



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
AREA ACADEMICA DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO  
HOSPITAL GENERAL PACHUCA HIDALGO**

**TESIS**

**“ VALORES DE SODIO URINARIO EN EL PACIENTE SEPTICO, COMPARADO CON  
CREATININA SERICA, PARA DETECCION TEMPRANA DE LESION RENAL.”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO Y TERAPIA INTENSIVA  
PRESENTA EL MEDICO ANESTESIOLOGO  
JOSUE PEREZ LOPEZ**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE:  
DR. JOSE LUIS JULIO PEREZ MEJIA  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRÍTICO Y TERAPIA INTENSIVA  
ASESOR CLINICO**

**DR JOSE ALBERTO PAREDES MEJIA  
ASESOR METODOLOGICO**

**DRA MARICELA GUEVARA CABRERA  
ASESOR METODOLOGICO UNIVERSITARIO**

**DR VICTOR MANUEL GALVAN RODRIGUEZ  
ASESOR METODOLOGICO UNIVERSITARIO**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

**"VALORES DE SODIO URINARIO EN EL PACIENTE SEPTICO, COMPARADO CON CREATININA SERICA, PARA DETECCION TEMPRANA DE LESION RENAL"**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO Y TERAPIA INTENSIVA, SUSTENTA EL MEDICO ANESTESIOLOGO

JOSUÉ PEREZ LOPEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO 2016

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD U.A.E.H.



M. C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

Dr. Jordán Zamora Godínez  
Cirujano General y Endoscopia  
Ced. Prof. 1378020

M.C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. VICTOR MANUEL GALVAN RODRIGUEZ  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO



DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA  
DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO



DR. SERGIO LOPEZ DE NAVA Y VILLASANA  
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JOSE LUIS JULIO PEREZ MEJIA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRITICO Y ASESOR CLINICO

Servicios de Salud  
de Hidalgo  
Hospital General de Pachuca  
Dirección de Enseñanza  
e Investigación

DR. JOSE ALBERTO PAREDES MEJIA  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
ASESOR METODOLOGICO

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi esposa Rebeca, el amor de mi vida, gracias por apoyarme todo este tiempo incondicionalmente.

A mis hijos, Alexis e Iker, por brindarme el tiempo para lograrlo, y mostrarme el lado más hermoso de la vida.

A mis padres que siempre creyeron en mí.

## INDICE

### INDICE

I.- MARCO TEORICO	2
I.I ANTECEDENTES	30
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
III.- OBJETIVO GENERAL	34
IV.- JUSTIFICACIÓN	35
V.- HIPOTESIS	36
VI.- MATERIAL Y METODOS	37
VII.- GRUPO DE ESTUDIO	38
VIII.- TAMAÑO DE LA MUESTRA	39
IX.- DEFICINION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	40
X.- DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	42
XI.- ANALISIS DE LA INFORMACION	43
XII.- ASPECTOS ETICOS	44
XIII.- RECURSOS, HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS	46
XIV.- HALLAZGOS	47
XV.- DISCUCIÓN	54
XVI.- CONCLUSIONES	56
XVII.- ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO	57
XVIII.- ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION	61
XIX.- REFERENCIAS	63

## **I.- MARCO TEORICO**

### **Lesión Renal Aguda:**

La lesión renal aguda ( LRA ) es un síndrome clínico identificado por una abrupta caída de la tasa de filtración glomerular ( TFG ) suficiente para disminuir la eliminación de productos de desecho nitrogenados ( urea y creatinina ) y otras toxinas urémicas. Recientemente se ha propuesto como definición una disminución de la función renal durante 48 horas como se demuestra por un aumento en la creatinina sérica de más de 0.3 mg/dl, aumento de la creatinina sérica del 50% o el desarrollo de oliguria.(1,2,3,).

Es una complicación común y severa en pacientes críticos relacionado con aumento de morbi – mortalidad, con una incidencia del 1.5 a 24% con una mortalidad elevada de hasta el 78%. ( 4,5)

El incremento de la urea y la creatinina en el plasma constituyen el marcador del deterioro de la TFG.

En un análisis de 19,982 admisiones consecutivas en un solo centro médico en Boston, Massachusetts, la lesión renal aguda se asoció, significativamente con mayor mortalidad, estancia intrahospitalaria y costos de atención médica. (6)

### **- Epidemiología**

La LRA es un síndrome clínico secundario a muchas etiologías. Para el funcionamiento renal es necesario que se cumplan: a) una perfusión sanguínea adecuada, 2) integridad del parénquima renal, 3) permeabilidad de las vías excretoras. Una alteración en cualquiera de estos puntos logra causar un deterioro en la función renal.

El estudio de la LRA y de su epidemiología presenta varias dificultades. La principal es la definición de LRA ya que el criterio referido por distintos autores no

es homogéneo, observándose una variación en la incidencia publicada en función de la definición de IRA empleada.

**- Incidencia:**

Los numerosos estudios multicéntricos desarrollados en los últimos años han aumentado nuestro conocimiento epidemiológico del síndrome y de su heterogeneidad, al estudiarse en circunstancias específicas (asociada a contratos, en la sepsis, en el postoperatorio) (7). Su incidencia varía entre 172 a 620 casos por millón de adultos y año dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico, con una necesidad de diálisis de 22 a 131 por millón y año e incluso mayor. Las causas más frecuentes del LRA adquirido en la comunidad son las de etiología pre-renal, seguido de la uropatía obstructiva. Entre el 0,4-0,9% de los pacientes ingresados lo hacen por LRA adquirido fuera del hospital (26, 27, 2). La incidencia de LRA adquirido en el hospital es 5-10 veces más alta. Y lógicamente, en pacientes críticos aumenta. Así, del 5 al 25% de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) presentan un episodio de LRA generalmente en el seno de un Fracaso Multiorgánico y un 4-9 % precisan técnicas de depuración extracorpórea (8).

**-Fisiopatología de la LESION RENAL AGUDA:**

Normalmente la lesión renal aguda puede ser de tres orígenes diferentes (pre renal, post renal y renal) nos vamos a centrar en la fisiopatología de la renal debido que es la principal causa de LRA y la causa de lesión en pacientes críticos.

Dentro de las causas de LRA intrínseca: a) Enfermedad de pequeños vasos b) Enfermedad Glomerular c) Necrosis tubular Aguda d) Nefritis Aguda intersticial e) Obstrucción intratubular. El mayor porcentaje es por necrosis tubular aguda (NTA) (1), siendo este el modelo a estudiar.

La NTA ocurre comúnmente en paciente de alto riesgo como: cirugía vascular o cardíaca, quemados, pancreatitis, sepsis, enfermedad hepática crónica. En la

unidad de Terapia Intensiva ( UTI ) la NTA es responsable de 2/3 partes de las LRA que es el resultado de disminución en la perfusión (TAM < 50 mmHg por mas de 2 horas) , sepsis y agentes nefrotoxicos. (1,2)

Un componente vascular, causado por la isquemia conduce a la vasoconstricción de la arteriola aferente y a la pérdida del mecanismo de autorregulación de la circulación renal y de la retroalimentación túbulo glomerular (1,2)

Esto parece verse favorecido por un descenso de la actividad de la sintasa del oxido nítrico endotelial (eNOS) (vasodilatadora) y un incremento de la endotelina (poderosamente vasoconstrictora). Además en las fibras musculares lisas de la arteriola aferente aumenta el calcio, que produce una respuesta mayor a estímulos vasoconstrictores como catecolaminas y angiotensina II. Sin embargo en modelos experimentales y en circunstancias clínicas de isquemia se ha podido comprobar que el flujo real se recupera rápidamente a pocas horas en tanto que el flujo renal (FG) permanece reducido.

Otro mecanismo que podría contribuir a esta caída del FG es la obstrucción tubular causada por los cilindros ubicados en la luz tubular, lo cual provocaría un aumento de la presión intratubular con desaparición del gradiente de presión transglomerular y suspensión del FG. (9)

Esto ha sido observado también en modelos de obstrucción ureteral. El proceso de depleción del adenosina trifosfato (ATP) celular causado por la isquemia produce una caída de la capacidad de las integrinas (proteínas de adhesión intracelular) y a la matriz extracelular en cuanto a mantener en su sitio a las celular tubulares.

Como resultado de este desequilibrio, las células del epitelio tubular renal sufren lesión estructural y, dependiendo de la magnitud de la lesión, inclusive funcional, que condiciona la reducción en la producción de ATP intracelular que favorece la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Todos los segmentos de la nefrona pueden verse afectados durante un evento isquémico, pero la célula que con mayor frecuencia se lesiona es la del epitelio tubular proximal. Otra de las

células epiteliales de la nefrona, principalmente implicadas en la fisiopatología de la lesión renal por isquemia, es la de la rama gruesa medular ascendente distal.

Una característica distintiva de la lesión renal isquémica es la pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal. La alteración y desprendimiento de las micro vellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal conducen a la formación temprana de “ampollas” en la membrana y posterior a la lesión por isquemia. El desprendimiento y la pérdida de las células tubulares exponen áreas desnudas de la membrana basal que resultan en áreas focales de dilatación tubular proximal y en la formación de cilindros tubulares distales capaces de reducir la tasa de filtrado glomerular de esa unidad funcional. El citoesqueleto de actina tiene un papel integral en el mantenimiento de la estructura y función celular, polaridad, endocitosis, transducción de señales, motilidad, movimiento de los organelos, exocitosis, división celular, migración, función de barrera de los complejos de unión y de adhesión con la matriz celular. La preservación de la integridad del citoesqueleto es sumamente importante para las células tubulares proximales porque la amplificación de la membrana apical a través de las microvellosidades es decisiva para la función celular normal. La pérdida del ATP intracelular interrumpe de manera inmediata a la F-actina apical por despolimerización mediada, en parte, por la cofilina, y la redistribución de la F-actina nuclear. Este problema vuelve inestable a la membrana de superficie y se forman vesículas en la membrana de unión extracelular, que se exfolian hacia el lumen tubular o internalizan para, potencialmente, reciclarse.

Otra de las consecuencias relevantes derivadas de la pérdida del citoesqueleto de actina, es también la de las uniones estrechas y adherentes, lo que incrementa la permeabilidad intersticial y la fuga por reflujo del filtrado glomerular hacia el intersticio. La redistribución de las bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa de la porción basolateral a la apical, ocurre en los primeros 10 minutos de la lesión al citoesqueleto de espectrina-actina

La alteración se observa a lo largo de la nefrona, aunque con mayor intensidad en el segmento S3, del túbulo proximal (TP). En la región medular externa se produce

un defecto de perfusión, con gran congestión vascular, que genera un incremento de la hipoxia relativa habitual de esta zona renal. Resultan afectados, particularmente el segmento S3 y al asa ascendente gruesa de Henle.

De esta manera las células no dañadas son arrastradas por las células necróticas. Asimismo este fenómeno se asocia con la formación de cilindros intraluminales que obstruyen la luz tubular en los segmentos distales. Las células tubulares están unidas entre sí y a la matriz extracelular donde se expresan una secuencia peptídica denominada Arg-Gly-Asp (RGD). Esta secuencia puede adherirse a la de otras células que también la expresan y de este modo forman los cilindros que obstruyen la luz tubular. Una secuencia análoga pero alterada estructuralmente (cíclica) puede bloquear la expresión RGD y de este modo evitar que las células se adhieran entre sí previniendo la obstrucción tubular.

Las células desprendidas se encuentran en la luz de los tubulos con tres factores que favorecen la formación de cilindros, como el exceso de Na y la proteína de Tamm-Horsfall expresada y secretada por las células del asa gruesa de Henle. Así, se constituye un conglomerado semejante a un gel de células, Na y proteínas que terminan provocando obstrucción y dilatación tubular.

No todos los nefrones parecen estar obstruidos o presentar un grado de obstrucción tan marcado como para justificar la suspensión del FG. Se ha comprobado que con la recuperación del FG, los cilindros celulares intraluminales se disuelven cuando se recupera el flujo tubular.

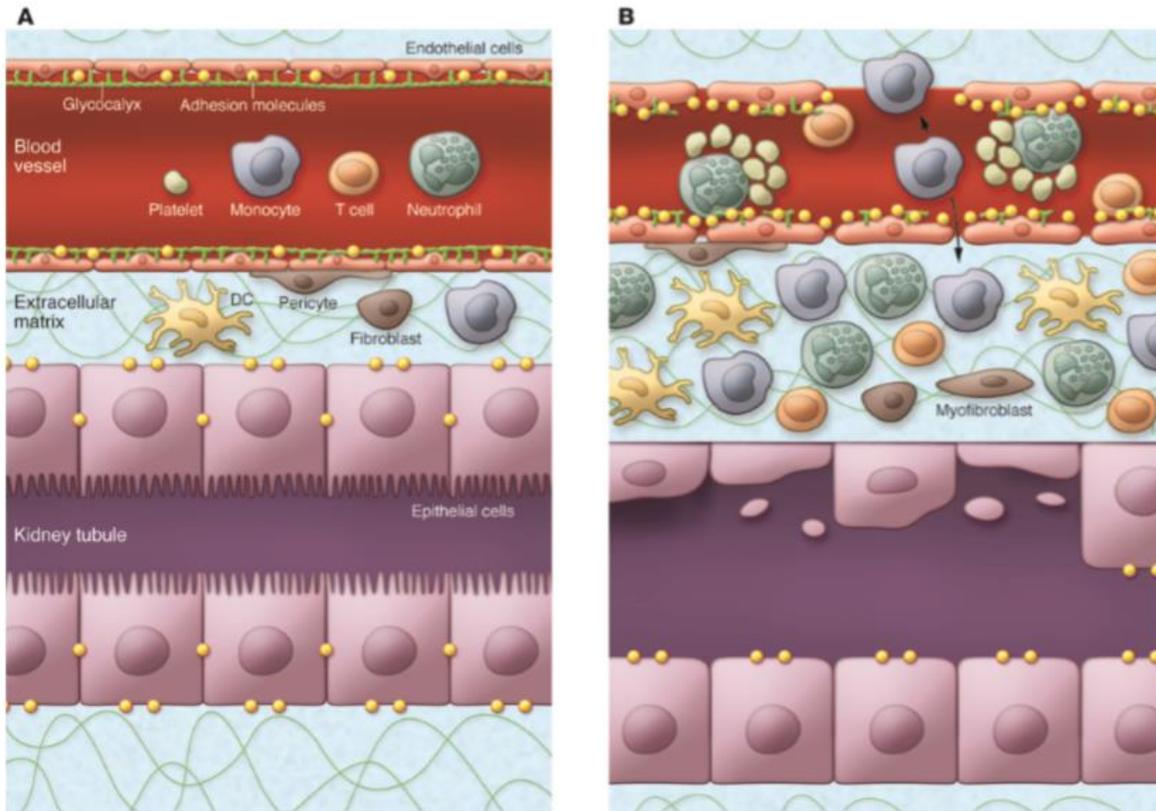


Figura 1. (5) De lado izquierdo se observa una célula tubular íntegra, de lado derecho se observa alteraciones en la membrana basal con aumento de la migración inflamatoria y destrucción de las células epiteliales

Tanto la respuesta inmune innata y adaptativa son importantes contribuyentes a la patología de la lesión isquémica. El componente innato es responsable de la respuesta temprana a la lesión de una manera no específica de antígeno y comprende neutrofilos, monocitos, macrófagos, células NK y células T asesinas naturales (NKT). El componente de adaptación, activada por antígenos específicos, se inicia dentro de horas y dura en el transcurso de varios días después de la lesión. La respuesta adaptativa incluye células presentadoras de antígeno, la proliferación de linfocitos T y su activación, e interacciones de linfocitos T - B. Células tubulares contribuyen a la inflamación. El epitelio tubular no es más que una víctima pasiva de la lesión, sino también un participante activo en la respuesta inflamatoria en el riñón. Además de generar Antígenos

proinflamatorias y citoquinas quimiotácticas tales como TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , RANTES, y activación epitelial de neutrófilos, que activan las células inflamatorias, células tubulares también expresan receptores tipo Toll (TLR), complemento y receptores del complemento, y moléculas co-estimuladoras, que regulan la actividad de los linfocitos T.(Figura 2)

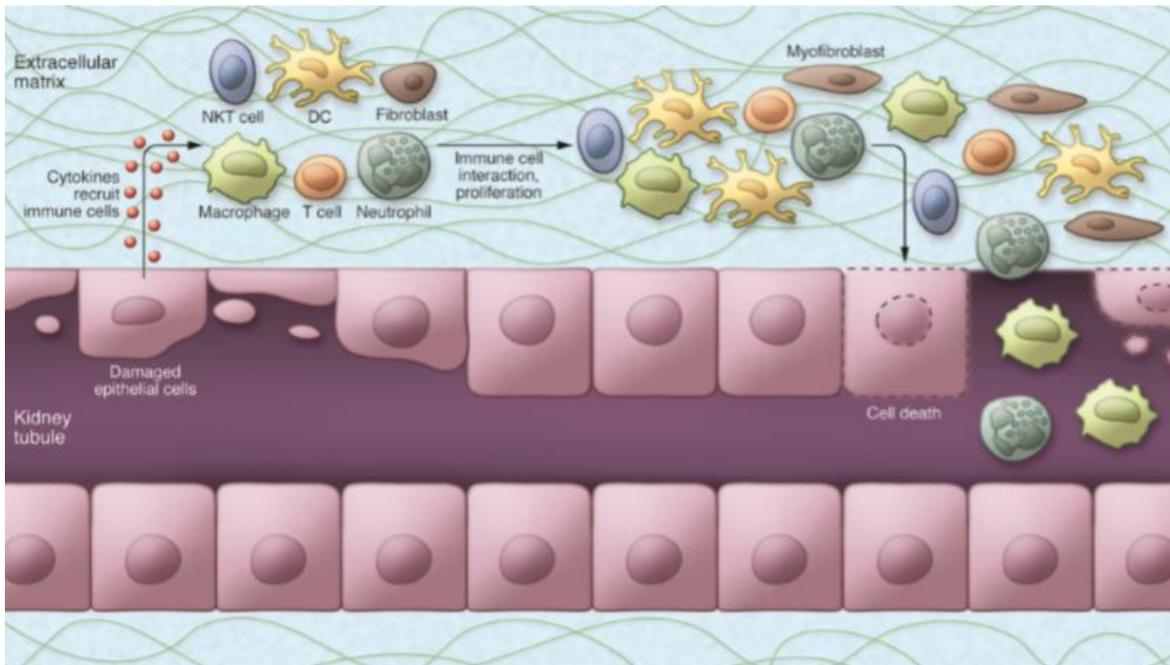


Figura 2. (10). Se observa la migración de citosinas, macrófagos, células T, propiciado por lesión de las células epiteliales, posteriormente desde la matriz extracelular promueven la lesión y muerte de las células epiteliales, promoviendo la migración leucocitario y de miofibroblastos al interior de la células tubular favoreciendo la precipitación y mayor lesión.

**Excreción Fraccional del Sodio:** En condiciones normales, el conjunto de nefrones ( 2 000 000) que componen las unidades funcionales de los riñones reabsorbe el 99% del Na filtrado en los glomérulos. La cantidad de cationes presentes en la orina es pequeña en comparación con la filtrada, y obedece al ajuste producido según la ingesta de sal. El segmento que soporta la mayor parte del trabajo de reabsorción es el túbulo proximal, con un 60 a 70% de la carga filtrada. Le sigue el asa ascendente gruesa de Henle, con 35% en tanto que los segmentos distales y colectores completan el resto de la actividad.

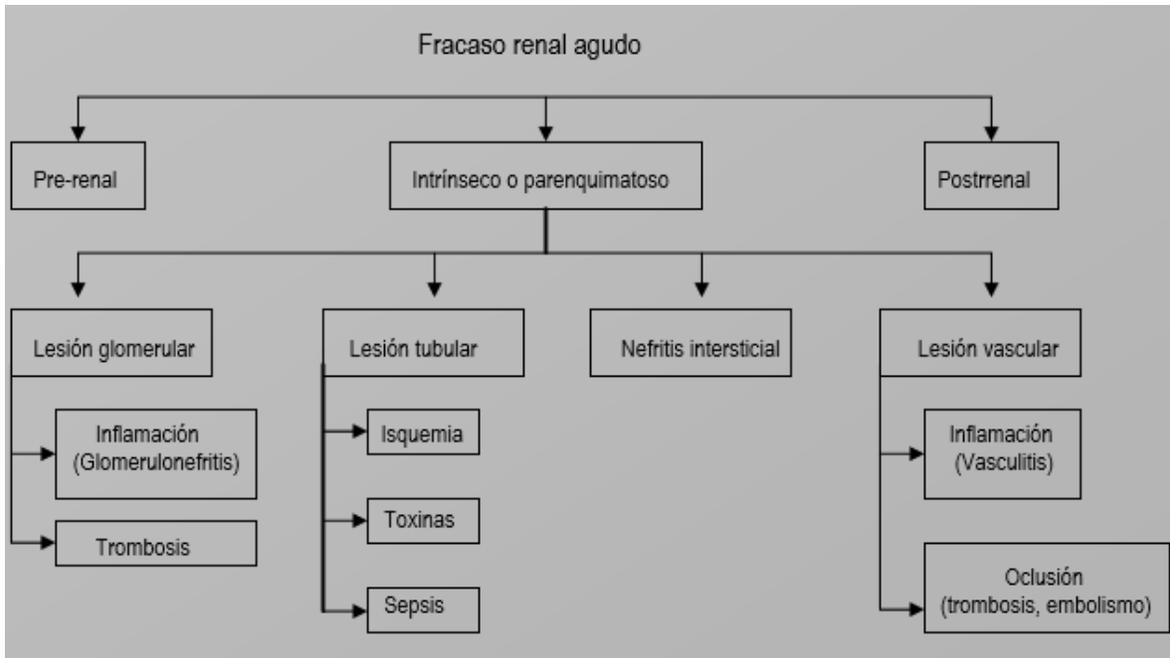
El aumento de la excreción fraccional de sodio en la insuficiencia aguda expresa una incapacidad de reabsorber o retener el catión, una incapacidad de reabsorber o retener el catión para un determinado filtrado glomerular. En estas condiciones los riñones son incapaces de cumplir su misión habitual a raíz del daño sufrido en el epitelio tubular, en tanto que el  $\text{Na}^+$  se presenta proporcionalmente elevado en la escasa orina que elimina el paciente. Este fenómeno no puede expresarse también de manera absoluta en términos de concentración urinaria de sodio; en situaciones de depleción de volumen o restricción de la ingesta de  $\text{Na}^+$ , el  $\text{Na}^+$  urinarios es inferior a 20 mEq/l, mientras que en una insuficiencia renal aguda establecida el valor asciende a 40 mEq/L o mas.

El sodio es reabsorbido en el túbulo proximal por vía para celular (pasiva) o trans celular, utilizado un transporte activo primario o secundario. Entre los tipos de transporte secundarios se encuentran los cotransportadores con glucosa, aminoácidos o fosforo y el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . El transporte primario que además proporciona la energía necesaria para el movimiento de los transportes secundarios, es la bomba  $\text{Na}^+,\text{K}^+$  ATPasa.

En las células normales el nefron, la  $\text{Na}^+,\text{K}^+$  ATPasa se ubica en la membrana baso lateral de las células epiteliales tubulares. Esta circunstancia y la presencia de transportadores secundarios en la membrana luminal fundamentalmente el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  responsable del 60 al 70% de la reabsorción del  $\text{Na}^+$  apical, provocan la repolarización de la célula renal; esto es que presenta una distribución asimétrica de los transportadores y una carga eléctrica transmembrana diferente en las porciones apical o basolateral, lo cual genera una diferencia de potencial transepitelial en el túbulo renal. Esto posibilita el transporte vectorial de  $\text{Na}^+$  desde la luz tubular FG hacia la luz capilar. (1,2)

La lesión estructural y la etiología del LRA son muy variados (GRÁFICO 1). La isquemia que produce uremia pre-renal mantenida es el factor que más frecuentemente predispone a Necrosis Tubular Aguda (NTA). La necrosis resultante o el desprendimiento del epitelio origina disfunción tubular con un patrón urinario que distingue a la NTA de otras formas de LRA. Aunque el término

NTA es evidentemente histológico, lo usamos habitualmente con significado clínico para filiar los casos de LRA en los que se han excluido factores pre-renales y obstructivos, así como lesión de otras estructuras renales (glomerulares, vasculares o intersticiales). Es decir, es generalmente un diagnóstico de exclusión, en un contexto clínico sugestivo, ya que no suele basarse en la biopsia. (11)



Grarico 1 (12).

En los pacientes de UCI polivalente la forma más frecuente de FRA es la NTA (54% isquémica, 21% formas mixtas y 8% tóxicas) seguida de causas pre-renales en el 12% de los casos (12). Sin embargo, existe dificultad en poder comparar las distintas series, no sólo determinada por la falta de consenso en la definición de FRA, sino también por las numerosas causas que producen el síndrome, y por la afectación variable de las estructuras renales, que muchas veces se solapan entre sí (GRÁFICO 2)

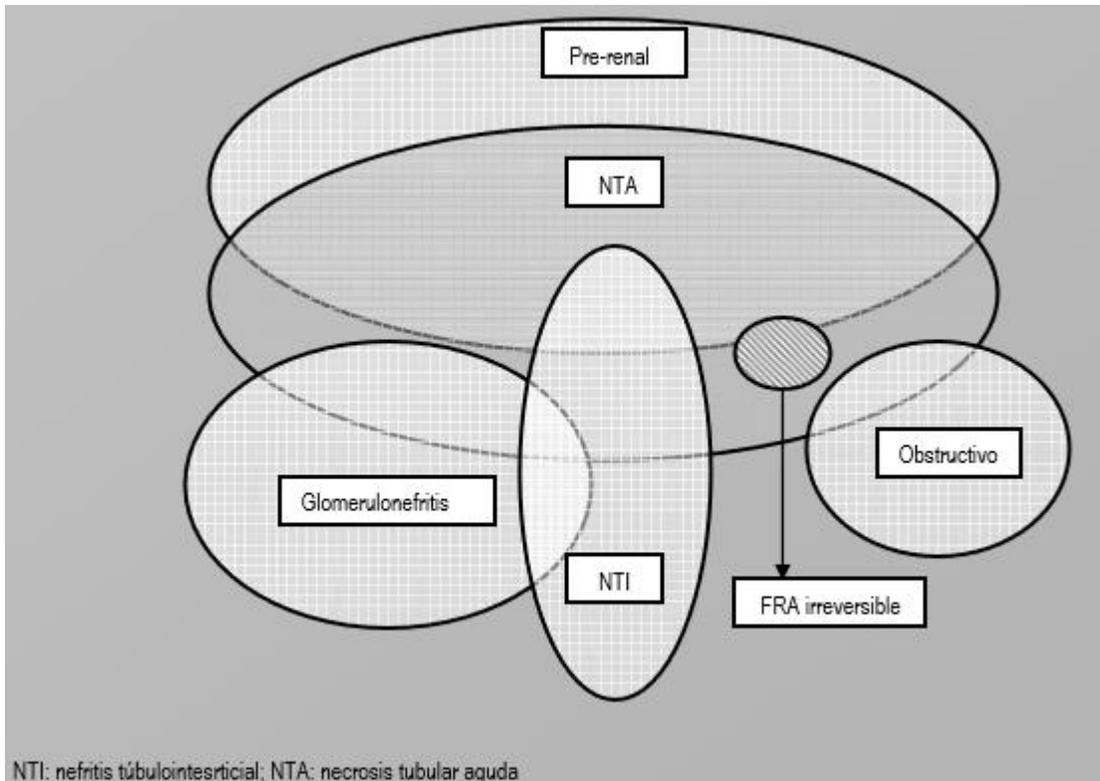


Grafico 2 (12)

El mayor estudio prospectivo hasta ahora publicado es el de Uchino y cols, realizado en 54 centros de 23 países entre Septiembre de 2000 y Diciembre de 2001. En total 1.738 enfermos de 29.269 críticos (5,7%) desarrollaron FRA durante su estancia en la UCI, aunque un 30% tenían disfunción renal previa al ingreso. Más de un 60% de los pacientes precisaron ventilación mecánica, vasopresores y diálisis, lo que muestra la gravedad de los casos. La sepsis fue la causa dominante, seguida de cirugía mayor, shock cardiogénico, hipovolemia, nefrotóxicos, síndrome hepato-renal y otros factores contribuyentes. (8).

**-Clasificación de LESION RENAL AGUDA:**

Hasta el año 2004, la lesión renal aguda implicaba un reto diagnóstico porque existían reportados en la bibliografía médica 25 nombres y, al menos, 35

definiciones diferentes del padecimiento, lo que impedía realizar estudios comparativos y establecer estándares diagnósticos y de tratamiento.

Antes del siglo XVIII sólo existía un par de referencias en la bibliografía de la lesión renal aguda (AKI por sus siglas en ingles). Galeno identificó, por primera vez, la ausencia de orina en una vejiga vacía y le dio el nombre de “iscuria” (del griego ischein, detener, y ouron, orina). Morgagni, en 1796, asoció la iscuria con una afección orgánica (iscuria vesical, ureteral, uretral y renal). A principios del siglo XX, la lesión renal aguda se conocía como la enfermedad de Bright. En 1941 Bywaters y Bell, durante la segunda Guerra Mundial publicaron cuatro casos de fracaso renal posterior a lesiones por aplastamiento, y encontraron daño tubular difuso y cilindros pigmentados en el interior del lumen tubular.

Diez años después, Homer W. Smith introdujo el termino de “insuficiencia renal aguda” en un capítulo de su libro *Acute renal failure related to traumatic injuries*. En 1950 William J. Kolff diseñó el riñón artificial, John P. Merrill ilustró la evolución clínica y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y George E. Schreiner describió y estimuló el tratamiento de la lesión renal aguda. (13,14)

Fue hasta el año 2004 que Ronco y su grupo de colaboradores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía médica relacionada con la insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tuvo como resultado el reemplazo del término “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se propuso la clasificación de RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss y End- stage kidney disease) , que se realiza tomando como base las concentraciones de creatinina sérica o el ritmo de producción horaria de orina, o ambas. Esta clasificación unificó el criterio diagnóstico para establecer la existencia o no de lesión renal aguda y permitió describir la severidad del síndrome.(15)

En el año 2007, el grupo AKI Network (AKIN) publicó una modificación de la clasificación de RIFLE conocida como los criterios AKIN (**Grafico 3**). En esta clasificación, las categorías de Risk, Injury y Failure se reemplazaron por estadio 1, 2 y 3, y se eliminaron las categorías Loss y ESKD. Se demostró que un cambio

mínimo de 0.3 mg/dL en la creatinina basal es suficiente para que haya lesión renal aguda, por lo que se agregó este parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1. Los pacientes que inician con terapia de reemplazo renal, de inmediato se clasifican en el estadio 3. (16)

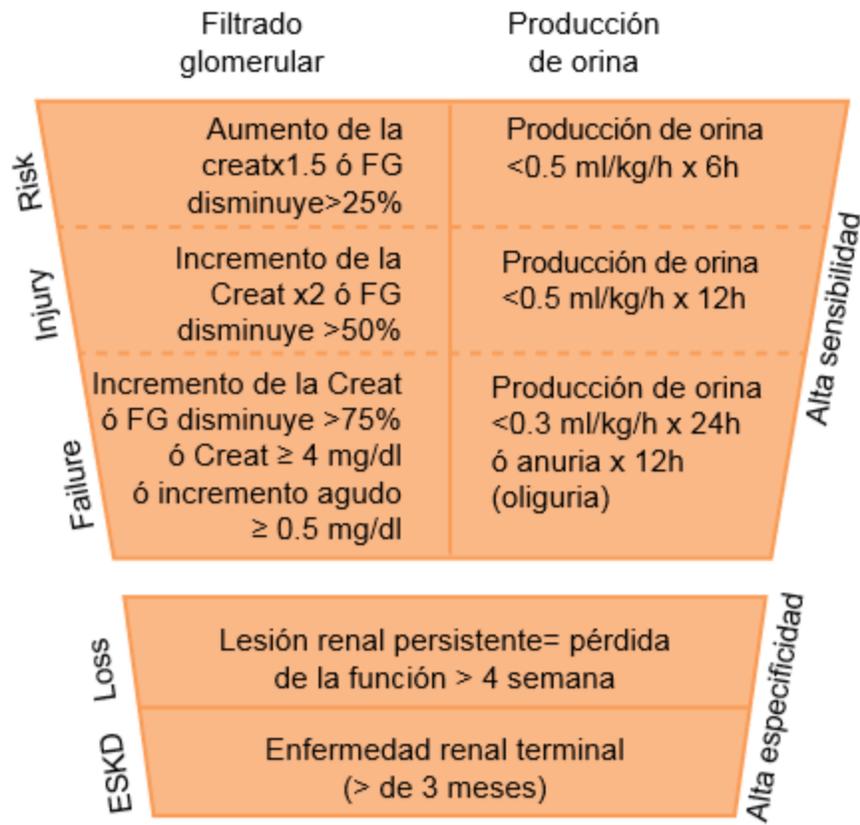


Grafico 3 (3)

Después de la aparición de la escala RIFLE se realizaron diversas investigaciones con el propósito de describir la epidemiología de la lesión renal aguda, evaluar biomarcadores y conocer la relación entre la lesión renal y el riesgo de mortalidad. Ricci publicó una revisión de 24 estudios y encontró una elevación del riesgo relativo de muerte directamente proporcional con el estadio de RIFLE (2.40 para Risk; 4.15 para Injury y 6.37 para Failure). Bell reportó una mortalidad a 30 días de

23.5, 22 y 57.9% en pacientes con Risk, Injury y Failure, respectivamente. Un dato importante es que de los más de 200,000 pacientes incluidos en todos los estudios realizados, menos de 2% fueron parte de estudios prospectivos.

Los estudios realizados para comparar la mortalidad y prevalencia de la lesión renal aguda utilizando RIFLE y AKIN, han mostrado resultados similares y no mejoran la sensibilidad en las primeras 24 horas después de la admisión en la unidad de cuidados críticos. (17)

El **Grafico4** contiene las principales diferencias entre las dos clasificaciones.

<i>RIFLE</i>	<i>AKIN</i>
Risk, Injury y Failure	Estadios 1, 2 y 3.
Loss y ESKD describen la evolución de la enfermedad después del episodio agudo de la lesión renal aguda	No utilizado
Utiliza cambios en la creatinina o filtrado glomerular, junto con la producción de orina.	Utiliza cambios en la creatinina junto con la producción de orina.
Risk: incremento en la creatinina x 1.5 o disminución del filtrado glomerular >25%	Estadio 1: incremento de la creatinina x.5 o $\geq 0.3$ mg/dL
No se especifica el estadio para los pacientes en terapia de reemplazo renal.	Los pacientes en terapia de sustitución renal, a pesar del nivel de creatinina, se ubican en el estadio 3.
El tiempo para realizar el diagnóstico de lesión renal aguda es de una semana.	El diagnóstico se basa en el cambio entre dos valores de creatinina en un periodo de 48 horas.
No especificado.	El diagnóstico se realiza después de lograr un adecuado estado de hidratación.

Grafico 4 (3).

### **- Biomarcadores:**

Una de las principales limitaciones para el inicio de la terapia de reemplazo de la función renal es la incapacidad de predecir con precisión e identificar los principios de la lesión renal aguda. Se han utilizado diversos métodos para evaluar la función renal y definir la función anormal para orientar el diagnóstico. La creatinina sérica, como marcador de lesión renal aguda, tiene limitaciones porque se eleva tardíamente, de 48 a 72 horas posterior al inicio de la lesión, lo que lleva a perder oportunidades terapéuticas tempranas. Por lo tanto, se considera que la creatinina sérica (CrS) es un marcador inespecífico para el diagnóstico de lesión renal aguda y que puede modificarse por diferentes variables, como: edad, sexo, masa muscular y estado nutricional. (18)

Ante esta evidencia se requieren biomarcadores que permitan el diagnóstico oportuno de lesión renal aguda, predigan la gravedad de la lesión y ayuden a la toma temprana de decisiones. Los marcadores de lesión renal aguda pueden ser componentes de suero u orina, estudios de imagen o cualquier otro parámetro cuantificable. Los marcadores urinarios y séricos son los más prometedores para la detección temprana de la lesión renal aguda y para la identificación del mecanismo de lesión, la evaluación del sitio y la gravedad de la lesión.(19)

No cualquier sustancia sirve para medir el FG. Para ser considerado marcador ideal de la filtración glomerular, una sustancia debe reunir una serie de requisitos (tabla 1 ) y atravesar libremente todas las estructuras que componen la barrera glomerular, es decir, el endotelio, la membrana basal glomerular y la célula epitelial.

- Producción constante ( administración y niveles plasmáticos constantes en caso de marcadores exógenos)
- Seguro, conveniente y de bajo costo.

- Fácil y rápidamente difusible en todo el líquido extracelular
- No estar unido a proteínas y ser libremente filtrable
- No estar sometido a reabsorción tubular ni a secreción tubular
- No sufrir degradación o eliminación extrarenal
- Ser un método de detección certero y reproducible
- No interferir con otros compuestos
- No modificar por su sola presencia del filtrado glomerular

Tabla 1.- Requisitos de Marcador ideal. (2)

El biomarcador ideal de lesión renal aguda aún no existe; sin embargo, se han descrito varios que han demostrado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de la lesión renal aguda, así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función renal. De estos destacan:

- a) Lipocaina asociada con gelatinasa de neutrófilos. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos es una proteína de 25 kDa, aislada de los gránulos de neutrófilos, con amplia distribución. Es una proteína de células epiteliales. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por lo tanto, el aumento de la excreción urinaria sugiere un daño tubular proximal con la reabsorción alterada o aumento de la síntesis y excreción primaria por segmentos de la nefrona distal. Es un biomarcador que predice la lesión renal con mayor sensibilidad y especificidad.( 2,12,13,17,)
- b) IL-18 es una citosina inflamatoria que se transcribe y libera en el túbulo renal proximal y puede ser fácilmente detectado en la orina tras una lesión isquémica. Parece no elevarse en condiciones de infección, IRA prerrenal o insuficiencia renal crónica. Se describió inicialmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en los que la IL-18 se elevó precozmente antes del diagnóstico clínico de la IRA.(20)

c) La KIM-1 ( Kidney injury molecule-1 ) es una glucoproteína transmembrana que aumenta marcadamente su expresión en células del túbulo renal proximal en respuesta a estímulos isquémicos o tóxicos. Sus niveles pueden detectarse en orine y se elevan en paciente con IRA, pudiendo ser utilizada para predecir la necesidad de diálisis o la mortalidad intrahospitalaria en paciente con IRA de diferentes causas y gravedad. (20).

### **- Respuesta Inflamatoria Sistémica y Sepsis.**

La sepsis, con una incidencia estimada de hasta 700.000 casos anuales en EEUU, es una enfermedad emergente con una altísima mortalidad en aumento, especialmente en pacientes añosos, críticos e inmunodeprimidos: más de 210.000 fallecimientos anuales en EEUU, representando el 10% de todas las muertes y siendo responsable de más fallecimientos que la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y muchas neoplasias. Actualmente se considera la principal causa de muerte en pacientes críticos no coronarios. El aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro con generación de resistencias, inmunosupresores y tecnología invasiva junto a cambios demográficos, hace sospechar que su incidencia seguirá aumentando en los próximos años y será cada vez más grave (20,21,22).

La sepsis forma parte de un espectro de la reacción inflamatoria, con distintos grados de severidad, y en los que conceptos como inflamación, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), bacteriemia, septicemia, sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) pueden resultar confusos al estar íntimamente relacionados (GRÁFICO 3).

Relación entre SIRS, Sepsis e Infección.

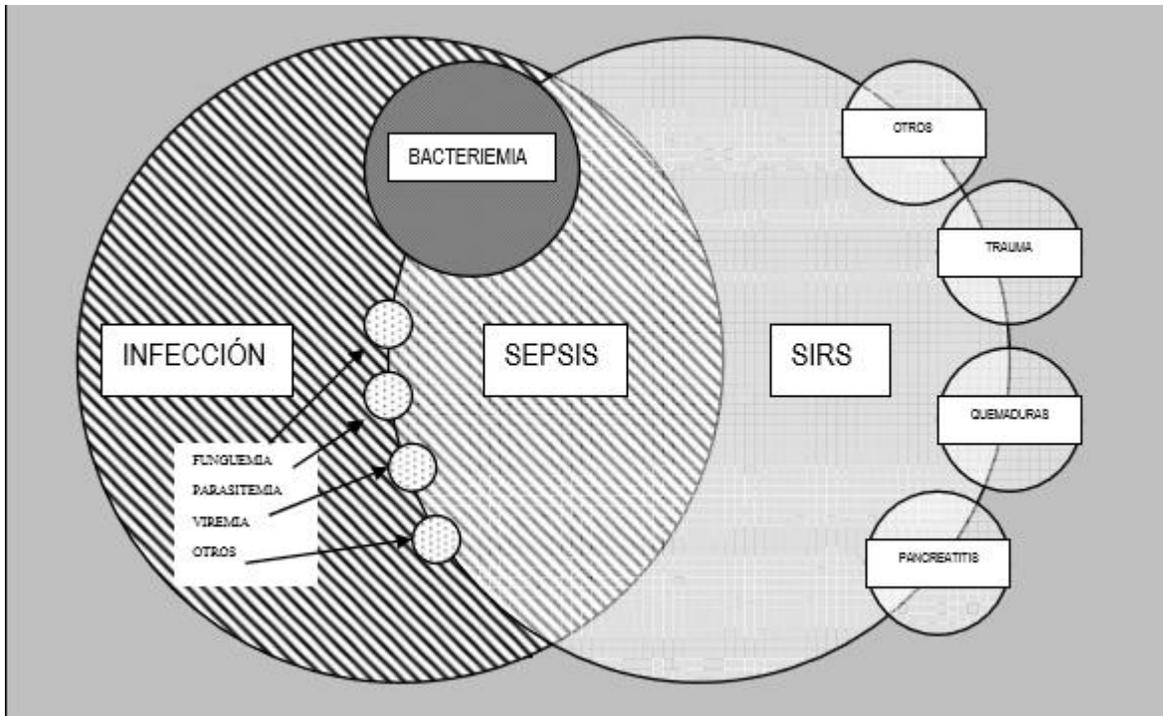


Grafico 4

Todos ellos forman parte de un espectro continuo de gravedad, en el que distintas situaciones infecciosas se pueden considerar estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico, cada uno con una morbimortalidad mayor que el anterior. Utilizamos la terminología y definiciones adoptadas por consenso en las diferentes conferencias (23,24).

Inflamación: sistema de reacciones defensivas de los tejidos vascularizados del organismo a una agresión que puede tener distinta etiología. Su objetivo es eliminar la causa que lo genera y el tejido destruido, y mediante regeneración o reparación, restaurar la función y el metabolismo del órgano del que forma parte. La agresión que conduce a la inflamación puede ser biológica (microorganismos), física (traumatismos, radiación), química (venenos, ácidos), metabólica (hipoxia, malnutrición), inmunológica (enfermedades autoinmunes), neurohumoral, etc.

- **Infeción:** respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos en tejidos normalmente estériles

- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** proceso inflamatorio de alta intensidad que excede el control regulador del organismo y que no está localizado, sino diseminado. Si no se controla conduce a trastornos de la microcirculación, de la perfusión de los órganos y sistemas y finalmente a disfunción multiorgánica (SDMO) y muerte. Puede ser debido a una infección, pero también a muchas otras causas: pancreatitis, isquemia, politraumatismos, lesiones tisulares, quemaduras, hemorragias. Su prevalencia es muy alta en pacientes hospitalizados (puede llegar al 80% de los pacientes de UCI) aunque menos de la tercera parte son de causa infecciosa.( 23)

- **Bacteriemia:** presencia de bacterias en la sangre. En pacientes sépticos, los hemocultivos son positivos en no más del 30-40%, e incluso pueden serlo en pacientes sin infección activa, lo que indicaría colonización o contaminación sin relevancia fisiopatológica (23).

- **Sepsis:** SIRS de causa infecciosa.

- **Septicemia:** nombre en desuso que describe la presencia de microorganismos o sus toxinas en la sangre.

- **Sepsis severa:** sepsis con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión incluye, entre otros, acidosis láctica, alteración del estado mental y oliguria. Se asocia a activación de la cascada de la coagulación e inflamación, lo que representa una respuesta adaptativa del huésped a la infección. Aunque estos mecanismos generalmente son localizados y transitorios, ocasionalmente escapan al control regulador del organismo y se generalizan, manteniéndose en el tiempo, y desarrollando sepsis severa.

- **Shock séptico:** hipotensión asociada a la sepsis que persiste a pesar de resucitación con líquidos y acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis láctica, alteración del estado mental, hiperlactacidemia, acidosis metabólica),

disfunción de órganos, ó necesidad de soporte vasoactivo para mantener la tensión arterial.

Cuando se desarrolla un SIRS de causa infecciosa, éste puede autolimitarse o progresar a sepsis severa o shock séptico. Es un proceso continuo en el tiempo, teniendo cada una de las entidades mayor mortalidad que la anterior y diferente pronóstico (23), en el que la bacteriemia y la hipotensión pueden existir como parte del proceso y en el que se desarrollan las alteraciones fisiopatológicas que desencadenarán el FMO por SDMO si no se remedia antes: depleción de volumen intravascular, vasodilatación periférica, depresión miocárdica e incremento del metabolismo celular, existiendo un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno a las células, lo que resulta en hipoxia celular y shock. Es esta hipoxia celular la que indefectiblemente conduce, si no se corrige, al desarrollo de SDMO y muerte. Se ha demostrado que en las fases iniciales del cuadro (las denominadas horas de oro) un tratamiento específico y guiado por objetivos disminuye la progresión de la enfermedad. En el 35% de las sepsis, el cuadro no se puede demostrar microbiológicamente a pesar de la existencia de signos clínicos o la sospecha de un foco infeccioso, hecho que ha motivado la búsqueda de un nuevo marcador precoz del cuadro (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Procalcitonina, Proteína C reactiva, endotoxinas, adrenomodulinas, péptidos natriuréticos, neoptinas, etc) (34).

### **- *Mecanismo de la Sepsis***

El lipopolisacarido (LPS), principal componente estructural de las bacterias gramnegativo, es la endotoxina responsable del inicio del proceso séptico. La molecular de LPS tienen su anclaje en la parte externa de la membrana celular bacteriana, a través de su porción mas activa, denominada lípido A. Estudios biofísicos de la estructura tridimensional sugieren que la transición de conformación cilíndrica laminar de la porción lípido A a la de cono truncado se correlaciona con la capacidad de activar la membrana de células del huésped. Las

bacterias Gram positivas no poseen endotoxinas, pero su pared celular contiene peptidoglicanos y ácido lipoproteico, en los que diversos investigadores identificaron componentes estructurales responsables de su actividad biológica. Aun cuando sean menos activos que el LPS, esos componentes bacterianos son considerados también pro inflamatorios. Adicionalmente las bacterias grampositivo producen potentes exotoxinas, algunas de las cuales contribuyen al desarrollo del shock séptico. El mejor ejemplo conocido lo constituyen los síndrome de shock tóxico ocasionados por las toxinas-1 del *Staphylococcus aureus* y por las exotoxinas pirogénicas del *Streptococcus pyogenes*. El síndrome del shock tóxico revista entre las formas más agudas y graves del shock séptico. Por lo general este síndrome se manifiesta de manera inesperada en individuos sanos y su tasa de mortalidad alcanza el 50%. Estas exotoxinas Gram positivas son muy importantes, dado que evidencian propiedades de superantígenos. Estos antígenos son promiscuos y se unen al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y a un dominio restringido del receptor de linfocitos T. Posteriormente, estimulan una activación masiva de linfocitos T y la liberación de linfocinas pro inflamatorias. Algunos datos sugieren que estas toxinas superantigénicas de bacterias Gram positivo inducen mayor sensibilidad de huésped al LPS. La toxina -1 del *Staphylococcus aureus* aumenta la susceptibilidad de conejos a la infusión letal de LPS, la infusión de toxina de manera aislada. Esto podría tener implicaciones terapéuticas y sugiere la importancia de prestar mayor atención al LPS, aun cuando la infección haya sido causada en apariencia por bacterias Gram positivas. Son varios los componentes bacterianos que han evidenciado poseer actividad pro inflamatoria y capacidad para inducir shock en modelos experimentales. Entre ellos estructuras de pared celular como la flagelina, una sub unidad del flagelo de bacterias, curli y la secuencia de bases nitrogenadas CpG no metilada del ADN bacteriano desnudo. Se han identificado receptores de proteínas Toll, fundamentales en el reconocimiento de la estructura microbiana. ( 2,21,22 ).

El descubrimiento de la familia de los Toll Like Receptors ( TLRs ) facilitó la interpretación de la activación de la señalización intracelular a través del MyD88 ( que carece de dominio intracelular ). Hasta el momento se han identificado diez

tipos de TLRs en esta gran familia. Se sabe que el TLR4 es receptor del LPS, el TLR2 es responsable del reconocimiento de las estructuras de la pared de las bacterias grampositivas.

Las células monoclonales desempeñan un rol clave liberando las clásicas citosinas pro inflamatorias interleucina-1 ( IL-1) interleucina-6 (IL-6), y TNF\_alfa, además de otras citosinas incluidas la interleucina-12 (IL-12), interleucina-5 (IL-5), interleucina 18 ( IL-18) y otras pequeñas moléculas del huésped. Son liberadas rápidamente durante los primeros 30 a 90 minutos posteriores a la exposición al LPS, vuelven a activar un segundo grupo de agentes pro inflamatorios, incluidos citosinas, mediadores lipídicos, especies reactivas de oxígeno ( ROS ) y estimulan la regulación positiva de moléculas de adhesión celular inflamatorias que infiltran los tejidos. La importancia de estas citosinas pro inflamatorias radica en que son responsables de la amplificación de la señalización ya que al aumentar la producción y la liberación de mediadores pro inflamatorios, organizan una red compleja de respuestas secundarias. Estas citosinas pro inflamatorias revisten gran importancia, ya que son las responsables de organizar una compleja cadena de respuestas secundarias que prolongan la respuesta inflamatoria a través de la producción del IFN-gama, estimulando de este modo la expresión de TLR4 y MD-2, en contraposición con la regulación negativa del TLR4 inducida por el LPS. La producción excesiva de citoquinas estimuladas por el LPS conduce a la marginación y la adhesión de las células polimorfonucleares y los monocitos al endotelio vascular, generando un aumento de la permeabilidad capilar, contracción del volumen intravascular e hipotensión. De manera adicional se producen alteraciones en la cascada de la coagulación que resulta comunes en la sepsis. Entre un 30 y un 50% de los pacientes presentan coagulación intravascular diseminada. Inicialmente, el LPS y otros componentes bacterianos activan (mediante el aumento de la expresión del factor tisular) las vías de pro coagulación y anticoagulación. El efecto pro coagulante obedece al aumento de la protrombina que es convertida en trombina, la que a su vez forma fibrina a partir del fibrinógeno. Simultáneamente se incrementan los niveles del inhibidor del factor activador del plasminogeno ( PAI-1) , lo cual resulta en la inhibición de producción

de plasmina y en la falla de los mecanismos normales de la fibrinólisis. En una etapa posterior las citosinas pro inflamatorias sobre todo la IL-1 y la IL-6 estimulan la coagulación, en tanto que la IL-10 inhibe la coagulación a partir de la inhibición de la expresión del factor tisular de monocitos. El resultado final de la reducción de los niveles de proteína C, de la angiotrombina y del inhibidor del factor tisular es la obstrucción de la microcirculación por trombos de fibrina que impiden la perfusión y la oxigenación tisular, generando disfunción celular / orgánica y por ultimo muerte celular por apoptosis o necrosis. A pesar de ello estudios de autopsia evidenciaron una curiosa discordancia entre los hallazgos histológicos y el grado de disfunción orgánica observada en pacientes que murieron por sepsis. La cantidad de células cardíacas, renales, hepáticas y pulmonares muertas son relativamente pequeñas y no reflejan evidencia clínica de una disfunción orgánica más intensa. Estos resultados son similares a los observados en pacientes con IRA, en los cuales la microscopia muestra una disociación entre el grado de necrosis tubular renal y el nivel de disfunción renal. ( 2,21,22).

### ***Falla Renal y Sepsis.***

La incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) en los pacientes críticos es variable según la definición utilizada y la población estudiada, pero oscila entre el 35 y el 50%. La sepsis y su forma más severa, el shock séptico, son las principales causas de IRA en las unidades de cuidados intensivos (UCI), correspondiéndoles hasta el 50% de los casos<sup>2</sup>. La mortalidad de la sepsis sigue siendo alta, particularmente cuando se asocia a disfunción de órganos, como la IRA, donde alcanza valores del 20 al 35%, o en presencia de compromiso hemodinámico, con una mortalidad promedio del 60%. El desarrollo de IRA durante la sepsis es un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad<sup>2</sup>; de hecho, el estudio FRAMI, realizado en 43 UCI españolas, mostró que la aparición de IRA en paciente críticos se asocia en forma independiente a mayor mortalidad, con un OR de 2,51(20)

### **- Patogénesis**

El estudio de los mecanismos que participan en el desarrollo de IRA en la sepsis está limitado por la escasez de estudios histológicos en humanos, dado lo arriesgado del procedimiento y la frecuente reversibilidad de éste, y por la imposibilidad de medir los flujos microcirculatorios renales.

### **- *Flujo sanguíneo renal en la sepsis***

El dogma en los pacientes sépticos sostiene que el principal mecanismo de IRA es la isquemia o hipo perfusión, sugiriendo que la caída en el flujo sanguíneo renal (FSR) y la vasoconstricción renal serían los eventos característicos de la sepsis. Aún más, las principales intervenciones para el manejo de la IRA de la sepsis han sido el uso de volumen en pacientes ya reanimados y el uso de vasodilatadores renales como la dopamina y el fenoldapam, con escasa evidencia de su utilidad. Efectivamente, los procesos fisiopatológicos propios de la sepsis como la hipovolemia absoluta y relativa por vasoplejía y fuga capilar, la disfunción miocárdica y el compromiso de la oxigenación, entre otros— sugieren que la caída en el transporte de oxígeno puede ser un mecanismo relevante de IRA en la sepsis, principalmente en las etapas precoces o en la sepsis acompañada de shock cardiogénico. Sin embargo, la mayor parte de los estudios que sugieren una etiología isquémica para la IRA en la sepsis provienen de modelos animales de isquemia y reperfusión. Estos modelos no son consistentes con la fisiopatología clásica de la sepsis reanimada caracterizada por alto gasto cardiaco (GC) y baja resistencia periférica. El estudio del FSR en la sepsis humana es complejo por la dificultad de medirlo de forma continua. Los estudios en animales sépticos entregan resultados contradictorios respecto al FSR. Algunos muestran que durante las fases tempranas de la sepsis o tras un bolo de endotoxina, el FSR disminuye. Estos modelos de endotoxemia inducen un estado proinflamatorio inicial que no se produce en la sepsis real, en la que el aumento de los mediadores inflamatorios es progresivo, y no explosivo como en estos modelos. Otros estudios, más recientes, enfatizan el hecho que en condiciones normales el FSR es varias veces mayor a las necesidades metabólicas renales, dado que el FSR está al servicio de la FG más que del transporte de oxígeno renal. Estos

estudios muestran que en la sepsis reanimada, aquella en que característicamente se observa un GC normal o alto y vasodilatación sistémica, el FSR es normal o incluso aumentado. Un estudio en un modelo animal porcino de sepsis hiperdinámica encontró que el FSR estaba aumentado en forma general y en particular hacia la médula renal. Otro estudio en ocho pacientes sépticos en el que fue estimado el FSR en forma invasiva por termo dilución, mostró que se desarrollaba IRA en ausencia de trastornos del FSR. Una revisión sistemática de 160 trabajos experimentales en sepsis e IRA muestra que el principal determinante de normalidad en el FSR en la sepsis es el GC. Un GC alto o normal se asocia a FSR conservados, mientras que un GC bajo es decir, sepsis no reanimada o sepsis asociada a shock cardiogénico se asocia a FSR bajos. De esta manera, aun cuando la hipoperfusión renal puede jugar un rol en estados de bajo flujo, como la sepsis no reanimada, los estudios recientes muestran que una vez establecido el estado hiperdinámico característico de la sepsis, la hipoperfusión o isquemia renal no son mecanismos relevantes. (25)

#### ***- Histología renal en la sepsis***

Los cambios histológicos renales que se observan en la sepsis son escasos e inespecíficos. Una revisión sistemática mostró que sólo el 22% de 184 pacientes tenían evidencia de necrosis tubular aguda (NTA), y concluyó que la evidencia experimental y humana disponible no apoya el concepto de necrosis tubular aguda como la manifestación o mecanismo característico de la IRA séptica. La histología de la IRA séptica es heterogénea, siendo relevantes la infiltración leucocitaria, mayormente mononuclear, algún grado de vacuolización de células tubulares, pérdida del ribete en cepillo y apoptosis. Otros cambios descritos son la disfunción de las uniones estrechas intercelulares, que favorecen el reflujo de fluido tubular a través del epitelio, y la disfunción de la membrana basal con el consiguiente desprendimiento celular hacia el lumen tubular, lo que se asocia a aparición de células tubulares o cilindros en el sedimento de orina. Estos cilindros celulares a su vez generan microobstrucción al FU tubular, provocando el cese de la FG de dicho nefrón. La ausencia de necrosis en el 70% de los pacientes es compatible

con la evidencia disponible que sugiere que otros mecanismos, diferentes a la isquemia, contribuyen al desarrollo de IRA durante la sepsis. La apoptosis o muerte celular programada, que a diferencia de la necrosis no genera inflamación local, ha sido descrita como uno de los fenómenos fisiopatológicos presentes durante IRA de la sepsis. Se presenta en el 2 al 3% de las células tubulares durante la sepsis y es más frecuente en el túbulo distal. El factor de necrosis tumoral alfa (FNTalfa) juega un rol importante en la inducción de apoptosis tubular renal; sin embargo, la relevancia de la apoptosis como mecanismo de IRA in vivo permanece en estudio.(26).

### ***- Filtración glomerular en la sepsis***

Dado que en la mayoría de los casos de sepsis el GC se encuentra normal o alto, el FSR es normal. Un estudio reciente en ovejas sépticas mostró que efectivamente el FSR se encuentra elevado en asociación a un GC hiperdinámico, pero la resistencia vascular renal (RVR) se encuentra disminuida, con una disminución secundaria de la tasa de FG y un aumento asociado de la concentración de creatinina plasmática. La caída de la RVR puede explicarse por aumento en la liberación de óxido nítrico (NO). La cascada proinflamatoria induce la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en la medula renal, en las células mesangiales glomerulares y en las células endoteliales de la vasculatura renal con liberación secundaria de NO en forma intensa y prolongada. Por otro lado, la acidosis propia del shock séptico y la caída de los niveles celulares de ATP en las células musculares lisas del endotelio vascular favorecen la hiper polarización celular por salida de potasio desde la célula a través de canales de potasio de membrana dependientes de ATP, lo que contribuye a la vasodilatación renal por resistencia a catecolaminas y angiotensina II. Así mismo, la recuperación de la función renal se asoció a una recuperación de la RVR asociada a una reducción del FSR. Este estudio sugiere que la pérdida de la regulación de la presión de FG participa como mecanismo de IRA en la sepsis, aun en presencia de un FSR aumentado. La presión de FG depende del diámetro de las arteriolas aferente y eferente. La constricción de la arteriola aferente y/o la

vasodilatación de la eferente pueden determinar caídas en la FG y en el FU. En la sepsis participaría como mecanismo de IRA una vasodilatación aferente, pero aún mayor de la arteriola eferente (IRA hiperémica), generando una caída de la presión de FG y del débito urinario. Sin embargo, la falta de mediciones directas del FSR en la sepsis humana limita las conclusiones. (20)

### **- Hemodinámica intrarrenal durante la sepsis**

A pesar de existir un FSR conservado en la sepsis reanimada, es posible que la distribución intrarrenal del flujo se encuentre alterada privilegiando el flujo cortical por encima del medular, fenómeno denominado «redistribución cortico medular», responsable de hipoxia medular<sup>29</sup>. Un estudio reciente en animales midió en forma diferenciada el flujo renal cortical y medular por técnica de láser doppler intrarrenal durante la sepsis. Ambos flujos permanecen estables, y el uso de noradrenalina, un vasoconstrictor adrenérgico, aumenta el flujo a ambas regiones en forma significativa, sugiriendo que los mecanismos de compensación se encuentran activos durante la sepsis hiperdinámica<sup>30</sup>. Es probable que existan modificaciones del flujo sanguíneo intrarrenal durante la sepsis, pero la evidencia sugiere que los mecanismos compensatorios se encuentran activos y que éste no es un mecanismo predominante.(20)

### **- Inflamación y estrés oxidativo**

Otros mecanismos, diferentes al hemodinámico, participan también en la génesis de la IRA de la sepsis. La respuesta inflamatoria propia de la sepsis se ha estudiado como mecanismo directo de IRA. Diversos mediadores involucrados en la sepsis, junto a la respuesta neuroendocrina, participan en la patogénesis de la IRA séptica. Los riñones son particularmente sensibles al daño inducido por mediadores. Tanto las células mesangiales como las células tubulares son capaces de expresar citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el FNT-alfa. Tanto la IL-1 como el FNT- han sido demostrados como inductores de IRA en la sepsis. Ratones deficientes en el receptor de FNT-alfa son resistentes al desarrollo de IRA mediado por endotoxina, y tienen menos apoptosis

tubular y menos infiltración mononuclear. Sin embargo, el uso de anticuerpos anti-FNT-alfa durante la sepsis no ha logrado mejorar la sobrevida ni prevenir el desarrollo de IRA. Entre los mecanismos propuestos para explicar cómo la IL-1 y el FNT-alfa producen IRA durante la sepsis están el inducir una mayor liberación de citocinas, amplificando la cascada inflamatoria; favorecer la expresión de factor tisular, lo que promueve la trombosis local; inducir apoptosis celular tubular, pero principalmente aumentando el estrés oxidativo regional al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo de la sepsis se relaciona con el aumento en la producción de ROS y con la concomitante reducción de los niveles de antioxidantes, ya sea por consumo o por baja ingesta. La cascada proinflamatoria induce la expresión de iNOS en la medula renal, en las células mesangiales glomerulares y en las células endoteliales de la vasculatura renal, con el consiguiente aumento en los niveles de NO durante la sepsis. El NO tiene efectos beneficiosos y otros deletéreos durante la sepsis. Niveles basales de NO son necesarios para mantener el FSR e intrarrenal durante la sepsis, particularmente a nivel de la arteriola aferente, y para favorecer la biogénesis (resíntesis) mitocondrial celular. Sin embargo, el NO es también un radical libre, y cuando se produce en exceso es capaz de inhibir la cadena de fosforilación oxidativa y disminuir el consumo de oxígeno; puede además interactuar con otros ROS para formar especies reactivas más tóxicas, como el peroxi nitrito, capaz de generar daño en ADN, en proteínas y en membranas, aumentando la permeabilidad mitocondrial. El aumento de la permeabilidad mitocondrial se asocia a disminución del gradiente electroquímico y de la síntesis de ATP, así como a activación de vías de apoptosis<sup>50</sup>. La intensidad del daño oxidativo se correlaciona con la intensidad del daño mitocondrial y con sobrevida. Varios estudios, incluyendo uno de nuestro grupo, han demostrado que no sólo existe un aumento de ROS durante la sepsis, sino también una disminución en los niveles antioxidantes que se relaciona con la intensidad del proceso séptico. (26)

#### **- Coagulación y microcirculación**

La sepsis se caracteriza por ser un estado protrombótico y antifibrinolítico<sup>56</sup>, y la disfunción microcirculatoria asociada se ha descrito como un mecanismo relevante en el desarrollo de fallo orgánico múltiple en la sepsis, asociándose a mortalidad. La disfunción endotelial es inducida por la cascada inflamatoria y se caracteriza por un aumento en la expresión de factor tisular, que a su vez activa la cascada de la coagulación. A nivel renal, durante la sepsis se han descrito depósitos de fibrina a nivel de capilares glomerulares, pero un estudio reciente mostró que la trombosis arterial/ arteriolar renal no es frecuente durante la sepsis y no se asocian con la presencia de coagulación intravascular diseminada. (20)

#### **- *Disfunción mitocondrial***

La disfunción mitocondrial se describe como la incapacidad de la célula de mantener las funciones metabólicas que le son propias a pesar de un adecuado transporte de oxígeno, debido a una incapacidad de utilizar el oxígeno disponible para la síntesis de ATP. En breve, la mitocondria necesita acoplar el transporte de sustratos ricos en energía con la generación de un gradiente electroquímico transmembrana que permita la síntesis de ATP. Para que esto sea eficiente debe existir una adecuada función de los complejos de la fosforilación oxidativa (complejos I al IV más la ATP sintasa), integridad estructural de la membrana mitocondrial, principalmente la interna, suficiente suministro de sustratos, y una estructura y un número de mitocondrias suficientes. Existen pocos estudios que evalúen la función celular en la IRA séptica. Mediante una perfusión continua de lipopolisacárido (LPS) un estudio no encontró alteraciones de la función mitocondrial renal, pero otro estudio más reciente en cerdos con sepsis de origen intraabdominal mostró que sí existía alteración de la función mitocondrial renal, y que ésta se asociaba con un aumento de marcadores de estrés oxidativo. (20,26)

## **ANTECEDENTES:**

Durante décadas se utilizó el Sodio Urinario para definir la presencia de daños estructurales en los riñones en el marco de la oliguria o azoemia. La capacidad preservada de los tubulos para retener sodio fue la base fisiológica de interpretar los bajos niveles de sodio urinario como una respuesta funcional a un estado de baja perfusión renal. La pérdida de esta capacidad por los riñones se considera un marcador de necrosis tubular.

Recientemente la lesión pre renal y paradigmas de necrosis tubular aguda (NTA) han sido criticados, en primer lugar debido a que muchos casos clasificados como NTA carecen de este hallazgo en los estudios histopatológicos y segundo porque el aumento de conocimiento de la lesión renal aguda revelo una disociación entre hemodinámica renal y sodio urinario, especialmente en la sepsis. Surgió una hipótesis de que el estado de retención de sodio fue debido a la perdida de presión de filtración glomerular, de hecho el descenso progresivo de sodio urinario fueron acompañados por el descenso del aclaramiento de creatinina.

Los valores bajos  $N_{au}$  en LRA pueden ser un signo de deterioro de la microcirculación en los riñones. Hemos observado que muchos pacientes críticamente enfermos con niveles muy bajos  $N_{au}$  en el día en que se inició la terapia de reemplazo renal. Th es no es sorprendente en el contexto de la insuficiencia orgánica múltiple, que puede ser causada por el fracaso de la microcirculación sistémica. Desde esta perspectiva, la parte baja de la  $N_{au}$ , mayor es la tensión de la microcirculación. (28)

Por otro lado, los valores de alta  $N_{au}$  son más difíciles de interpretar.. En un estudio que incluyó a 10 voluntarios sanos, la media fue de  $104 \pm N_{au} 48 \text{ mEq / L}$  (29) . También hemos encontrado valores  $N_{au}$  mediana superior a  $100 \text{ mEq / L}$  al ingreso en la UCI en los pacientes que no desarrollaron LRA durante el período de estudio [30]. Sin embargo, los valores  $N_{au}$  altas se encuentran en los pacientes con AKI diuréticos que reciben o en etapas avanzadas AKI (28,29,30)

Maciel A.T. en su estudio encontró que el valor de sodio urinario como un predictor independiente de los resultados, desde  $N_{au}$  parece estar relacionado con el resultado, este efecto podría ser independiente de la creatinina sérica, muchos pacientes encontraron creatinina sérica normal, pero bajo  $N_{au}$  al ingreso. Hicieron un análisis multivariado concluyendo que los valores más altos  $N_{au}$  se asociaron con un menor riesgo de mortalidad hospitalaria independientemente. (28)

Los pacientes con IRA tienen una capacidad limitada para aumentar la  $N_{au}$ , incluso con la adición de los diuréticos de asa. Capacidad natri urético es probablemente un enfoque alternativo para evaluar la función renal. Valores  $N_{au}$  anteriores 140 mmol / l pueden reflejar conservado la función renal. Cuanto mayor sea la  $N_{au}$ , mayor es la probabilidad de creatinina serica normal para los valores sobre el nivel del sodio plasmático. Creatinina serica normal con una baja / muy baja  $NAU$  debe significar amenazas potenciales a los riñones y el peor pronóstico. Dado que la mayoría de los valores  $N_{au}$  en muchos pacientes no son ni altos ni bajos valores intermedios, pero el mejor enfoque para interpretar  $N_{au}$ , es hacer mediciones secuenciales. El viejo paradigma de "pre-renal" y "renal" azotemia basada en valores  $N_{au}$  medida de corte individuales de 20 y 40 mmol / l debe ser re-evaluado. (31)

Otro estudio concluyó que los pacientes con IRA tienen una capacidad limitada para aumentar el  $NaU$  incluso con la adición de los diuréticos de ASA. La capacidad natriuretica en probablemente un enfoque alternativo para evaluar la función renal. Valores  $NaU$  superiores a 140 mmol/L pueden reflejar un enfoque conservado de la función renal. Cuanto mayor sea el  $N_{au}$  mayor será la probabilidad de Creatinina sérica normal. Creatinina sérica normal con una baja y muy baja concentración de  $N_{au}$  debe significar amenazas potenciales a los riñones y peor pronóstico.( 27)

La mortalidad en los pacientes que desarrollan IRA por sepsis grave continúa siendo elevada a pesar del inicio de diálisis temprana y del desarrollo de las técnicas de reemplazo renal continuo. La muerte en estos pacientes no se debe exclusivamente a la falla renal sino a la disfunción secuencial de órganos que

integran el síndrome de disfunción orgánica múltiple provocado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Por los resultados de la microscopia de luz podemos ver que las lesiones que presentan el paciente con falla renal no son nada más la necrosis tubular sino que también puede haber daño intersticial, glomerular y vascular como se demostró en 40 de nuestros casos. (20)

## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la alta frecuencia de falla renal en pacientes sépticos de la unidad de Terapia Intensiva (5 al 25%), teniendo incidencia varía entre 172 a 620 casos por millón de adultos y año dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico, con una necesidad de diálisis de 22 a 131 por millón y año e incluso mayor, y la alta mortalidad que esto conlleva, es imperativo diagnosticarla a tiempo para iniciar un tratamiento oportuno. (8)

Tomando en cuenta que la creatinina usada como marcador para la falla renal tiene una elevación hasta 48 horas de iniciada la falla, es necesario encontrar marcadores los cuales nos indiquen más tempranamente esta patología,( 2,12,13,17,20,) el inconveniente con estos marcadores es el costo siendo el más referido por la literatura la Cistatina C (18,19), pero teniendo como gran inconveniente el alto costo de su estudio, estando por fuera del alcance de la mayoría de nuestra población, por no contarse con el estudio en la institución.

De ahí la necesidad de un marcador que se eleve tempranamente y con un costo bajo para la institución, por eso proponemos el uso de Na urinario como marcador temprano de lesión renal.

Por lo anterior planteado nos preguntamos:

¿Cuáles serán los valores de sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detectar tempranamente lesión renal?

### **III.- Objetivo General:**

Determinar si los valores de Sodio urinario comparados con los de Creatinina sérica, en el paciente séptico son marcador de lesión renal temprana.

### **Objetivos Específicos:**

- Determinar si los valores de Na urinario bajo se relacionan con lesión renal.
- Determinar si los valores de Na urinario alto se relacionan con ausencia de lesión renal.
- Determinar si los valores de Na urinario bajo, preceden a la elevación de la creatinina

#### **IV.- Justificación**

La lesión renal aguda fue y continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos en nuestro país, pues afecta del 1 al 25% de los pacientes.(8)

La LRA es una complicación frecuente en la UCI, la tasa de mortalidad continúa siendo alta a pesar de una mejoría en las técnicas de soporte renal y en las medidas de apoyo, lo que establece que por sí misma es un factor independiente de mortalidad. (7,8)

El no contar con marcadores adecuados, que identifiquen tempranamente la lesión renal, no reconocer que el paciente críticamente enfermo tiene necesidades diferentes, ya que además de las indicaciones renales tiene que valorarse la severidad de otra falla orgánica, todo esto contribuye a que el tratamiento se establezca en forma tardía.(18,19)

En esta unidad, hospital General de Pachuca donde los servicios se encuentran siempre con sobre cupo el disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes se vuelve una prioridad.

Utilizando la ventaja del fácil acceso al Na urinario, teniendo el recurso en la unidad, el prever con anterioridad la presencia de la falla renal, tiene un valor incalculable para iniciar una terapéutica temprana y la probabilidad de disminuir el uso de terapias de reemplazo renal de manera aguda.

Teniendo ventajas:

- Diagnóstico oportuno
- Tratamiento temprano
- Disminución de la estancia en la unidad
- Disminución de la morbi mortalidad
- Disminuir el tiempo paciente / cama

## **V.- HIPOTESIS.**

Hhipotesis: Na urinario bajo se relaciona con lesión renal

Debido a que si tenemos una Na urinario bajo con una creatinina sin alteraciones, estaríamos frente a una lesión en la microvasculatura renal dentro de las 48 horas previas a la elevación de la creatinina.

Hipotesis Nula: Na urinario bajo no se relaciona con lesión renal.

Si encontramos un Na urinario alto con una creatinina alta, descartaría nuestra hipótesis.

## **VI.- MATERIAL Y METODOS.**

### V.1.- Características del Lugar

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General de Pachuca, considerando un hospital de segundo nivel y de concentración, por el gran número de pacientes provenientes de los distintos municipios de Hidalgo, así como de los estados circunvecinos, como Veracruz, Puebla y Edo. De México.

### V.2.- Diseño de estudio

Consiste en un estudio: descriptivo, longitudinal.

### V3.- Ubicación Espacio – Temporal

3.1 Lugar: se realizará en la Unidad de Terapia Intensiva

3.2 Tiempo: se llevará acabo entre los meses de Septiembre, Octubre y Noviembre del 2015.

3.3 Persona: se realizará en paciente con diagnóstico de sepsis, de cualquier sexo, con una edad entre los 18 y los 60 años de edad. Que se encuentren la terapia intensiva

## **VII. GRUPO DE ESTUDIO**

### **4.1 Criterios de Inclusión**

- Pacientes de ambos sexos
- Con diagnósticos de sepsis, sepsis severa, choque séptico
- Con un rango de edad entre 18 y 60 años

### **4.2 Criterios de Exclusión**

- Falla renal crónica
- Trasplante renal
- Irrigación en vejiga

### **4.3 Criterios de Eliminación**

- Necesidad de terapia de reemplazo renal durante el tratamiento
- Fallecimiento

## **VIII.- DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y LA TECNICA DE MUESTREO**

### **5.1 Tamaño de la muestra**

Con una proporción esperada del 9% ( 27 ) con un nivel de confianza del 95% con una precisión del 7, con un efecto de diseño del 1.0, el tamaño mínimo necesario de llevar acabo el estudio es de 50 pacientes.

### **5.2 Muestreo:** de tipo no probabilístico

## IX.- DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Identificación de las variables

Variable independiente: PACIENTE SEPTICO

Variable dependiente: -VALOR DE CREATININA SERICA Y

-VALOR DE SODIO URINARIO.

### DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Cualitativas Dicotómicas; Paciente Séptico

Cualitativas Discontinuas: Creatinina sérica, Sodio Urinario

### CUADRO OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Fuente
Paciente Séptico	al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección	Paciente quien cumple con los criterios de diagnósticos de SRIS con un foco infeccioso demostrado	Cualitativa Dicotómica: SI NO	Expediente
Creatinina Sérica	compuesto orgánico	Cantidad de creatinina en	Cuantitativa Discontinua	Resultado de laboratorio

	generado a partir de la degradación de la creatina	sangre.	Grs/dl	
Sodio Urinario	mide la cantidad de sal (sodio) en una muestra de orina	Cantidad de Sodio excretado en la orina	Cuantitativa Discontinua mEq/ml	Resultado de laboratorio
Edad	Edad en años cumplidos	Edad del paciente	Cuantitativa descriptiva	Anexo 2
Sexo	Referida al sexo declarado	Sexo del paciente	Cualitativa dicotomica	Anexo 2

## **X.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se obtuvo la información del expediente clínico (peso, talla y diagnóstico) y corroboró por interrogatorio directo o indirecto.

Se les informó acerca del estudio y se mostró el consentimiento informado y en caso de aceptar se comienza con monitorización de la creatinina sérica y el Na Urinario.

Una vez ingresado el paciente en la Unidad de Terapia Intensiva y cumpliendo con los criterios de inclusión se inició el monitoreo. Con una toma basal (al ingreso a la unidad) a las 24 y 48 hrs posteriores al ingreso.

La toma de la muestra se realizó utilizando el catéter central previamente instalado (todos los paciente que se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva cuentan con catéter central) extrayendo 5 mls de sangre usando guantes y limpiando correctamente el catéter antes y después de la muestra, muestra de sangre que será enviada a laboratorio de la institución.

La muestra de orina para el Na urinario se tomaron 5 mls de muestra de la sonda Foley previamente instalada (todos los paciente de la Unidad de Terapia Intensiva cuentan con sonda Foley para control estricto de líquidos).

Se recabó la información y se virtió en la hoja de recolección de datos.

## **XI.- ANALISIS DE LA INFORMACION**

1. Se comparan las medias de Na urinario, tomando como grupo de comparación la clasificación de AKIN I vs AKIN II Y III
2. Comparar las medianas de los pacientes clasificados con AKIN I,II, III vs los pacientes con Na alto
3. Se compararan los medias de los paciente de Na vs creatinina.

## **XII.- ASPECTOS ETICOS**

La presente investigación consiste en demostrar la eficacia del Na urinario como marcador de lesión renal temprana. Tenemos riesgos menor que el mínimo. Se tratara con personal entrenado y materiales para minimizar el riesgo de complicaciones en cada uno de los sujetos de estudio.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud, en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Artículo 17 en el que considera como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este reglamento, la presente investigación se considera de riesgo menor que el mínimo, Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65.

Se contara con consentimiento informado y por escrito del paciente sujeto a investigación.

### **XIII.- RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

#### **Recursos físicos.**

- Instalaciones del Hospital General de Pachuca
- Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Pachuca

#### **Recursos Humanos**

Médicos Residentes del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Pachuca.

- Dr Josué Pérez López MR UTI Investigador Principal

#### **Recursos Materiales**

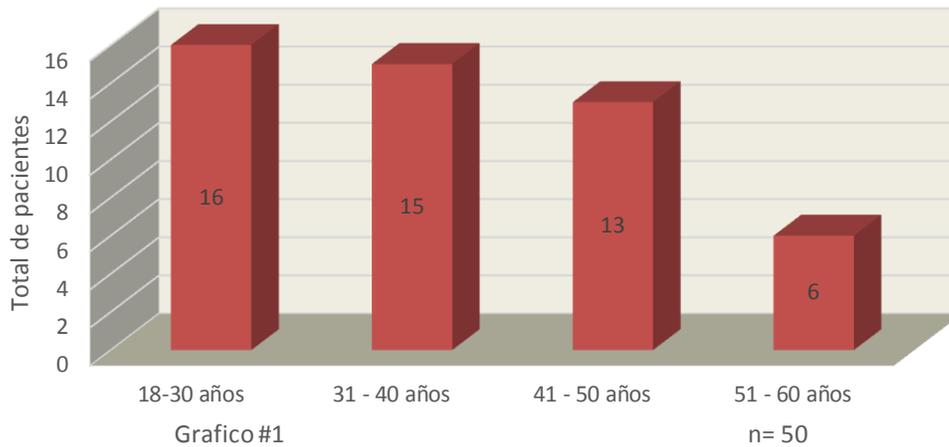
- Material proporcionado por el Hospital
- Jeringas
- Tubos de laboratorio
- Química sanguínea ( realizado por laboratorio del Hospital )
- Na urinario ( realizado por laboratorio del Hospital )

#### **Costo aproximado**

230 pesos, lo cubre el seguro popular.

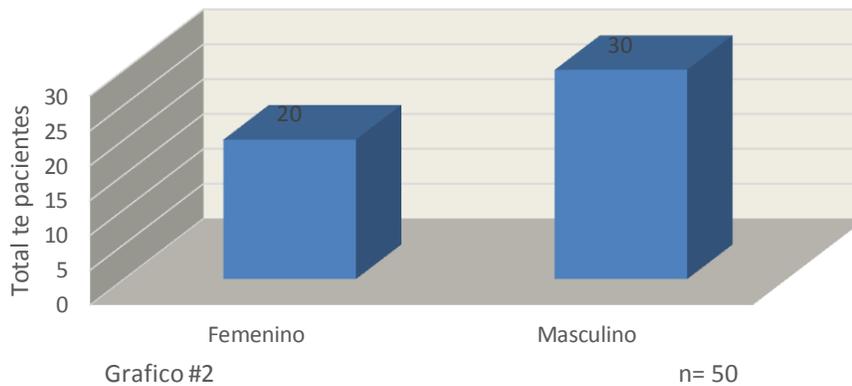
## XIV.- HALLAZGOS

Valores de Sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.  
Grupos de edad.



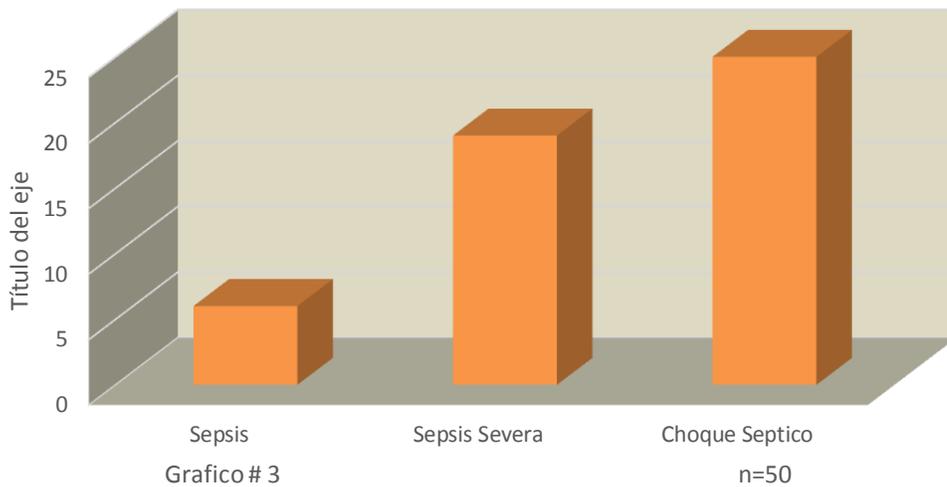
Fuente: Base de datos Excel

Valores de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.  
Distribución por sexo.



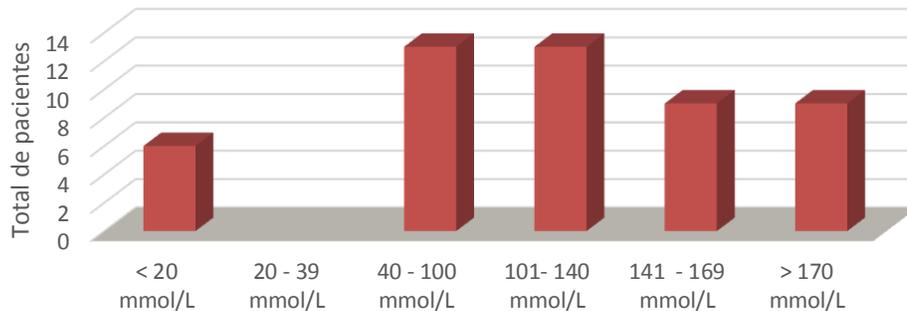
Fuente: Base de datos Excel

Valores de Sodio urinario en el paciente septico comparado con creatinina sericca, para detección temprana de lesión renal.  
Diagnóstico



Fuente: Base de datos Excel

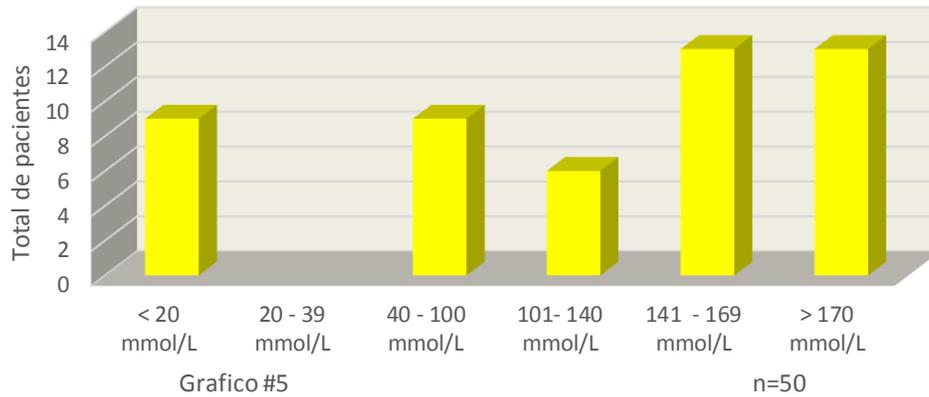
Valores de Sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica para detección temprana de lesión renal.  
Na urinario de ingreso.



n= 50

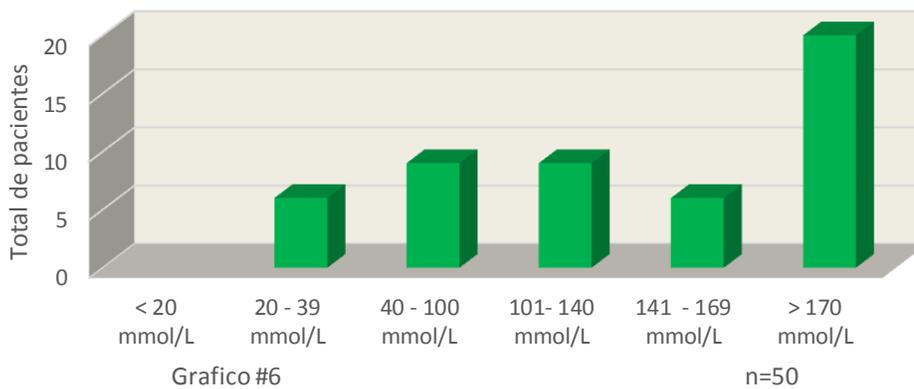
Fuente Base de datos Excel

Valores de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica para detección temprana de lesión renal.  
Na urinario a las 24 hrs.



Fuente: base de datos de Excel

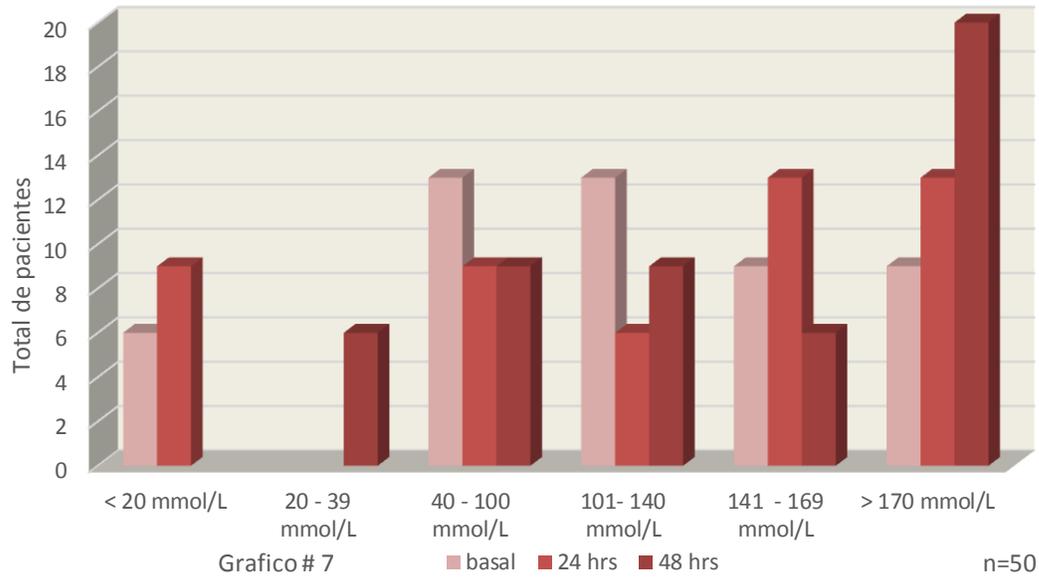
Valores de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica para detección temprana de lesión renal.  
Na urinario a as 48 hrs



Fuente: base de datos de Excel

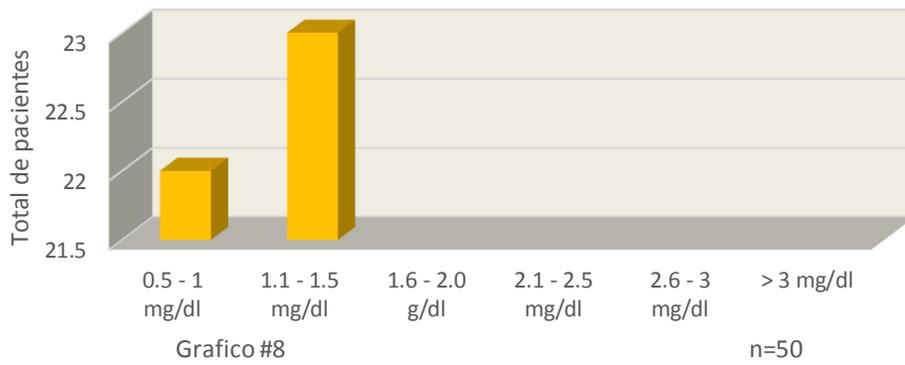
Valores de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.

Comportamiento del Sodio urinario



Valores de sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica para detección temprana de lesión renal.

Creatinina al ingreso



Valores de Sodio urinario, en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica para detección temprana de lesión renal.

Comportamiento de la creatinina

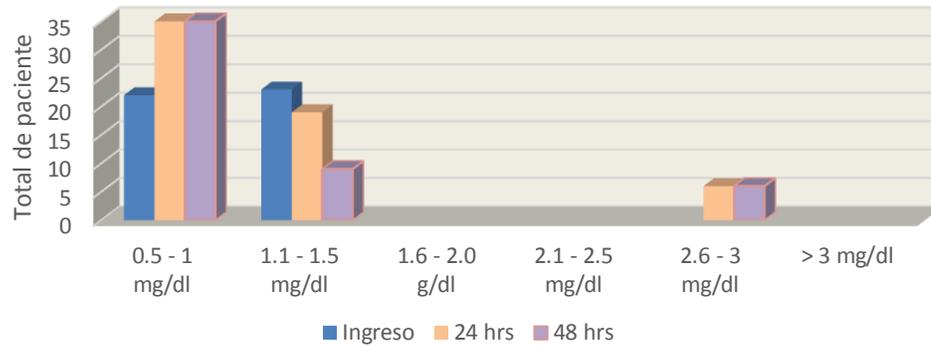


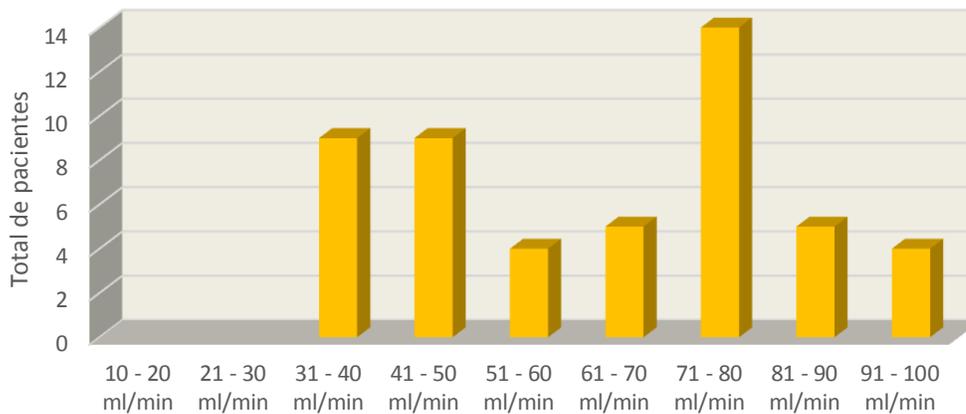
Grafico # 9

n=50

Fuente: base de datos Excel

Valores de Sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.

Filtrado Glomerular al ingreso



Graico #10

n=50

Fuente: base de datos Excel

Valores de Sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.

Comportamiento del Filtrado Glomerular

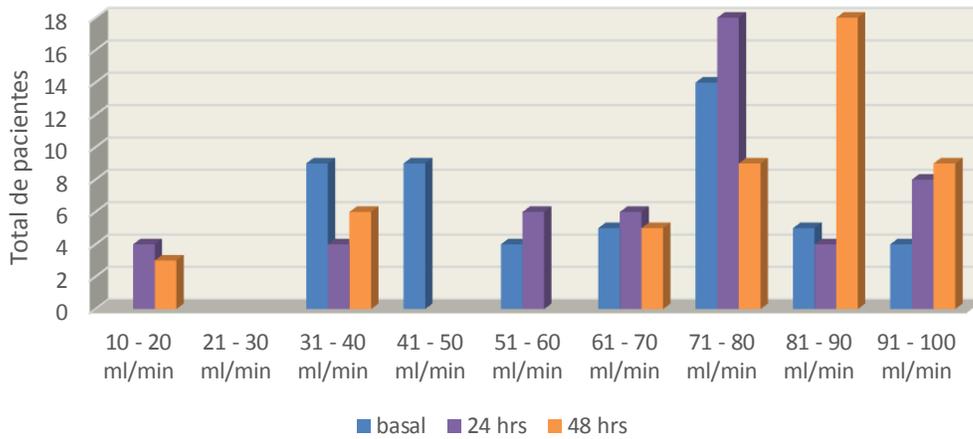


Grafico #11

n=50

Fuente: base de datos Excel

Valor de Sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión renal.

AKIN al ingreso

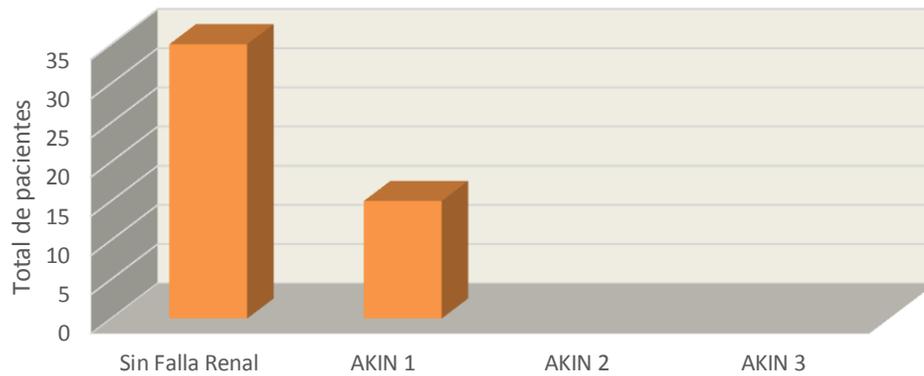


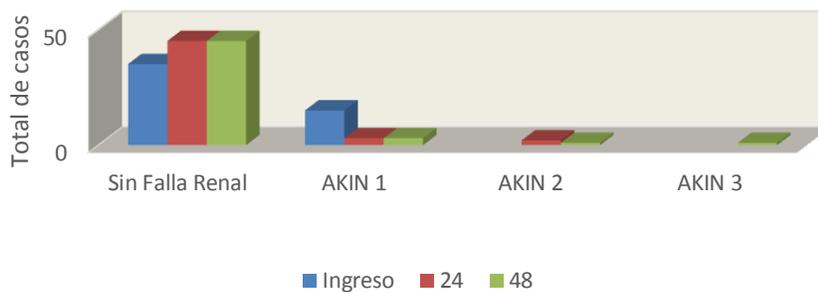
Grafico #12

n= 50

Fuente: Base de datos Excel

Valor de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión Renal.

Comportamiento de AKIN



Grafica #13

n=50

Fuente: Base de datos Excel

Valor de Sodio urinario en el paciente séptico comparado con creatinina sérica, para detección temprana de lesión Renal.

Relacion BUN/ Creatinina al ingreso

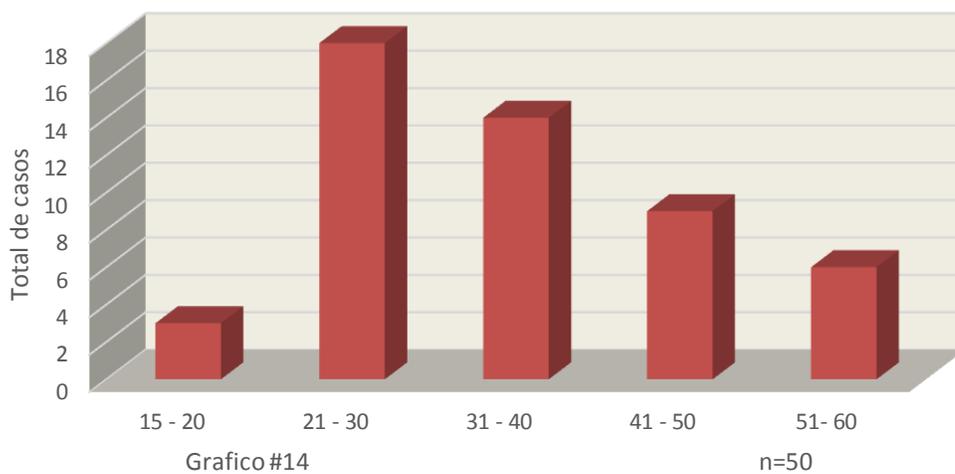


Grafico #14

n=50

Fuente: base de datos Excel

## **XV.- DISCUSIÓN**

Hubo un 32% de los paciente entre 18 – 30 años, 30% entre 31 – 40 años, 26% de 41 a 50 años y el menor porcentaje con 12% de 51 a 60 años. Teniendo la mayor cantidad de pacientes entre los 18 y 40 años.

El 60% de nuestra población fueron masculinos y el 40% femeninos.

Con respecto a los diagnósticos tuvimos un 12% correspondiente a sepsis, 32% a sepsis severa, y el 50% de choque séptico.

Al ingreso de los pacientes tuvimos un 12% con un Sodio urinario muy bajo menor de 20 mmol/L, 26% con un NaU de 40 a 100 mmol/L, 26% de 101 a 140 mmol/L, un 18% de 141 a 169 mmol/L y 18% mayor de 170 mmol/L. Su comportamiento durante el estudio se puede observar en la grafica #7 donde pudimos apreciar la mejoría en las fracciones de NaU aumentando el porcentaje de Nau mayor a 170 siendo de 18% al ingreso, hasta 40% a las 48 horas, teniendo un 70% un Nau mayor a 100 mmol/L posterior a las 48 horas.

La creatinina basal resultó en un 54% menor a 1 y un 46% entre 1.1 y 1.5 mg/dl, tras 48 horas hubo una mejoría con una creatinina menor a 1 mg/dl del 70% , un 18% entre 1.1 y 1.5 mg/dl y con un 12% con creatinina sérica de 2.6 a 3 mg/dl. En la gráfica 10 observamos el filtrado glomerular un 36% tienen una filtración menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tras 48 horas hubo una mejoría en el filtrado siendo de 80% arriba de 80, a 54% en un lapso de 24 horas.

La AKIN al ingreso sin falla renal es del 70% y con un AKIN de 1 del 30% de los participantes, tras 48 horas tenemos sin lesión renal un 90% y con un AKIN de 3 del 2%.

La relación BUN/ creatinina en el 94% fue superior a 20 y solo el 6% es de 15 a 20.

El 34 % de nuestros pacientes tuvieron un Na U menor de 100 mmol/L de ellos el 100% tenían una creatinina menor de 1 mg/dl, de estos pacientes el 76% presentó lesión renal entre las 24 y 48 hrs de su ingreso, diagnosticado por una creatinina mayor de 1 mg/dl y un AKIN de 1 o mayor, y el 24% de los paciente con un Na U menor a 100 mmol/L no presentó lesión renal durante el estudio.

El 66% de nuestros pacientes presentó un Na U mayor a 100 mmol/L de ellos el 12% presento una creatinina mayor de 1 mg/dl a su ingreso y el 88% una

creatinina menor de 1 mg/dl, de estos pacientes ninguno presento lesión renal durante el estudio.

En su estudio Maceil A.T.2014 encontró en Sodio urinario como predictor independiente de resultados, en sus pacientes con NaU bajo y creatinina normal era mayor la mortalidad. En nuestro estudio con un 50% de pacientes con choque séptico ya pesar de la alta mortalidad asociada, en nuestro estudio no hubo defunciones. (27)

El NaU posterior al ingreso a nuestra unidad y al inicio del tratamiento (dependiendo de la patología) tiene una mejoría significativa con un 70% a las 48 horas arriba de 100 mmol/L.

Aumentando la creatinina en un 12% arriba de 2.5 a las 24 y 48 horas. Prediciendo oportunamente la lesión renal en los pacientes en riesgo. Tal como lo encuentra Bellomo en su estudio (28,29).

Del filtrado glomerular tuvimos una cifra basal de 18% de pacientes, arriba de 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> siendo de 54% tras 48 horas.

Bellomo 2014 menciona que en su estudio los pacientes que tienen un NaU superior a 100 mmol/L no presentaron lesión renal, en nuestra investigación se obtuvo que el 62% tienen como mínimo esa cifra, de los ninguno desarrollo lesión renal. (30)

La creatinina basal fue menor a 1 en el 54% y menor a 1.5 del 94% lo que habla de la oportuna detección de la patología y su ingreso a nuestra unidad, comparado con el NaU que era menor a 100 mmol/L del 38%, lo que nos pondría en riesgo a una tercera parte de los pacientes a pesar de tener una adecuada creatinina.

Por lo que podemos dar como respondida nuestra pregunta planteada la cual era ¿Cuáles serán los valores de sodio urinario en el paciente séptico, comparado con creatinina sérica, para detectar tempranamente lesión renal?

## XVI.- CONCLUSIONES

- A) Los pacientes con un Na U menor a 100 mmol/L, con creatinina menor a 1 mg/dl, tienen un riesgo de 75% de desarrollar lesión renal aguda en las próximas 24 a 48 hrs
- B) Lo paciente quienes presentaron un Na U mayor a 100 mmol/L, que de acuerdo a nuestra hipótesis estaban lejos de presentar lesión renal, de ello ninguno presento Lesión renal aguda
- C) Nuestro objetivo principal era demostrar que un Na U bajo ( menor de 100 mmol/L) era indicativo de alteración en la hemodinámica renal y se relacionaba con la presencia de lesión renal, anticipándose previamente a los valores de creatinina elevados, encontramos que  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes que tenían igual o menos de esas cifra, presentaron lesión renal, contra  $\frac{1}{4}$  parte que no lo presento.
- D) Por lo tanto encontramos que el Na U aun no puede usarse como un marcador temprano de lesión renal, ya que solo el 75% presento lesión renal, el cual se altera de 24 a 48 hrs antes de tener cambios en la creatinina, pero si es indicativo de alteración en la hemodinámica renal, lo que nos puede anticipar a mejorar el tratamiento para evitar su progresión a Lesión Renal, la cual nos aumentaría la tasa de mortalidad en UCI.

## **XVII.- ANEXO 1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se le ha preguntado si quiere participar en este estudio de investigación. Su decisión es libre y voluntaria. Si no desea ingresar al estudio, su negativa no le causará consecuencia alguna. La siguiente información le describe el estudio y la forma en que participará como voluntario. Tome el tiempo necesario para hacer preguntas como requiera acerca del estudio, el médico responsable del estudio o el personal encargado del estudio en la podrán contestar cualquier pregunta que tenga respecto a este consentimiento o del estudio mismo. Por favor lea cuidadosamente este documento.

Título: VALORES DE SODIO URINARIO EN EL PACIENTE SEPTICO, COMPARADO CON CREATININA SERICA, PARA DETECCION TEMPRANA DE LESION RENAL

Objetivo del Estudio: COMPARAR LOS VALORES DE SODIO URINARIO EN EL PACIENTE SEPTICO, CON LOS DE CREATININA SERICA, PARA DETECTAR TEMPRANAMENTE LESION RENAL.

La insuficiencia renal aguda fue y continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos en nuestro país, pues afecta del 1 al 25% de los pacientes.

Utilizando la ventaja del fácil acceso al Na urinario, teniendo el recurso en la unidad, el prever con anterioridad la presencia de la falla renal, tiene un valor incalculable para iniciar una terapéutica temprana y la probabilidad de disminuir el uso de terapias de reemplazo renal de manera aguda.

Número de participantes: el número de participantes son 50.

Responsabilidad del Voluntario: Tener disponibilidad para participar en la totalidad del estudio. Cumplir con las indicaciones señaladas por el personal. Mantener una buena disciplina dentro de la unidad. Contestar con la verdad toda la información solicitada por el personal del Hospital. Reportar cualquier molestia o malestar general en el momento que lo presente al personal del Hospital. No ingerir medicamentos sin previo aviso al personal del Hospital.

Procedimiento: Una vez ingresado en la Unidad de terapia Intensiva y cumpliendo los criterios para ingresar se tomaran muestras sanguíneas y de orina. La muestra de sangre se tomar del catéter central ( un catéter para administrar medicamentos que se a colocado en una vena de gran tamaño) y la muestra de la orina se tomara de la Sonda Foley ( una sonda que se coloca en la uretra lugar por donde orinamos ) y se enviaran las muestras a laboratorio, se realizara el procedimiento al ingreso , a las 24 y a las 48 hrs

Duración del estudio: Desde su ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva hasta 48 horas desde su ingreso..

Riesgos: Durante el procedimiento los riesgos que se pueden presentar son los siguientes:

- Debido a que las muestras se tomaran de dispositivos invasivos los cuales son de rigor en los pacientes en nuestra unidad de Terapia Intensiva los riesgos que puede presentar al estar en este estudio son casi nulos.

Confidencialidad de la información:

1. El Hospital guardará con estricta confidencialidad la información médica obtenida en este estudio, incluyendo los datos personales y de identificación de los voluntarios participantes.
2. Sólo el personal de la Secretaría de Salud de México (SSA), , monitor del estudio, auditores, el laboratorio que analiza las muestras sanguíneas y los miembros de las Comites de Ética e Investigación del Hospital General de

Pachuca, de la Secretaria de Salud de Hidalgo (SSH), cuando se requiera, podrán revisar su historia clínica y la información obtenida durante el estudio.

3. Si se decide publicar los resultados de este estudio, en todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos de identificación

Preguntas y aclaraciones: Este documento le ha informado de qué se trata el estudio.

1. El personal médico y de enfermería podrán responder cualquier pregunta que tenga ahora; si tiene alguna duda acerca del estudio o de los posibles daños que pudieran surgir como resultado del mismo, el Investigador Clínico Principal del Estudio podrá ayudarle.

2. Si tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como sujeto de estudio, puede llamar al Hospital General de Pachuca, de la Secretaria de Salud de Hidalgo (SSH) y comunicarse con el Presidente de las Comisiones de Ética e Investigación Dr Raul Camcho Gomez a los teléfonos 7-13-72-55 o 7-13-46-49.

Autor del Protocolo: Dr. Josué Pérez López. Dirección: Avenida Universidad, Colonia Ciudad de los niños s/n. Teléfono 771-129 -31-93

#### DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Estoy enterado de que éste es un estudio de investigación con medicamentos y he sido informado de los riesgos que esto implica, he realizado todas las preguntas que he querido, se me han aclarado satisfactoriamente y estoy de acuerdo en participar y cooperar con todo el personal del estudio titulado “Analgesia para trabajo de parto con fentanil sub aracnoideo y catéter peridural inerte”

En caso de que decidiera retirarme, me comprometo a seguir las indicaciones y procedimientos de salida que tiene el Hospital.

Manifiesto que lo que he expresado en mi historia clínica y demás interrogatorios sobre mi actual estado de salud es veraz, y exento al Hospital General de Pachuca y a su personal de toda responsabilidad legal que surgiera o se ligara a

una declaración falsa u omisión por mi parte. Mediante la firma de este consentimiento, estoy autorizando que se dé a conocer mi historia clínica a las autoridades de salud de México (SSA), monitor, auditores, al laboratorio que analizará las muestras y a las Comisiones de Ética e Investigación cuando se requiera.

Preguntas que usted tenga:

---

---

---

---

---

Nombre e Iniciales del paciente que se ofrece a participar

---

Firma ,Fecha (dd/mm/aaaa)

---

Testigo: Nombre y Firma

---

Relación con el voluntario

Certifico que he revisado estos datos y que el voluntario ha sido adecuadamente informado del estudio aceptando participar en él.

---

Nombre y firma del Investigador Clínico Principal

## XVIII.- ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero de paciente: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Peso Ideal: \_\_\_\_\_

FECHA	Basal	24 hrs	48 hrs		
Creatinina					
BUN					
UREA					
NaU					

Medicamentos Utilizados:

Medicamento	Basal/ Dosis	24 hrs / Dosis	48 hrs/ Dosis		
Vasopresina					
Norepinefrina					
Dopamina					
Furosemida					
Otro					

	Basal	24 hrs	48 hrs		
TAM					
FC X MIN					
PVC					
Lactato					
DMH					
AKIN					
F.G. MDRD-6					

## Clasificación de AKIN

Estadio	Criterio creatinina sérica	Criterio gasto urinario
1	↑CrS ≥0,3 mg/dl ó ↑ ≥150% a 200% (1,5 veces a 2 veces) de cifras basales	<0,5 mg/kg/h por >6 hs
2	↑CrS >200% a 300% (2 a 3 veces de basal)	<0,5 mg/kg/h por >12 hs
3	↑CrS >300% (>3 veces de basal, o CrS ≥4,0 mg/dl con ascenso agudo de por lo menos 0,5 mg/dl)	<0,5 mg/kg/h por >24 hs, o anuria por 12 hs

CrS: creatinina sérica

### MDRD-6

En esta fórmula se utilizan multiplicadores para ajustar la mejor estimación de acuerdo a la raza y el género.

FG estimado =  $170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467) - 0,170 \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$ .

## **XIX.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.- Floege J, Johnson R. Comprehensive Clinical Nephrology. 4ª edición. EL SEVIER.
- 2.- Luis do Pico J, Greloni G, Giannasi S, Lamacchia H, Rosa Diez G. Nefrologia Critica. EDICIONES JOURNAL
- 3.- Carrillo-Esper R, Vazquez A, Melino M, Peña-Perez C, Nava-Lopez J . Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Medicina Interna de Mexico. Volumen 29, num. 2 marzo-abril 2013.
- 4.- Zaccaria R. and Ronco C. Kidney diseases beyond nephrology—intensive care. Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 708–711.
- 5.- Crowley S, Peixoto A, Acute Kidney in the Intensive Care Unit. Clin. Chest Med30 (2009) 29 \_43.
- 6.- Chertow GM, Curdick, Honour M, Boventre JV, Bates DW, Acute Kidney Injury, length of stay and costs in hospitalized patients. J. Am Soc. Nephrol 2005; 16:3365-3370.
- 7.- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 844-61
- 8.- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. JAMA 2005; 294: 813-18
- 9.- Bellomo R, Acute Renal Failure. Seminars in respiratory and critical care medicine/ volumen 32, Number 5, 2011.
- 10.- Bonventre J, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. : J Clin Invest. 2011;121(11):4210–4221

- 11.- Sushrut S. Waikar, Kathleen D. Liu, and Glenn M. Chertow. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 3: 844-861, 2008.
- 12.- Joannidis M, Metnitz P. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. Crit Care Clin 2005; 239-249.
- 13.- Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. Blood Purif 2010;29:300-307.
- 14.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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 2004;8:R204-12.
- 15.- Nattachai S, Hoste E, Kellum J. Modern Clasification of Acute Kideny Injury. Focus on Critical Care Neprhology, Blood Purif 2010; 29.300 -307.
- 16.- Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. Nature Reviews Nephrology 2011;7:201-208.
- 17.- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN time for reappraisal [Internet] 2009 13(3):1-9.
- 18.- Slocum J, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: Can we move beyond serum creatinine? Trans Res 2012;159:277-289.
- 19.- Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. Biomarkers of Acute Kidney Injury. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:463-493.
- 20.- T. Regueiraa, M. Andresena, M. Mercadoda y P. Downeyb. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Medicina Intensiva. 2011;35(7):424-432.
- 21.- Okorie N, Parillo J. The Pathophysiology of Septic Schock. Critical Care Clinic 25 ( 2009 ) 677 – 702

22.- Kock I, Van-Daele C, Poelaert J. Sepsis and Septic Shock: pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy. *Acta Belgica*, 2010;65-5.

23.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874

24.- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 296-327.

25.- Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Critical Care* 2005;9:R363-374.

26.- Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest*. 2009;119:2868—78.

27.- Maciel T, Vitorio D, Salles I, m. Park. Sodium concentration in urine greater than in the plasma: possible biomarker of normal renal function and better outcome in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 584–591

28.- Toledo A. Breaking old and new paradigms regarding urinary sodium in acute kidney injury diagnosis and management. *Maciel Critical Care* 2013, 17:115

29.- Masevicius FD, Tuhay G , Pein MC, Ventrice E, Dubin A: Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study. *Crit Care Resusc* 2010, 12:248-254

30.- Maciel AT, Park M, Macedo E: Urinary electrolyte monitoring in critically ill patients: a preliminary, observational study. *Rev BrasTer Intensiva* 2012, 24:236-246

31.- 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:R31