Injuria renal por uso de agentes nefrotóxicos en la Unidad de Cuidados Intensivos en una Clínica de cuarto nivel de Barranquilla durante el 2020

Nadin de Jesús De Agua Rodríguez
Kelvin Herrera Olivares

Universidad Simón Bolívar

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Especialidad Médica en Medicina Interna

Barraquilla (Atl), Colombia

2021

Injuria renal por uso de agentes nefrotóxicos en la Unidad de Cuidados Intensivos en una Clínica de cuarto nivel de Barranquilla durante el 2020

Nadin de Jesús De Agua Rodríguez
Kelvin Herrera Olivares

Informe Final de Ejercicio de Investigación en la Especialidad Médica:

Medicina Interna

Tutor Disciplinar:

Andrés Ángelo Cadena Bonfanti

MD | Spc Medicina Interna | Spc Nefrología | PhD Inv & Doc

Tutores Metodológicos:

Henry J. González-Torres

Bio | Spc App Stat | MSc Bio (Gen) | DrSc (S) BioMed

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Psiquiatría
Barraquilla (Atl), Colombia
2021

Dedicatoria

Al creador de todas las cosas, el que nos ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer hemos estado, por ello con toda la humildad dedicamos primeramente este trabajo a Dios

De igual forma dedicamos este trabajo a nuestros padres que han sabido formarnos con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual nos ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A nuestros hermanos (a) que siempre han estado junto a nosotros brindándonos su apoyo moral

A nuestra familia en general por que nos han brindado su apoyo incondicional, y por compartir con nosotros buenos y malos momentos

Y por último pero no menos importante a nuestros docentes por habernos guiados en este proceso. En base a sus conocimientos experiencia y sabiduría, de verdad muchas gracias por sus enseñanzas.

Resumen

Introducción: La nefrotoxicidad es la afectación ejercida por tóxicos sobre los riñones, Los medicamentos, son uno de los tóxicos exógenos con potencial riesgo de generar daño a nivel anatómico y estructura del riñón y se ha estudiado que su efecto es manifestado de forma clínica como una insuficiencia renal aguda. La injuria renal es conocida como el deterioro excesivo o busco de la (FR) función renal lo cual genera un descenso del filtrado glomerular (FG). se produce una acumulación de los productos conocidos como desecho.
Objetivo: la Injuria renal por uso de agentes nefrotóxicos en la Unidad de Cuidados Intensivos en una Clínica de cuarto nivel de Barranquilla durante el 2020.
Materiales y Métodos: estudio descriptivo observacional de fondo analítico reconstructivo, La población: en estudio fueron todos los pacientes que se encontraron internados en la Unidades de Cuidados Intensivos de un Centro Hospitalario de alto nivel de complejidad en Barranquilla (ATl, CO), durante el periodo comprendido entre Diciembre de 2019 y Marzo 2020. Muestra: La muestra censal fue de 140 pacientes de los cuales 116 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y excusión.
Resultados: La población estuvo compuesta por 216 pacientes. Se evaluaron un total de 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La proporción sexual fue de 1:1 hombre:mujer, sin diferencia entre los sexos ($p > 0.05$). La edad promedio global fue de 53.9±18.3 años, la edad mínima registrada fue de 19 años y fue registrada para las mujeres y la edad máxima registrada 85 años y fue registrada para los hombres. La edad promedio de los hombres fue de 61.06±14.7 años y de las mujeres fue de 46.8±19,0 años, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los sexos (t: 3,39; p-valor: 0,0011). Al evaluar el principal marcadores de la función renal con el APACHE II y la escala de fragilidad en los pacientes que hicieron AKI, encontramos que no había una relación entre la CrSr para estas dos variables para los pacientes que desarrollaron injuria en la Unidad ($p > 0.05$).
Conclusión: Las patologías de mayor recurrencia con respecto a la Injuria Renal Aguada son las del grupo I, que corresponde a las patologías infecciosas. Lo marcadores para AKI como Creatinina, Urea pueden presentarse diferencialmente entre los sexos. Aunque los AINES son nefrotóxico, para nuestros datos no mostraron una asociación directa con el desarrollo de la AKI.
Palabras claves: enfermedad renal aguda, nefrotóxicos, infecciones, unidad de cuidados intensivos.

Abstract

Introduction: Nephrotoxicity is the affectation exerted by toxins on the kidneys. Medicines are one of the exogenous toxins with a potential risk of generating damage to the anatomical level and structure of the kidney and it has been studied that its effect is manifested clinically as a acute kidney failure. Kidney injury is known as the excessive deterioration or seeking of renal function (RF) which generates a decrease in glomerular filtration (GFR). there is an accumulation of the products known as waste.
Objective: renal injury due to the use of nephrotoxic agents in the Intensive Care Unit of a fourth level Clinic in Barranquilla during 2020
Materials and Methods: descriptive observational study of reconstructive analytical background, The population: the study was all patients who were admitted to the Intensive Care Units of a Hospital Center of high level of complexity in Barranquilla (ATI, CO), during the period between December 2019 and March 2020. Sample: The census sample consisted of 140 patients, of which 116 patients met the inclusion and exclusion criteria.
Results: The population consisted of 216 patients. A total of 66 patients who met the inclusion and exclusion criteria were evaluated. The sexual ratio was 1: 1 male: female, with no difference between the sexes ($p > 0.05$). The global average age was 53.9 ± 18.3 years, the minimum registered age was 19 years and was registered for women and the maximum registered age was 85 years and was registered for men. The mean age of the men was 61.06 ± 14.7 years and of the women it was 46.8 ± 19.0 years, a statistically significant difference was found between the sexes (t: 3.39; p-value: 0.0011). When evaluating the main markers of renal function with the APACHE II and the frailty scale in the patients who did AKI, we found that there was no relationship between the CrSr for these two variables for the patients who developed injury in the Unit ($p > 0.05$).
Conclusion: The most recurrent pathologies with respect to Aguada Renal Injury are those of group I, which corresponds to infectious pathologies. Markers for AKI such as Creatinine, Urea can be present differentially between the sexes. Although NSAIDs are nephrotoxic, for our data they did not show a direct association with the development of AKI.

Key words: acute kidney disease, nephrotoxic drugs, infections, intensive care unit.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **IV**

Abstract ..... **V**

Lista de figuras **9**

Lista de tablas ..... ¡Error! Marcador no definido.

Introducción ..... ¡Error! Marcador no definido.

1. Problema de Investigación **11**
1.1 Planteamiento del Problema 11
1.2 Justificación 12

2. Objetivos **14**
2.1 Objetivo General 14
2.2 Objetivo específicos 14

3. Marco Teórico **15**

4. Diseño Metodológico **23**
4.1 Tipo de Estudio 23
4.2 Área de Estudio 23
4.3 Población y Muestra 24
4.4 Instrumento de Captura de Datos 24
4.4.1 Validación del Instrumento ..... **¡Error! Marcador no definido.**
4.5 Fase de Análisis de Datos 25

5. Resultados y Discusiones **27**
5.1 Títulos de segundo nivel ..... **¡Error! Marcador no definido.**

6. Conclusiones y Recomendaciones **32**
6.1 Conclusiones ..... **¡Error! Marcador no definido.**
6.2 Recomendaciones ..... **¡Error! Marcador no definido.**

7. Referencias Bibliográficas **39**

A. Anexo..... ¡Error! Marcador no definido.

Lista de figuras

Pág.

Ilustración 1 Distribución proporción sexual (Izquierda) y Comparación de la Edad por sexo 27

Ilustración 2 Patología que fueron causa de remisión a UCI y porcentaje de pacientes que desarrollaron AKI 28

Ilustración 4 Patología que causaron AKI 29

Ilustración 5 Relación lineal simple entre le CrSr y APACHE II (Izquierda) y la CrSr (derecha)..... 30

Ilustración 6 Relación lineal simple entre le Vol Urinario y APACHE II (Izquierda) y la CrSr (derecha) 31

1. Problema de Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

La nefrotoxicidad es la afectación ejercida por tóxicos sobre los riñones, órganos cuya integridad funcional es esencial para el mantenimiento del homeostasis corporal de los seres humanos (1). Los medicamentos, son uno de los tóxicos exógenos con potencial riesgo de generar daño a nivel anatómico y estructura del riñón y se ha estudiado que su efecto es manifestado de forma clínica como una insuficiencia renal aguda (IRA o AKI) (2).

Se ha considerado que la AKI es un problema muy común y grave en la medicina clínica, la característica fundamental es el deterioro de la función renal, medida por la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), que se presenta en un periodo de horas a días y que se manifiesta por la elevación brusca de las sustancias nitrogenadas en la sangre (aumento de urea y creatinina) y con alteración en la capacidad de autorregulación del medio interno (equilibrio hidroelectrolítico y acido-base) (1–3).

Un aspecto muy preocupante, es que la AKI relacionada con la polimedicación, situación muy frecuente del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, se cree que hasta en el 23.5% de los casos de AKI es causado por este fenomeno,

teniendo las mismas implicaciones en morbimortalidad, estancia hospitalaria y altos costos que un paciente con enfermedad renal crónica (4–7).

Resulta difícil conocer los datos epidemiológicos actuales en Colombia en cuanto a la toxicidad renal causada por estas causas, debido a que no se han realizado estudios recientes que demuestren las cifras reales de estas (8). Por tal, cabe la necesidad de realizar un seguimiento a los pacientes hospitalizados en la UCI que estén bajo tratamiento con diferentes medicamentos y que desarrollen AKI, ya que esta situación representa un problema de gran importancia clínica y epidemiológica dado que condicionan mayores tasas de morbilidad y mortalidad.

Por lo anterior, este estudio es importante porque el manejo conjunto los antibióticos, son uno de los recursos terapéuticos más utilizado, de ahí la trascendencia que tiene cualquier estrategia destinada a conocer o fomentar el uso racional de estos medicamentos, que facilite, por tanto, la selección correcta del fármaco, evite la iatrogenia y el consumo innecesario de los mismos (9). A raíz de esto, este trabajo tiene como propósito evaluar la función renal en pacientes hospitalizados tratados con antibióticos potencialmente nefrotóxicos, a fin de conocer, la frecuencia de aparición de cuadros de IRA y las estrategias clínicas utilizadas para prevenir su aparición.

Teniendo en cuenta lo anterior se plantea el siguiente interrogante cuales son las Características la Injuria renal por uso de agentes nefrotóxicos en la Unidad de Cuidados Intensivos en una Clínica de cuarto nivel de Barranquilla durante el 2020

1.2 Justificación

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Caracterizar la Injuria renal por uso de agentes nefrotóxicos en la Unidad de Cuidados Intensivos en una Clínica de cuarto nivel de Barranquilla durante el 2020

2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a los pacientes que hicieron AKI en la Unidad de Cuidados Intensivos
2. Identificar las patologías que las hicieron AKI en la UCI
3. Relacionar la los marcadores de la AKI con el Score de Fragilidad Clínica

3. Marco Teórico

3.1 Definición de injuria renal

La injuria renal es conocida como el deterioro excesivo o busco de la (FR) función renal lo cual genera un descenso del filtrado glomerular (FG). se produce una acumulación de los productos conocidos como desecho dentro de los cuales encontramos la creatinina, la homeostasis hidrolítica, la desregularización del volumen extracelular y el nitrógeno ureico en sangre. Se produce una disfunción renal la cual avanza desde un aumento pequeño de la creatinina sérica hasta la insuficiencia renal(11).

A su vez esta se define especialmente como el aumento agudo de la creatinina en sangre (SCr) en el cual también se puede presentar una disminución considerable de la producción de orina, esta se puede presentar durante horas o días lo cual se observa en el paciente luego de una acumulación, de los subproductos que se obtiene del metabolismo excretor y el proceso de homeostasis electrolítica, a su vez esto se presenta por el estado acido base y el volumen que se observe de esta(12). Se han logrado establecer varias definiciones para tratar de generar una definición uniforme de la injuria renal, la mayoría de estas definiciones esta basada en la creatinina sérica y la cantidad de orina que produce el paciente.

Se establecen criterios de diagnostico para evaluar el estadio de la enfermedad dentro de los cuales encontramos (KDIGO) Kidney Disease: Improving Global Outcomes y (AKIN) Acute Kidney Injury Network. el primer criterio de diagnostico se basa en el aumento de la creatinina sérica en >0.3 mg/dl en aproximadamente 48 horas, a su vez un amento de la creatinina sérica >1,5 veces al valor inicial que

se observa en los siete días anteriores a la evaluación o por el volumen de orina < 0.5 ml/kg/h durante seis horas. Estos parámetros son el los que se basan inicialmente todas las definiciones establecidas sobre la injuria renal(13).

La injuria renal es un problema que afecta a pacientes de todas las edades, por lo cual este es uno de los motivos principales que lleva a los pacientes a consulta de nefrología en algunas ocasiones su tratamiento no es satisfactorio para el paciente y puede generar consecuencias graves, su etiología varia ampliamente según las edades, la región y el escenario clínico en el que se presente(14).

3.1.1 Clasificacion de injuria renal según AKIN

La injuria renal según la AKIN se clasifica en tres estadios en los cuales se valoran los valores que presenta la creatinina y la diuresis(14–16).

- Estadio 1: creatinina sérica 1,5 a 1,9 veces el valor inicial o aumento de la creatinina sérica >0,3 mg/dl o una reducción de la producción de orina a < o,5 ml/kg/h durante 6 a 12 horas
- Estadio 2: se produce un amento de la creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces el valor inicial o una reducción de la producción de orina <0.5 ml/kg/h durante >12 horas.
- Estadio 3: se observa un aumento de la creatinina sérica 3.0 veces el valor inicial o el aumento de la creatinina sérica >4.0 mg/dl o una reducción de la orina <0.3 ml/kg/h durante >24 horas o presencia de anuria durante >12 horas.

En esta se excluye la obstrucción del tracto urinario en los casos en los cuales se usara la oliguria como un indicador de diagnóstico, pero esta no ayuda a predecir la mortalidad hospitalaria.

3.2 Fisiopatologia de injuria renal por agentes nefrotóxico

Se observa un mecanismo por medio del cual el riñón secreta una variedad de toxinas y fármacos por medio de la orna el cual puede presentar fallas y generar una nefrotoxicidad en el paciente, esto se debe a que el corazón bombea del 25% de su gasto cardiaco a los riñones, por lo cual todo fármaco que se consuma y llegue a sangre eventualmente llegara a los riñones. Los riñones al ser una zona altamente vascularizada los hace mucho mas susceptibles de efectos dañinos en el riñón, lo cual genera la injuria renal. Todo fármaco excretado por el riñón se concentra durante el paso de la arteria renal a la vasculatura mas pequeña. Este proceso se puede generar en la luz de los túbulos renales por lo cual si hay mayor concentración de fármaco se observa una mayor exposición del tejido al fármaco. Los medicamentos a menudo presentan mas de una forma de dañar los riñones lo cual se divide en prerrenal y intrínseco renal(17).

En el prerrenal se encuentra que la tasa de filtración glomerular es de 120ml/min en el cual se busca una tasa constante, en el cual la circulación de prostaglandinas se utiliza para la expansión de arterias aferentes, por lo cual fármacos anti-protaglandinas como los AINES o loa anti. Angiotensina como los IECA y los receptores de bloqueadores de receptores de angiotensina, generan nefrotoxicidad produciendo la prevención de la dilatación arteriola aferente o la vasoconstricción arterial eferente. Por lo cual a su vez se a establecido que agentes como la ciclosporina, mitomicina c y quinina causan microangiopatías trombóticas.

A su vez en el renal intrínseco se pueden observar daños a nivel del glomérulo y a nivel del túbulo intersticial. En el glomérulo se produce una inflamación en le glomérulo(glomerulonefritis), dentro de estos encontramos los AINES y pamidronato. Por lo cual a nivel tubular intersticial se puede genera daño por medio de la citotoxicidad directa, la inflamación, la deposición de cristales y la ATN (18).

La citotoxicidad se produce debido al daño a las mitocondrias y a varios otros orgánulos en los túbulos, al sistema de transporte tubular alterado y al aumento

del estrés oxidativo por la generación de radicales libres. Dichos fármacos incluyen antibióticos aminoglucósidos, agentes antifúngicos como anfotericina B, fármacos antirretrovirales como adefovir y fármacos anticancerosos como cisplatino y foscarnet. La nefritis intersticial aguda, un tipo de respuesta inmunitaria inducida por fármacos, es inducida por AINE y antibióticos, como la rifampicina. Ahora está comprobado que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) están asociados con el desarrollo de nefritis intersticial aguda. La nefritis intersticial crónica ocurre con frecuencia por el uso prolongado de inhibidores de la calcineurina, litio, algunos medicamentos contra el cáncer o analgésicos. Tenemos fármacos como los aminoglucósidos en el cual una duración prolongada del tratamiento puede afectar y la dosificación dividida son factores de riesgo en el cual se desencadena la apoptosis y necrosis del epitelio tubular(19).

3.3 Manifestaciones clínicas injuria renal aguda

Las manifestaciones de la injuria renal (AKI) presenta una variación entre los pacientes, debido a que en algunas ocasiones los pacientes son asintomáticos sin importar que en algunas ocasiones se observe la lesión renal significativa por medio de los estudios. Luego de cierto tiempo en la cual la (AKI) no mejora el paciente puede llegar a presentar síntomas, dentro de los cuales se logra apreciar el edema, la oliguria y la hipertensión. Se logran establecer valores de BUM elevados, valores de orina anormales y valores de creatinina altos lo cual lleva a ale paciente a un estado de hematuria y proteinuria en la cual se pueden presentar alteraciones metabólicas(20).

Una historia clínica y exámenes físicos detallados son factores importantes al momento de diagnosticas cualquier (AKI). Se pueden observar depresión del volumen lo cual genera sed y mareos en el paciente. Lo cual es corroborado por medio de la perdida de peso, aumento de la perdida de líquidos por medio de fuentes gastrointestinales u urinarias lo cual aumenta el riego de (AKI) injuria renal(21).a su vez se debe tener en cuenta el registro de fármacos consumidos por el paciente para conocer el registro nefrotóxico que se pueda presentar(22).

Los pacientes con una función renal disminuida pueden presentar edemas, hipertensión o apariciones sutiles en las articulaciones o la piel. En aquellos

pacientes en los cuales no se observan síntomas se puede determinar por medio de exámenes de laboratorio, y en injuria renal prolongada se observa debilidad, fatiga, anorexia, vómitos, convulsiones y en algunos cambios en el estado mental(23).

3.4 Determinantes clínicos y paraclínicos para evaluación temprana enfermedad renal

Los determinantes clínicos para el proceso de evaluación son elementos únicos que sirven para la determinación de la presencia de injuria renal en el paciente dentro de los cuales se encuentra la hiperazoemia prerrenal, a su vez se registra la presión arterial y el puso que pueda presentar el paciente en pie y de cubito. A su vez se realizan exámenesacutede funduscopio en los cuales se valoran datos como la hipertensión, se debe verificar la sobrecarga de volumen, derrames articulares o eritema a su vez se debe observar la presencia de la vejiga distendida por palpación(24).

Dentro de las pruebas de laboratorio que se pueden realizar para la detención temprana de la injuria renal (AKI)encontramos la valoración de la creatinina fosfoquinasa y aldolasa de terminado si ahí un aumento en esta, a su vez pruebas de excreción de proteínas, creatinina y colesterol sérico y un panel completo de electrolitos(25).

En algunas ocaciones se emplean diagnósticos reforzados por medio de imágenes dentro de la cuales encontramos la ecografía renal la cual se utiliza como la primera prueba radiográfica, en algunas ocaciones se obtienen resultados negativos (falsos negativos) en casos en los acules la injuria esta en estadio muy

temprana, por lo cual en algunas ocaciones se realiza una tomografía computarizada del sistema urinario sin contraste(20).

3.4.1 Marcadores de daño renal aguda

Los marcadores de daño renal son la proteinuria (microalbuminuria y macroalbuminuria), el conteo de Addis, la creatinina y el filtrado glomerular. En algunas ocasiones se consideran los valores de sodio, potasio, cloruros y bicarbonato para valorar la densidad urinaria y el pH de esta a su vez acompañad de imágenes diagnosticas, a su vez se usa la inulina, la creatinina en sangre y la cristatina c (26).

La IGFBP7 conocida como una proteína de 27kDa la cual se expresa en las células renales luego de la producción de una lección en el ADN la cual se produce por acido retinoico lo que aumenta la excreción de IGFBP7. No solo la creatinina en sangre y la diuresis como indicadores de la lesión renal aguda, por lo cual encontramos biomarcadores como los biomarcadores de la inflamación la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) la cual se ve en aumento en la presencia de injuria renal, las citocinas IL-6 e IL-18, y la quimiocina IL-8 se han propuesto como marcadores de lesión renal dadas sus propiedades proinflamatorias(27).

La KIM-1 es una proteína que reflejas las lecciones celulares, en un riñón normal su excreción es baja por lo cual cuando se observa daño esta esta en estado alto, también se tienen marcadores de detención del ciclo celular como la TIMP-2(28).

3.5 Complicaciones asociadas a injuria renal aguda

Se pueden presentar complicaciones a nivel metabólico en la cual se observa un impedimento en la excreción de sodio, potasio y agua por lo cual la hipercalcemia y hiponatremia son hallazgos frecuentes, la consecuencia mas inevitable es el aumento del volumen extracelular la cual es conocida como la hipertensión arterial generalmente leve, lo cual lleva a un aumento de la presión venosa yugular, edema periférico e incremento de peso.

La hipercaliemia es muy frecuente en la injuria renal, la cual se agrava por la acidosis y por la destrucción masiva de células, tal como ocurre en la hemólisis, rabdomiolisis y en los síndromes de lisis tumoral. La administración de medicaciones que contienen potasio y el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), pueden ser otros factores que contribuyan a la hipercaliemia. Salvo en los síndromes de lisis tumoral, la hipercaliemia suele ser inicialmente moderada (menor de 6 mEq/l) y asintomática(29).

Además de esto en las complicaciones cardiovasculares encontramos la hipertensión arterial moderada, el edema pulmonar y las arritmias. La aparición de pericarditis y derrame pericárdico son menos frecuentes en el seno de la insuficiencia renal aguda que en la crónica. Las arritmias se deben generalmente a los trastornos electrolíticos antes comentados, aunque a veces conviene tener en cuenta, sobre todo en personas mayores la posible presencia de enfermedad cardiaca previa que pueda agravarse por estos trastornos; en estos casos la predisposición al infarto agudo de miocardio es mayor. Las alteraciones de la contractilidad pueden deberse a la hipervolemia, acidosis e hiperkaliemia fundamentalmente. El tromboembolismo pulmonar puede aparecer especialmente en personas con injuria renal que sufre una inmovilización prolongada(30).

Las complicaciones infecciosas son muy frecuentes y de pronóstico siempre grave, desarrollándose según las diferentes series en el 50% al 90% de los casos y explicando un 75% de las muertes. Las más frecuentes son las neumonías, las sepsis que tienen su origen en catéteres intravenosos, las infecciones de heridas quirúrgicas y las del tracto urinario. También encontramos complicaciones a nivel gastrointestinal los cuales consisten fundamentalmente en náuseas, vómitos, malnutrición, gastritis, ulceras y sangrado gastrointestinal y en casos muy avanzados estomatitis, gingivitis, pancreatitis y parotiditis. El sangrado gastrointestinal moderado es muy frecuente, presentándose en el 10-30% de los casos de IRA y generalmente se debe a ulceras de estrés(12).

Por último, encontramos complicaciones a nivel urémico en los cuales aquellos pacientes que presentan oliguria e hipercatabolismo de larga duración, el denominado síndrome urémico tiene más posibilidades de presentarse. Además de todas las complicaciones ya mencionadas pueden aparecen trastornos neuropsiquiátricos manifestados por letargia, confusión, estupor, agitación, psicosis, asterixis, mioclonus, hiperreflexia, síndrome de piernas inquietas, déficits neurológicos focales y convulsiones. En estos casos, las manifestaciones gastrointestinales se intensifican siendo los vómitos incohercibles y pudiendo desarrollarse un cuadro de ileo(31).

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio con una finalidad aplicada debido que solo se aplicaron conocimientos que ya habían sido desarrollados por otros autores, con un carácter de medida cuantitativo puesto que los parámetros utilizados corresponde a formulaciones matemáticas y el tipo de dato manejado su cuantitativo; con una temporalidad longitudinal, ya que se observó al paciente durante su estancia en la UCI, para darle una profundidad de analítica (explicativa) ya que a los datos registrado se le realizaron cruces de orden inferencial y de asociación.

4.2 Área de Estudio

El área de estudio fue Barranquilla, capital del Departamento del Atlántico en Colombia. Ciudad de tamaño pequeño cuenta con cuenta actualmente 2.545.924 habitantes según reporte del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Está constituida como el cuarto núcleo urbano en importancia dentro del país y el primero dentro del contexto de la región de la Costa Caribe. La institución donde se realizó el estudio es un centro hospitalizado que cuenta con dos UCI adultas, con 12 camas en cada UCI.

4.3 Población y Muestra

La población en estudio fueron todos los pacientes que se encontraron internados en la Unidades de Cuidados Intensivos de un Centro Hospitalario de alto nivel de complejidad en Barranquilla (ATl, CO), durante el periodo comprendido entre Diciembre de 2019 y Marzo 2020.

La muestra fue definida por un censo de los pacientes que ingresaban a la UCI y se cumplían tanto con los criterios de inclusión y exclusión, como la delimitación temporal y no muestral, siempre y cuando el paciente o los familiares aceptaran participar en el estudio con sus datos.

La muestra censal fue de 140 pacientes de los cuales 116 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y excusión, lo cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, criterios definidos por la UCI de la institución hospitalaria:

Los criterios de inclusión son:
- Mayor de edad de acuerdo con la legislación colombiana.
-Estar hospitalizado en los servicios de cuidados críticos.

Criterios de exclusión:
- Paciente con enfermedad renal crónica en fase dialítica.
- Inicio de terapia de sustitución renal (Diálisis).

4.4 Fase de Captura de Datos

A los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos se le registro el motivo de ingreso y cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión al estudio. Una vez verificado lo anterior, se procedió a registrar la información concerniente al estudio.

Los parámetros de laboratorio fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes (previamente consentidos, estas fueron descargadas y cargadas a una matriz desarrollada en una hoja de cálculo. Los parámetros fueron revisados a diario a lo largo de su estancia en UCI y sus valores fueron registrado en la matriz mencionad anteriormente

La Creatinina y Urea Sérica fue medida en Equipo UniCelDxC 800 Synchron Clinical Systems. Los parámetros testeados en la Orina fueron realizados en Vitros 4600 - 5600. Los valores de los resultados de las mediciones de los parámetros de laboratorio fueron acopiados en la misma matriz donde se registró la información inicial del paciente.

4.5 Fase de Análisis de Datos

Para caracterizar a los pacientes que hicieron AKI en la Unidad de Cuidados Intensivos se calculó la media, desviación estándar, Máximos y Mínimos, en aquellas variables donde los valores sean enteros, se presentaran en porcentaje.

Asi mismo para Identificar las patologías que as hicieron AKI en la UCI se realizara utilizando frecuencias y porcentajes.

Y la relación con los marcadores de la AKI con el Score de Fragilidad Clínica se realizará con un modelo de regresión simple.

Este se realizó en Statgraphic centurión.

5. Resultados

La población estuvo compuesta por 216 pacientes. Se evaluaron un total de 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La proporción sexual fue de 1:1 hombre:mujer, sin diferencia entre los sexos (p > 0.05).

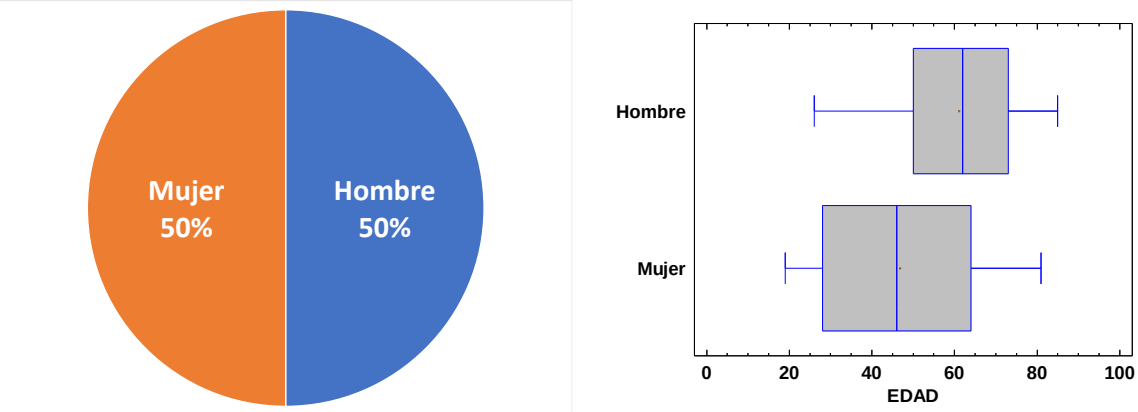

Ilustración 1 Distribución proporción sexual (Izquierda) y Comparación de la Edad por sexo

La edad promedio global fue de 53.9±18.3 años, la edad mínima registrada fue de 19 años y fue registrada para las mujeres y la edad máxima registrada 85 años y fue registrada para los hombres. La edad promedio de los hombres fue de 61.06±14.7 años y de las mujeres fue de 46.8±19,0 años, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los sexos (t: 3,39; p-valor: 0,0011).

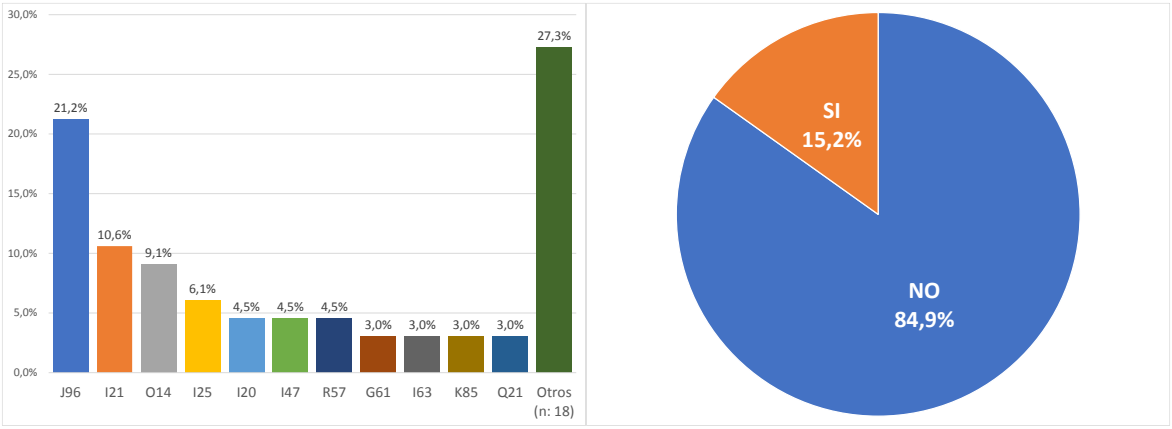

Ilustración 2 Patología que fueron causa de remisión a UCI y porcentaje de pacientes que desarrollaron AKI

Las patologías de mayor recurrencia fueron las infecciosas, con el 21.2%% de la totalidad de las patologías que entraron a la Unidad, sin embargo, en grupo las más frecuentes fueron aquellas del aparato circulatorio (Grupo I), las cuales fueron el 24.8% de la totalidad de los pacientes. En la categoría de otros, las patologías no superaron el 1% de representatividad.

El 15% de los pacientes que fueron remitidos a la UCI desarrollaron Injuria Renal Aguda (AKI, por sus siglas en ingles). Para aquellos que no desarrollaron AKI el promedio de la Urea fue de 32.2±14.5, con valores mínimos de 8 y máximo de 81.5 de variación; mientras aquellas que si la desarrollaron los valores promedios fueron de 87.4±35.5, con valores mínimos registrados de 55.7 y máximos de 162.7. Esta diferencia tan abrupta entre alores indicaron una diferencia, la cual fue estadísticamente significativa (W: 552,0; p-valor: 6,00636E-7).

Caso similar fue con la creatinina, la cual para los pacientes sin AKI esta fue de 0.64±0.24, siendo los mínimos de 0.2 y máximos de 1.1; mientras que para los que desarrollaron AKI esta misma fue de 1.62±1.1, Con valores mínimos de 1.1 y

máximos de 4.3, esta diferencia entre valores promedio, se realizó una comparación entre ellas y se encontró que eran significativamente diferentes (W: 502,5; p-valor: 0,0000= con una confianza del 95%

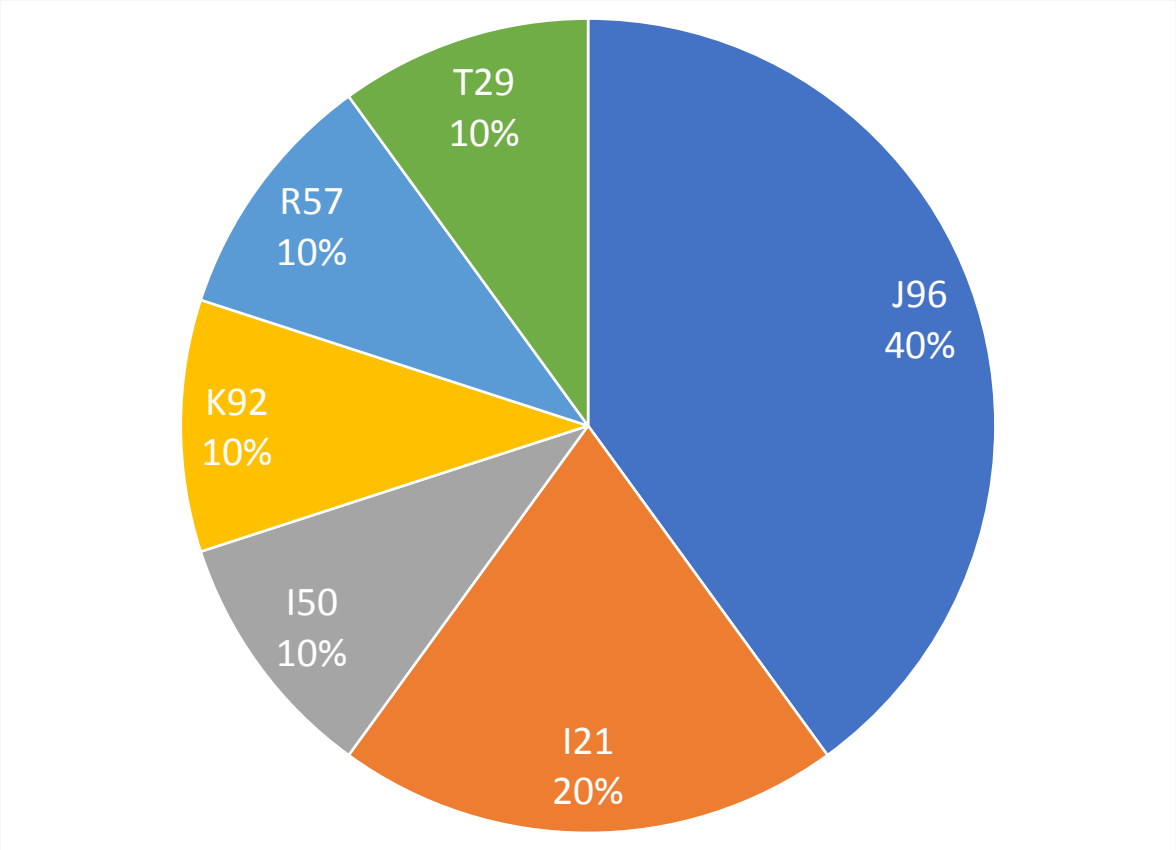

Ilustración 3 Patología que causaron AKI

El 19,7% de los pacientes utilizaron diuréticos, de estos el 53.7% hicieron AKI. Ala evaluar la relación entre estos dos parámetros se encontró que el p-valor calculado con el test exacto de Fisher este fue de 0.0002, lo que indica que estas dos variables se encuentran asociadas significativamente.

En cuanto al uso de BRA el 30% de los que usaron el BRA desarrollaron AKI, sin embargo, al evaluar l independe de la aparición de la AKI, se encontró que no hubo asociación entre este parámetro y la aparición de la injuria (p: 0.6497)

En cuanto al uso de AINES el 20% de los pacientes que fueron medicados con AINES desarrollo AKI, sin embargo, n se encontró evidencia para determinar que la aparición de la Injuria esta relacionada con el uso o no de AINES (p: 0.8714)

Situación similar a las anteriores evaluaciones, en cuanto al uso de inotrópicos, el 70% de los pacientes que hicieron AKI habían utilizado inotrópicos durante su estancia en la UCI, al evaluar el cruce de estas variables, se calculó un p-valor igual a 0.0010 correspondiente a la un valor de χ^2 de 10.9 lo que indica un χ^2 10.10

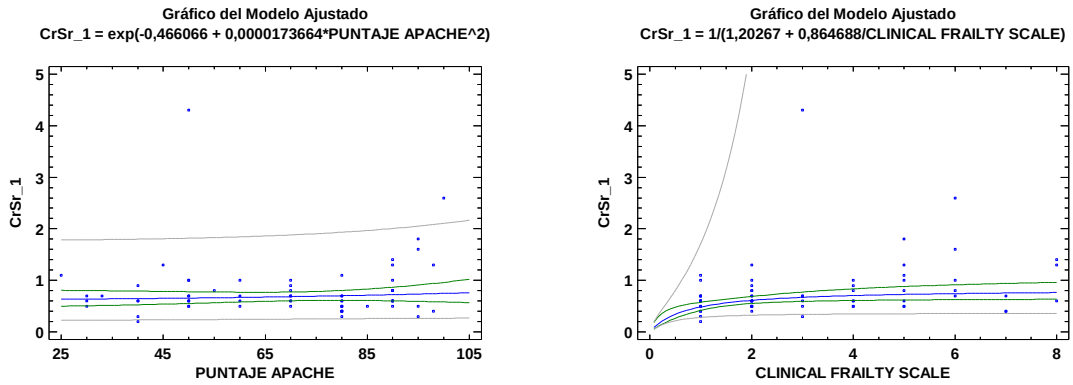

Ilustración 4 Relación lineal simple entre le CrSr y APACHE II (Izquierda) y la CrSr (derecha)

Al evaluar el principal marcadores de la función renal con el APACHE II y la escala de fragilidad en los pacientes que hicieron AKI, encontramos que no había una relación entre la CrSr para estas dos variables para los pacientes que desarrollaron injuria en la Unidad ($p > 0.05$).

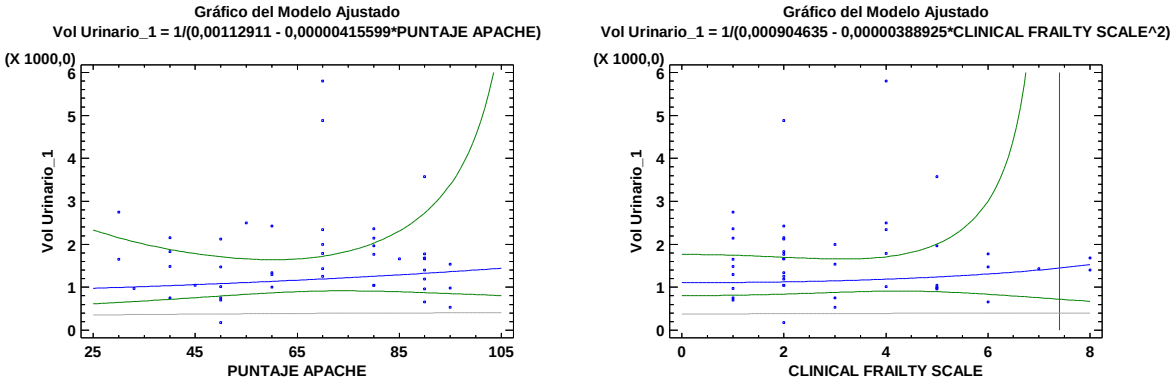

Ilustración 5 Relación lineal simple entre le Vol Urinario y APACHE II (Izquierda) y la CrSr (derecha)

Al evaluar el volumen urinario con la fragilidad en los pacientes que hicieron AKI, no encontramos una relación entre el Vol y El puntaje apache y la Fragilidad clínica. Indicado que ambos scores comportan de manera independiente con respeto al desarrollo de la AKI en el paciente en UCI ($p > 0.05$).

6. Discusiones

En nuestro estudio realizado se platea la injuria renal (AKI) como un deterioro excesivo de la función renal, generando a su vez un descenso del filtrado glomerular. Lo cual produce una acumulación de desechos y un aumento de la creatinina y la gravedad del AKI. Por lo cual, al momento de establecer la caracterización sobre la injuria renal por la implementación de los agentes nefrotóxicos en la UCI, se encuentra en nuestro estudio que no hay una variación significativa entre los sexos debido a que ahí una proporción de 1:1 hombre mujer respectivamente. Donde a su vez se observó una edad promedio 53.9±18.3 años, por lo cual se establece que en las personas mayores ahí más alta prevalencia de la presencia de injuria renal.

En el estudio realizado por (26) en el cual se establecen los marcadores del daño renal en pacientes con factores de riego en enfermedad crónica, el cual se poya lo encontrado en la caracterización de nuesro0 estudio debido a que la población encontrada es de 63 años en adelante por lo cual la población mayor presenta un mayor riesgo de presentar injuria renal, lo cual se puede ver relacionado al deterioro de la salud de muchos de estos paciente con la edad avanzada, lo cual aumenta mucho mas el filtrado glomerular de estos y aumenta los marcadores de esta enfermedad.

A pesar de que la injuria renal afecta mayoritariamente a adultos mayores esta también se observa en pacientes jóvenes debido a que la injuria renal afecta a pacientes de todas las edades, lo cual lleva a que la mayoría de consultas de nefrología sean por esta causa esto sustenta lo mostrado en nuestro estudio en el cual se encontró que entre la población de mujeres la edad mínima registrada es de 19 años de edad y también se ven afectados los adultos jóvenes observándose un promedio de edades de 61.06±14.7 años en hombres y de 46.8±19,0 años en mujeres.

En el estudio realizado por (15) en el cual se valoró la incidencia de la injuria renal (AKI) en pacientes críticos utilizando el RIFLE y el AKIN, e este se encontró que el 69.4% de presencia de injuria renal por medio de RIFLE y de 51.8% de AKIN, y se observó una prevalencia de pacientes graves del 12,1 % los cuales debieron ser llevados a las UCI. Lo cual apoya a lo encontrado en nuestro estudio en el cual se encontró un 15% de pacientes remitidos a UCI con injuria renal.

Estos pacientes con injuria renal pueden ser remitidos a UCI debido a que presentan altos síntomas de riesgo a nivel metabólico, en el cual se un impedimento para la excreción de sodio, potasio y agua. Lo cual conlleva a hallazgos frecuentes tanto de hipercalcemia como de hipopotasemia en estos pacientes, generando a su vez una alta hipertensión arterial lo cual puede generar afectaciones graves en cuanto al miocardio (32). En muchos se estos pacientes se puede observar un aumento de peso lo cual dificulta mucho más la situación de estos pacientes y su movilidad. A su vez se establecen afectaciones para remisión de UCI a nivel de complicaciones infecciosas y que generalmente al presentarse se realiza un diagnóstico de gravedad, lo cual implica un mayor cuidado en el paciente (33).

De acuerdo a lo establecido por (20) las manifestaciones clínicas de la injuria renal AKI presentan una alta variación entre los pacientes observados en el estudio, debido a que en algunas ocasiones estos pacientes no presentan ningún síntoma de la presencia del AKI, por lo cual en la mayoría de casos la detención de esta se realiza cuando ya la enfermedad está en un estado grave. Debido a que luego de un cierto tiempo en el que el paciente no presenta síntomas estos síntomas se presentan de golpe, entre los cuales encontramos el edema, la hipertensión y la oliguria. Lo cual sustenta lo encontrado en nuestro estudio en el cual se desarrolló el AKI con un nivel de urea de 32.2±14.5 valores dentro de lo normal y las que si la desarrollaron presentaron valores de urea de 87.4±35.5, valores altos de urea.

Además de esto en nuestro estudio realizado las patologías que presentaron una mayor recurrencia fueron las patologías infecciosas, las cuales son las que presentan una mayor prevalencia de pacientes en las UCI con un 21.2% de la totalidad de las patologías encontradas(34,35), pero también se observó en mayor medida aquellas relacionadas con el tracto circulatorio en una proporción del 24.8% de la totalidad de pacientes.

Esto está apoyado y sustentado por lo encontrado en los estudios realizados por (30) y (12) en el cual se establecen las enfermedades infecciosas y circulatorias como enfermedades de gran afectación en pacientes que desarrollan injuria renal lo cual lleva a la mayoría de estos pacientes a necesitar una atención espacial por lo cual necesitan ser remitidos a la UCI. Estas se observaron en una prevalencia del 50% al 90% en casos de complicaciones infecciosas y en las circulatorias una prevalencia del 50%.

No se debe olvidar más sin embrago que ahí distintas patologías que se pueden presentar por la presencia del AKI en nuestro organismo, y no están solo las valoradas en el estudio como lo son las alteraciones hidroelectrolíticas, las cual se produce por la destruición de las nefronas a me dida que la enfermedad va avanzando lo cual aumenta tanto el fosforo como el potasio en sangre. Tenemos también las alteraciones hemodinámicas la cual se produce por el déficit de eritropoyetina. Observamos también alteraciones Oseas en el cual se disminuye la producción de calcio y fosforo acompañada de la reducción de producción de vitamina D, acompañado de alteraciones en otros órganos.

Al observar los marcadores clínicos obtenidos en nuestro estudio realizado se encontró que este al ser valorados por el APCHE II y la escala de fragilidad en los pacientes que presentaron AKI encontramos el CrSr y el volumen urinario en los cuales no se encontró una relación estrecha entre estas y la valoración por medio del APACHE II en casi del CrSr y en el caso de la valoración y el contraste realizado.

De acuerdo a lo anteriormente mencionado el tratamiento que mejor se observó en nuestro estudio para el tratamiento de la injuria renal AKI, en cual se observó una menor presencia del AKI en el uso durante la UCI de AINES en un 20%, seguido del uso de BRA en un 30%, posterior esto el uso de diuréticos en un 53.7% y el uso de inotrópicos en un 73%.

Además de esto al establecerse que la nefrotoxicidad es una lesión renal que es provocada ya sea de forma directa o indirecta por fármacos, la cual se representa como la in juria renal aguda, este tipo de afección se puede prevenir si se conocen los fármacos que afectan al organismo en el proceso perioperatorio y en la UCI, se

pueden tomar medidas como se manifiesta en el tratamiento reduciendo la exposición renal al agente toxico(fármaco) a su vez corrigiendo los trastornos hidroelectrolíticos o la hipovolemia a su vez reduciendo la detención sérica de niveles altos. Evitando la combinación de farmacias en estos pacientes que puedan producir un daño renal y buscando alternativas terapéuticas.

Este estudio presenta como limitación que la muestra poblacional obtenida inicialmente fue de 216 pacientes pero se trabajó solo con 66 de estos los cuales pasaron los filtros de aceptación y exclusión en el estudio realizado, a su vez este presenta como parámetro 2 marcadores que a pesar de ser los más importantes al momento de establecer la presencia de AKI, el estudio no valora a su totalidad todos los marcadores que se pueden ver afectados al haber presencia de injuria renal en el organismo (36,37). Se observa también como un punto positivo de este que ahí una homogeneidad entre las poblaciones de estudio debido a que su proporción es de 1:1 hombres mujeres, por lo cual en los resultados no hay una variación significativa entre los resultados en relación a el sexo.

Por lo cual el estudio realizado es de gran importancia debido a que nos permite conocer el nivel de daño que puede producir la injuria renal en los pacientes en los cuales esta se genera como la consecuencia del consumo de agentes nefrotóxicos y el daño que estos pueden causar en el desarrollo acelerado de esta enfermedad de carácter renal.

7. Conclusiones y Recomendaciones

7.1 Conclusiones

Teniendo en cuanto los resultados anteriormente, nos permitimos dar las siguientes conclusiones:

- Las patologías de mayor recurrencia con respecto a la Injuria Renal Aguada son las del grupo I, que corresponde a las patologías infecciosas.

- Lo marcadores para AKI como Creatinina, Urea pueden presentarse diferencialmente entre los sexos.

- Aunque los AINES son nefrotóxico, para nuestros datos no mostraron una asociación directa con el desarrollo de la AKI.

- Los Score APACHE y Volumen Urinario no mostraron una relación con la Fragilidad del Paciente posterior al desarrollo de la AKI.

7.2 Recomendaciones

Los autores se permiten hacer las siguientes recomendaciones:

- Hacer un análisis multivariado desde diferentes aspectos relacionados con el AKI.
- Tener en cuenta los grado de AKIN para establecer posibles diferencias enmascaradas entre score de fragilidad y mortalidad.
- Hacer análisis por grupo poblacionales, teniendo en cuanto que el desarrollo de la AKI puede estar asociado a genes proinflamatorios que pudiesen estar asociados a las etnias/razas.

8. Referencias Bibliográficas

1. Bello J, Lopez A. Fundamentos de ciencia toxicológica. 2001. 219–235 p.
2. Española de Nefrología Guías SEN S, Tema B, de FRA terminología D, Liaño García F, Álvarez Rangel E Junco LE, Álvarez Rangel LE, et al. Actuación En El Fracaso Renal Agudo. 2007;
3. Miyahira Arakaki JM. Insuficiencia renal aguda . Vol. 14, Revista Medica Herediana . scielo ; 2003. p. 36–43.
4. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet [Internet]. 2005 Jan;365(9457):417–30. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605178313
5. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. QJM [Internet]. 2013 Apr;106(4):323–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345468
6. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. Kidney Int [Internet]. 2013 Sep;84(3):457–67. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636171
7. Triverio P-A, Martin P-Y, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2009 Jul;24(7):2186–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228754
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care [Internet]. 2004 Aug;8(4):R204-12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312219
9. Resurrección-Delgado C, Chiappe-Gonzalez A, Bolarte-Espinoza J, Martínez-Dionisio L, Muñante-Meneses R, Vicente-Lozano Y, et al. Uso de

antibióticos en pacientes internados en un hospital nacional de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 Nov 4;37(4):620–6. Available from: https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5073

10. Flores. Hospitalizados En El Hgz24. 2014;(73).
11. VARELA ME. Insuficiencia renal. Rev Asoc Med Argent. 1958;72(5–6):206–13.
12. Augustine J, Wee AC, Krishnamurthi V, Goldfarb DA. Renal Insufficiency and Ischemic Nephropathy. Twelfth Ed. Campbell Walsh Wein Urology 12 Edition. Elsevier Inc.; 2021. 1921-1935.e4 p.
13. Mark D Okusa, Mitchell H Rosner. Overview of the management of acute kidney injury (AKI) in adults . UpToDate. 2019;1–23.
14. Palevsky PM. Definición y criterios de estadificación de la insuficiencia renal aguda en adultos. UptoDate. 2020;1–12.
15. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L, et al. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. Med Intensiva. 2014 Jun;38(5):271–7.
16. Díaz De León MA, Briones CJ, Aristondo G. Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2014;XXVIII:28–31.
17. Namagondlu G, Chesser A. 14 - The renal system. Third Edit. Medical Sciences. Elsevier Ltd; 2019. 643–685 p.
18. Ashley C. Drugs and renal insufficiency. Medicine (Baltimore). 2011 Jun;39(6):353–5.
19. Kelly N, Byrne C. Nephrotoxins and drugs in renal insufficiency. Medicine (Baltimore). 2019 Aug;47(8):517–22.
20. Salazer TL, Aqeel I. 52 - Acute Kidney Injury. Fifth Edit. Critical Care Medicine. Elsevier Inc.; 2021. 866-890.e15 p.
21. Molitoris BA, Sharfuddin A. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. In: Seldin and Giebisch's The Kidney. Fifth Edit. Elsevier; 2013. p. 2527–75.
22. Palevsky PM. Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients. UpToDate. 2018;1–19.
23. Pedram Fatehi CH. Diagnostic approach to the patient with subacute kidney injury in an outpatient setting. UpToDate. 2019;1–18.
24. Graves JW. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1064–9.

25. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2014;34(2):243–62.

26. Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Medisan. 2018;22(2):142–8.

27. Kashani K, Wen X. Biomarcadores De Estrés renal. Third Edit. Cuidados intensivos en nefrologÃ-a. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2021. 148–153 p.

28. Forni LG, Chawla LS. Marcadores biológicos de recuperación y / o reparación tras lesión renal aguda. Third Edit. Cuidados intensivos en nefrologÃ-a. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2021. 164–166 p.

29. Alexander T, Licht C, Smoyer WE, Rosenblum ND, Capítulo ÍDEL, Clínica C. 72 - Enfermedades del riñón y del tracto urinario superior en niños. Eleventh E. Brenner y Rector. El riÃ±Ã³n. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2021. 2306–2377 p.

30. Crofford LJ. Biología y dianas terapéuticas de los prostanoides. Tenth Edit. Kelley y Firestein. Tratado de reumatología. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2018. 908–931 p.

31. Arroyo JC, Conde GC, Anadón MN. 43 - Trasplante hepático. 19th Editi. Farreras Rozman. Medicina Interna. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2021. 348–355 p.

32. López-Candiani C, Salamanca-Galicia O. Hipernatremia en 79 recién nacidos. Factores asociados a desenlace adverso. Acta Pediatr Mex. 2012;33(5):239–45.

33. Peña-Vargas W, Aroca-Martínez G, González-Torres HJ, Iglesia-Gamarra A, García-Tolosa R, Pérez-Padilla R, et al. Medición de la respuesta a la inducción y mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana. Arch Venez Farmacol y Ter. 2021;40(1):94–100.

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

35. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1–138.

36. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract [Internet]. 2013;2013:479730. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573420

37. Hernan Borja Rebolledo PD. Insuficiencia Renal Aguda. Colomb Med. 2018;14(4):627–36.