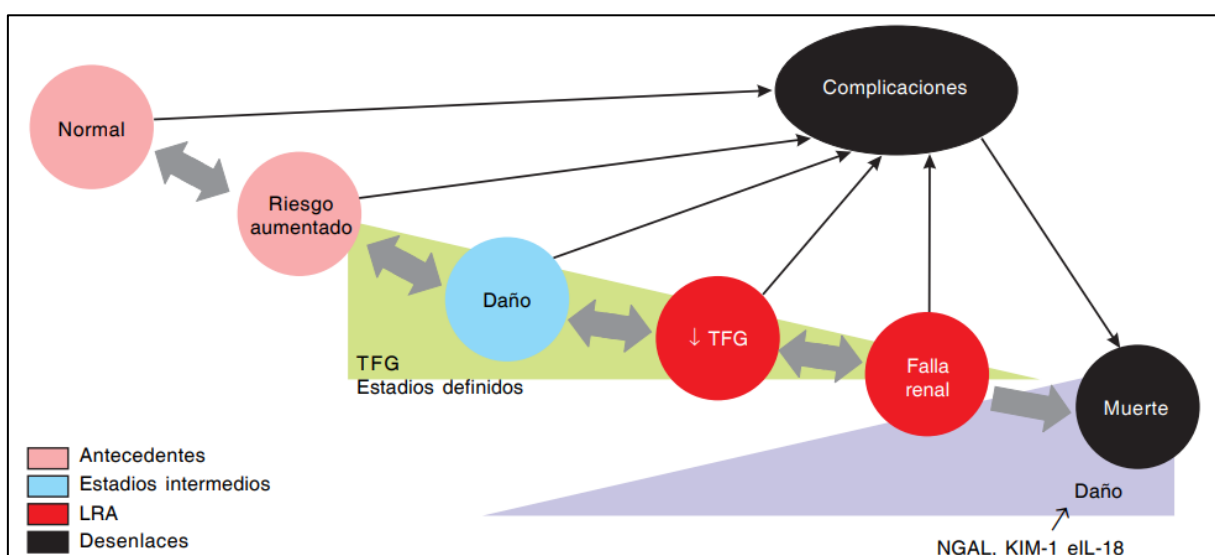


Figura 2 Modelo conceptual de LRA. Tomado de *Kidney International Supplements*.2012;2(1):1. (16)

1.4. Factores de riesgo

Dentro del grupo de RN, los prematuros presentan aún más susceptibilidad de desarrollar LRA, en quienes el desarrollo renal no se ha completado y presentan menor número de nefronas. Todo esto hace que el RN con riesgo de LRA, deba ser evaluado y manejado de modo diferente al paciente pediátrico, ya que conllevan patologías diferentes (y por lo tanto tratamientos específicos), entre ellas asfixia perinatal y cardiopatías congénitas.(2)

En el estudio AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates), se observó que los principales factores de riesgo para el desarrollo de LRA fueron prematuridad y bajo peso al nacimiento, ambos incrementan el riesgo a través de la

misma vía: nefrogénesis afectada y un número reducido de nefronas, lo cual lleva a una función tubular alterada (con desequilibrio del balance hidroelectrolítico y deshidratación) y una TFG baja, estos dos efectos limitan la reserva renal que ayuda a mantener la TFG durante eventos de estrés agudo tales como la incapacidad para alimentarse apropiadamente y la diarrea.(6)

En un estudio transversal realizado en Irán en 2015, Mazaheri y Rambod (17), encontraron que la presencia de enfermedad cardíaca congénita, sepsis, SDG, peso al nacimiento, Apgar y necesidad de ventilación mecánica, mostraron una asociación significativa ($P < .05$) para el desarrollo de LRA.

En 2020, Ghobrial y col.(18), realizaron un estudio transversal en 378 recién nacidos que ingresaron a UCIN, encontrando que los predictores independientes fueron: sepsis (OR 2.237, 95% CI 1.3–3.6, $P = 0.001$), neumonía severa (OR 3.0, 95% CI 1.0–9.3, $P = 0.047$) y uso de gentamicina (OR 6.8, 95%CI 1.3–9.3, $P = 0.02$).

En nuestro país, se realizó un estudio de casos y controles (con 65 pacientes por cada grupo) en la UCIN del Hospital General de Pachuca, de marzo a septiembre 2018, en donde se reportaron como factores de riesgo: peso bajo (OR 2), asfixia perinatal 2.1, vancomicina (OR 4.7), restricción hídrica (OR 2).(19)

1.5. Diagnóstico y Clasificación

La función del riñón se evalúa mediante la medición de la TFG, la cual es medida de manera indirecta por marcadores exógenos (inulina) o isotópicos como el ácido dietilpentaaminotetracético ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DTPA) y por marcadores endógenos como la creatinina sérica (SCr) o CYC. (6,8)

La SCr proporciona una medida indirecta de la TFG, ya que su concentración aumenta cuando disminuye TFG y sigue siendo el método indirecto de medición más usado en la práctica clínica, por la facilidad de su determinación y el bajo costo.(20) (21)

En los recién nacidos la TFG es muy baja y aumenta de manera gradual en los primeros días a semanas de vida, alcanzando el nivel de un adulto hasta los 2 años.(1)

Desde el año 2007, se han utilizado diferentes criterios para definir la presencia de LRA en población pediátrica, incluyendo pRIFLE (8) y AKIN (Acute Kidney Injury Network) (22), sin embargo a partir de 2012, se han adoptado los criterios emitidos por KDIGO modificados para neonatos (11), basados en los cambios de SCr y gasto urinario, estos criterios han sufrido ajustes a lo largo del tiempo y han sido validados en múltiples estudios y se considera que deben utilizarse para investigación y atención clínica en pacientes neonatales.

De acuerdo con KDIGO, LRA se define como un incremento de SCr ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas o de 1.5 a 1.9 veces el valor de referencia en 7 días o disminución del gasto urinario de >0.5 a ≤ 1 ml/kg/hora en 24 horas; lo que a su vez es considerado como estadio 1. (Tabla 1). El estadio 2, está representado por un incremento en la SCr ≥ 2 –2.9 veces el nivel de referencia o gasto urinario de >0.3 a ≤ 0.5 ml/kg/h; y estadio 3, caracterizado por un incremento en SCr ≥ 3 veces el nivel de referencia o un valor de SCr ≥ 2.5 mg/dl o requerimiento de diálisis o gasto urinario < 0.3 ml/kg/h. (23)

Estadio	SCr	Gasto urinario en 24 horas
1	Incremento ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o incremento 1.5 a 1.9 veces el valor de referencia* en 7 días	>0.5 a ≤ 1 ml/kg/h
2	Incremento de 2 a 2.9 veces el valor de referencia*	>0.3 a ≤ 0.5 ml/kg/h
3	Incremento ≥ 3 veces el valor de referencia* o SCr ≥ 2.5 mg/dL o requerimiento de diálisis	≤ 0.3 ml/kg/h

*Tabla 1 Criterios KDIGO modificados para neonatos (23). *Valor de referencia: definido como el valor previo más bajo de SCr*

1.6. Biomarcadores

Una serie de biomarcadores han sido estudiados en múltiples escenarios para incrementar el reconocimiento temprano de LRA y la precisión diagnóstica, así como la predicción de LRA severa, entre ellos: cistatina C (CYC); NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), NAG (N-acetyl-glucosaminidase), KIM-1 (kidney injury molecule 1), IL-6 (interleucina-6), IL8 (interleucina-8), TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2), entre otros. Sin embargo, aún no existe un consenso sobre su utilización, ya que algunas características y comorbilidades del paciente pueden producir variaciones que limitan su validez y efectividad costo-beneficio. (24) (25)

1.7. Tratamiento

Las opciones de manejo de un evento de LRA dependen de la severidad, del desequilibrio metabólico y respuesta a diuréticos, así como de la estabilidad hemodinámica. De acuerdo con la “22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference”, el tratamiento de la LRA neonatal debe enfocarse en las “4Ms”: ajuste de **m**edicamentos, **m**inimizar la exposición (medios de contraste, medicamentos nefrotóxicos), **m**ensaje (alerta) para el equipo médico y **m**onitorización. (26) Otras estrategias incluyen: mejorar perfusión renal y el estado hídrico, corrección de alteraciones ácido-base y de electrolitos, así como vigilar el gasto urinario. (15)

En caso de una inadecuada respuesta al tratamiento conservador, está indicado el inicio de terapia de sustitución renal, teniendo la diálisis peritoneal como primera opción, ya que técnicamente es más simple; sin embargo, está contraindicada en pacientes con alguna condición abdominal que impida su realización o que altere el correcto funcionamiento (cirugía abdominal, grados moderados-severos de enterocolitis necrotizante, hernia abdominal) y dentro de sus complicaciones encontramos: peritonitis, fuga de líquido de diálisis a través del sitio de inserción del catéter. (27)

La hemodiálisis convencional es una técnica de depuración extracorpórea intermitente, que ofrece una remoción rápida de solutos y de agua; sin embargo, es difícil que pueda ser tolerada en los RN, sobre todo, en aquellos hemodinámicamente inestables (condición frecuente en los pacientes en UCIN), ya que se asocia a hipotensión, además

requiere equipos especiales para llevarse a cabo.(2) Son escasos los reportes de experiencia exitosa con esta modalidad en neonatos. (28)

Actualmente existen las denominadas terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) que ofrecen una mejor tolerancia como PRISMAFLEX®, sin embargo, aún es baja su disponibilidad en las UCIN de nuestro país y es reservada para RN de más de 1500 gr. Recientemente se han desarrollado nuevas tecnologías bajo esta modalidad, adaptadas al tamaño y peso del RN, como lo son NIDUS® y CARPEDIEM®, no obstante, aún no contamos con estos recursos en nuestro país. (29)

1.8. Pronóstico

Harer y col. realizaron un seguimiento de RN a 5 años, que desarrollaron LRA (en cualquiera de sus estadios) en la UCIN, encontrando que el 65% de ellos presentaba algún grado de disfunción renal.(30)

También se ha observado que la LRA puede incrementar el riesgo de complicaciones a largo plazo como enfermedad renal crónica (ERC), proteinuria e hipertensión, de acuerdo con revisiones sistemáticas, en donde se ha realizado un seguimiento promedio de 6.5 años. (31) (32)

1.9. Escalas de riesgo para el desarrollo de LRA

Es imprescindible la identificación de los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar LRA, para modificar las intervenciones terapéuticas y minimizar la progresión. El daño renal severo o prolongado puede romper el balance entre los factores inflamatorios y anti-inflamatorios requeridos para facilitar el proceso de reparación adaptativa, y por lo tanto la recuperación del tejido renal. (15)

Existen algunas escalas para predecir morbilidad y mortalidad de la LRA en neonatos, como el Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) y el Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP); no obstante, esa información podría considerarse tardía, ya que se aplican una vez presentada la agresión al tejido renal.(33)

También existen escalas de predicción de riesgo de LRA en población pediátrica en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como el índice de angina renal pediátrica (34), en

donde se otorga un puntaje en caso de: ingreso a la UCI, trasplante renal o de médula ósea e intubación o uso de inotrópicos y vasopresores, así como la evidencia de disminución de SCr.

Otra escala utilizada, es la Escala de riesgo de LRA pediátrica, con predicción dentro de las primeras 72 horas después del ingreso a UCI, la cual incluye medición de nitrógeno ureico, pH sanguíneo, plaquetas, bilirrubinas totales, edad, estado post-operatorio y paro cardíaco previo al ingreso (35).

En 2015 Wang y col. (36) crearon un modelo de detección de LRA basada en historia clínica electrónica (HCE) que incluye edad, exposición a medicamentos, plaquetas, amplitud de distribución eritrocitaria, fósforo sérico, transaminasas, hipotensión y pH sérico. Sin embargo, todas estas escalas han sido creadas y validadas en pacientes en unidad de cuidados intensivos pediátricos (≥ 1 mes a 18 años).

Se han publicado modelos predictivos como el de Sandokji y col. en marzo 2020 (37); los elementos que incorpora son: nitrógeno ureico (BUN), uso de bicarbonato de sodio, nivel de glucosa, SCr, transfusión de concentrado eritrocitario, uso de diuréticos, uso de alprostadil y uso de quimioterapia; con un área bajo la curva (ABC) de 0.81, incluyó desde recién nacidos hasta menores de 18 años. Asimismo, Qian Hu y col. en enero 2021(7), publicaron un modelo diseñado en RN de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) el cual toma en cuenta: edad gestacional, número de eritrocitos, calcio sérico, edad materna > a 35 años, hipertensión pulmonar y daño miocárdico; reportó una sensibilidad del 75% y especificidad del 71% con un ABC de 0.788. Ambos modelos se diseñaron a partir de estudios retrospectivos.

En mayo 2021, Wazir y col.(38) desarrollaron una escala para estratificar el riesgo de lesión renal aguda en recién nacidos en la UCIN (llamada STARZ, por sus autores: Sethi, Tibrewal, Agarwal, Raina y Wazir), a partir de una cohorte prospectiva, en la India (11 centros).

Tomaron como criterios de inclusión a todos los RN (0 a 28 días) admitidos a UCIN con canalización de vía periférica y que recibieron líquidos intravenosos por al menos 48 horas; descartaron a los RN que presentaron muerte en las primeras 48 horas, anomalías

cromosómicas letales y enfermedad cardíaca congénita que requirió cirugía en los primeros 7 días de vida. Se incluyeron 1368 pacientes, de los cuales se excluyeron 587 (por no requerir líquidos intravenosos por más de 48 horas, recibir cuidados de rutina y muerte) y se eliminaron 36 por patologías incompatibles con la vida y ser candidatos a cirugías cardíacas en los primeros 7 días de vida. Finalmente participaron 763 pacientes.

Para el modelo inicial se recabaron datos acerca del nacimiento, edad, género y fecha de admisión a UCIN; así como antecedentes maternos, como edad, número de embarazo, antecedentes patológicos, infecciones periparto o complicaciones al nacimiento. Las características neonatales incluyeron: vía de nacimiento, edad gestacional, peso al nacer, talla, perímetro cefálico, datos de reanimación, temperatura al ingreso, causa de ingreso. También se midieron el peso, presión arterial, frecuencia cardíaca, balance hídrico, parámetros de laboratorio como hemoglobina, nitrógeno ureico, electrolitos y albúmina; así como información del uso de nefrotóxicos (colistina, vancomicina o anfotericina), apoyo ventilatorio, cultivos de líquido cefalorraquídeo.

La recolección de los datos se realizó diariamente hasta que cumplieron alguno de los siguientes criterios: alta a domicilio, traslado a otra institución, traslado a otra área del hospital, muerte o cumplieron 120 días de vida. Se definió LRA de acuerdo con las guías KDIGO modificadas para neonatos. Se encontró una incidencia de LRA del 24.5% dentro de los 7 días posteriores a su ingreso a UCIN.

El modelo que finalmente mostró mejor capacidad predictiva fue el que incluyó los siguientes parámetros: los RN que ingresaron a UCIN dentro de las primeras 25 horas de nacimiento, que requirieron ventilación con presión positiva en la sala de parto, edad gestacional < 28 SDG, presencia de sepsis, enfermedad cardíaca significativa (PCA, HPPRN, malformación cardíaca congénita y choque cardiogénico), gasto urinario < 1.32 ml/kg/h o SCr ≥ 0.98 mg/dl, uso de nefrotóxicos (vancomicina, colistina y anfotericina), uso de furosemida y el uso de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina y epinefrina); mostrando que los pacientes con la presencia de estos factores tuvieron un riesgo significativamente mayor de LRA en los 7 días posteriores a su admisión.

A este modelo se le asoció un puntaje de 0 a 100 y se encontró que la probabilidad de LRA fue < 20% con un puntaje ≤ 37 , del 20 a $\leq 40\%$ para un puntaje de 38 a 42, 40 a $\leq 60\%$ para un puntaje de 43 a 48, del 60 a 80% para un valor de 49 a 93 y de $\geq 80\%$ para un valor ≥ 54 (el punto de corte para clasificar a un paciente en alto o bajo riesgo fue determinado por curva ROC con un valor de 38 puntos). Tabla 2.

Esta escala tuvo una sensibilidad de 92.8%, especificidad de 87.4%, valor predictivo positivo de 80.5%, valor predictivo negativo de 95.6% y exactitud (porcentaje total de valores correctamente clasificados) de 89.4%.

Parámetro	Resultado	Puntaje
Edad al ingreso (horas)	< 25.5	6
	≥ 25.5	0
VPP	Sí	7
	No	0
SDG (semanas)	<28	7
	≥ 28	0
Sepsis (durante estancia en UCIN)	Sí	6
	No	0
Enfermedad cardíaca	Sí	10
	No	0
Gasto urinario (ml/kg/h)	< 1.32	7
	≥ 1.32	0
SCr (mg/dL)	≥ 0.98	20
	< 0.98	0
Uso de nefrotóxicos	Sí	11

	No	0
Uso de furosemida	Sí	9
	No	0
Uso de vasoactivos	Sí	17
	No	0
Puntaje máximo		100

Tabla 2 Escala de predicción de LRA “STARZ” (38)

En enero 2022, Kumar y col. (39) publicaron la validación de esta escala; sin embargo, se llevó a cabo en la misma población de donde fue creada (11 centros de la India), con una incidencia de LRA del 33%, se reportó una sensibilidad del 82%, especificidad del 91%, VPP del 81%, VPN 92% y un ABC de 0.932.

El desarrollo y validación de un modelo de predicción clínica se componen de las siguientes etapas: selección de predictores, elaboración del modelo, evaluación del rendimiento (validación interna con la muestra de donde derivó el modelo y validación externa con una muestra diferente), mediante las discriminación y calibración. (40). Idealmente, la validación externa de un modelo predictivo (evaluación del rendimiento), se debe realizar en una población diferente al estudio original para evitar el riesgo de ajustar la fórmula del modelo en función del resultado de la validación; asimismo, pueden existir múltiples diferencias en ambos grupos de pacientes (patologías, sistemas de salud, contexto socioeconómico, además de cambios en el tratamiento, entre otros). Por lo anterior es indispensable la validación externa de cualquier modelo de predicción, antes de su implementación en una nueva población, ya que podría tener un desempeño diferente. Si basamos las decisiones clínicas en modelos de predicción incorrectos, incidiremos en forma negativa en la evolución del paciente. (41)

Dada la elevada incidencia de LRA en recién nacidos en UCIN, la asociación con otras patologías, el empeoramiento del pronóstico una vez establecido el evento y las potenciales secuelas a largo plazo, resulta imprescindible identificar a los recién nacidos

en riesgo de desarrollar LRA mediante escalas diseñadas a partir de datos tomados en población neonatal y validadas en la población en la que se pretende utilizar, y una vez identificados los pacientes con riesgo elevado, iniciar medidas preventivas de manera oportuna.

Hasta ahora, la escala “STARZ” es única escala diseñada a partir de una población neonatal y tomando en cuenta los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de LRA (Tabla 3), por lo que es necesaria su validación en nuestro medio y en caso de comprobarse una adecuada capacidad predictiva, implementarla como parte del manejo de todo recién nacido que ingresa a una UCIN.

Características	Modelo predictivo de Sandokji(37)	Nomograma para RN MBPN(7)	STARZ(38)
Población de estudio	Diseñado en población pediátrica general (desde RN hasta 18 años)	RN de muy bajo peso al nacer (prematuros)	Recién nacidos (incluye RN término y pretérmino)
Diseño	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
Parámetros clínicos	Uso de bicarbonato de sodio, transfusión de concentrado eritrocitario, uso de diuréticos, uso de alprostadil y uso de quimioterapia	Edad gestacional, edad materna > a 35 años, hipertensión pulmonar y daño miocárdico	Edad al ingreso, la administración de VPP al nacimiento, SDG, presencia de sepsis, enfermedad cardíaca significativa, gasto urinario, uso de nefrotóxicos, uso de furosemida y uso de medicamentos vasoactivos
Parámetros bioquímicos	BUN, glucosa, SCr	número de eritrocitos, calcio sérico	SCr

Capacidad pronóstica	ABC0.81	Sensibilidad del 75% y especificidad del 71%. ABC es de 0.788.	Sensibilidad de 92.8%, especificidad de 87.4%, valor predictivo positivo de 80.5%, valor predictivo negativo de 95.6% y precisión de 89.4%.
-----------------------------	---------	--	---

Tabla 3 Comparación de escalas de predicción de riesgo de LRA para población neonatal

2.Pregunta de Investigación

¿Cuál es el rendimiento de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ”, aplicada a las 72 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales del HGO CMNO?

3. Justificación

La LRA es una de las patologías con mayor incidencia en las áreas de cuidados intensivos, siendo aún más alta en la población neonatal (se han descrito incidencias desde 18 hasta 70%) y se ha determinado que la incidencia en el grupo de recién nacidos de menos de 29 semanas de gestación alcanza el 48%, por lo que resulta imprescindible adoptar medidas que puedan incidir directamente ya sea en su prevención (mediante la detección de la población en riesgo), en el diagnóstico o tratamiento oportunos; siendo necesaria la validación de modelos de predicción que proporcionen a los médicos involucrados en el manejo de estos pacientes, un nivel de riesgo de desarrollo de LRA en recién nacidos hospitalizados graves.

Existen múltiples escalas de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos críticos, que, si bien nos ofrecen un panorama de la situación clínica del paciente, éstas evalúan el pronóstico una vez establecida la LRA; sin embargo, la mayor utilidad se obtiene al valorar el riesgo de lesión de un órgano o sistema de manera anticipada, cuando podemos implementar o ajustar medidas terapéuticas y así prevenir su desarrollo, influyendo directamente en la evolución y desenlace del paciente. Hasta el momento la escala de riesgo de LRA “STARZ” es la única diseñada a partir de población neonatal mediante un seguimiento prospectivo; por lo anterior, es necesario evaluar su rendimiento en pacientes de la UCIN en nuestra población (validación externa).

En caso de mostrar una adecuada capacidad predictiva, esta herramienta permitirá estratificar el riesgo de cada paciente al ingreso a UCIN y de acuerdo con esto evitar, en los pacientes con riesgo alto, la instauración de una estrategia de manejo que pudiera precipitar un evento de LRA (uso combinado de nefrotóxicos, hipoperfusión, depleción de volumen) y en los casos en que no sea posible modificar el manejo implementado, permitirá proporcionar un seguimiento más estrecho con respecto a la toma de Cr y revisión horaria del volumen urinario; además, en las unidades que cuenten con el recurso, permitirá la realización de biomarcadores tempranos como NGAL o CYC para identificación oportuna de pacientes que presenten daño renal temprano.

4. Hipótesis

La escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ”, aplicada a las 72 horas de ingreso de los RN a UCIN, tendrá un ABC de 0.9, una prueba de Hosmer y Lemeshow con $p > 0.05$ y una exactitud pronóstica del 89%.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Evaluar el rendimiento de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ”, aplicada a las 72 horas de ingreso de los recién nacidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales

5.2. Objetivos Específicos:

- Determinar el riesgo de desarrollar LRA en cada recién nacido, mediante la aplicación de la escala “STARZ” a las 72 horas de ingreso a UCIN
- Determinar el desarrollo de LRA en cada paciente en un periodo de 7 días, de acuerdo con los criterios KDIGO (modificados para neonatos).
- Calcular la exactitud, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la escala “STARZ” aplicada a las 72 horas de ingreso a UCIN
- Establecer el rendimiento de la escala “STARZ” mediante curva ROC (discriminación) y la prueba de Hosmer y Lemeshow (calibración) en la población evaluada

5.3. Objetivos Secundarios

- Calcular la incidencia de LRA en la UCIN del HGO CMNO
- Clasificar el grado de LRA en aquellos pacientes que la desarrollen

6. Material y métodos

6.1. Lugar de realización

Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Gineco Obstetricia Centro Médico Nacional de Occidente (UCIN HGO CMNO), en la ciudad de Guadalajara, Jalisco (Instituto Mexicano del Seguro Social)

6.2. Diseño de estudio

Cohorte prospectiva con seguimiento de 7 días (ya que un 70% de los RN presentan LRA en la primera semana de ingreso a UCIN).(6)

6.3. Universo de estudio

Recién nacidos que ingresaron a la UCIN del HGO CMNO

6.4. Criterios de selección

6.4.1. Criterios de inclusión

- Recién nacidos (≤ 28 días de vida) que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales
- Recién nacidos que contaron con una vía intravenosa
- Recién nacidos que recibieron líquidos intravenosos por al menos 48 horas

6.4.2. Criterios de no inclusión

- Recién nacidos con malformaciones mayores o síndromes incompatibles con la vida (trisomía 13, trisomía 18 o anencefalia)

6.4.3. Criterios de eliminación

- Muerte en las primeras 48 horas de vida
- Recién nacidos cuyos padres o tutores decidieron su retiro del protocolo de investigación
- Pacientes que no contaron con la información necesaria para la aplicación de la escala

- Recién nacidos a los que no se les realizó extracción de sangre para llevar a cabo estudios de laboratorio por lo menos cada 48 horas durante 7 días o un período menor en caso de desarrollo de LRA

7. Análisis estadístico

7.1. Análisis de las variables

Se utilizó una base de datos en Excel 2016. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en R versión 4.02. Se evaluó la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos de las variables con distribución normal se presentan como media y desviación estándar y se analizaron con T de Student; mientras que los datos con distribución no normal se presentan como mediana y rangos intercuartílicos y se realizó prueba de suma de rangos. Las variables dicotómicas se muestran como frecuencias y porcentajes y se analizaron con χ^2 y prueba exacta de Fisher.

Se calculó la exactitud, sensibilidad y especificidad, así como VPP, VPN; el rendimiento del modelo se evaluó mediante su calibración (concordancia entre los desenlaces que predice y los que realmente se observan con el seguimiento), la cual puede medirse con una prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow que consiste en comparar los valores previstos (esperados) por el modelo con los valores realmente observados; ambas distribuciones, esperada y observada, se contrastan mediante una prueba de χ^2 con un valor de p superior a 0,05. El poder de discriminación (habilidad del modelo para separar a los individuos con el desenlace de aquellos que no lo presentan) se evaluó por medio de curvas ROC (receiver operating characteristic) por sus siglas en inglés, en el que los valores cercanos a uno representan la discriminación perfecta.(40)

7.2. Variables de estudio

Variable	Código	Definición	Tipo	Valor
De salida				
Lesión renal aguda	LRA	Incremento de la SCr ≥ 0.3 mg/dL o 1.5 veces el valor de referencia o disminución del gasto urinario < 1 mL/kg/h por 24 horas, de acuerdo con los criterios KDIGO (modificados para neonatos).	Dicotómica	Sí/No
Independientes				
Riesgo escala STARZ	S	Clasificación del riesgo de acuerdo con el puntaje obtenido al aplicar la escala STARZ	Dicotómica	Bajo riesgo > 31 puntos Alto riesgo ≥ 31 puntos
Control				
Sexo	G	Condición de un individuo que distingue entre masculino y femenino	Dicotómica	Hombre/mujer
Tipo de nacimiento	VN	Vía de nacimiento	Dicotómica	Vaginal/abdominal
Peso al nacer	PN	Peso del RN al nacimiento	Continua	420- 5500 gramos
Apgar inicial	A	Calificación de la adaptación del RN al nacimiento al minuto 1	Dicotómica	Normal ≥ 7 Bajo < 7
Apgar final	A	Calificación de la adaptación del RN al nacimiento al minuto 5	Dicotómica	Normal ≥ 7 Bajo < 7

Tabla 4 Variables de estudio

7.3. Tipo de muestreo

No probabilístico, por conveniencia, consecutivo, se evaluaron todos los RN que ingresaron a la UCIN del HGO CMNO y que cumplieron los criterios, hasta completar el tamaño de muestra.

7.4. Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con Vergouwe y col. (42) y la guía para el desarrollo y validación de modelos predictivos (43), se requieren 100 eventos para la validación externa de un modelo predictivo, por lo que tomando en cuenta una incidencia promedio de LRA del 25%, se calculó un total de 400 pacientes para lograr ese número de eventos:

$$\begin{array}{rcl}
 & 100 \text{ pacientes con LRA} & - 25\% \text{ de los pacientes} \\
 & \times & - 100\% \text{ de los pacientes} \\
 \hline
 & 400 \text{ pacientes (con 100 eventos de LRA)} &
 \end{array}$$

Se propuso agregar un 20% adicional por las potenciales pérdidas, es decir 480 pacientes.

7.5. Concordancia de las mediciones

No fue posible contar con la participación de los residentes en la aplicación de la escala STARZ, por lo que este proceso se llevó a cabo por el investigador principal.

Asimismo, el control de calidad y calibraciones del analizador de química clínica automatizado cobas 6000 de Roche®, se llevó a cabo de acuerdo con manual de uso.

8. Consideraciones éticas

8.1. Normas y riesgo

El estudio se llevó a cabo tomando en cuenta las normas mexicanas e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 (44) y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (45), que concuerda con el Protocolo de Estambul (46) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (47).

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título II, capítulo I, artículo 17 (45), se considera una investigación de riesgo menor que el mínimo, ya que se evaluaron las muestras de sangre tomadas previamente para fines de control del paciente. No se realizó una nueva punción.

Se mantiene la integridad, respeto, dignidad, bienestar y protección a los derechos de los sujetos, basados en los principios éticos del Código de Núremberg (48) y los Reglamentos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. (45)

La carta de consentimiento informado fue elaborada de acuerdo con los lineamientos previamente mencionados. El proceso de obtención del consentimiento informado se llevó a cabo conforme a las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (49), se informó a los padres del paciente o el responsable legal, sobre el objetivo, justificación, beneficios y riesgos de participación en el estudio, se aseguró que el firmante, en ejercicio de su libre voluntad, previa comprensión del estudio y sin la influencia de terceras personas y con la debida capacidad legal, otorgó su consentimiento.

El manejo de los datos fue realizado exclusivamente por el grupo de investigadores a cargo, preservando siempre la confidencialidad de toda la información recabada.

Es importante hacer mención, que la recolección de los datos necesarios para la validación de la escala de riesgo, de ninguna manera interfirió en el tratamiento o modificó la evolución de los pacientes.

8.2. Conflicto de intereses

El investigador principal, así como la directora y asesores que participaron en la realización del actual protocolo de investigación, declaran no tener conflicto de intereses de ningún tipo (financieros, profesionales, académicos o personales).

9. Factibilidad

De acuerdo con los censos hospitalarios, ingresan mensualmente (en promedio) 70 pacientes a la UCIN del HGO CMNO, la cual cuenta con 35 camas censables; por lo que de acuerdo con el cálculo de la muestra obtenido (480 pacientes que incluyen las pérdidas potenciales), se proyectó completar la N en un lapso de 8 meses.

Cabe destacar que en la UCIN del HGO CMNO se atienden pacientes de todas las patologías neonatales, incluidos prematuros extremos, pacientes con asfixia perinatal, cardiópatas, entre otras; asimismo, los expedientes incluyen historias clínicas completas, y al considerarse pacientes críticos, se les realiza medición del volumen urinario como parte del protocolo de manejo; además cuentan con laboratorio de análisis clínicos, por lo que se obtuvieron todos los datos requeridos para la integración y validación de la escala.

9.1. Diagrama de Ishikawa



Figura 3. Análisis realizado con el Diagrama de Ishikawa

10. Recursos

10.1. Recursos humanos y actividades

- **Investigador principal Mayté Salazar Espino:** ingreso y presentación del protocolo a los diferentes Comités, una vez aceptado, presentación del protocolo a los médicos tratantes y personal de enfermería; invitación padres o tutores de pacientes que ingresan a UCIN para ingresar al protocolo, recolección de datos, elaboración de base de datos, análisis estadístico y presentación de resultados.
- **Directora de Tesis D. en C. Úrsula Fabiola Mendoza Moreno y asesores Dr. Mauricio Pierdant Pérez M. en C., M. en C. David Rodríguez Medina y Dra. Yuridia Lissette Plascencia Gamboa:** asesoría y correcciones en la elaboración del protocolo, en el análisis estadístico de los datos, así como en la obtención de resultados y conclusiones.
- **Personal de enfermería:** medición y registro del índice urinario (forma parte de sus actividades laborales dentro de UCIN)

10.2. Recursos materiales

- Hojas blancas
- Impresora DCP-L2540DW Brother®
- Lapiceros
- Laptop Lenovo® ThinkPad
- Tubos BD Microtainer ®
- Báscula digital modelo LEQ5 Torrey®
- Analizador de química clínica automatizado cobas 6000 de Roche®

10.3. Recursos económicos

- El HGO CMNO cuenta con laboratorio clínico y la toma de análisis clínicos forman parte del manejo y seguimiento de los pacientes que ingresan a UCIN.
- Los gastos que se generaron fueron cubiertos por el investigador principal.

11. Plan de trabajo

1. Realización de estrategia de búsqueda de la información con términos MeSH, DeCS.
2. Elaboración del anteproyecto de investigación.
3. Presentación del anteproyecto de investigación con asesores y director de tesis.
4. Presentación del protocolo de investigación ante el Comité Académico de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica.
5. Evaluación y aprobación por el comité de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
6. Presentación del protocolo ante el Comité de Ética y el Comité Investigación del HGO CMNO IMSS
7. Solicitud a los padres o representante legal del recién nacido (a su ingreso a UCIN), para participar en el protocolo de investigación, en caso de aceptación, llenado del consentimiento informado
8. Medición de la concentración sérica de Cr de las muestras tomadas, al ingreso y después por lo menos cada 48 horas, durante 1 semana o menos si el paciente cumplió criterios de LRA o de eliminación.
9. Aplicación de la escala STARZ a las 72 horas de ingreso del paciente a UCIN
10. Los resultados obtenidos se ingresaron a una base de datos
11. El investigador principal, con apoyo de director de tesis y asesores, realizaron el análisis estadístico.
12. Presentación de resultados.

12. Resultados

Se contabilizaron 485 ingresos del día 1 de septiembre 2022 al 30 de abril 2023, de los cuales 28 pacientes no fueron incluidos ya que en 8 casos no se obtuvo autorización por parte de los padres y 20 pacientes no cumplieron criterios. Fueron incluidos 457 pacientes, de los cuales 9, presentaron criterios de eliminación (defunción antes de las 48 horas de vida e información insuficiente), mientras que 448 pacientes si concluyeron el seguimiento. Figura 3.

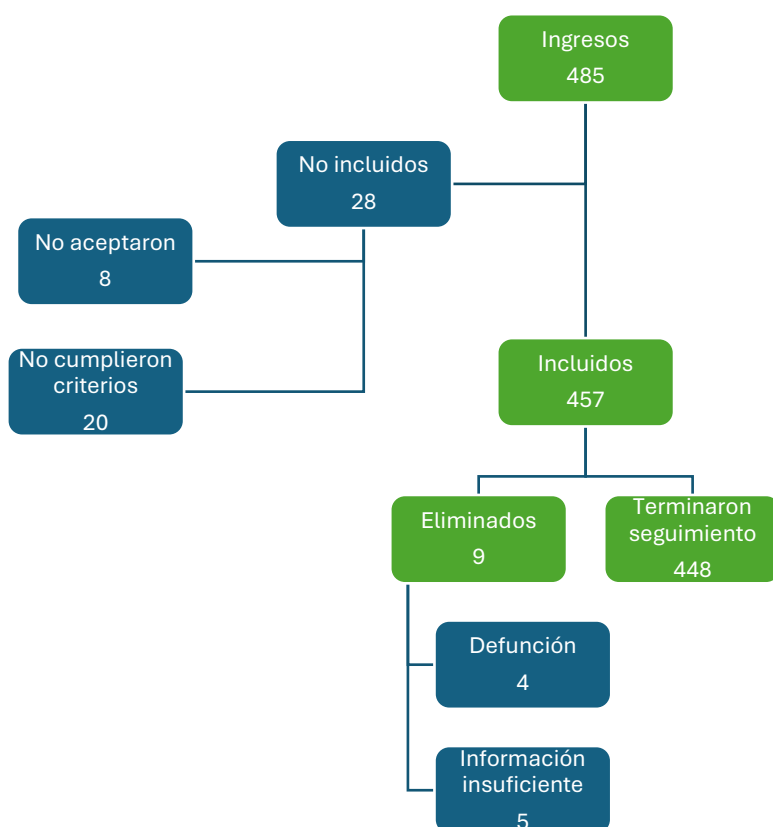


Figura 4 Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

De los 448 pacientes incluidos que terminaron el seguimiento, 82 pacientes cumplieron con criterios diagnósticos de LRA, lo que representa el 18.3% del grupo evaluado. Así mismo, del 18.3% de pacientes que desarrollaron LRA, esta se clasificó en grado 1 con 70.7%, grado 2 con 17% y grado 3 con 12.2% (figura 5).

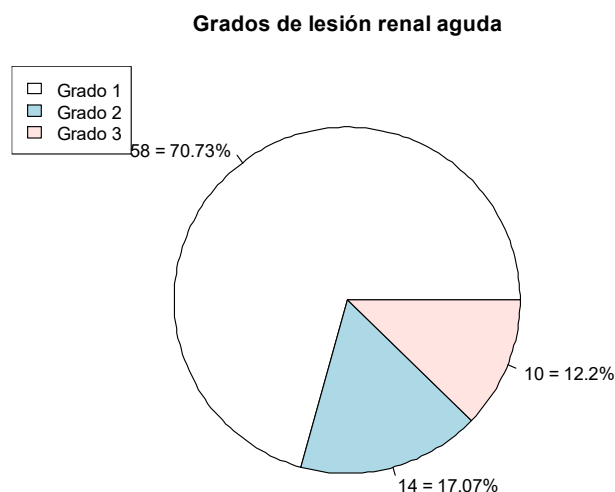


Figura 5. Grados de lesión renal aguda en la población estudiada

A continuación, se presentan los resultados más sobresalientes. La mayor proporción observada en la población fue de sexo masculino (ver Figura 6). La proporción en ambos grupos fue muy similar (grupo LRA: 56% vs grupo sin LRA: 58%), sin embargo, no se demostró significancia estadística ($p=0.66$), ver Tabla 5.

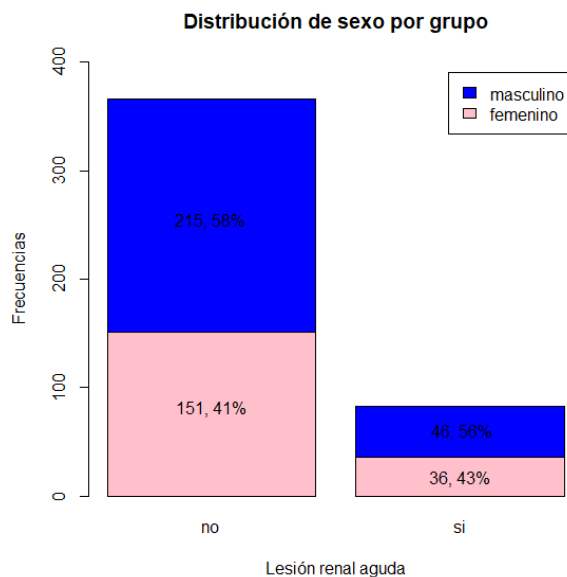


Figura 6. Distribución de sexo por grupo en la población estudiada

	LRA		General	P
	No	Si		
	(N=366)	(N=82)	(N=448)	
Sexo				
Mujer	151 (41.3%)	36 (43.9%)	187 (41.7%)	0.66 ^a
Hombre	215 (58.7%)	46 (56.1%)	261 (58.3%)	

Tabla 5 Características generales: sexo. ^a Chi²

Con respecto a la **edad gestacional**, a nivel general se obtuvo una media de 33 semanas; en el grupo que desarrolló LRA se obtuvo una media de 32.5, mientras que en el grupo que no lo hizo fue de 34.1, así como una mediana de 34 y 32.5, respectivamente, ver Figura 7; esta diferencia fue evaluada mediante suma de rangos de Wilcoxon, ya que mostró evidencia de distribución diferente a la normal (ver Figura 8) y se obtuvo significancia estadística ($p=0.0009$), ver Tabla 6.

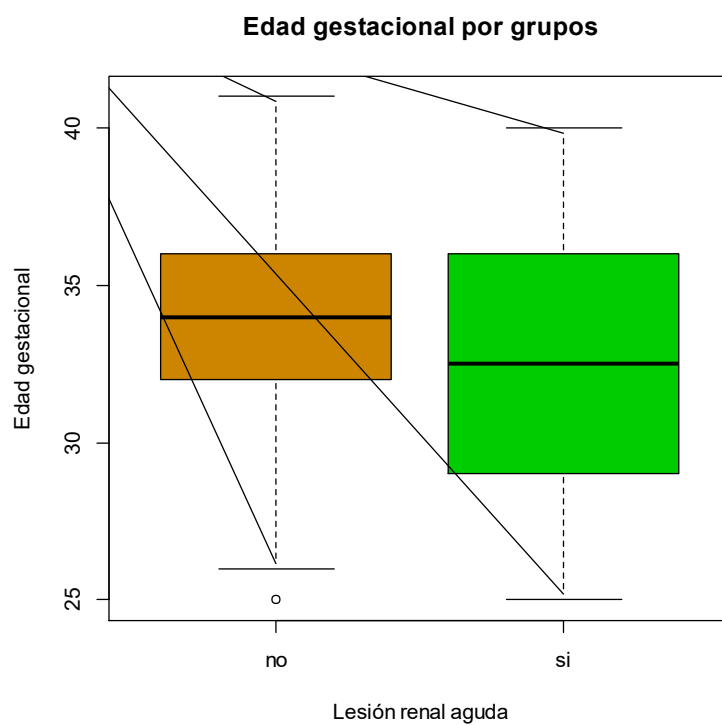


Figura 7. Distribución de edad gestacional por grupos en la población estudiada

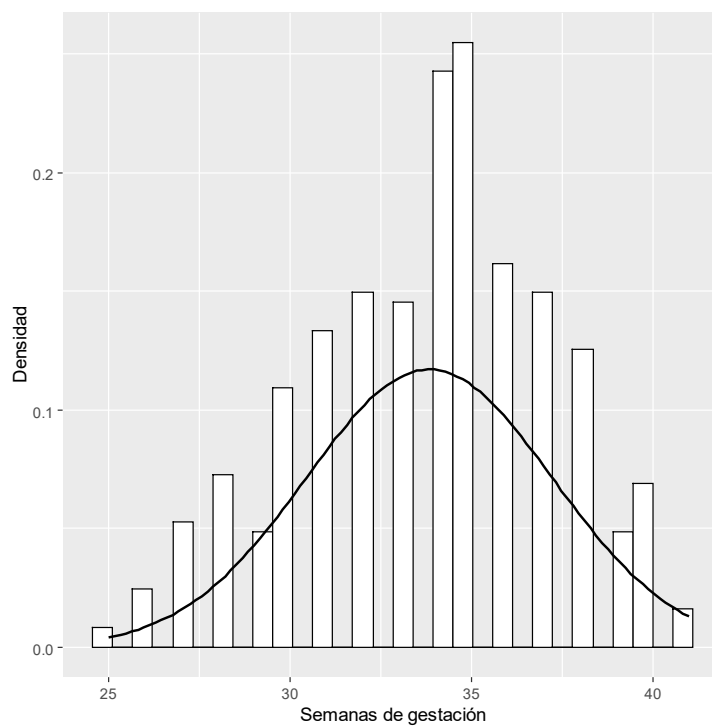


Figura 8 Distribución de las semanas de gestación en la población estudiada

	LRA		General	p
	No	Si		
	(N=366)	(N=82)	(N=448)	
Edad gestacional				
Media (SD)	34.1 (3.18)	32.5 (4.03)	33.8 (3.41)	<0.01 ^b
Mediana [Min, Max]	34.0 [25.0, 41.0]	32.5 [25.0, 40.0]	34.0 [25.0, 41.0]	

Tabla 6 Características generales: edad gestacional. ^bSuma de rangos de Wilcoxon.

Con respecto a la **vía de nacimiento**, se observó que, a nivel general, el 89% de los pacientes nacieron por cesárea, este predominio se mantuvo incluso al evaluar por grupos en cuanto al desarrollo o no de LRA, ver Figura 9 y Tabla 7.

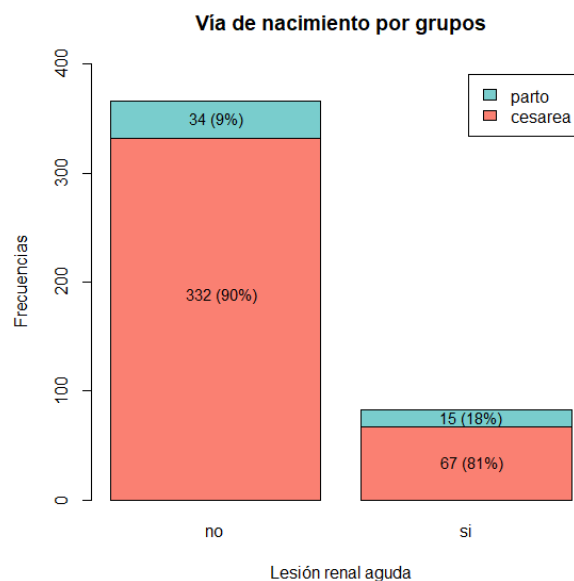


Figura 9 Distribución de la vía de nacimiento en la población estudiada

	LRA		General	p
	No	Si		
	(N=366)	(N=82)	(N=448)	
Tipo de Nacimiento				
Parto	34 (9.3%)	15 (18.3%)	49 (10.9%)	0.018 ^a
Cesárea	332 (90.7%)	67 (81.7%)	399 (89.1%)	

Tabla 7 Características generales: tipo de nacimiento. ^a Chi²

Con respecto al **Apgar inicial**, dentro del grupo que no desarrolló LRA se obtuvo un valor bajo en el 24% de los casos, el cual se incrementó a 43% en el grupo que si desarrolló la patología (ver Figura 10), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0004$), ver Tabla 8.

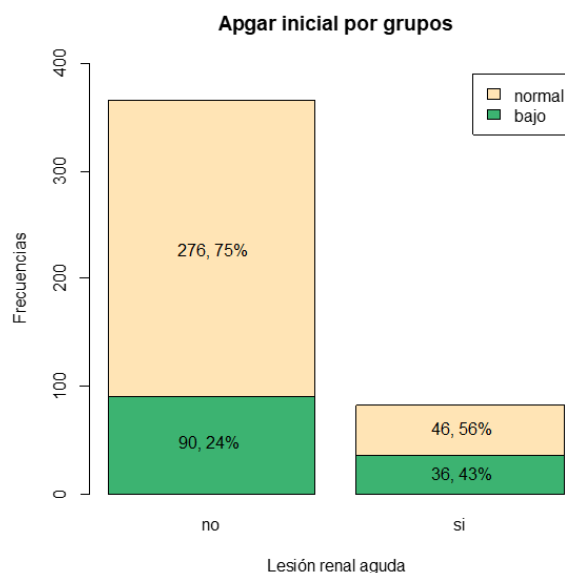


Figura 10 Distribución del apgar inicial por grupos en la población estudiada

En la evaluación del **apgar final**, obtuvimos que el 5.1% de los pacientes que no desarrolló LRA presentó un apgar bajo, porcentaje muy similar en el grupo que si la desarrolló (6.7%), ver Figura 11 y Tabla 8.

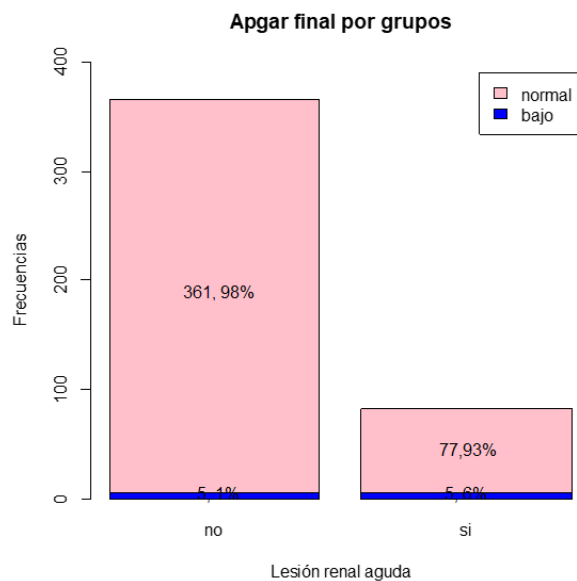


Figura 11 Distribución del apgar inicial por grupos en la población estudiada

	LRA		General	p
	No	Si		
	(N=366)	(N=82)	(N=448)	
Apgar inicial				
Normal	276 (75.4%)	46 (56.1%)	322 (71.9%)	<0.01 ^a
Bajo	90 (24.6%)	36 (43.9%)	126 (28.1%)	
Apgar final				
Normal	361 (98.6%)	77 (93.9%)	438 (97.8%)	0.021 ^c
Bajo	5 (1.4%)	5 (6.1%)	10 (2.2%)	

Tabla 8 Características generales: apgar inicial y final. ^a Chi² ^cFisher

Al aplicar la escala STARZ a las 72 horas de seguimiento, se obtuvieron 298 pacientes con riesgo bajo, el resto (150) con riesgo alto, ver tabla 9.

	LRA		General	p
	No	Si		
	(N=366)	(N=82)	(N=448)	
Riesgo escala STARZ				
Bajo	278 (76.0%)	20 (24.4%)	298 (66.5%)	<0.01 ^a
Alto	88 (24.0%)	62 (75.6%)	150 (33.5%)	

Tabla 9 Características generales: riesgo. ^a Chi²

Como parte de la evaluación del desempeño de la escala, se elaboró una tabla de contingencia y se obtuvieron los valores de exactitud, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (ver tabla 6).

		Predicción		Total
		+	-	
Observación	+	62	20	82
	-	88	278	366
Total		150	298	448

Tabla 10 Contingencia

En general, se observó un menor desempeño al esperado, obteniendo un mejor resultado en el valor predictivo negativo (93%), lo que corresponde a la probabilidad de que el recién nacido no desarrolle LRA en caso de ser clasificado con bajo riesgo, ver Tabla 11.

Exactitud	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
75%	75%	75%	41%	93%

Tabla 11 Características de la prueba

Como se comentó inicialmente la validación de una escala o modelo predictivo incluye su calibración, así como pruebas de discriminación. Con respecto a la calibración, se realizó la prueba de Hosmer Lemeshow, en donde se obtuvo una p de 0.36 (el valor de p es superior a 0.05), por lo que se considera que el modelo propuesto se ajusta a lo observado.

Para evaluar la discriminación, se construyó una curva ROC con los datos existentes, en la cual se muestra un ABC de 0.83 (es decir, tenemos un 83% de probabilidad de clasificar correctamente a un paciente), obteniendo un mejor punto de corte de 30.5 puntos en la escala de riesgo STARZ (punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más altas), prácticamente el mismo valor que el punto de corte utilizado en la población de donde se obtuvo la escala (31.5 puntos), Figura 12.

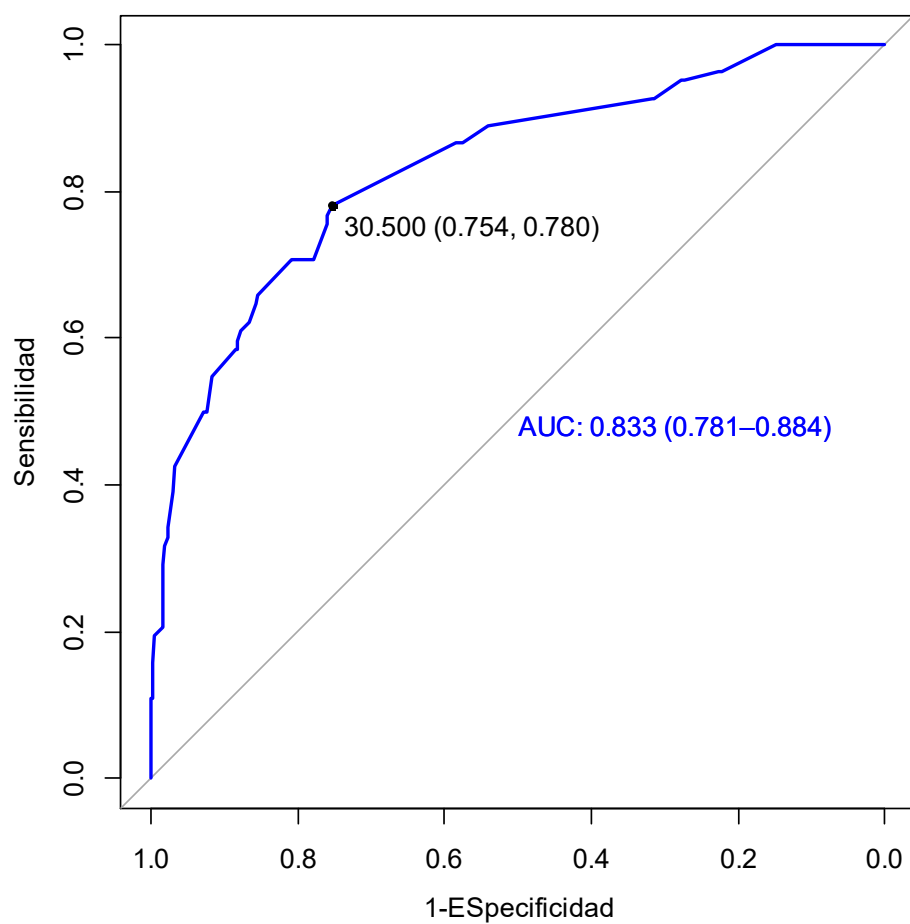


Figura 12 Curva ROC

Con lo anterior, se decidió evaluar nuevamente la escala tomando en cuenta el nuevo punto de corte (30.5), sin embargo, no hubo mejoría en su desempeño, ver Tablas 12 y 13.

		Predicción		Total
		+	-	
Observación	+	62	20	82
	-	86	280	366
Total		148	300	448

Tabla 12 Contingencia con nuevo punto de corte

Exactitud	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
76%	75%	76%	41%	93%

Tabla 13 Características de la prueba con nuevo punto de corte

13. Discusión

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el rendimiento de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ” en la UCIN del Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. Por ello, se realizó un estudio prospectivo con seguimiento de 7 días. Podemos observar que, en su gran mayoría, la población accedió a participar y menos del 2% no otorgó su autorización; mientras que 5 pacientes (1%) tuvieron que ser eliminados por información insuficiente, específicamente la determinación de los valores de creatinina ya que no se llevó a cabo en los tiempos requeridos.

Así mismo, observamos una incidencia del 18.3%, tomando en cuenta los criterios de KDIGO modificados para neonatos (23), lo cual coincide con lo descrito a nivel mundial que es de 20% de acuerdo con lo reportado con AWAKEN y cols., 2017 (6). Sin embargo, es menor a lo referido por Wazir y cols., 2021 (38), en el estudio de donde surgió la escala STARZ (24.5%) y lo publicado por Sethi y cols., 2021 (39), en la primer validación (33%). Así mismo esta incidencia ha sido mayor al reportado por Dhooria y cols., 2022 (50), en la validación independiente (8.8%), realizada en población indú.

En nuestro protocolo, el 12.9% de los pacientes con LRA presentó un grado 1, el 3.1% un grado 2 y el 2.2% un grado 3; lo que muestra una menor incidencia de los grados 2 y 3 comparado con el reporte AWAKEN y cols., 2017 (6). Consideramos que lo anterior podría explicarse ya que nuestro estudio excluyó a pacientes con malformaciones renales que podrían asociarse a LRA de mayor severidad.

En cuanto a las características de nuestra población de estudio, el **sexo masculino** representó un porcentaje más bajo con un 58%, comparado con el 70% de la población de donde derivó la escala [Wazir y cols., 2021 (38)] y la población de las validaciones Sethi y cols., 2021 (39) y Dhooria y cols., 2022 (50). Además, se observó diferencia en la **vía de nacimiento**, ya que la cesárea fue la vía de nacimiento que predominó en el 89% de los pacientes, comparado con el 40% de las otras publicaciones; lo anterior se debe a que en el caso del Hospital de Gineco-Obstetricia CMNO, se atiende a pacientes con embarazo de alto riesgo y patologías neonatales con un significativo grado de

complejidad (51); asimismo, en esta unidad por lo menos el 35% de la atención de eventos obstétricos son para bebés prematuros, siendo la cesárea la vía de nacimiento elegida para pacientes con dichas características (52). Asimismo, se pudo observar el efecto o asociación entre la cesárea y el desarrollo de LRA mediante el cálculo del riesgo relativo, el cual fue 0.53, con una incidencia de LRA de 16% en los pacientes que nacieron por cesárea y del 30% en los que nacieron por parto; es decir, el riesgo de desarrollar LRA disminuye a la mitad en los pacientes que nacen mediante cesárea, lo anterior probablemente se deba a que en esta unidad la mayor parte de las cesáreas son programadas por lo que la posibilidad de presentar un escenario de riesgo de daño renal (ej. asfixia perinatal) es baja.

En la variable de **edad gestacional** se observó similitud, ya que la prematuridad extrema (≤ 28 SDG) se determinó en el 8.7% de los pacientes ($n= 39$), valor muy semejante al obtenido en la población del modelo inicial (8.1%, 61 pacientes) (38). Mientras que se observó discrepancia con respecto al **apgar final** (a los 5 minutos): en la población de origen del modelo (38), se obtuvo una mediana de 7 [7–8] en el grupo con LRA y de 8 [7–8] en el grupo sin LRA, a diferencia de nuestra población en donde la mediana fue más alta, 8.00 [1.00, 9.00] y 9.00 [5.00, 9.00], respectivamente; lo anterior podría explicarse por el tipo de patología que se atiende en nuestra población (en su mayoría síndrome de dificultad respiratoria secundaria a prematuridad y padecimientos del tipo de cardiopatías complejas, gastrosquisis y hernia diafragmáticas), los cuales son más frecuentemente nacimientos programados mediante cesárea, así como por el adecuado manejo de reanimación inicial del recién nacido llevado a cabo por neonatólogos.

En cuanto al efecto del criterio de eliminación: mortalidad a las 48 horas, en la aplicación de la escala a las 12 horas (como en el diseño original) y a las 72 horas como fue nuestro caso, se eliminaron 4 casos por defunción, por lo que dicho número no cambia de manera significativa los resultados obtenidos.

Al evaluar el desempeño de la escala STARZ en nuestra población, se observaron resultados diferentes comparado con lo descrito en la población de origen (38), presentando menor exactitud (89% vs 75%), sensibilidad (92% vs 75%), especificidad (87% vs 75%) y valor predictivo positivo (80% vs 41%); con un buen resultado con

respecto al valor predictivo negativo (95% vs 93%). Adicionalmente se midieron los coeficiente de verosimilitud positivo, obteniendo un valor de 3, es decir la prueba tiene 3 veces más probabilidades de dar un resultado positivo en alguien con la enfermedad que en alguien sin la enfermedad; mientras que el coeficiente de verosimilitud negativo fue de 0.33, lo que significa que la prueba tiene 3 veces menos probabilidades de dar un resultado negativo en alguien con la enfermedad que en alguien sin la enfermedad; una característica de ambos parámetros es que son independientes de la prevalencia (53). En la población evaluada, la escala STARZ muestra utilidad para clasificar al grupo de recién nacidos con riesgo bajo. Sin embargo, nuestros resultados fueron más parecidos a los descritos por Sethi y cols. 2021 (39), en la primer validación de la escala, quienes reportaron una exactitud del 81%, sensibilidad del 69%, especificidad del 87%, VPP del 74% y VPN del 85%. Mientras que lo publicado por Dhooria y cols. 2022 (50), mostró mejor desempeño con mayor similitud con la publicación de Wazir y cols. 2021 (exactitud 90%, sensibilidad 89%, especificidad 90%, VPP 48%, VPN 98%) (38).

El rendimiento del modelo se evaluó mediante su calibración (concordancia entre los desenlaces que predice y los que realmente se observan con el seguimiento), la cual puede medirse con una prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow que consiste en comparar los valores previstos (esperados) por el modelo con los valores realmente observados; ambos valores se contrastan mediante una prueba de χ^2 donde un valor de p superior a 0,05 refleja una excelente calibración (40), en nuestro caso fue de 0.36.

El poder de discriminación (habilidad del modelo para separar a los individuos con el desenlace de aquellos que no lo presentan) se evaluó por medio de curvas ROC, en el que los valores cercanos a uno representan la discriminación perfecta (40); nosotros obtuvimos un punto de corte muy semejante al indicado en la publicación inicial (30.5), con una ABC de 0.83, lo cual difiere de lo reportado por Wazir y cols. 2021 (ABC de 0.95) (38), es decir tenemos un 83% de probabilidad de clasificar correctamente el riesgo de LRA de un paciente. Dicha ABC, también difiere de lo observado por Sethi (ABC 0.85) (39) y por Dhooria (ABC 0.95) (50). Esto podría explicarse por la baja sensibilidad y especificidad mostrada en nuestra población (ya que la curva ROC es un gráfico de la sensibilidad frente a $1 - \text{Especificidad}$).

El mejor desempeño de la escala STARZ se observó en lo descrito por Wazir y cols. 2021 (38), en la validación interna de la escala. Es importante mencionar que este desempeño disminuyó al realizarse la primer validación externa por Sethi y cols. 2021 (39). Esta validación fue llevada a cabo en los mismos centros de donde se originó el modelo, pero en un período diferente, por lo que las características de los pacientes incluidos fueron muy semejantes, sin embargo, se indica que se realizó imputación en el 20% de los datos; de acuerdo con Pérez A. (54), un porcentaje igual o mayor al 20% puede influir significativamente en el poder estadístico, la integridad del análisis, estimaciones sesgadas y resultados incorrectos. Mientras que Dhooria y cols. 2022 (50) reportaron un mejor desempeño de la escala y con mayor similitud a lo publicado por Wazir y cols. 2021 (38). En nuestra población la escala STARZ no tuvo los resultados esperados.

La discrepancia observada en el desempeño de la escala STARZ en nuestra población, puede deberse a diferencias en: la incidencia de la LRA y en las características de los pacientes (ya descritas), así como en los métodos de medición e incluso en el sistema de salud.

Es posible que exista diferencia en los métodos de medición de las variables para integrar la escala, específicamente en la variable sepsis, ya que, en el resto de las variables, se indicaron definiciones, valores o puntos de corte específicos, sin embargo, en dicha variable no se especificaron los criterios utilizados, en nuestra población se utilizaron los criterios referidos en la Guía de práctica clínica CENETEC (55).

Según lo referido por Wazir y cols. 2021 (38), el modelo predictivo se desarrolló en los niveles II a IV de atención en UCIN, de acuerdo al sistema de salud de la India (56), en un nivel II se atienden recién nacidos con necesidad de monitorización estrecha y administración de oxígeno, mientras que en los niveles III y IV ingresan pacientes con requerimiento de soporte vital y pacientes con necesidad de procedimientos quirúrgicos complejos, respectivamente. En nuestro país y en la población evaluada en este protocolo, el modelo de atención es diferente, ya que los pacientes que ingresan a UCIN corresponderían al nivel III y IV, de ese sistema, pero no el nivel II, el cual equivale en nuestro a medio a terapia intermedia o a cunero patológico. De igual manera, la validación llevada a cabo por Sethi y cols. 2021 (39), se realizó en los mismos centros y

en los niveles de atención II y III, aunque en un período distinto. Mientras que la validación realizada por Dhooria y cols. 2022 (50), se llevó a cabo en un centro diferente y en un nivel III.

Por último, el tiempo de aplicación de la escala que utilizamos en este protocolo (72 horas) comparado con las 12 horas de las demás publicaciones podría representar una causa más de la diferencia de resultados. Dicho tiempo de aplicación se eligió debido a las características de la infraestructura a nivel hospitalario del sistema de salud mexicano (personal, equipo e insumos) (57), por lo que se consideró poco probable contar con la información necesaria para la aplicación de la escala a las 12 horas de ingreso del paciente a UCIN, específicamente en la variable enfermedad cardíaca significativa que incluye el hallazgo de persistencia del conducto arterioso, hipertensión pulmonar persistente o defecto septal ventricular, para los cuales es necesario realizar un ecocardiograma, por lo que a pesar de que el HGO CMNO cuenta con el servicio de Cardiología Pediátrica, en ocasiones no es posible su realización en un corto periodo; de igual manera, para la determinación de la presencia o ausencia de la variable sepsis, se requieren a su vez la evaluación de datos clínicos y bioquímicos que difícilmente se llevaran a cabo en las primeras 12 horas en todos los pacientes. Dicha diferencia en el tiempo de aplicación podría representar un sesgo a favor del rendimiento de la escala, ya que mientras más cercana sea la aplicación al término de la evaluación, mayor probabilidad de coincidir con el desenlace.

Un aspecto muy favorable de este protocolo de investigación fue el número de pacientes incluidos (448 pacientes) que, si bien es menor a lo descrito en otras validaciones, cabe resaltar que dicha población se obtuvo de un solo centro hospitalario y en un periodo de 8 meses (a diferencia de la publicación original con 11 centros, así como un periodo de reclutamiento de 1 año). Sin embargo, la realización del protocolo en un solo centro hospitalario también puede representar una desventaja al limitar la validación externa del modelo predictivo, ya que en ésta se debe incluir evidencia sobre la generalización a varias poblaciones de pacientes diferentes (41).

14. Conclusiones

Hasta el momento, la escala STARZ continúa como el único modelo predictivo para la estratificación de riesgo de desarrollo de LRA en población neonatal en la UCIN. Como se mencionó anteriormente, en nuestra población, no se observó el excelente rendimiento descrito en otras publicaciones, por lo que la principal utilidad de esta escala se basa en la detección de aquellos recién nacidos con riesgo bajo de desarrollar LRA. Por lo que aún persiste la necesidad de una escala de evaluación del riesgo, para identificar de manera oportuna a aquellos pacientes con una mayor probabilidad de daño renal durante su estancia en UCIN y de esta forma, realizar los ajustes necesarios en su tratamiento y vigilancia; dichas herramientas de estratificación del riesgo han mostrado ampliamente su utilidad en otros grupos etarios como el índice de angina renal modificado para población pediátrica (34), por este motivo es indispensable contar con una escala para población neonatal.

Con lo anterior, podría considerarse la posibilidad de realizar una nueva validación en otras unidades del país e incluso el diseño de un nuevo modelo predictivo con un mejor rendimiento tomando en cuenta las características de la infraestructura de nuestro sistema de salud, aplicable en un tiempo factible de acuerdo con dichas características y con la inclusión de variables que muestren significancia estadística.

15. Cronograma

	Mar- Jul 21	Ago 21	Sep 21- Mar 22	Abr - Sep 22	Sep 22 – Abr 24	May Jun 24	Jul 24
Elaboración del protocolo							
Presentación al Comité de la MCIC							
Correcciones al protocolo							
Segunda presentación al Comité de la MCIC							
Presentación ante el Comité de Investigación y Ética del HGO CMNO IMSS							
Recolección de datos							
Análisis estadístico de los datos e interpretación de resultados							
Presentación y defensa de tesis							

16. Bibliografía

1. Kupferman JC, Yitayew M, Rastogi S. Acute Kidney Injury in Term Neonates. *Curr Treat Options Pediatr.* septiembre de 2018;4(3):386-403.
2. Consenso de lesión renal aguda en el recién nacido Comité Nacional de Nefrología (2018-2019). *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 27 de junio de 2021];118(1). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n1a41.pdf>
3. Charlton JR, Guillet R. Neonatal Acute Kidney Injury: Diagnosis, Exposures, and Long-term Outcomes. *NeoReviews.* junio de 2018;19(6):e322-36.
4. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. Ashton N, editor. *PLOS ONE.* 6 de noviembre de 2017;12(11):e0187764.
5. Wu Y, Hua X, Yang G, Xiang B, Jiang X. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in neonates after surgical procedures. *Pediatr Nephrol.* julio de 2020;35(7):1341-6.
6. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* noviembre de 2017;1(3):184-94.
7. Hu Q, Shi Y, Hua ZY, Bao L, Li F, Wei H, et al. A Prediction Nomogram for Acute Kidney Injury in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Front Pediatr.* 15 de enero de 2021;8:575097.
8. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* mayo de 2007;71(10):1028-35.
9. Incidencia y evolución de la lesión renal aguda en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales [Internet]. [citado 4 de julio de 2021]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2019/julio/0791670/0791670.pdf>
10. Roy JP, Goldstein SL, Schuh MP. Under-Recognition of Neonatal Acute Kidney Injury and Lack of Follow-Up. *Am J Perinatol.* 24 de septiembre de 2020;s-0040-1716841.
11. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* abril de 2012;24(2):191-6.
12. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2017;137(4):297-301.
13. 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.* junio de 2015;385(9987):2616-43.
14. Marta Lidia Monteverde. INJURIA RENAL AGUDA NEONATAL. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2019 39 2 134-48.

15. Hayes W. Stop adding insult to injury—identifying and managing risk factors for the progression of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* diciembre de 2017;32(12):2235-43.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* marzo de 2012;2(1):1.
17. Mazaheri M, Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants: predictive strategies. *Iran J Kidney Dis.* septiembre de 2019;13(5):310-5.
18. Ghobrial et al. - 2018 - Risk factors associated with acute kidney injury i.pdf [Internet]. [citado 19 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sjkdt.org/temp/SaudiJKidneyDisTranspl29181-1449056_040130.pdf
19. Factores de riesgo asociados a falla renal aguda en neonatos de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Pachuca..pdf [Internet]. [citado 4 de julio de 2021]. Disponible en: <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/2303/Factores%20de%20riesgo%20asociados%20a%20falla%20renal%20aguda%20en%20neonatos%20de%20la%20unidad%20de%20cuidados%20intensivos%20neonatales%20del%20Hospital%20General%20de%20Pachuca..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Román LE. Valoración de la función renal. *Pediatr Integral* 2017 XXI 8 549–555. :7.
21. Evaluación básica de la función renal [Internet]. [citado 15 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_evaluacion_basica_fr.pdf
22. 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.
23. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res.* octubre de 2017;82(4):569-73.
24. Correa LP, Marzano ACS, Silva Filha R, Magalhães RC, Simoes-e-Silva AC. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72 h and 3 weeks of life. *J Pediatr (Rio J).* diciembre de 2020;S0021755720302539.
25. Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* enero de 2021;36(1):181-6.
26. Harer MW, Selewski DT, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Jetton JG, et al. Improving the quality of neonatal acute kidney injury care: neonatal-specific response to the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *J Perinatol.* febrero de 2021;41(2):185-95.
27. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* julio de 2018;72(1):136-48.
28. Raina R, Vijayaraghavan P, Kapur G, Sethi SK, Krishnappa V, Kumar D, et al. Hemodialysis in neonates and infants: A systematic review. *Semin Dial.* mayo de 2018;31(3):289-99.

29. Raina R, Chauvin AM, Bunchman T, Askenazi D, Deep A, Ensley MJ, et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. Burdmann EA, editor. PLOS ONE. 30 de mayo de 2017;12(5):e0178233.
30. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. junio de 2017;32(6):1067-76.
31. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol*. diciembre de 2014;15(1):184.
32. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol*. febrero de 2017;32(2):227-41.
33. Farhadi R, Gholamrezaei M, Mohammadjafari H, Alipour A. Incidence and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit. *Iran J Neonatol IJN* [Internet]. abril de 2021 [citado 27 de junio de 2021];12(2). Disponible en: <https://doi.org/10.22038/ijn.2021.47035.1803>
34. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int*. marzo de 2014;85(3):659-67.
35. Sanchez-Pinto LN, Khemani RG. Development of a Prediction Model of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Using Electronic Health Record Data: *Pediatr Crit Care Med*. junio de 2016;17(6):508-15.
36. Wang L, McGregor TL, Jones DP, Bridges BC, Fleming GM, Shirey-Rice J, et al. Electronic health record-based predictive models for acute kidney injury screening in pediatric inpatients. *Pediatr Res*. septiembre de 2017;82(3):465-73.
37. Sandokji I, Yamamoto Y, Biswas A, Arora T, Ugwuowo U, Simonov M, et al. A Time-Updated, Parsimonious Model to Predict AKI in Hospitalized Children. *J Am Soc Nephrol*. junio de 2020;31(6):1348-57.
38. Wazir S, Sethi SK, Agarwal G, Tibrewal A, Dhir R, Bajaj N, et al. Neonatal acute kidney injury risk stratification score: STARZ study. *Pediatr Res* [Internet]. 19 de mayo de 2021 [citado 19 de junio de 2021]; Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41390-021-01573-9>
39. Sethi SK, Raina R, Rana A, Agrawal G, Tibrewal A, Bajaj N, et al. Validation of the STARZ neonatal acute kidney injury risk stratification score. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 12 de enero de 2022 [citado 17 de enero de 2022]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00467-021-05369-1>
40. Universidad de Antioquia, Isaza-Jaramillo S, Jaimes-Barragán F, Universidad de Antioquia. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. *IATREIA*. enero de 2017;30(1):92-9.
41. Ramspek et al. - 2021 - External validation of prognostic models what, wh.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/sfaa188.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAr0wggK5BgkqhkiG9w0BBwagggKqMIICpgIBADCCAp8GCSqGSib3DQEhATAeBgl

ghkgBZQMEAS4wEQQMygCCO-J6YLxOkcp7AgEQgIICcBWT-
 kbRp6aylkZzbbHlgkLk7_wMNz_6VmXRrFyiv1UbYXuqFEUpAuNr7YXfZP7no8px0T7dNr2YPZvS0JMvDK
 TcB3Em-kv8-
 E2vT40b66L0UWnxb4cqbmnuHXBTPoarGv7F6OXkkV2Yq7RXvEy5dS5nuY8uI9psgfnWmUM5IXv6QI1I
 oGvEqc5YJqKxS-NRktwjuXNdgl22cCBYnXJNsUo9m8FgzapS6aQBuTqzoX1EU5fXgPTY-
 QsPnFC6bFcDAOUszbwd41zyGhwOAa6igAIT-
 6SAggmcEAMZwY3ABuQSaOglWarQXoX0XY8cDeQYW0ZooCePxC9ctL_aie1PWU6is-
 GB1rYHKiWrMDRJPKcNas5agejLELS_nMR85K-
 2yQHaIMDJ6b8HZgF6u5CPPjF6LvlSd3S_dLnt3WJJsDXTT5TSQDnl0gO8eCgpLh24UW8fhxGpJvYurW
 W_OuK-pV5_UfJzpsLWZpXKP6nCuPt6kUa39A2jFTHbzWMwalRwbD406BpFj3EXCSr9DwVow-
 OUKC5WydiraQgSmhcVP4cSnj-8i3a3ISyZ6Vu-5-
 5k_onUU_vava1ek3Dn2SXX97Yny360scjFKPaKnNAfvnxypSsqpTwAGi_SCuR3RnKq6rqygsomhBFld0X
 8EDSS9SmHYPR17jz_amzVKMwfpBty3N29Ar7VmrEpuwOF6T4QAcjXjH_TV1MMswokcUwCvqu56raEA
 IL7-2_PpBQjMhTLb-PiMoFqt-TRq5ihJTy2cFXxKk-FqcZYj9CN3B-5zcCPJINcOd-
 0XzjuaRPIjHV8MKdt0I6uhS6uDp4j6ZQ

42. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol.* mayo de 2005;58(5):475-83.
43. Tripod-Checklist-Prediction-Model-Validation.pdf [Internet]. [citado 6 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.tripod-statement.org/wp-content/uploads/2020/01/Tripod-Checklist-Prediction-Model-Validation.pdf>
44. NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/2016/NORMA_Oficial_Mexicana_NOM-012-SSA3-2012.pdf
45. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. :31.
46. Protocolo de Estambul [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ohchr.org/documents/publications/training8rev1sp.pdf>
47. Declaracion_Helsinki [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf
48. Código de Nuremberg.pdf [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL._Cod_Nuremberg.pdf
49. Buenas_Practicas_Clínicas.pdf [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/1.INTL._Buenas_Prcticas_Clnicas.pdf
50. Dhooria GS, Nautiyal A, Wazir S, Agrawal G, Tiwana A, Bajaj N, et al. Validation of the STARZ neonatal acute kidney injury risk stratification score in an independent prospective cohort. *J Neonatal-Perinat Med.* 23 de diciembre de 2022;15(4):777-85.

51. Vinculados desde el nacimiento, hospitales del IMSS en Jalisco son ejemplo de atención integral a la madre, niña y niño [Internet]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202008/524>
52. Reducción de la frecuencia de operación cesárea. 2014.
53. Bravo-Grau S, Cruz Q JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. Rev Chil Radiol. 2015;21(4):158-64.
54. Perez Alvarez. Missing data: Imputación múltiple en bases de datos pequeñas.
55. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guías de práctica clínica [Internet]. [citado 29 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
56. Karthik Nagesh N, Razak A. Current status of neonatal intensive care in India. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. mayo de 2016;101(3):F260-5.
57. Gobierno y administración pública. La calidad de la atención a la Salud en México a través de sus instituciones.
58. Roche. Cobas Chemistry products. Disponible en: https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/crej2_2019-03_v20_1.pdf
59. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr. julio de 1978;93(1):120-2.
60. López-Candiani C. Cuidados del recién nacido saludable. Acta Pediat Mex 2014;35:513-517;

17. Anexos

17.1 Estrategia de búsqueda

Español BVS

Avanzada: 11 artículos

(riesgo OR riesgo relativo) AND (lesión renal aguda) AND (recién nacido OR lactante recién nacido OR lactantes recién nacidos OR neonato OR neonatos OR niño recién nacido OR niños recién nacidos OR recién nacidos)

Libre: 1

modelo predictivo AND lesión renal aguda AND recién nacido

De los artículos encontrados en BVS ninguno tuvo relación con el tema.

Inglés Pubmed

Avanzada: se utilizaron las palabras clave riesgo, lesión renal aguda y recién nacido, encontrando los términos MeSH: Risk + acute kidney injury + newborn, Infant, con sus respectivos sinónimos, se obtuvieron 822 artículos, de los cuales 3, abordaban el tema de estudio.

Search: (((Risk[MeSH Terms]) OR (Risk[Title/Abstract] OR Risks[Title/Abstract] OR Relative Risk[Title/Abstract] OR Relative Risks[Title/Abstract] OR Risk, Relative[Title/Abstract] OR Risks, Relative[Title/Abstract])) AND ((Acute Kidney Injury[MeSH Terms]) OR (Acute Kidney Injury[Title/Abstract] OR Acute Kidney Injuries[Title/Abstract] OR Kidney Injuries, Acute[Title/Abstract] OR Kidney Injury, Acute[Title/Abstract] OR Acute Renal Injury[Title/Abstract] OR Acute Renal Injuries[Title/Abstract] OR Renal Injuries, Acute[Title/Abstract] OR Renal Injury, Acute[Title/Abstract] OR Renal Insufficiency, Acute[Title/Abstract] OR Acute Renal Insufficiencies[Title/Abstract] OR Renal Insufficiencies, Acute[Title/Abstract] OR Acute Renal Insufficiency[Title/Abstract] OR Kidney Insufficiency, Acute[Title/Abstract] OR Acute Kidney Insufficiencies[Title/Abstract] OR Kidney Insufficiencies, Acute[Title/Abstract] OR Acute Kidney Insufficiency[Title/Abstract] OR Kidney Failure, Acute[Title/Abstract] OR Acute Kidney Failures[Title/Abstract] OR Kidney Failures, Acute[Title/Abstract] OR Acute Renal Failure[Title/Abstract] OR Acute Renal Failures[Title/Abstract] OR Renal Failures, Acute[Title/Abstract] OR Renal Failure, Acute[Title/Abstract] OR Acute Kidney Failure[Title/Abstract])) AND ((Infant, Newborn[MeSH Terms]) OR (Infant, Newborn[Title/Abstract] OR Infants, Newborn[Title/Abstract] OR Newborn Infant[Title/Abstract] OR Newborn Infants[Title/Abstract] OR Newborns[Title/Abstract] OR Newborn[Title/Abstract] OR Neonate[Title/Abstract] OR Neonates[Title/Abstract])) Sort by: **Most Recent**

Debido a que aún no se encuentran ingresadas las palabras clave: predictor y predictive model, como términos MeSH, se optó por una búsqueda libre, obteniendo 61 artículos; de los cuales, 4 artículos coincidían con el tema de estudio (3 de los cuales ya se habían recuperado de la búsqueda avanzada), 20 artículos no tenían relación y 32 se encontraban duplicados con la búsqueda avanzada:

Búsqueda libre = predictive model AND acute kidney injury AND neonatal

17.2 Selección de artículos

La selección inicial de los artículos se realizó con base en el título y resumen, se identificaron los artículos potencialmente elegibles, los resultados de la búsqueda fueron los siguientes:

	Encontrados	Seleccionados
PubMed	Avanzada 822	110
	Libre 61	
BVS	Avanzada 11	0
	Libre 1	
Trip Database	816	150
Springer Link	512	89
Wiley	488	92
Medic Latina	47	15
Science Direct	523	104
Ovid	276	94
Total		654

Tabla 14 Búsqueda de artículos

De los 654 artículos seleccionados, se recuperaron 120, el resto se eliminó por encontrarse duplicado. De los 120 artículos recuperados, tomando en cuenta revisión de título y abstract, se seleccionaron 89, de los cuales solo 4 coincidían con el tema de estudio; se utilizaron 39 artículos, para la elaboración de los antecedentes. Figura 3

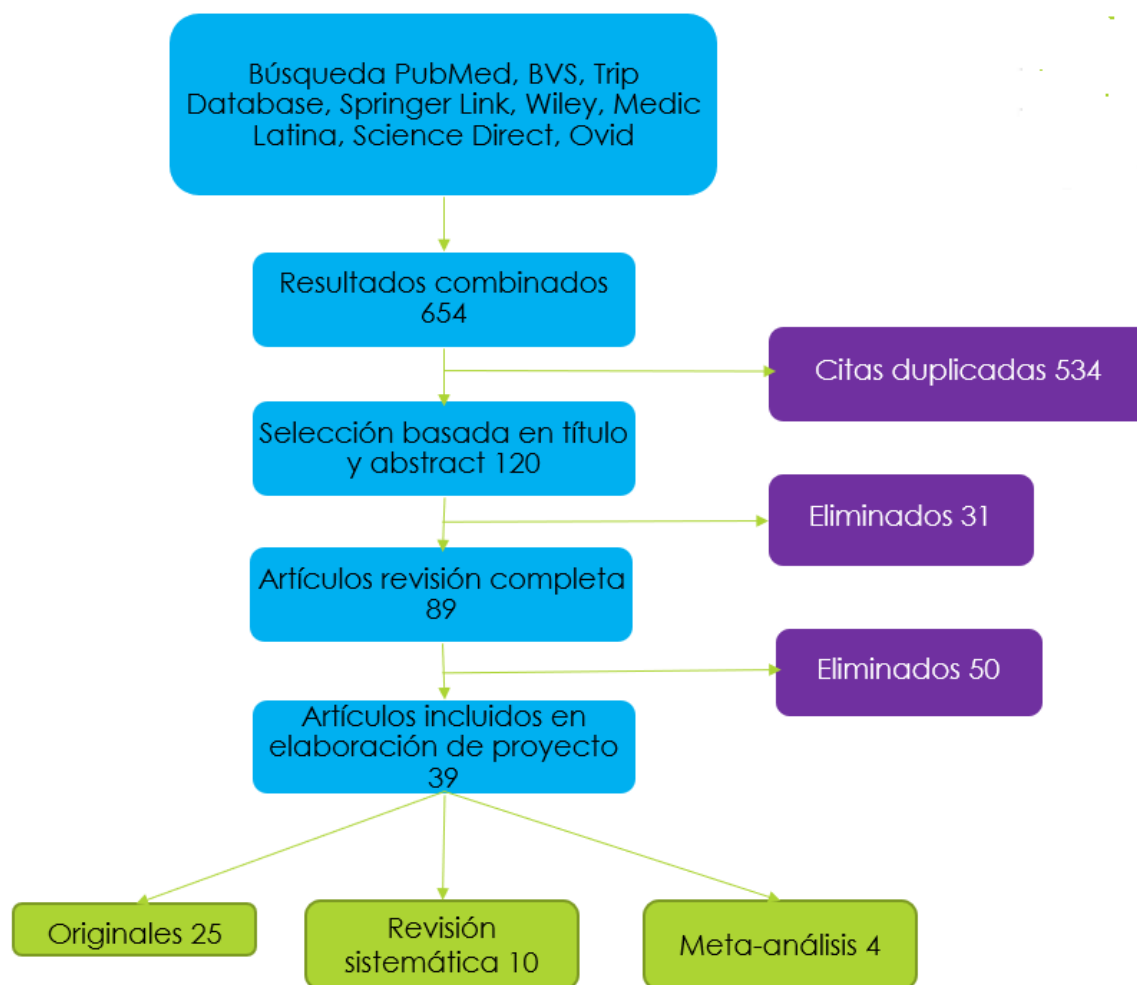


Figura 13. Flujograma de selección de artículos

17.3 Análisis de artículos (Tabla 15)

Título, autores y año de publicación	Diseño y tamaño de la muestra	Objetivo y criterios de inclusión y no inclusión	Análisis y resultados	Observaciones
Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentric, multinational, observational cohort study Jetton 2017 (6)	Cohorte retrospectiva Multicéntrico (24 unidades) 2022 pacientes Se les dio seguimiento hasta su alta o cumplir 120 días de estancia Se definió LRA de acuerdo con los criterios KDIGO modificados para neonatos Medición de volumen urinario mediante peso de pañal o sonda urinaria	Establecer si la LRA está independientemente asociada con el incremento de los días de hospitalización y mortalidad Se incluyeron a los RN que permanecieron por lo menos 48 horas con líquidos intravenosos. Se excluyeron a los pacientes de más de 14 días de vida, pacientes con enfermedades cardíacas congénitas que requerían reparación quirúrgica dentro de los primeros 7 días de vida, anomalías cromosómicas incompatibles con la vida, muerte dentro de las 48 horas después de haber ingresado y anomalías congénitas severas de los riñones y tracto urinario	El 30% desarrollaron LRA, de estos 14% presentó estadio 1, 7% estadio 2 y 9% estadio 3. La incidencia en el grupo de menos de 29 SDG fue de 48%, en el grupo de 29 a 36 SDG fue de 18% y en el grupo de más de 36 SDG fue de 37% El primer evento de LRA ocurrió durante la primera semana en los grupos de mayor edad gestacional, mientras que en el grupo de menor edad ocurrió después de la primera semana. Los RN con LRA tuvieron un riesgo mayor de muerte (3.6), así como un período más largo de estancia hospitalaria (9.6 días)	STROBE completo OPMER 15 puntos No hubo concordancia de los métodos de medición de Scr
A Time-Updated, Parsimonious Model to Predict AKI in Hospitalized Children Sandokji 2020 (37)	Retrospectivo Enero 201 a enero 2018 Se incluyeron 8473 pacientes Se revisaron las notas médicas del expediente electrónico de todos los pacientes menores de 18 años, que tuvieran al menos 2 mediciones de SCr durante su hospitalización Se dividió la población en una muestra para derivación, validación interna y validación externa. Se utilizaron 5 técnicas de selección	Diseñar y validar un modelo de predicción de LRA El desenlace primario fue LRA, de acuerdo con los criterios de KDIGO, dentro de las primeras 48 horas. Los objetivos secundarios fueron: identificar los estadios, mortalidad, estancia hospitalaria.	Se observó una incidencia de LRA en 516 (10.2%), 207 (9%), y 27 (2.5%) en los grupos de la derivación, validación interna y validación externa respectivamente Los elementos del modelo fueron: BUN, uso de bicarbonato de sodio, nivel de glucosa, SCr, transfusión de concentrado eritrocitario, uso de diuréticos, uso de alprostadil y uso de quimioterapia	Retrospectivo Incluyó recién nacidos y pacientes pediátricos (causas diferentes en ambos grupos) Incluyó pacientes que tuvieron al menos dos mediciones en su hospitalización, aumentando la

	de características para elegir de 10 a 720 variables predictivas potenciales de las notas médicas. El desempeño del modelo creado fue evaluado por curva ROC		Se diseñó un modelo de predicción con los datos obtenidos, calculando un ABC0.81 (95%CI, 0.77 a 0.86) para LRA en neonatos.	probabilidad de un subdiagnóstico de LRA TRIPOD: No especifica cálculo de tamaño muestral y refiere que requirieron imputar resultados de laboratorios faltantes sin especificar cuáles datos y porcentaje de estos. OPMER 14: no refiere método de cálculo muestral, calidad de medición de variables
A Prediction Nomogram for Acute Kidney Injury in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study Qian Hu et al. 2021 (7)	Retrospectivo Se evaluaron los datos de 604 RN de MBPN hospitalizados en el Hospital pediátrico de la universidad de Chongqing, de enero 2012 a octubre 2018 Los RN de MBPN incluidos en el estudio fueron asignados a 2 grupos: pacientes con LRA y grupo control. Se recabaron datos demográficos (género, edad), datos perinatales (Apgar), resultados de laboratorio (eritrocitos, hemoglobina, obtenidos dentro de los 3 días de vida) y patologías acompañantes. Se identificaron los predictores independientes de LRA en RN de MBPN mediante un análisis de regresión logística multivariado y posteriormente se incorporaron a un modelo, se utilizó la prueba de Hosmer–Lemeshow para elegir el mejor	Identificar los predictores de LRA en RN MBPN y desarrollar un nomograma de predicción para la detección temprana y manejo de RN MBPN con riesgo elevado de desarrollar LRA Los criterios de inclusión fueron: $\leq$ de 3 días de vida y peso $<1,500$ g. Los criterios de exclusión fueron: malformación congénita severa o enfermedad metabólica hereditaria, historia materna de enfermedad renal, fallecimiento del paciente o alta dentro de los 3 días de ingreso y menos de 2 mediciones de SCr durante la hospitalización.	De los 604 RN incluidos, 144 (23.8%) desarrollaron LRA; en 111 (77.1%) de ellos, el evento se presentó en los primeros 7 días y en el 20.8% se desarrollaron del día 8 a 20 de internamiento. Los factores predictores de LRA obtenidos en la regresión multivariada fueron: edad gestacional, número de eritrocitos a los 3 días de vida, Ca sérico a los 3 días de vida, edad materna >3 años, hipertensión pulmonar y daño miocárdico. Se encontró que el nomograma es efectivo para estimar el riesgo de LRA en RN de MBPN con un área bajo la curva de 0.794 [95% IC: 0.754–0.834; $P < 0.001$]. Sensibilidad del 75% y especificidad del 71%. La validación interna se hizo con el método de	Retrospectivo Incluyó sólo recién nacidos de muy bajo peso al nacer Incluyó pacientes que tuvieron al menos dos mediciones en su hospitalización TRIPOD No especifica cálculo de tamaño muestral. No describe información acerca de datos faltantes y manejo de estos. No describe limitaciones del estudio. OPMER 14: no refiere método de cálculo

	modelo, se elaboró una curva ROC; se hizo una validación interna con el método de validación cruzada. Posteriormente se elaboró un nomograma para predecir el riesgo de LRA en RN de MBPN.		validación cruzada, mostrando que el promedio de ABC es de 0.788.	muestral, calidad de medición de variables
Neonatal acute kidney injury risk stratification score: STARZ Study Wazir y col. 2021 (38)	Multicéntrico (11 centros), India Cohorte prospectiva, de agosto 2018 a agosto 2019. Se incluyeron 799 pacientes, se eliminaron 36. Se incluyeron características demográficas, datos acerca del nacimiento, edad, género y fecha de admisión a UCIN, así como antecedentes maternos: edad, número de embarazo, patologías, infecciones periparto o complicaciones al nacimiento. Las características neonatales fueron: vía de nacimiento, edad gestacional, peso al nacer, talla, perímetro cefálico, datos de reanimación, temperatura al ingreso, causa de ingreso. También se midieron el peso, presión arterial, frecuencia cardíaca, balance hídrico, parámetros de laboratorio como hemoglobina, nitrógeno ureico, electrolitos y albúmina; así como información del uso de nefrotóxicos (colistina, vancomicina o anfotericina), apoyo ventilatorio, cultivos de líquido cefalorraquídeo. Se definió LRA de acuerdo con las guías KDIGO modificadas para neonatos. Se consideró enfermedad cardíaca significativa como persistencia del conducto arterioso hemodinamicamente significativo, hipertensión pulmonar	Identificar a los recién nacidos en riesgo de desarrollar LRA para tomar medidas preventivas Criterios de inclusión: todos los RN (0 a 28 días) admitidos a UCIN que fueron canalizados y recibieron líquidos intravenosos por al menos 48 horas Criterios de no inclusión: muerte en las primeras 48 horas, presencia de anomalías cromosómicas letales y enfermedad cardíaca congénita que requirió cirugía en los primeros 7 días de vida.	Se encontró una incidencia del 24.5% dentro de los 7 días posteriores a su ingreso a UCIN. Los RN que ingresaron a UCIN dentro de las primeras 25 horas de nacimiento, que requirieron ventilación con presión positiva en la sala de parto, < 28 SDG, enfermedad cardíaca grave, gasto urinario < 1.32ml/kg/h o Cr sérica $\geq$ 0.98 mg/dl ambos durante las primeras 12 horas post admisión, presencia de sepsis, uso de nefrotóxicos, uso de furosemida y el uso de drogas vasoactivas tuvieron un riesgo significativamente mayor de LRA en los 7 días posteriores a su admisión en el modelo de regresión multivariado. Con estos resultados, se diseñó el modelo predictivo, con un puntaje de 0 a 100. La probabilidad de LRA fue < 20% con un puntaje $\leq$ 37, del 20 a $\leq$ 40% para un puntaje de 38 a 42, 40 a $\leq$ 60% para un puntaje de 43 a 48, del 60 a 80% para un valor de 49 a 93 y de $\geq$ 80% para un valor $\geq$ 54. Esta escala tuvo una sensibilidad de 92.8%, especificidad de 87.4%, valor predictivo positivo de 80.5%, valor predictivo negativo de 95.6% y precisión de 89.4%.	Prospectivo Incluyó todos los recién nacidos (prematurados y de término) TRIPOD: no describe cálculo muestral OPMER 16 no describe calidad de medición de las variables y cálculo muestral

	persistente, choque cardiogénico y malformaciones cardíacas. La recolección de los datos se realizó continuamente hasta que cumplieron alguno de los siguientes: alta a domicilio, traslado a otra institución, traslado a otra área del hospital, muerte o cumplieron 120 días de vida. Se realizó una regresión logística multivariada con el método de eliminación escalonada para determinar la relación entre las variables independientes y LRA Creación de una escala de riesgo de LRA, con valor de 0 a 100, el punto de corte para clasificar a un paciente en alto o bajo riesgo fue determinado por curva ROC.		El 24.5% de los pacientes desarrollaron LRA (n = 187) durante los 7 días posteriores a su ingreso. La mortalidad en pacientes con LRA fue de 19.8 % contra 2,4% en los pacientes que no la desarrollaron, con un RR de 3.4; sin diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria.	
Validation of the STARZ neonatal acute kidney injury risk stratification score Sethi 2022(39) .	Multicéntrico (11 centros), India Cohorte prospectiva, de septiembre 2019 a agosto 2020. Se incluyeron 744 pacientes, se eliminaron 155.	Objetivo: validación de la escala de riesgo de LRA neonatal STARZ Mismos criterios de inclusión y eliminación que Wazir y col.(38)	Se reportó una incidencia de LRA del 33% La escala STARZ tuvo una sensibilidad del 82%, especificidad del 91%, VPP del 81%, VPN 92% y un ABC de 0.932 y precisión del 88.8%	TRIPOD: no describe cálculo muestral. No identifica diferencias en el entorno en el que se validó. No refiere limitaciones. OPMER 16 no describe calidad de medición de las variables y cálculo muestral

17.4 Consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

VALIDACIÓN EXTERNA DE LA ESCALA DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA “STARZ” EN RECIEN NACIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Lugar y Fecha: Guadalajara, Jalisco. A De De

Número de registro:

Estimado C. : La Maestría en Ciencias de la Investigación Clínica de la Facultad de Medicina, en conjunto con el Instituto Mexicano del Seguro Social, están realizando un protocolo de investigación con el objetivo de:

Verificar la capacidad de una escala de riesgo para predecir la alteración en la función de los riñones de los recién nacidos que ingresan a terapia intensiva, y para ello queremos pedirle su colaboración, ya que su bebé tiene las características de los pacientes que queremos evaluar (recién nacidos que ingresen por cualquier motivo a la unidad de terapia intensiva).

En este estudio se incluirán 480 pacientes a partir de su aprobación y se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente.

Información para los padres o tutores del paciente

Todos los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos tienen un riesgo mayor que el resto de los pacientes, de desarrollar alteración en la función renal, derivado de: la edad, la o las enfermedades que motivaron su ingreso, procesos infecciosos, de la disfunción de otros órganos (como el corazón), así como del uso de algunos medicamentos que son necesarios para su adecuado manejo (antibióticos o analgésicos). Recientemente se han descrito métodos para calcular el riesgo de desarrollar esta alteración en la función de los riñones, ya que una vez que ésta se presenta, puede dificultar el tratamiento general, así como deteriorar a su vez, el funcionamiento de otros órganos (corazón o pulmones) a corto plazo, incrementando el riesgo de muerte. También se ha demostrado que cuando el paciente sale de la unidad, puede tener mayor riesgo (que el resto de los pacientes con sus características) de presentar un daño renal crónico y elevación de la presión arterial; la utilidad de este estudio se refleja en la detección temprana de los pacientes que tienen un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia renal aguda y así poder realizar los ajustes necesarios (en el tratamiento), para disminuir esa probabilidad y sus consecuencias.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

La participación de su hijo (a) en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, la Dra. Mayté Salazar Espino, estudiante de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica, para que pueda resolver sus dudas.

Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general (nombre, edad, teléfono).

Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Su participación consistirá en:

1. A todos los pacientes que ingresan al servicio de cuidados intensivos neonatales, se les toman de forma rutinaria, muestras de sangre para realizar diversos estudios, solicitados por el médico tratante en turno, dichas tomas se repiten de forma periódica de acuerdo con la evolución de paciente y del criterio del médico. Queremos solicitar su colaboración para **autorizar el uso de esas muestras de sangre para realizar la medición de una sustancia llamada creatinina**, que nos sirve para saber cómo está la función de los riñones. Lo anterior se llevará a cabo desde el momento del **ingreso y posteriormente por lo menos cada 48 horas, durante 1 semana o menos**, si llega a presentar una alteración en la función de los riñones.

2. **Autorizar** que la investigadora principal (Dra. Mayté Salazar) y colaboradores, revisemos los siguientes **datos en el expediente clínico de su hijo (a)**: edad al ingreso, administración de ventilación con presión positiva al nacimiento (procedimiento en donde se administra asistencia respiratoria mediante una mascarilla) , edad gestacional (semanas de embarazo), presencia de sepsis (infección), presencia de enfermedad cardíaca, índice urinario (cantidad de orina que produce por hora), uso de nefrotóxicos (administración de medicamentos que pudieran generar un daño en el riñón), uso de furosemida (medicamento utilizado para eliminar líquidos excedentes del organismo) y uso de medicamentos vasoactivos (medicamentos que ayudan a mantener la presión arterial o el adecuado funcionamiento del corazón).

Posibles beneficios al participar en el estudio:

Individual: se evaluará la función renal de su bebé de forma periódica, de esta manera se advertirá si se presenta una alteración (disfunción), se informará de sus resultados al médico tratante para que tome las medidas correspondientes.

Colectivo: con los datos obtenidos se verificará la precisión de una escala que nos permita predecir el riesgo de cada paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, de desarrollar insuficiencia renal y, por ende, de tomar las medidas preventivas necesarias.

Riesgos y molestias

Si alguna de las preguntas que le realizarán le hicieran sentir incómodo, tiene el derecho de no responder.

Es importante mencionar que **usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio** y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted y su hijo (a) en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio:

VALIDACIÓN EXTERNA DE LA ESCALA DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA “STARZ” EN RECIEN NACIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de proyecto le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico.

Los resultados de esta investigación (obtenidos a partir de los datos de todos los participantes, los cuales se presentarán de forma anónima), podrán ser publicados con fines científicos en revistas relacionadas con el área de la salud. También, podrán ser

presentados en reuniones científicas (congresos), para presentar información relevante con su patología.

De acuerdo con la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento.

Participación o retiro:

Su participación es completamente voluntaria está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; si usted así lo decide y sin necesidad de dar ninguna explicación, podrá revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo a la Dra. Mayté Salazar Espino.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este estudio, usted puede comunicarse con la Dra. Mayté Salazar Espino.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado “VALIDACION DE LA ESCALA DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA “STARZ” EN RECIEN NACIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”. Acepto que mis datos (especificar), sean tomaos del expediente clínico, y los resultados sean comunicados a mi médico tratante.

Nombre completo y firma del sujeto o paciente o _____

Nombre completo y firma del representante legal _____

Nombre completo y firma del investigador principal _____

Nombre completo y firma del testigo 1 _____

Nombre completo y firma del testigo 2 _____

17.5 Revocación del consentimiento

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto a la Dra. Mayté Salazar Espino, que es mi voluntad revocar el consentimiento informado previamente aceptado (fecha), para participar en el protocolo de Investigación titulado: **VALIDACION EXTERNA DE LA ESCALA DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA “STARZ” EN RECIEN NACIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**. Los motivos de revocar mi consentimiento son:

Por lo anterior, solicito que los datos (**clínicos y personales, resultados**), de los procedimientos en los que he participado sean eliminados de este protocolo de investigación y que no sean incluidos en el análisis del mismo o en las publicaciones que se pretendan generar.

Nombre completo y firma del sujeto o paciente o _____

Nombre completo y firma del representante legal _____

Nombre completo y firma del investigador principal _____

Nombre completo y firma del testigo 1 _____

Nombre completo y firma del testigo 2 _____

17.6 Aviso de privacidad

Con fundamento en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares Capítulo II de los Principios de Protección de Datos Personales artículo 15 y 16 ley publicada en el diario oficial de la federación el 5 de julio de 2010.

Por favor lea cuidadosamente y de forma responsable, la protección de sus datos personales.

Para efecto de oír y recibir todo tipo de notificaciones con respecto a los derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición o revocación contenidos VII, VIII y IX del presente aviso de privacidad, se le proporciona los siguientes datos de contacto:

Título del estudio: Validación externa de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ” en recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos. Estudio multicéntrico.

Investigadores responsables:

Mayté Salazar Espino

Nefróloga pediatra

Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de la UASLP

Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno.

Doctor en Ciencias.

Director de tesis.

Dr. Mauricio Pierdant Pérez.

Maestro en Ciencias.

Asesor de tesis.

Dr. David Rodríguez Medina

Maestro en Ciencias

Asesor de tesis

Jefe del servicio de UCIN Hospital de Gineco-Obstetricia

Dra. Yuridia Lissette Plascencia Gamboa

Asesor de tesis

Especialista en Nefrología Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Información que se le solicitará: La información personal de su hijo (a) será utilizada con la finalidad de: evaluar el rendimiento (utilidad) de la escala de riesgo de lesión renal aguda “STARZ”

Por lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, correo electrónico y número de teléfono, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de estos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin.

Además del manejo por parte del investigador principal, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución, solamente con fines del proyecto de investigación, de ser necesario puede llegar a ser compartida con los investigadores de este equipo de estudio con la finalidad de difundir algunos de los datos recabados durante la

investigación en medios de divulgación científica nacionales o extranjeros, manteniendo siempre anónimos sus datos personales.

Declaración de conformidad:

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

17.7 Manual operativo

1. Al ingreso de cada paciente al servicio de UCIN, se evalúa si cumple con criterios de inclusión.
2. Se aborda a los padres o tutores del recién nacido para invitarlos a participar y se les explica ampliamente los objetivos, beneficios y riesgos de su ingreso al protocolo.
3. En caso de aceptación, se realiza el llenado y firma del consentimiento informado.
4. Se abre una hoja de recolección de información para cada paciente y se integrará una base de datos.
5. Inicia con cuantificación de volumen urinario para el cálculo del índice urinario, lo anterior se llevará a cabo por parte del personal de enfermería (esta actividad está incluida en el protocolo de atención a todo RN que ingresa a UCIN).

En el caso de los pacientes que cuenten con sonda vesical (conectada a una bolsa colectora), se extrae la orina colectada, vertiendo a un recipiente graduado en ml, se realiza la medición del volumen posicionando el recipiente en una superficie horizontal plana. Para cuantificar el volumen urinario en los pacientes que no cuentan con sonda vesical, se calcula el peso diferencial entre el pañal seco y el pañal húmedo, mediante una Báscula digital modelo LEQ5 Torrey®, considerando que 1 ml de orina es igual a 1 g de peso del pañal.

El índice urinario es la cantidad de diuresis expresada en mililitros en relación con el peso, en un período determinado. (41)

Se calcula de la siguiente manera:

$$IU = \text{diuresis (en ml)} / \text{peso (en kg)} / \text{tiempo (en horas)}$$

6. Se solicita la medición de SCr en las muestras de sangre que sean extraídas el día del ingreso (previo acuerdo con médicos tratantes). La toma de muestras de sangre se lleva a cabo en los 3 turnos y es realizada por personal de enfermería en caso de contar con vía periférica y por residentes de neonatología o médicos adscritos en caso de vía central
7. La determinación de la concentración de creatinina en suero se realiza por parte de personal de laboratorio, usando equipo automatizado:
 - El HGO del CMNO cuenta con el analizador de química clínica automatizado cobas 6000 de Roche®, el cual utiliza el reactivo CREJ2®, bajo un método cinético basado en la reacción de Jaffé. Previo centrifugado de la muestra a 3000 r.p.m. durante 5 minutos; en solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con ácido pícrico. La tasa de formación es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra, dicha concentración es medida por la unidad de medición fotométrica incluida en el analizador. (58)

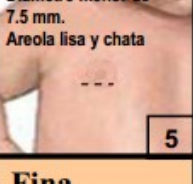
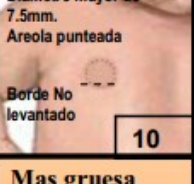
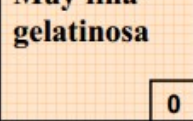
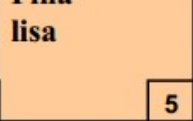
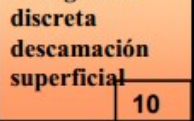
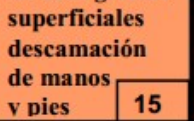
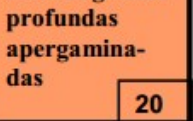
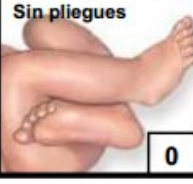
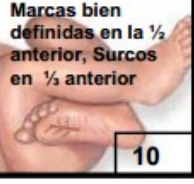
La creatinina en suero o plasma es estable unas 24 horas a 2-8°C.(58)

8. A las 72 horas de ingreso del paciente, se calculará el puntaje de la escala STARZ de acuerdo con los parámetros que la integran (edad al ingreso, la administración de ventilación con presión positiva al nacimiento, edad gestacional, presencia de sepsis, enfermedad cardíaca significativa, índice urinario, uso de nefrotóxicos, uso de furosemida y uso de medicamentos vasoactivos, los cuales se tomarán del expediente clínico y notas de enfermería de cada paciente; esta actividad se lleva a cabo por el investigador principal. La integración de la escala se lleva a cabo a las 72 horas, ya que es el tiempo en el cual es posible reunir la información requerida para asignar un puntaje a cada uno de los parámetros que la conforman, principalmente en el parámetro de enfermedad cardíaca. Con el resultado del puntaje, el paciente se clasifica

como alto riesgo en caso de obtener ≥ 38 puntos y como bajo riesgo en caso contrario.

9. Se realiza la determinación de SCr por lo menos cada 48 horas (durante 7 días o menos en caso de LRA), en las muestras de sangre que son solicitadas por médico tratante.
10. Se vigilan los valores de SCr e índice urinario, por un lapso de 7 días; durante este periodo, se determina si el paciente cumple o no con criterios de LRA. En caso de LRA, se corrobora el conocimiento de dicho diagnóstico con el médico tratante para adaptación de medidas terapéuticas y en caso necesario solicita valoración por el servicio de Nefrología pediátrica de la unidad, quien otorga seguimiento intrahospitalario y al egreso del paciente.
11. Se llevará a cabo el análisis estadístico por parte del investigador principal, así como directora de tesis y asesores.
12. Presentación de resultados ante el Comité académico

17.8 Test de Capurro

Forma de la OREJA (Pabellón)	 Aplanada, sin incurvación 0	 Borde superior parcialmente incurvado 8	 Todo el borde superior incurvado 16	 Pabellón totalmente incurvado 24	_____
Tamaño de GLÁNDULA MAMARIA	 No palpable 0	 Palpable menor de 5 mm. 5	 Palpable entre 5 y 10 mm. 10	 Palpable mayor de 10 mm. 15	_____
Formación del PEZON	 Apenas visible sin areola 0	 Diámetro menor de 7.5 mm. Areola lisa y chata 5	 Diámetro mayor de 7.5 mm. Areola punteada. Borde No levantado 10	 Diámetro mayor de 7.5 mm. Areola punteada. Borde levantado 15	_____
TEXTURA de la PIEL	 Muy fina gelatinosa 0	 Fina lisa 5	 Mas gruesa discreta descamación superficial 10	 Gruesa grietas superficiales descamación de manos y pies 15	 Gruesa grietas profundas apergamina-das 20
PLIEGUES PLANTARES	 Sin pliegues 0	 Marcas mal definidas en la mitad anterior 5	 Marcas bien definidas en la 1/2 anterior; Surcos en 1/2 anterior 10	 Surcos en la mitad anterior 15	 Surcos en mas de la mitad anterior 20

(59)

Cálculo = Se suma el valor de cada parámetro y al puntaje obtenido se agrega una constante de 204, posteriormente se divide el total entre 7 para obtener las semanas de gestación

17.9 Evaluación Apgar (60)

Cuadro 2. Evaluación de Apgar

Signo	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menor a 100 x'	Mayor a 100 x'
Esfuerzo respiratorio	Apnea	Irregular	Regular/llanto
Irritabilidad refleja	Sin respuesta	Gesticulación	Tos, estornudo, llanto
Tono muscular	Flacidez	Semiflexión	Flexión
Color	Cianosis o palidez	Acrocianosis	Rosado

17.10 Criterios clínicos de sepsis neonatal (55)

- Dificultad para la alimentación
- Convulsiones
- Temperatura axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ o $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$
- Cambio en el nivel de actividad
 - Taquipnea (frecuencia respiratoria ≥ 60 rpm)
- Disociación torácica
- Quejido
- Cianosis

