



**UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE
MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Y DE LA SALUD**

Facultad de Medicina



TESIS

QUE PRESENTA EL DOCTOR JESÚS TORRES GÓMEZ

CON EL TEMA:

**“PREDICTORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA
A SEPSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

**ESTUDIO REALIZADO EN EL
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA, SSA**

ASESORES:

**DR. JESÚS ENRIQUE ROMERO BARANZINI
DR. VÍCTOR JOSÉ TOVAR GUZMÁN**

HERMOSILLO, SONORA, AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Francisco René Pesqueira Fontes

Director General

Dr. Jorge Isaac Cardoza Amador

Director Médico

Dra. Carmen A. Zamudio Reyes

Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

Dr. Manuel de Jesús Teyechea Rascón
Jefe de la División de Medicina Interna

Dr. Mauricio Beltrán Rascón
Jefe del Servicio de Medicina Interna

Dr. Jesús Enrique Romero Baranzini
Asesor de tesis

Dr. Victor José Tovar Guzmán
Asesor metodológico

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios por facilitarme el camino para realizar mis metas

A mis Familia por el apoyo y comprensión durante este tiempo lejos

A mis Maestros por todas las enseñanzas brindadas

A Elizabeth por su paciencia y apoyo

INDICE

Resumen

Introducción

CAPITULO I

ANTECEDENTES

1.1 Epidemiología

1.2 Definición y clasificaciones

1.3 Fisiopatología

1.4 Factores predictores o de riesgo

1.5 Biomarcadores (utilidad clínica)

1.6 Manejo

1.6.1 Fluidoterapia en IRA séptica

1.6.2 Uso de diuréticos

1.6.3 Terapia de reemplazo renal

CAPITULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Planteamiento del problema

2.2 Justificación del problema

2.3 Hipótesis

2.4 Diseño del estudio

2.4.1 Grupo de estudio

2.4.2 Objetivos

2.4.3 Método estadístico

CAPITULO III

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Lista de tablas

Lista de figuras

LISTA DE TABLAS

Tabla

1. Clasificación RIFLE de la insuficiencia renal aguda
2. Clasificación de la AKIN (Acute Kidney Injury Network)
3. Propiedades de biomarcadores de la insuficiencia renal aguda
4. Variables y sus características
5. Predictores de lesión renal aguda asociada a sepsis
6. Desarrollo de lesión renal aguda según la fuente de infección
7. Comorbilidades en ambos grupos (lesión renal aguda y sin lesión renal aguda)
8. Desarrollo de lesión renal aguda según el tiempo de inicio de antibioticoterapia
9. Desarrollo de lesión renal aguda y la asociación con el puntaje en la escala APACHE II
10. Desarrollo de lesión renal aguda según la necesidad de vasopresores
11. Desarrollo de lesión renal aguda según la necesidad de ventilación mecánica
12. Mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, según el desarrollo de lesión renal aguda
13. Mortalidad hospitalaria según el grado de severidad de IRA (clasificación RIFLE)
14. Mortalidad hospitalaria según la necesidad de terapia de reemplazo renal en IRA asociada a sepsis
15. Mortalidad hospitalaria según la necesidad de vasopresores

LISTA DE FIGURAS

Figura

1. Biomarcadores urinarios de insuficiencia renal aguda
2. Muestreo de pacientes
3. Fuente de infección en pacientes sepsis de acuerdo al desarrollo o ausencia de lesión renal aguda
4. Desarrollo de lesión renal aguda según la fuente de infección
5. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según la severidad de la lesión renal aguda (clasificación RIFLE)
6. Mortalidad en hospitalaria según la severidad de la lesión renal aguda (clasificación RIFLE)
7. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según la necesidad de terapia de reemplazo renal
8. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según el tiempo de inicio de la terapia de reemplazo renal

RESUMEN

INTRODUCCION: La lesión renal aguda (AKI) es común en los pacientes críticos, y el principal de los múltiples factores etiológicos asociados, es la sepsis. Hasta dos terceras partes de los pacientes con sepsis desarrollan lesión renal aguda, elevando las tasas de mortalidad que se observan cuando se asocia a otras etiologías. Existen predictores clínicos y biomarcadores inflamatorios que predicen el compromiso renal, los cuales pueden ser determinados para establecer estrategias que modifiquen la morbimortalidad asociada tras su desarrollo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se revisaron 54 expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos(UCI) del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre 1 de enero a 31 de diciembre del 2010, que ingresaron con diagnóstico de sepsis. Se determinó la presencia o ausencia de lesión renal aguda según la clasificación RIFLE y tras descartar otras etiologías diferentes a la sepsis se dividieron en 2 grupos (con AKI y sin AKI), posteriormente se buscó la presencia de predictores clínicos y laboratoriales que aumentan el riesgo de disfunción renal, se determinó la asociación mediante las pruebas de chi cuadrada y exacta de Fisher, así como la diferencia de medianas con la prueba U de Mann Whitney. Se realizó un análisis de regresión logística para estimar razón de momios crudo e intervalos de confianza (95%). Se estableció una significancia estadística con un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS: La prevalencia de sepsis en la UCI de la unidad hospitalaria estudiada fue de 19.8%. El desarrollo de lesión renal aguda asociada a sepsis fue de 72.2% (IC 95%; 59-84%). Los predictores que mostraron relación con incremento del riesgo de compromiso renal agudo fueron: la fuente de infección pulmonar vs no pulmonar (OR 1.02, IC 95% 0.30-3.36, p 0.001), la inadecuada reanimación en las primeras 6 horas (OR 8.41, IC 95% 1.66-42.4), la necesidad de vasopresores (OR 4.37, IC 95% 0.98-19.4, p=0.04) y ventilación mecánica (OR 9.5, IC 95% 0.90-100.5, p=0.02), así como un mayor puntaje en la escala APACHE II (25.5 vs 19, p 0.01) y mayor nivel de creatinina sérica al ingreso (1.05mg vs 0.72mg, p 0.001). La mortalidad en UCI en el grupo con AKI fue del 89%, ajustada según las comorbilidades mostro un OR 5.7, IC 95% 1.09-29.7.

CONCLUSIONES: La detección de predictores clínicos y laboratoriales de lesión renal aguda, al momento del ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis, permite determinar el mayor riesgo de disfunción renal y por lo tanto permitirá establecer estrategias que disminuyan la incidencia y mortalidad asociadas.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación común en los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, desarrollada en dos terceras partes de los pacientes críticos.

Son múltiples las causas relacionadas con el desarrollo de esta disfunción orgánica, por lo que se considera que existe una etiología multifactorial en los pacientes críticos. Sin embargo la importancia particular de cada factor depende de las características de las poblaciones estudiadas y la patología subyacente.

La mortalidad reportada es variable también en relación con las diferencias mencionadas en las diferentes poblaciones, sin embargo se ha mostrado sin cambios en las últimas décadas, a pesar de los avances en el cuidado crítico y renal.

Dentro de los diferentes factores relacionados con la etiología, se ha detectado a la sepsis como una entidad común en pacientes críticos, y un factor de riesgo principal para el desarrollo de compromiso renal. La mitad de los casos de IRA tienen como factor contribuyente más común, a la sepsis. Así mismo, 30-60% de los pacientes con choque séptico desarrollan IRA (11), lo cual se relaciona con mayores tasas de mortalidad que las observadas en otros subgrupos y que incrementa los recursos empleados en los cuidados de salud.

Las altas concentraciones de biomarcadores inflamatorios y el riesgo de muerte se han observado en los pacientes con IRA asociada a sepsis, aun en ausencia de sepsis severa, sin embargo la disponibilidad para la medición de estos biomarcadores en todos los niveles de atención no es alta, lo que impide su difusión como métodos de detección temprana.

La fisiopatología de la IRA séptica tiene características diferentes que la ubican como un tópico particular a estudiar. Los pacientes con IRA asociada a sepsis tienen rasgos clínicos y resultados diferentes a los observados en otra etiología.

Se han determinado la presencia de factores clínicos que permiten predecir el desarrollo de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis, los cuales es factible determinar desde el ingreso del paciente a las unidades de urgencias o terapia intensiva.

El conocimiento particular en cada población, de los predictores de IRA asociada a sepsis permitirá establecer estrategias que influyan de manera positiva en la morbimortalidad que se reporta en los pacientes críticos.

ANTECEDENTES

1.1 Epidemiología

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación común en los pacientes hospitalizados, particularmente en la unidad de cuidados intensivos, la cual incrementa la morbimortalidad e implica un mayor consumo de recursos (1). La incidencia de IRA es variable según la definición utilizada y la población estudiada, en pacientes hospitalizados se menciona de 2% (2), en pacientes críticos se han reportado cifras entre 22-70% (3, 4), aunque depende de la cohorte estudiada, en general se reporta una incidencia en dos tercios de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos, con una mortalidad tras iniciar terapia de sustitución renal que se reporta entre 11-60% (2, 5, 6).

En pacientes críticamente enfermos se ha reportado una mayor incidencia tras la presencia de factores de riesgo como desarrollo de sepsis así como mayor uso de agentes de radiocontraste, cirugía mayor (especialmente cardiotorácica), fármacos nefrotóxicos, condiciones médicas crónicas (historia de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus) (7). La causa en pacientes críticamente enfermos es multifactorial, sin embargo se ha identificado a la sepsis como el factor predictor más importante y prevalente (8).

La sepsis es una condición frecuente y causa de de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos, especialmente cuando se asocia a choque y/o disfunción orgánica, se presenta en 19% (11-34%) de los pacientes críticos, con una mortalidad también variable según los estudios entre 35-53% de los casos (hospitalaria o a 30 días) según reportes en Norteamérica y Europa (9). Entre 52-55% presentan disfunción orgánica múltiple (12).

La literatura a nivel de Latinoamérica describe una revisión acerca de la epidemiología de la sepsis en unidades de terapia intensiva, la cual no permite realizar conclusiones debido a la heterogeneidad extrema en los estudios reportados, sin embargo se refieren cifras de mortalidad hasta un 58% (13). En México, se reporta en el 2009 una incidencia de sepsis de 27.3% en los pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva, con tasas de mortalidad de 34% (14).

El desarrollo de sepsis se ha asociado con un mayor consumo de recursos, estancia prolongada en terapia intensiva y hospitalaria así como disminución a largo plazo en la calidad de vida.

El desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes con sepsis se reporta en 10-50% de los casos (12) incluyendo pacientes médicos y quirúrgicos, así mismo el 47-50% de los casos de IRA están relacionados a sepsis (1,11), con tasas de mortalidad hospitalaria entre 29-70% (10, 11, 12) y en UCI de hasta 70% al compararse con casos de IRA no relacionada a sepsis (8). Con tasas de mortalidad de 10% en pacientes que no requieren terapia de reemplazo renal (15).

El desarrollo de IRA en pacientes sépticos quirúrgicos se ha reportado con valores de 16% y se ha comparado con la incidencia en pacientes tras cirugía cardíaca (1.1% a 7.7%) (15).

Se ha considerado a la insuficiencia renal aguda en pacientes con sepsis como factor de riesgo independiente significativo para muerte con un OR 2.11 (IC 95% 1.27-3.52) (16) el cual se incrementa hasta 6.02 (IC 95% 1.69-21.46) al requerir terapia de reemplazo renal (15).

La mortalidad a 2 años en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a sepsis se ha reportado de 34%, con 3.2 veces más riesgo que los pacientes que no presentan disfunción renal (3).

En la literatura nacional, Díaz De León et en el 2006 reporta una incidencia de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis severa de 32% así como una mortalidad de 56%, sin embargo detectando tasas de mortalidad de 28% en pacientes a los que se inicio con terapia sustitutiva renal a base de hemodiálisis y por otra parte con tasas de hasta 69% en pacientes sin terapia de reemplazo, tratándose únicamente de pacientes con sepsis severa secundaria a peritonitis por foco abdominal. Tras realización de estudio histopatológico se determinó que hasta el 50% de los casos presentaron necrosis tubulointersticial como principal hallazgo (10).

No existe estadística reportada a nivel nacional referente a la búsqueda de predictores de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis así como de la incidencia o mortalidad.

Dentro de la estadística local, se realizó en el 2001 un trabajo de investigación acerca de la detección de factores de riesgo para el desarrollo de IRA en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora, entre el periodo de mayo 1999 a junio 2000, sin embargo no estaba enfocado en pacientes sépticos únicamente. De 478 pacientes hospitalizados, el 6% (29 casos) de ellos desarrollaron insuficiencia renal aguda (con una definición diferente a la actualmente empleada); en 41% de los casos se asociaba a sepsis, no se realizó intencionadamente la búsqueda de los que actualmente se han determinado como predictores; la definición de IRA empleada difiere a las actualmente utilizadas; se identificaron características de los pacientes que desarrollaron IRA, sin realizar ninguna comparación con los pacientes que no la desarrollaron; se describieron comorbilidades (17% diabéticos, 20% hipertensos); se determinó la escala de gravedad APACHE al ingreso con cifras de: 62% puntaje menor de 11, 27% puntaje entre 11 y 19, 10% puntaje mayor de 20 (sin especificar la escala APACHE utilizada) y finalmente se reportó una mortalidad de 68%, así como necesidad de terapia de reemplazo renal en 24% (29).

Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aguda han sido descritos en ciertas subpoblaciones, como en casos de nefropatía aguda asociada a medios de contraste o tras cirugía cardíaca. Sin embargo también se han realizado estudios prospectivos sobre la búsqueda de predictores de insuficiencia renal aguda séptica en

pacientes críticos, encontrando características particulares, debido a la fisiopatología distinta.

1.2 Definición y Clasificaciones

El término “lesión renal aguda” fue acuñado en 1918 por William MacNider en referencia a una intoxicación aguda por mercurio, pero se amplió el uso del término hasta el 2004.

La falta de una definición adecuada para la insuficiencia renal aguda impidió por mucho tiempo la comparación entre estudios y poblaciones. En el año 2004, el grupo de trabajo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) publicó la clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD) de la IRA. Posteriormente, en el año 2007 un nuevo grupo de trabajo, AKIN (Acute Kidney Injury Network), formado por la mayoría de los constituyentes del ADQI, publicó una definición y una nueva clasificación de la insuficiencia renal aguda en tres estadios, AKI 1, 2 y 3 (18)(tabla 1 y 2).

La definición de IRA, según este grupo AKIN, sería el “súbito (en 48 horas) descenso en la función renal” definida como (17):

- El incremento absoluto de la creatinina sérica (CrS) superior o igual a 0,3 mg/dl
- Un incremento porcentual de la CrS superior o igual al 50% (1,5 veces el basal)
- Oliguria documentada inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas

El porcentaje de mortalidad hospitalaria se incrementa conforme mayor es el grado de insuficiencia renal aguda, con valores para la clasificación de RIFLE (R 30.9%, I 32.8%, F 55%) y AKIN (etapa 1 de 30.7%, etapa 2 de 32.8%, etapa 3 de 53.5%) (17).

La sensibilidad y la capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos con IRA no ha sido modificada tras la utilización de la clasificación AKIN. No se ha demostrado superioridad en alguna de las dos clasificaciones para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes críticos (a 28 días) (32). Sin embargo la clasificación AKIN ha permitido mejorar la sensibilidad para identificar mayor número de pacientes con insuficiencia renal aguda (50.4% vs 43.8%, $p=0.018$) (18).

La sepsis es definida como la presencia de una infección acompañada de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (con dos de los siguientes criterios; temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca > 90 lat/min; frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; leucocitos > 12.000 o $< 4.000/\mu\text{l}$ o presencia de más del 10% de formas inmaduras).

La sepsis severa es definida como la presencia de sepsis y al menos una disfunción orgánica, la cual puede incluir lesión pulmonar aguda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), anormalidades de la coagulación ($\text{INR} > 1.5$, $\text{TTP} > 60$ segundos), trombocitopenia (plaquetas $< 100,000/\text{uL}$), alteración en el estado mental, falla cardíaca, renal o hepática (bilirrubina total $> 4\text{mg/dL}$) o hipoperfusión con acidosis láctica (lactato en sangre mayor de 2mmol/L).

La definición de choque séptico con los criterios anteriores de sepsis e hipotensión refractaria (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial media menor de 65mmHg o disminución de más de 40mmHg de la presión arterial sistólica basal sin respuesta a líquidos tras aporte de cristaloides de 20 a 30 ml/kg de peso en 30 min) o concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/l. (20)

La insuficiencia renal aguda asociada a sepsis es definida por la presencia simultánea de criterios según RIFLE o AKIN de IRA y los criterios para sepsis así como la ausencia de otras causas establecidas y no relacionadas con sepsis (ej. radiocontraste o nefrotoxinas) (19).

Tabla 1. Clasificación RIFLE de la Insuficiencia Renal Aguda (18)

RIFLE	Criterio Creatinina Sérica	Criterio Gasto Urinario
Risk (riesgo)	Incremento de ≥ 1.5 veces del basal o disminución GFR $\geq 25\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por 6 horas
Injury (lesión)	Incremento de ≥ 2 veces del basal o disminución GFR $\geq 50\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por 12 horas
Failure (falla)	Incremento de ≥ 3 veces del basal o disminución GFR $\geq 75\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas
Loss (pérdida)	Pérdida completa función renal por más de 4 semanas	
Enfermedad Renal Terminal	Pérdida completa función renal por más de 3 meses	

Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and Rife Criteria Shock, Vol. 33, No. 3, pp. 247-252, 2010

Tabla 2. Clasificación de la AKIN (Acute Kidney Injury Network) (18)

AKIN (Etapa)	Criterio Creatinina Sérica	Criterio Gasto Urinario
1	Incremento de ≥ 0.3 mg/dl ó ≥ 1.5 veces del basal	≤ 0.5 ml/kg/hr por 6 horas
2	Incremento de ≥ 2 veces del basal	≤ 0.5 ml/kg/hr por 12 horas
3	Incremento de ≥ 3 veces del basal o creatinina sérica de ≥ 4 mg/dl con elevación aguda de al menos 0.5mg/dl o iniciación de terapia reemplazo renal	≤ 0.5 ml/kg/hr por ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas

Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and Rife Criteria Shock, Vol. 33, No. 3, pp. 247-252, 2010

1.3 Fisiopatología

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 principal mecanismo de IRA es la isquemia o hipoperfusión, 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 (21).

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 cardíaco (GC) y baja resistencia periférica (21).

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. 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. Sin embargo en la sepsis reanimada, característicamente se observa un GC normal o alto y vasodilatación sistémica, el FSR es normal o incluso aumentado.

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 (21).

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, 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 hiperpolarización 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 asocia a una recuperación de la RVR asociada a una reducción del FSR. Por lo que se considera 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 flujo urinario. 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 (21).

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-alfa 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 supervivencia 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 peroxinitrito, 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. La intensidad del daño oxidativo se correlaciona con la intensidad del daño mitocondrial y con sobrevida (21).

Coagulación y Microcirculación

La sepsis se caracteriza por ser un estado protrombótico y antifibrinolítico, 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 (21).

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 (21).

1.4 Factores Predictores o de Riesgo

La evidencia sugiere que la insuficiencia renal aguda séptica representa una forma única de IRA con fisiopatología distinta. Los pacientes presentan diferentes características clínicas y resultados distintos comparados con aquellos con IRA de etiología diferente (11).

Se ha intentado definir los factores que predisponen o conllevan al desarrollo de daño renal agudo en los pacientes con sepsis. La inestabilidad hemodinámica no es un requisito indispensable, hasta 25% de los pacientes hemodinámicamente estables con neumonía no severa (según datos de Murugan et al) desarrollan IRA séptica. Los pacientes con IRA presentan mayor nivel de marcadores inflamatorios y riesgo de muerte, incluso sin estar relacionado con sepsis severa o admisión en unidad de cuidados intensivos (11).

La terapia dirigida por metas tempranas en pacientes con sepsis severa, incluyendo la reanimación hemodinámica temprana y administración de antibiótico ha mostrado mejorar la microcirculación y se ha asociado con menor desarrollo de disfunción orgánica, sin embargo no ha mostrado beneficios en disminuir la mortalidad asociada a falla multiorgánica.

La variedad en los grupos de población (médica, quirúrgica o ambas) manejada en las unidades de cuidados intensivos influye para mostrar discrepancias en los valores reportados en los diferentes estudios.

Plataki et al observaron en una cohorte retrospectiva en pacientes en terapia intensiva que el desarrollo y la severidad de IRA en pacientes sépticos está relacionada con factores como; retraso en el inicio de antibioticoterapia (OR 1.03 por cada hora de retraso, IC 95% 1.01-1.08), mayor índice de masa corporal (OR 1.02 por kg/m²/SC, IC 95% 1.01-1.05), uso de IECA o ARA II (OR 1.88, IC 95% 1.03-3.53), sepsis de origen intrabdominal (OR 1.98, IC 95% 1.04-3.89) y la necesidad de transfusión sanguínea (OR 5.22, IC 95% 2.1-15.8). Así mismo se mostró una reducción en el riesgo de desarrollar IRA en pacientes con una tasa de filtrado glomerular basal mayor (OR 0.99 por cada ml/min, IC 95% 0.98-0.99) y adecuada reanimación dirigida por metas (OR 0.53, IC 95% 0.33-0.87) (11).

En el análisis de pacientes con sepsis de origen quirúrgico, se reportó como factores predictores independientes relacionados con el desarrollo de IRA, los valores de pH menor de 7.35 (OR 6.25, IC 95% 1.92-20.41) y creatinina sérica mayor de 1.0mg/dl (OR 7.56, IC 95% 2.16-26.49) el primer día de sepsis, aunque con intervalos de confianza amplios (15).

También se describe la relación del desarrollo de IRA con la mayor mortalidad hospitalaria, reportándose valores hasta de 67% en un estudio prospectivo de 415 pacientes con sepsis (16) y conforme se incrementa la severidad según la categoría RIFLE ocurre mayor mortalidad, reportándose cifras desde 45% hasta 60% durante la estancia en UCI y entre 50 a 66% durante la estancia hospitalaria (30). Se ha reportado a falla renal en pacientes con sepsis como la disfunción orgánica que mayor riesgo de mortalidad predice (OR 2.11) (16).

En cuanto a la fuente de infección y el mayor riesgo de IRA séptica, se ha atribuido al origen intrabdominal (OR 2.44 IC 95% 1.34-4.42), así como genitourinario (OR 3.79,

IC 95% 1.61-8.95) con un riesgo más alto, el cual se atribuye al retraso en el control de la fuente así como la continuidad con el retroperitoneo, sin embargo los resultados varían en la literatura respecto a este aspecto, comentándose también como principal fuente el origen pulmonar o cuando es posterior a cirugía (11,16,30).

Se ha descrito también la hipótesis de la relación entre la transfusión sanguínea y el desarrollo de IRA, debido a mayor riesgo de lesión pulmonar aguda así como mayor mortalidad en pacientes sépticos, sin embargo existe poca evidencia para demostrar relación. En otras entidades como traumatismo cerrado o cirugía cardíaca si se ha demostrado relación con desarrollo de IRA tras necesidad de transfusión (11). Oppert et al no encontró diferencia en la necesidad de transfusión entre alguno de los dos grupos (16). Los pacientes con IRA presentan un hematocrito con niveles más bajos en parte se ha asociado a la mayor necesidad de reanimación hídrica con el factor dilucional interviniendo para explicar este hallazgo (15).

Con mayor probabilidad los pacientes que desarrollan IRA requieren ventilación mecánica asistida. Sin embargo, Hoste et al, en pacientes quirúrgicos no demostró diferencia en la necesidad de mayor ventilación mecánica en estos pacientes (15). Sin embargo si se ha encontrado mayor deterioro en el intercambio gaseoso, reflejado por valores menores de PaO₂/FiO₂, en pacientes con IRA. No se demostró una relación estadísticamente significativa entre la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad (OR 6.64, IC 95% 0.81-54%) (15).

Mayor dosis de vasopresores es requerida en pacientes con IRA séptica vs pacientes que no desarrollan IRA (16, 30). Sin embargo, Hoste et al, no encontró una diferencia en cuanto la dosis requerida en pacientes que desarrollaron IRA comparado con pacientes sin disfunción renal en pacientes quirúrgicos (15). Se demostró una relación entre la necesidad de vasopresores con mayor mortalidad en pacientes quirúrgicos (OR 4.61, IC 95% 1.97-10.77).

Mientras que la optimización hemodinámica temprana y la restauración de la perfusión tisular global son prioridad, se ha demostrado que la administración temprana de antibioticoterapia influye de manera positiva en la sobrevida. Bagshaw et al observó que la mayor duración de la hipotensión y el retraso en el inicio de antibioticoterapia se asocia con mayor riesgo de IRA (30). Kumar et al encontraron que el retraso en la administración de antibiótico muestra una fuerte asociación con la mortalidad y que solo en alrededor de 50% de los pacientes se cumple la meta.

El grado de severidad del paciente valorado por medio de la escala APACHE (en sus diferentes versiones) ha mostrado ser mayor en los pacientes que desarrollan IRA séptica. Bagshaw reportó que 58% de los pacientes con compromiso renal agudo presentan APACHE II mayor de 25 y únicamente 28% de los pacientes que no la desarrollaron. Conforme la severidad en la escala de RIFLE se incrementa mayor proporción de pacientes presentan un puntaje APACHE II mayor de 25%. (30). Con un OR de 1.10 (IC 95% 1.07-1.13) por cada punto. Así mismo, Oppert et al, en un ensayo prospectivo, encontró una media de 22 de APACHE II en pacientes con IRA vs 16 en pacientes sin IRA. Reportando

una asociación entre mayor edad y APACHE II con riesgo de mortalidad (OR 2.11, IC 95% 1.27-3.52) (16).

En el estudio PROWESS se buscó la relación de puntaje APACHE II mayor con el riesgo incrementado de desarrollo de IRA. Sin incluir los niveles de creatinina sérica se observó que por cada 5 puntos arriba del puntaje de 25, se incrementa un 22% el riesgo de desarrollo de IRA (HR 1.23, IC 95% 1.09-1.39). Además se encontró una relación de los niveles elevados de IL-6 y el papel predictor de desarrollo de IRA y necesidad de terapia sustitutiva (HR 1.16, IC 95% 1.07-1.26) (31).

Hoste et al en su estudio prospectivo de pacientes quirúrgicos demostró también el papel predictor de mortalidad de la escala APACHE II, con una media de 21 en pacientes con IRA vs una media de 16 en pacientes que no la desarrollaron, sin incluir el puntaje de la disfunción renal en el cálculo de la escala (15).

Se confirma también la asociación con mayor índice de masa corporal y mayor riesgo de desarrollo de IRA (OR 1.08, IC 95% 1.04-1.12 por cada punto) (11,30).

Las comorbilidades se han asociado con mayor riesgo de IRA séptica, particularmente pacientes con daño renal previo crónico (OR 6.0 IC 95% 1.97-18.3), hipertensión (OR 2.65 IC 95% 1.08-6.53) (30). Sin embargo otros ensayos no han encontrado diferencia en cuanto a la edad y comorbilidades para predecir mayor riesgo de IRA (11).

El tiempo de estancia intrahospitalaria y en UCI es mayor en pacientes que sobreviven tras IRA séptica comparado con quienes no la desarrollan (30).

La mortalidad en pacientes con terapia sustitutiva reportada por Oppert et al, no mostró diferencia comparada con la presentada en pacientes que no se requirió terapia de reemplazo (64.1 vs 69.6%) (16).

En pacientes quirúrgicos, Hoste et al, reportaron la incidencia de IRA de 16% con la necesidad de terapia de reemplazo renal en un 70%, lo cual incrementa la mortalidad (72% vs 10%) comparado con pacientes con IRA que no requirieron terapia sustitutiva. Se calculó un riesgo de mortalidad OR 6.02 (IC 95% 1.69-21.4) en pacientes quirúrgicos que requirieron terapia de reemplazo renal (15).

El modo de la terapia de reemplazo renal utilizado no ha mostrado cambios en la sobrevivencia. Cifras de mortalidad con terapia de reemplazo renal continua se reportan de 62% mientras que con hemodiafiltración de 71.4% (16).

Respecto a la mortalidad a largo plazo, Lopes et al valoraron la probabilidad acumulada de muerte a 2 años en base al desarrollo de AKI en pacientes con sepsis, mostrando tasas de mortalidad de 8.3% a los 6 meses, 16.9% al año y 34.2% a los 2 años. Factores como la edad (HR 1.4, IC 95% 1.2-1.7), la enfermedad cardiovascular preexistente (HR 3.6, IC 95% 1.4-9.4), severidad de la enfermedad en base a APACHE II no renal (HR

1.3, IC 95% 1.1-1.6) y desarrollo previo de IRA (HR 4.2, IC 95% 2.1-8.5) mostraron un incremento en el riesgo de mortalidad a 2 años (3).

1.5 Biomarcadores (Utilidad Clínica)

En los últimos 95 años, la creatinina sérica ha sido utilizado como la principal prueba de función renal y enfermedad renal, sin embargo se ha reconocido como un marcador imperfecto. Además de los cambios que presenta tras modificarse la tasa de filtrado glomerular, es afectada por factores no renales como edad, raza, peso corporal, sexo, masa muscular, ingesta proteica y fármacos. Es particularmente inefectiva en estimar la función renal en el contexto de la insuficiencia renal aguda. Así mismo, en el paciente crítico que tiene riesgo mayor de desarrollar IRA, que se somete a reanimación hídrica, presenta alteraciones en el estado nutricional es probable presentar desviaciones en los niveles de creatinina sérica basal independientemente de la función renal. (22)

Tras el desarrollo de la tecnología proteómica emergente en la última década se han identificado novedosas proteínas que ayudan a caracterizar la fisiopatología de las enfermedades. Se ha logrado identificar alrededor de 20 nuevos biomarcadores de insuficiencia renal aguda, dentro de los cuales se incluyen NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa plasmática de neutrófilos), KIM-1 (molécula de lesión renal-1), IL-18 (interleucina 18), cistatina C, L-FABP (proteína ligada a ácidos grasos de hígado), IL-6 (interleucina 6), GST (glutación S-transferasa), NAG (N-acetil-β D-glucosaminidasa) (23) (tabla 3).

La finalidad ha sido identificar biomarcadores en fase preclínica, los cuales son parte funcional del epitelio tubular renal o proteínas de bajo peso molecular normalmente filtrada por el glomérulo y/o metabolizada por el epitelio tubular sano (23). Se ha propuesto la utilidad clínica de estos biomarcadores en 5 categorías: detección temprana, diagnóstico diferencial, pronóstico, respuesta al tratamiento y recuperación (22) (figura 1).

Un biomarcador renal ideal debería ser barato, preciso, fácil de medir, suficientemente sensible para detectar lesión subclínica temprana, correlacionar el pronóstico con el inicio y la severidad de la lesión inicial y ser sensible para la recuperación y respuesta al tratamiento (22, 24).

La NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) es uno de los biomarcadores mas estudiados. Es una proteína expresada en varios tejidos, incluidos riñones, glándulas salivales, pulmón, tráquea, estomago, colon, útero y próstata. Tras la lesión isquémica al riñón, esta proteína es regulada en el túbulo proximal. Los niveles séricos y urinarios de esta proteína se han incrementado de manera temprana tras un evento isquémico. Ha demostrado sensibilidad y especificidad altas para predecir insuficiencia renal aguda en estudios que incluyeron pacientes pediátricos, adultos sometidos a cirugía

cardíaca, como predictor de nefropatía inducida por contraste, choque séptico (25), trauma y tras angiografía coronaria (24).

La Cistatina C es un inhibidor de proteasa cisteína que es sintetizado por todas las células nucleadas. Es libremente filtrado por el glomérulo, reabsorbido por los túbulos colectores proximales y no secretado. Cuando se compara la habilidad de Cistatina C contra la clasificación RIFLE para predecir IRA en pacientes críticos se encontró que es un mejor marcador identificando 1-2 días antes vs el grupo en el que se utilizó RIFLE (24).

Se analizó en un metaanálisis la utilidad de la Cistatina C como marcador de filtración para detección temprana de IRA, demostrando valores de sensibilidad y especificidad de 84 y 82% para los niveles séricos de Cistatina C así como niveles altos de OR 23.5 (95% CI, 14.2-38.9), sin embargo sin reportar pruebas de heterogeneidad. Al utilizar los niveles urinarios de CysC como predictor, se reportaron valores menores de sensibilidad y especificidad aunque con OR 2.60 (95% CI, 2.01-3.35) (27).

Tras la lesión renal isquémica, la IL-18, una citoquina proinflamatoria es inducida en el túbulo contorneado proximal y subsecuentemente detectada en orina. La caspasa-1 es una proteasa cisteína proinflamatoria que activa a la IL-18. La deficiencia de caspasa-1 en ratones ha mostrado protección debido a menor desarrollo de IRA tras eventos isquémicos. La IL-18 juega un papel importante en la activación de macrófagos (22,24).

La interleucina 18, utilizada para la de detección temprana de IRA, ha demostrado especificidad alta (82-97%) en pacientes en unidades de cuidados intensivos, pediátricos y adultos, con puntos de corte entre 50-200pg/ml. Así mismo con sensibilidad y especificidad altas (95 y 82% respectivamente) utilizándose para el diagnóstico diferencial de IRA. Ha mostrado resultados variables al buscar predecir necesidad de terapia reemplazo renal o mortalidad en pacientes críticos (22).

De la misma manera, KIM-1 (molécula de lesión renal-1), una proteína transmembrana, no detectada en riñones sanos, es sobreexpresada en los túbulos contorneados proximales tras isquemia, nefrotoxicidad por fármacos, enfermedad renal crónica, función de riñón trasplantado disminuida, aguda o crónica, y detectada en la orina (24). Su papel exacto no está definido, parece involucrarse en la dediferenciación, reducción de la formación de cristales y subsecuente obstrucción tubular, fagocitosis de productos necróticos y células apoptoicas (22).

La L-FABP (proteína ligada a ácidos grasos de hígado) es una proteína acoplada a lípidos intracelular, localizada en la región citoplásmica de las células tubulares proximales. Los niveles urinarios pueden elevarse tras daño hepático o inflamación sistémica sin embargo son determinados principalmente por daño tubular proximal. Se une selectivamente a ácidos grasos libres no saturados y productos de peroxidación de lípidos, disminuye el estrés por la peroxidación de las grasas, potencialmente mitiga el daño tisular en el contexto de lesión por isquemia-repercusión (22).

Se han reportado niveles intermedios y altos de actividad de endotoxina en estudios de pacientes sépticos en unidades de cuidados intensivos, los cuales correlacionan con la severidad, en particular con las alteraciones hemodinámicas. Se conoce la asociación entre la sepsis y alteraciones cardíacas con disfunción renal, por lo que se ha considerado como una causa importante de síndrome cardiorrenal tipo 5 (26).

Estudios reportados han demostrado asociación entre los niveles de BNP (péptido natriurético cerebral), NGAL, AOPP (productos de oxidación proteica avanzada) y la disfunción renal aguda en pacientes sépticos. Los niveles de NAGL se elevan antes de los niveles séricos de creatinina basal en casos de IRA, así mismo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, indicando una relación entre la disfunción renal y cardíaca. Los pacientes críticos presentan niveles elevados de AOPP, debido a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y la subsecuente depleción en las reservas de antioxidantes. Los niveles de AOPP correlacionan con el riesgo de desarrollar sepsis severa y con la severidad de la IRA en pacientes críticos (26).

Los niveles de NGAL, AOPP y BNP en pacientes sépticos se encuentran mayores comparados con pacientes que no desarrollan sepsis, y además en pacientes con IRA asociada a sepsis también se han detectado valores mayores, por lo que se ha atribuido a la sepsis y a la IRA como factores responsables del incremento de estos biomarcadores (26).

1.6 Manejo

1.6.1 Fluidoterapia en IRA séptica

La reanimación temprana con líquidos es necesaria en paciente con sepsis severa y choque séptico para lograr una adecuada estabilización y formando parte de las metas de tratamiento que han mostrado reducir la mortalidad, sin embargo el tiempo en el que se administran y el tipo de líquidos son importantes.

Se ha demostrado una relación entre la sobrecarga de líquidos y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda. Se ha estimado la sobrecarga de líquidos con un incremento de peso de más del 10 %. Al desarrollar falla renal aguda los pacientes con sobrecarga hídrica es más probable que presenten insuficiencia respiratoria, hayan requerido ventilación mecánica así mismo la mortalidad se ha incrementado (13%) a los 30 y 60 días, así como al momento del egreso de los pacientes, al compararse con pacientes que no presentaron sobrecarga hídrica. Se demostró también la menor probabilidad de recuperación en la función renal en pacientes que presentan sobrecarga de líquidos (35).

Los pacientes sépticos que desarrollan insuficiencia renal aguda tienen una presión venosa central elevada desde el primer día de la sepsis, indicando cardiodepresión o una causa intrarrenal para la hipoperfusión. Estos pacientes desarrollan falla renal aguda a pesar de la reanimación con líquidos. La reposición persistente debe evitarse si no conduce a una mejoría en la función renal o si la oxigenación se deteriora (34).

En el estudio ARDS, se comparo el manejo liberal contra el manejo conservador (que incluía la menor administración de cargas de líquidos y mayor dosis de diurético) con respecto a la reanimación con líquidos en pacientes con lesión pulmonar aguda, con la finalidad de demostrar un beneficio protector de la función renal tras la estrategia liberal sin embargo se observo mayor agravamiento de la función pulmonar, incluso observando la mayor necesidad de terapia sustitutiva renal en el grupo que se utilizo esta estrategia. Por lo que la conclusión de este estudio se inclina a favor de utilizar una estrategia conservadora en pacientes con lesión pulmonar aguda. Contrario a lo anteriormente mencionado, el grupo de la estrategia liberal mostro niveles de presión venosa central estables (12mmHg) a pesar de un balance positivo de 7 litros (36).

Se ha demostrado por estudios experimentales que durante la sepsis ocurre una vasodilatación arterial sistémica, asociada con alteración en las fuerzas de Starling y un incremento en la distribución de la albumina que favorece el paso de esta al espacio intersticial (35).

Un incremento en la presión venosa renal con la sobrecarga hídrica, disminuye la presión de perfusión renal, incrementa la presión intersticial y activa el sistema renina-angiotensina. El síndrome compartamental abdominal ha sido descrito con exceso de liquido abdominal y deterioro de la función renal (35).

1.6.2 Uso de diuréticos

Los diuréticos de asa reducen los requerimientos de energía de las células de la porción ascendente del asa de Henle al inhibir a la bomba de Na/K/Cl en la membrana celular luminal y pueden teóricamente, reducir la demanda de oxígeno tubular renal. Los estudios in vitro de células mononucleares periféricas estimuladas con lipopolisacáridos han mostrado que altas concentraciones de furosemida conducen a reducida expresión de TNF, interleucina 6 e interleucina 8 (40).

Los diuréticos de asa son usados en la mayoría de los casos en pacientes con insuficiencia renal aguda en las unidades de cuidados intensivos, para convertir una lesión renal aguda oligúrica en no oligúrica. Existe poca evidencia de que el furosemida provee beneficios en estos casos (37).

Levi et al demostraron en pacientes críticamente enfermos, un aumento del riesgo de desarrollo de lesión renal aguda tras el uso de furosemida (OR 3.27, IC 95% 1.57-6.8), y en pacientes con sepsis/choque séptico incremento el riesgo un 25% comparado con pacientes en los que no se utilizó el diurético de asa (37).

Algunas explicaciones de los efectos deletéreos tras el uso de diurético en la función renal de pacientes críticos con sepsis/choque séptico incluyen: una reducción en la precarga con vasoconstricción renal, activación del eje sistema renina-angiotensina-aldosterona y estimulación simpática (mediada además por vasodilatación debido a prostaglandinas); una reducción en el flujo sanguíneo a nivel médula renal comparado con la corteza tras la administración de diurético (37).

El uso de diuréticos de asa no se ha asociado con mejoría en la mortalidad o tasa de independencia de la terapia sustitutiva renal, pero si se ha mostrado mejoría en el tiempo de duración con la terapia de reemplazo e incremento en el gasto urinario (38), sin embargo existe discrepancia en la asociación con mortalidad (según lo referido en los estudios PICARD, BEST Kidney) (39).

1.6.3 Terapia de reemplazo renal

La hipotensión es común en pacientes en hemodiálisis crónica, sin embargo los pacientes con sepsis son aun más susceptibles a hipotensión intradiálisis debido a la vasodilatación sistémica aunado al gasto cardíaco incrementado el cual es subóptimo debido al grado de vasodilatación y presencia de factores cardiodepresores (42).

Debido a la respuesta inflamatoria incrementada, los niveles de óxido nítrico y bradicininas se elevan, lo cual conlleva a mayor activación del complemento. Tras el inicio de la diálisis, con el paso de la sangre diluida a través del dializador se generan bradicininas y anafilotoxinas (C3a y C5a), lo cual conlleva a hipotensión. Esto puede evitarse con soluciones isotónicas de bicarbonato, realizando un cebado del circuito, así como mínima exposición a heparina (42).

Dosis

Existe discrepancia en cuanto al umbral de dosis para diálisis en pacientes con lesión renal aguda asociada a sepsis (42). Optimizar la dosis de diálisis definitivamente juega un papel crucial. Actualmente una ultrafiltración de 35ml/kg/hr, con ajuste predilución, debe recomendarse a pacientes con lesión renal aguda asociada a sepsis (41).

En la lesión renal aguda, los productos nitrogenados rápidamente se acumulan, por carbamización la urea se disocia a cianato y luego reacciona con proteínas y lipoproteínas, lo cual ocurre en 8-12 días. Por lo que, la sobrecarga de volumen y los trastornos electrolíticos son más probables que conduzcan a morbilidad en la primera semana en los pacientes con AKI más que los solutos urémicos.

Frecuencia

Se ha reportado una menor incidencia de hipotensión intradialítica con terapia diaria comparado con la hemodiálisis estándar de 3 veces/semana. Por lo que deben seguirse estrategias para la administración de líquidos en pacientes críticos para reducir los requerimientos de ultrafiltración durante la diálisis, debido a que la sobrecarga hídrica se asocia con mayor mortalidad y son necesarios mayor número de sesiones dialíticas para evitar su desarrollo.

Modalidad

Las opciones de terapia dialítica empleadas en el manejo de lesión renal aguda incluyen: hemofiltración/hemodiafiltración intermitente, hemofiltración/hemodiafiltración continua, terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (diálisis diaria extendida lenta).

En estudios retrospectivos y prospectivos, no se ha mostrado superioridad al comparar la modalidad continua con la intermitente, sin embargo la mayor parte de los pacientes críticos se manejaron con terapia continua. Sin embargo en pacientes con inestabilidad cardiovascular o edema cerebral se ofrece ventaja de la modalidad continua sobre la intermitente.

La remoción efectiva de mediadores inflamatorios desde los tejidos puede ser perjudicial, pero el lograr transportarlos a la circulación central tiene efectos positivos. Se ha demostrado que el recambio de altos volúmenes (3-5 litros) puede inducir un incremento de 20-80 veces el drenaje linfático, esto conlleva a un barrido sustancial que permite reubicar a las citocinas y mediadores inflamatorios en el compartimento sanguíneo donde estén disponibles para ser removidos (41).

Una técnica continua, preferentemente un modo puro de Hemofiltración venovenosa continua (CVVH), es recomendada en pacientes con sepsis, especialmente en choque séptico (41).

El estudio RENAL ha demostrado que el uso de terapia continua reduce el riesgo de lesión renal terminal con dependencia de diálisis (41).

Membranas

El diseño del dializador y la composición de las membranas ha sido modificado en las últimas décadas para aumentar la filtración interna y reducir la bioincompatibilidad.

Se han comparado las membranas sintéticas con las fabricadas de celulosa modificada, mostrando en algunos estudios ventaja con el uso de materiales sintéticos en cuanto a recuperación de la función renal y sobrevida. Sin embargo tras metaanálisis, no se ha mostrado superioridad, lo que se ha detectado que los pacientes con inestabilidad cardiovascular al presentar reacción a las membranas suelen presentar hipotensión.

Aunque con la hemofiltración se espera una mayor remoción de grandes solutos, la mayor parte de la remoción de citocinas se da por adsorción de las membranas más que por ultrafiltración. Para aumentar la remoción de citocinas se han diseñado dializadores de nueva generación, llamados dializadores de alto poro, los cuales a pesar de incrementar la depuración de marcadores inflamatorios y citocinas, no han demostrado mejorar la sobrevida o duración de la lesión renal aguda.

Filtros de endotoxinas

Los filtros de endotoxinas fueron diseñados para mejorar la calidad del agua dializada y permitir la hemodiálisis y hemofiltración en las unidades de cuidados intensivos sin el beneficio de la planta de agua tratada.

Debido a que los niveles de endotoxinas se elevan en los pacientes con lesión renal aguda, secundario a la alteración en la barrera gastrointestinal y disminución en la captura por las células de Kupfer en hígado, a los circuitos extracorpóreos se introdujeron filtros de endotoxinas en el tratamiento de pacientes con sepsis.

Se han realizado estudios en grupo de pacientes con sepsis intrabdominal buscando el desarrollo de lesión renal aguda, la tendencia es a presentar mejoría en la sobrevida en pacientes en los que se utilizan los filtros de endotoxinas.

Hemofiltración de alto volumen

La hemofiltración de alto volumen se ha empleado desde la última década, sin embargo en la actualidad es un método más seguro y fácil de realizar permitiendo tasas de ultrafiltración de hasta 50-70ml/kg/hr por 24 horas o pulsos de alto volumen con 100-200ml/kg/hr por 4 a 8 horas.

Los efectos benéficos del uso de esta modalidad se observan al lograr una remoción importante de mediadores inflamatorios, principalmente en pacientes con falla multiorgánica. Existen estudios no multicéntricos que han reportado mejoría en la sobrevida, sin embargo en el estudio IVOIRE no ha mostrado alguna superioridad.

El uso de pulsos de hemofiltración de alto volumen se ha desarrollado para permitir un mejor aporte nutricional y la administración de dosis de antibióticos en el periodo entre pulsos.

Anticoagulación

Los pacientes con lesión renal aguda y sepsis, típicamente tienen incremento en plaquetas, leucocitos y la cascada de la coagulación pero también de la fibrinólisis. Así mismo, los coágulos en los circuitos extracorpóreos y accesos de catéter son comunes.

La heparina puede no ser tan efectiva como anticoagulante debido a que la actividad de antitrombina en pacientes con lesión renal aguda séptica, esta disminuida.

En la modalidad de terapia de reemplazo renal continua, los circuitos deben ser continuos por lo que se ha tomado interés en el uso de citrato como anticoagulante, regional más que sistémico. Se ha observado una mejoría en la sobrevida tras el uso de citrato como anticoagulante, sin embargo los resultados aun no son concluyentes.

Catéteres de diálisis

El desarrollo de infecciones asociadas a catéter es frecuente en pacientes críticos. Es importante por lo tanto reducir el riesgo del desarrollo de las mismas, para lo cual se ha empleado la administración de antibiótico y antiséptico al realizar sellado del catéter con lo cual se puede reducir la incidencia de infecciones.

Se ha introducido el uso de catéteres impregnados con plata o antibiótico lo cual ha reducido la incidencia bacteremia asociada a catéter al reducir la diseminación periluminal.

MATERIAL Y METODOS

2.1 Planteamiento del Problema

La lesión renal aguda asociada a sepsis es frecuente en los pacientes críticos, la cual se relaciona con un incremento en la morbimortalidad hospitalaria así como en las unidades de cuidados intensivos. Existen predictores, clínicos y bioquímicos, del desarrollo de compromiso renal agudo que pueden detectarse en fases tempranas. Por lo que surge la interrogante: ¿Cuáles son los factores predictores de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Estado de Sonora?

2.2 Justificación

1. Es escasa la literatura reportada sobre la relación entre los factores predictores de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis a nivel nacional
2. La mortalidad asociada al desarrollo de insuficiencia renal aguda por sepsis es alta y el determinar la presencia de predictores de riesgo permitirá realizar estrategias que modifiquen la incidencia y el pronóstico de los pacientes afectados

2.3 Hipótesis

1. A mayor puntaje en la escala APACHE II al momento del ingreso mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis
2. El retraso en el inicio de la antibioticoterapia (mayor a 6 hrs de ingreso) se asocia con mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda en sepsis
3. La inadecuada reanimación dirigida por metas en el manejo de sepsis se asocia con mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda séptica

2.4 Diseño del estudio

Se realizara una investigación de tipo observacional, transversal, retrospectiva, descriptiva y analítica.

2.4.1 Grupos de estudio

Expedientes de pacientes hospitalizados en el Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” en la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido entre el 1 enero 2010 al 31 diciembre 2010, con diagnostico de sepsis

2.4.2 Objetivos

- a) General:

- Determinar los predictores de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el año 2010

b) Específicos:

1. Estimar la incidencia y mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el año 2010
2. Estimar la relación que existe entre la cantidad de predictores y el desarrollo de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el año 2010

2.4.3 Método estadístico

Se emplearon para estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas. Para establecer la diferencia de medianas se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, y para determinar asociación entre variables categóricas, se aplicó la prueba de chi cuadrada así como la prueba exacta de Fisher. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística no condicional para realizar la estimación de razón de momios crudo así como de intervalos de confianza del 95%. Para establecer la significancia estadística se estimó un valor de p menor de 0.05.

Variables

- Independiente:
 - Predictores de Insuficiencia Renal Aguda
- Dependientes:
 1. Insuficiencia renal aguda asociada a sepsis
 2. Mortalidad

Tabla 4. Variables y sus características

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Indicador	Tipo
Dependiente				
Insuficiencia Renal Aguda asociada a sepsis	Súbito descenso en la función renal en 48 horas caracterizado por aumento en el nivel de creatinina sérica o disminución en el gasto urinario en	Súbito descenso en la función renal en 48 horas caracterizado por aumento en el nivel de creatinina sérica o disminución en el gasto urinario	0= no 1= si	Cualitativa nominal

	un periodo de más de 6 horas	en un periodo de más de 6 horas		
Categoría de lesión renal aguda según escala RIFLE	Grado de severidad de la lesión renal aguda según la escala RIFLE	Grado de severidad de la lesión renal aguda según la escala RIFLE	0= ninguna 1= riesgo 2= lesión 3= falla	Cualitativa ordinal
Mortalidad	Desaparición permanente de todo signo de vida en un momento posterior al nacimiento vivo	Cese de las funciones vitales	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Independiente				
<i>Predictores de insuficiencia renal aguda</i>	Presencia de factores que aumentan la probabilidad de desarrollo de lesión renal aguda	Presencia de factores que aumentan la probabilidad de desarrollo de lesión renal aguda		
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Número de años de vida	Valor numérico (años)	Cuantitativa discreta
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten esta misma condición orgánica	Género	0= femenino 1= masculino	Cualitativa nominal
Fuente de infección	Sistema orgánico donde se originó la infección que desencadenó el desarrollo de sepsis	Sistema orgánico donde se originó la infección que desencadenó el desarrollo de sepsis	0= pulmonar 1= abdominal 2= urinaria 3= vaginal 4= SNC 5= tejidos blandos 6= otros	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Condiciones médicas asociadas a otra patología	Condiciones médicas presentes en pacientes con lesión renal aguda asociada a sepsis	0= ninguna 1= diabetes 2= hipertensión 3= asma 4= enfermedad reumatológica 5= traumatismo craneoencefálico 6= obesidad 7= toxicomanías 8= puerperio 9= epilepsia	Cualitativa nominal

			10= úlcera gástrica 11= tuberculosis 12= urolitiasis 13= lesión medular 14= doble sistema colector	
Horas de inicio de antibioticoterapia	Cantidad de horas transcurridas desde el ingreso hasta la administración de la primera dosis de antibiótico	Cantidad de horas transcurridas desde el ingreso hasta la administración de la primera dosis de antibiótico	Valor numérico	Cuantitativa discreta
Uso de IECA o ARA II	Antecedente del uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona	Antecedente del uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Puntaje escala APACHE II	Puntaje de la escala de valoración de gravedad de la enfermedad APACHE II, por las siglas en ingles "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation"	Puntaje de la escala de valoración de gravedad de la enfermedad APACHE II, por las siglas en ingles "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation"	Valor numérico	Cuantitativa discreta
Adecuada reanimación	Presencia de objetivos en la resucitación inicial dentro de las primeras 6 horas de manejo de los pacientes con sepsis.	Definida como ScvO ₂ (saturación venosa central de oxígeno) $\geq 70\%$ y/o una combinación (al menos 2) factores clínicos: PVC > 8 mmHg, PAM ≥ 65 mmHg, DKH ≥ 0.5 ml/kg/hr y/o mejoría en estado de alerta (Escala Coma Glasgow), exceso de base o lactato en cualquier punto en	0= si 1= no	Cualitativa nominal

		las primeras 6 horas		
Creatinina sérica al ingreso	Cantidad en mg/dl de los niveles del producto de degradación de la creatina en sangre venosa	Valor en mg/dl de la creatinina sérica al ingreso hospitalario	Valor numérico (mg/dl)	Cuantitativa a continua
pH al ingreso	Valor del logaritmo negativo de base 10 de la actividad de hidrogeniones	Valor del grado de acidez o alcalinidad de la sangre arterial al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos	Valor numérico	Cuantitativa a continua
Presión arterial media al ingreso	Media aritmética de los valores de las presiones arteriales sistólica y diastólica	Valor en mmHg de la presión arterial media al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos	Valor numérico en mmHg	Cuantitativa a continua
Uso de vasopresores	Necesidad de uso de fármacos con efecto vasoconstrictor	Necesidad de uso de norepinefrina o dopamina	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Dosis máxima de vasopresores	Cantidad máxima utilizada en mcg/kg/min de un fármaco para elevar la presión arterial	Cantidad máxima utilizada de norepinefrina o dopamina en mcg/kg/min	Valor numérico en mcg/kg/min	Cuantitativa a continua
Necesidad de ventilación mecánica	Necesidad de inicio de asistencia respiratoria artificial	Necesidad de inicio de asistencia respiratoria artificial	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Necesidad de transfusión sanguínea	Necesidad de administración de algún producto sanguíneo	Necesidad de infusión de cualquier producto sanguíneo incluyendo paquete globular, concentrados plaquetarios o aféresis plaquetaria, plasma fresco congelado o crioprecipitados, durante las 48 horas previas al desarrollo de IRA o las siguientes 48 hrs del choque séptico en pacientes que no desarrollaron IRA	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Hemoglobina sérica al ingreso	Cantidad en gr/dl de los niveles en sangre venosa del pigmento	Cantidad en gr/dl de la hemoglobina serica al momento del	Valor numérico en gr/dl	Cuantitativa a continua

	de los glóbulos rojos	ingreso a la unidad de cuidados intensivos		
Albúmina sérica al ingreso	Niveles séricos de la proteína más abundante en el ser humano	Niveles séricos en mg/dl de albumina al momento del ingreso a la unidad hospitalaria	Valor numérico en mg/dl	Cuantitativa continua
Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos	Cantidad en días transcurridos desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta su egreso independientemente de la causa	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta su egreso independientemente de la causa	Valor numérico en días	Cuantitativa discreta
Tiempo de estancia hospitalaria	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso a la unidad hospitalaria hasta el egreso independientemente de la causa	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso a la unidad hospitalaria hasta el egreso independientemente de la causa	Valor numérico en días	Cuantitativa discreta
Terapia de reemplazo renal	Necesidad de uso de tratamiento sustitutivo de la función del riñón	Necesidad de iniciar hemodiálisis	0= no 1= si	Cualitativa nominal
Tiempo de inicio de terapia de reemplazo renal	Cantidad en horas transcurridas desde el ingreso a la unidad hospitalaria hasta el inicio del tratamiento sustitutivo renal	Cantidad en horas transcurridas desde el ingreso a la unidad hospitalaria hasta el inicio de la primera sesión de hemodiálisis	Valor numérico en horas	Cuantitativa discreta
Causa de la muerte	Diagnostico de la patología que es la principal causa del cese de las funciones vitales	Patología causante de la muerte		Cualitativa nominal

Criterios de Inclusión y Exclusión

a) Inclusión:

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad
2. Admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General del Estado de Sonora
3. Con diagnóstico de Sepsis (independientemente del foco infeccioso asociado)
4. Ingreso comprendido entre el periodo comprendido del 1 enero 2010 al 31 diciembre 2010

b) Exclusión:

1. Expedientes de pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a otro factor diferente a la sepsis (uso de medios de contraste, cirugía cardiovascular)
2. Expedientes de pacientes previamente diagnosticados con insuficiencia renal crónica con o sin tratamiento sustitutivo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal)
3. Expedientes de pacientes con insuficiencia renal aguda previa al inicio de la sepsis
4. Expedientes de pacientes en los cuales el inicio de la sepsis ocurrió previo al ingreso hospitalario o no pudo ser determinado el tiempo de evolución exacto así como el manejo
5. Expedientes incompletos

RESULTADOS

De 323 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2010 al 31 de diciembre del mismo año, únicamente 64 pacientes ingresaron con el diagnóstico de sepsis, sin embargo únicamente 54 cumplieron con los criterios de inclusión (figura 2).

La prevalencia de sepsis en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos en este hospital es de 19.8%. El 57.4% de la población incluida pertenecía al sexo femenino, con una edad mediana del grupo de estudio de 41 años.

El desarrollo de lesión renal aguda asociada a sepsis se presentó en 39 de 54 pacientes, es decir, 72.2% (IC 95%; 59-84%), y al definir según la clasificación RIFLE en cada una de las etapas se observó que 10 (25.6%) pacientes se catalogaron en “riesgo”, 6 (15.3%) pacientes con “lesión” y 23 (58.9%) pacientes con “falla”.

Respecto a los predictores de insuficiencia renal aguda asociada a sepsis se incluyeron: la fuente de infección, la presencia de comorbilidades, el retraso en el inicio de la antibioticoterapia (después de las primeras 6 horas de manejo), el antecedente de uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona, el puntaje de la escala APACHE II el primer día de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la inadecuada reanimación en las primeras 6 horas, la mayor creatinina al ingreso así como el mayor grado de acidosis basándose en el nivel de pH arterial, así como el mayor grado de hipotensión al ingreso a la terapia intensiva en base a la presión arterial media inicial, la necesidad de vasopresores así como de ventilación mecánica, transfusión de algún producto sanguíneo durante su estancia, el nivel albúmina sérica al momento del ingreso (tabla 5).

Se determinó que la fuente de infección en ambos grupos (con y sin desarrollo de lesión renal aguda) más frecuente fue el origen pulmonar, en un 46% de los casos. La segunda fuente de infección con mayor proporción fue la urinaria (16.6%) (figura 3). No se demostró una diferencia al comparar ambos grupos y cada una de las diferentes fuentes de infección. Al comparar el origen pulmonar con el resto, se observó una diferencia significativa, sugiriendo la mayor probabilidad de que el origen del proceso séptico en pacientes que desarrollan lesión renal aguda sea el pulmonar (tabla 6 y figura 4).

El 37% de los pacientes no presentaron comorbilidades, sin embargo la comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la diabetes (22.2%), en la cual no se encontró alguna diferencia en ambos grupos (diabetes en el grupo con AKI 16.6% vs 5.5% grupo sin AKI). Tampoco se observó una diferencia en el resto de las comorbilidades presentadas (tabla 7).

El rango de horas para el inicio de antibioticoterapia incluyó desde 3 a 96 horas, con una mediana de 12 hrs en la población total. En el grupo con AKI la mediana fue incluso menor que el grupo sin AKI (10 vs 14 horas), sin embargo al clasificar en base a los pacientes que recibieron la primera dosis de antibiótico antes o después de 6 horas, aunque la mayor cantidad de pacientes en los que se inició de manera tardía se reportó en el grupo

con AKI (27 vs 11), no se encontró una diferencia significativa en cada uno de ambos grupos (tabla 8).

Únicamente 7 pacientes utilizaban previamente IECA o ARA II y no se detectó una diferencia entre el grupo con AKI vs el grupo sin desarrollo de AKI.

La mediana del puntaje de la escala APACHE II en la población estudiada fue de 25, sin embargo el grupo con AKI presentaba un puntaje mayor en el primer día de ingreso a UCI al compararlo con el grupo sin AKI (25.5 vs 19) observando una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.011$). Al comparar un puntaje APACHE de mayor de 25 o menor, no se encontró una diferencia significativa respecto al desarrollo de IRA en el grupo con mayor puntaje ($p=0.12$) (tabla 9).

La inadecuada reanimación en las primeras 6 horas se determinó en 22 (56.4%) pacientes del grupo con AKI comparado con 2 (13.3%) pacientes en el grupo que no la desarrolló ($p=0.004$).

La creatinina sérica al momento del ingreso en el grupo con AKI fue de 1.05mg/dl (mediana), reportada mayor al valor presentado en el grupo sin AKI (0.72mg/dl) mostrando una significancia estadística ($p=0.0015$). Así mismo, el 100% de los pacientes sin AKI presentaban valores de creatinina sérica menores de 1mg/dl, comparado con solo 19 (48.7%) del grupo con AKI.

El grado de acidosis al ingresar a la terapia intensiva se valoró en base al pH, encontrándose una mediana de 7.25 en el grupo con AKI vs 7.33 en el grupo sin AKI ($p=0.15$) sin encontrar una diferencia estadística.

La mayor hipotensión se esperaba en el grupo con AKI al momento del ingreso, sin embargo no se observó alguna diferencia en la presión arterial media inicial en ambos grupos (83mmHg en el grupo con AKI vs 80 mmHg en el grupo sin AKI) con un valor de $p=0.88$.

La necesidad de vasopresores es mayor en pacientes que desarrollaron AKI (35 pacientes vs 10) comparada con el grupo sin AKI ($p=0.042$). La dosis empleada máxima de norepinefrina, en el grupo con AKI fue de 0.69mcg/kg/min vs 0.1mcg/kg/min en el grupo sin AKI ($p=0.002$) (tabla 10).

Se requirió ventilación mecánica en 38 pacientes del grupo con AKI y solamente en 12 pacientes del grupo sin AKI, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.28$) (tabla 11).

El grupo con AKI requirió con mayor frecuencia la necesidad de transfusión sanguínea, esto en 18 pacientes comparado con únicamente 3 pacientes del grupo sin AKI ($p=0.77$). Así mismo, no se observó diferencia en la mediana de hemoglobina sérica al ingreso en ambos grupos (11.9 vs 11.6 gr/dl) con un valor de $p=0.59$.

Los niveles de albúmina sérica al ingreso se reportaron en niveles similares en ambos grupos, con una mediana de 2.5gr/dl en ambos.

La necesidad de terapia de reemplazo renal se observó en 13 pacientes de los 39 que desarrollaron AKI (33.3%). El método empleado fue la hemodiálisis en todos los pacientes.

No se observó una diferencia en la mediana de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos en ambos grupos (5 días en el grupo con AKI vs 7 días en el grupo sin AKI, $p= 0.25$) ni en los días de estancia hospitalaria (mediana 12 días en ambos grupos, $p= 0.92$).

Respecto a la mortalidad observada durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, se reportó una proporción mayor de muertes en el grupo que desarrolló lesión renal aguda (89% vs 62%) del grupo sin AKI ($p= 0.03$) (tabla 12).

La mortalidad hospitalaria también fue mayor en el grupo que desarrolló AKI (86% vs 62%), la cual no mostró una diferencia estadística ($p 0.054$), reportada en 19/22 vs 20/32 pacientes respectivamente (tabla 12).

Según el grado de lesión renal aguda basado en la clasificación RIFLE, la mortalidad hospitalaria reportada se incrementó conforme mayor era el grado de severidad; 30% (3/7) en la población con riesgo, 16% (1/5) lesión y 65% (15/23) en el grupo con falla ($p= 0.017$). No observándose una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en UCI, sin embargo reportándose proporciones similares (figura 5 y 6).

La mortalidad hospitalaria en la población que desarrollo “falla” según la clasificación RIFLE, fue el único grupo que mostro un incremento en el riesgo de mortalidad de manera significativa, OR 7.5 (1.6-34.5) (tabla 13).

La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, tras la necesidad de terapia sustitutiva se reportó en mayor proporción al compararla con el grupo que no desarrolló AKI y por lo tanto no requirió hemodiálisis, 9 de 13 pacientes que requirieron hemodiálisis fallecieron durante la estancia hospitalaria (69%) vs 13 de 41 que no se inicio esta modalidad (31%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.016$) (tabla 14) (figura 7).

Al comparar la mortalidad hospitalaria en el grupo que se inicio terapia sustitutiva renal en las primeras 48 hrs, solo 1 de 3 pacientes fallecieron contra 8 de 9 pacientes pertenecientes al grupo en el cual se inicio después de este tiempo, sin embargo sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.54$) (figura 8).

La mortalidad hospitalaria mostró diferencia significativa según la necesidad de vasopresores, mostrando un mayor porcentaje de pacientes que fallecieron tras requerir iniciar con norepinefrina (95.5% vs 75%) con un OR 7.0 (tabla 15).

DISCUSION

El desarrollo de sepsis en pacientes críticos en la población estudiada (19%) es similar a la reportada en la literatura internacional (11-34%), sin embargo menor a la descrita en la escasa literatura nacional (27%) (9,14).

La asociación de insuficiencia renal aguda y sepsis se observó en 72% de la población, lo cual es mayor a los datos reportados en toda la literatura revisada, incluyendo un trabajo realizado en el 2001 en esta misma unidad hospitalaria, así como la información nacional e internacional, la cual ha reportado incidencia de hasta 70% (1, 10, 11, 15, 29).

La población que se ingresa a la unidad de cuidados intensivos en la unidad hospitalaria estudiada, en su mayoría tiene una indicación médica, es decir no quirúrgica, como motivo de ingreso. Se ha reportado estadística acerca de la incidencia de IRA séptica en pacientes quirúrgicos, en los cuales incluso se han descrito valores menores a los datos observados en unidades de terapia intensiva no quirúrgica.

Para valorar la presencia de predictores de lesión renal aguda séptica en nuestra población, empleamos los factores de riesgo que en la literatura han mostrado una relación estadísticamente significativa, sin embargo consideramos que existen otros factores que se conocen con una relación de riesgo, como lo es el menor nivel de albúmina para el desarrollo del compromiso renal; o para incrementar la probabilidad de muerte, como el retraso en el inicio de la terapia sustitutiva renal.

La fuente de infección más frecuentemente reportada fue la pulmonar, lo cual coincide con lo observado, debido a que los sitios más comunes incluyen el abdominal y pulmonar (11, 16, 30), lo cual está en relación con la población que se maneja en las diferentes unidades de terapia intensiva (10). Se observó una mayor proporción entre el origen de la infección en el sistema respiratorio y el desarrollo de lesión renal aguda, tras comparar los datos con las fuentes no pulmonares en nuestra población, sin embargo sin encontrar un incremento en el riesgo estadísticamente significativo (OR 1.02, IC 95% 0.30-3.36).

No se demostró una relación significativa entre las comorbilidades y el mayor riesgo de desarrollo de AKI, sin embargo si coinciden las patologías crónico-degenerativas como las principales comorbilidades observadas (diabetes e hipertensión), incluso con lo reportado en estadística local (29) donde incluso la hipertensión ocupaba la incidencia mayor, y es la patología que ha demostrado incrementar el riesgo de AKI séptica hasta 2.6 veces (30). Únicamente 2 pacientes presentaron compromiso renal crónico previo y no se incluyeron en el grupo estudiado.

El retraso en el inicio de la antibioticoterapia se ha establecido como un predictor de AKI séptica (11). En la población estudiada, la mediana de horas transcurridas para la administración de la primera dosis de antibiótico en ambos grupos fue mayor de 6 (10 y 14 horas), y al clasificar entre la población manejada antes o después de 6 hrs, se observó la mayor proporción de retraso en los pacientes que no desarrollaron compromiso renal, lo cual no coincide con lo descrito por Plataki et al (11), sin embargo no se demostró una

diferencia significativa, por lo que la explicación para esta discrepancia podría atribuirse al pequeño tamaño de la muestra estudiada.

El uso de fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de aldosterona en el grupo estudiado no fue un antecedente común por lo que no se logró establecer una relación de incremento del riesgo de desarrollo de AKI.

La necesidad de vasopresores y el inicio de ventilación mecánica asistida, también en nuestra población se observó con mayor proporción en el grupo que desarrolló AKI.

La mediana de dosis máxima de vasopresores (norepinefrina 0.69mcg/kg/min) empleada en el grupo con lesión renal aguda se encontró en valores hasta 6 veces mayor que el grupo sin AKI, lo cual coincide con lo reportado por Oppert y Bagshaw et al (16, 30), con una tendencia a aumentar el riesgo sin embargo con valores no estadísticamente significativos (OR 4.37, IC 95% 0.98-19.4, $p=0.04$).

Se observó una tendencia a aumentar el riesgo de desarrollo de AKI en pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida sin embargo sin demostrar una significancia estadística (OR 9.5, IC 95% 0.90-100.5, $p=0.02$).

Se ha demostrado una asociación entre la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad (15) sin embargo no se incluía dentro de los objetivos del protocolo, aunque observamos un porcentaje importante de la población total que requirió apoyo ventilatorio (97.5% en el grupo con AKI y 80% del grupo sin AKI).

La mediana del puntaje de la escala APACHE II para valorar la severidad de la enfermedad mostró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo con AKI, con un valor mayor al compararse con el grupo sin AKI (25.5 vs 19). La proporción de pacientes con puntaje mayor de 25 fue igual a la observada en el grupo sin AKI (50% de la población en ambos grupos (con OR 2.75, IC 95% 0.74-10.1, $p=0.12$ para un puntaje APACHE II mayor de 25).

La inadecuada reanimación dentro de las primeras 6 horas coincide con lo antes observado en otras poblaciones (11), al considerarse también en nuestro grupo estudiado como un factor de riesgo para AKI séptica, debido a que en 56% de los pacientes que desarrollaron compromiso renal no se logró las metas del manejo de la sepsis (vs 13.3% en el grupo sin AKI) mostrando un incremento del riesgo de 8.4 veces más de desarrollar compromiso renal agudo (OR 8.41, IC 95% 1.66-42.4).

La adecuada reanimación dirigida por metas en los pacientes con sepsis se ha establecido como un factor que reduce el riesgo de desarrollo de lesión renal aguda (OR 0.53, IC 95% 0.33-0.87) (11). En nuestra población se observó que el mayor porcentaje de pacientes con adecuada reanimación se encontró en el grupo sin desarrollo de AKI (86.6% vs 43.5% en el grupo que desarrolló lesión renal aguda), con una diferencia significativa ($p=0.004$).

La mediana de creatinina sérica, al día del ingreso en el grupo con AKI fue 0.33mg/dl mayor que en el grupo sin AKI, lo que indica el mayor compromiso renal previo. El nivel de creatinina sérica mayor de 1.0mg/dl, el primer día de sepsis ha mostrado incrementar el riesgo de AKI de manera importante (OR 7.56, IC 95% 2.16-26.49) (15). El grupo estudiado que desarrollo AKI, 51.2% (20 pacientes) presentaba valores mayor de 1mg/dl y ningún paciente dentro del grupo sin desarrollo de AKI.

El mayor grado de acidosis desde el ingreso se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollo de lesión renal aguda, se ha establecido un punto de corte de pH arterial menor de 7.35 (OR 6.25, IC 95% 1.92-20.41) (15), sin embargo en nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa, aunque si se observó un valor de mediana de pH arterial menor en el grupo con AKI (7.25 vs 7.34) (valor de p 0.15).

Aunque no se encontró relación con el grado de hipotensión al ingreso al buscar una relación con incremento del riesgo de desarrollo de compromiso renal, cerca del 90% de pacientes en el grupo con AKI requirieron vasopresores comparado con 67% del grupo sin AKI, así mismo la dosis máxima utilizada en el grupo con AKI fue mayor casi 6 veces. A pesar de observar una tendencia a aumentar el riesgo de desarrollo de AKI tras el uso de vasopresores (OR4.37, IC 95% 0.98-19.4, valor de p 0.04), no se encontró una significancia estadística. Se ha reportado una relación entre la necesidad de vasopresores con mayor mortalidad en pacientes quirúrgicos (OR 4.61, IC 95% 1.97-10.77) (15) sin embargo, no fue un objetivo de nuestro estudio.

No se ha demostrado una relación entre la necesidad de ventilación mecánica y el desarrollo de lesión renal aguda séptica, sin embargo un gran porcentaje de pacientes en la población total estudiada requirió apoyo ventilatorio, y a pesar de la tendencia a mostrar un incremento en el riesgo de desarrollo de AKI no mostró un resultado estadísticamente significativo (OR 9.5, IC 95% 0.90-100.5, valor de p 0.028).

No existe evidencia solida para demostrar una relación entre la necesidad de transfusión de hemoderivados y el compromiso renal agudo asociado a sepsis en la literatura (11, 15, 16) lo cual coincide con lo observado en nuestra población. El nivel de mediana de hemoglobina sérica al momento del ingreso fue similar en ambos grupos.

La hipoalbuminemia tampoco mostró una relación con el desarrollo de lesión renal aguda séptica(p= 0.78).

Se incluyó como objetivo valorar el índice de masa corporal buscando una relación con el desarrollo de lesión renal aguda (OR 1.02 por kg/m²/SC, IC 95% 1.01-1.05) (11, 30), sin embargo no fue posible determinarlo en la mayoría de los pacientes debido a que en los expedientes no se mencionaba las características como talla y peso que permitieran realizar el cálculo.

El tiempo de estancia, en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, observado en los pacientes que desarrollan AKI séptica es mayor al grupo que no la desarrolla (30), sin embargo en nuestra población no se encontró diferencia en ambos grupos.

La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos asociada al desarrollo de AKI séptica en nuestra población (89%) es superior a la reportada en las estadísticas comentadas donde los valores máximos se encuentran en el 70%, incluso asociada a la necesidad de terapia sustitutiva renal (10, 11, 12, 15). Sin embargo no mostro un resultado estrictamente con significancia estadística (OR 5.02, IC 95% 0.99-25.3). Al realizar un ajuste de acuerdo a las comorbilidades como factor que influye en el resultado, se observó un incremento significativo (OR 5.7, IC 95% 1.09-29.7).

Respecto a la mortalidad hospitalaria, nuestros datos observados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa (OR 3.8, IC 95% 0.92-15.6). También se realizó el ajuste de acuerdo a comorbilidades y se observó un incremento del riesgo con OR 4.5 (IC 95% 1.06-19.5). Consideramos que un factor importante para lo observado podría relacionarse con las características de la población manejada en esta unidad hospitalaria, la cual es un centro de referencia del estado de Sonora y el tiempo de evolución del cuadro clínico habitualmente no es manejado en fases tempranas.

La mortalidad hospitalaria es directamente proporcional a la severidad de la lesión renal aguda, como se ha reportado en la bibliografía, independientemente de la clasificación empleada (RIFLE o AKIN) (17). En nuestra población, se empleó la clasificación RIFLE y se observó el mayor porcentaje de pacientes en el grupo de falla (59%), posteriormente el grupo de riesgo con un 25.6%, y por lo tanto se confirmó también una relación estadísticamente significativa de la severidad en el compromiso renal agudo con la mortalidad hospitalaria, sin demostrar esta diferencia en el caso de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

La mortalidad hospitalaria en la población que desarrolló “falla” según la clasificación RIFLE, fue el único grupo que mostró un incremento en el riesgo de mortalidad de manera significativa, OR 7.5 (1.6-34.5).

Existe discrepancia en la mortalidad asociada a la necesidad de terapia de reemplazo renal (15, 16), reportada con mayor evidencia en pacientes quirúrgicos en quienes se ha descrito un incremento de 6 veces el riesgo de muerte en pacientes que requieren tratamiento sustitutivo. Los datos observados en nuestra población demostraron un incremento del riesgo de mortalidad en UCI, en el grupo que se inicio hemodiálisis de hasta 6.9 veces más que en los pacientes que no requirieron terapia de reemplazo (OR 6.97, IC 95% 1.76-27.63, p 0.003). Respecto a la mortalidad hospitalaria, se observó también un incremento en el riesgo, con un OR 4.84 (IC 95% 1.26-18.7).

No se demostró una relación con el tiempo de inicio de la terapia sustitutiva renal (antes o después de 48 horas) y la mortalidad en UCI u hospitalaria.

La mortalidad hospitalaria según la necesidad de vasopresores mostro una tendencia a incrementarse (OR 7, IC 95% 0.80-60) sin embargo sin una significancia estadística.

CONCLUSIONES

Los factores predictores de lesión renal aguda asociada a sepsis en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el año 20120, en los cuales se demostró una asociación estadísticamente significativa son: la fuente de infección de origen pulmonar, la inadecuada reanimación dirigida por metas en las primeras 6 horas de manejo, la necesidad de vasopresores así como la mayor dosis empleada de estos, la necesidad de ventilación mecánica, un puntaje mayor en la escala APACHE II, el mayor nivel de creatinina al ingreso.

Únicamente 2 de las 3 hipótesis planteadas fueron confirmadas: a mayor puntaje en la escala APACHE II y la inadecuada reanimación dirigida por metas, mayor riesgo de desarrollo de lesión renal aguda asociada a sepsis.

La incidencia de lesión renal aguda asociada a sepsis es similar a la reportada en la literatura, sin embargo la mortalidad en UCI se reporta con proporciones mayores a lo observado en otras poblaciones, incluso asociado a la necesidad de terapia de reemplazo renal donde se espera una mayor tasa de muertes.

Las limitantes de este estudio incluyen su naturaleza retrospectiva además del pequeño tamaño de la muestra, lo cual influye para no dar poder a las conclusiones sin lograr resultados con significancia estadística. Sin embargo aporta bases importantes para para realizar nuevos protocolos prospectivos.

La búsqueda de predictores de lesión renal aguda asociada a sepsis es de utilidad debido a que permite establecer estrategias para mejorar la detección, prevención y manejo de los mismos e influir por lo tanto en la morbimortalidad en los pacientes con sepsis que como parte de la disfunción orgánica presentan el compromiso renal agudo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Shigehiko Uchino, John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, **Acute Renal Failure in Critically Ill Patients, a Multinational, Multicenter Study**, JAMA, Aug 17, 2005, Vol 294, No. 7
- 2) Eric A. J. Hoste, Marie Schurgers, **Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem?**, Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.) 146-151
- 3) Lopes et al., **Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis**, BMC Nephrology 2010, 11:9
- 4) Thakar CV, Christianson A., Freyberg R., **Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study**, Crit Care Med. 2009 Sep;37(9):2552-8.
- 5) Hamid Reza Samimaham, Soudabeh Kheirkhah, **Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Mortality Rate**, Saudi Kidney Dis Transpl 2011; 22 (3):464-470
- 6) Natachai Srisawat, John A. Kellum, **Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome**, Curr Opin Crit Care 2011; 17:548-555
- 7) Michael L. Bentley, **Acute Kidney Insufficiency in the Critically Ill**, Journal of Pharmacy Practice 2011; 24(1) 61-69
- 8) Sean M. Bagshaw, Shigehiko Uchino, Rinaldo Bellomo, **Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes**, Clin J Am Soc Nephrol 2: 431-439, 2007
- 9) Claudio M. Martin, Fran Priestap, Harold Fisher, et al, **A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry**, Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 1
- 10) M. Díaz de León, S. A. Moreno, D. J. González Diaz, G. J. Briones, **Sepsis severa como causa de falla renal aguda**, Nefrología, vol 26. Número 4. 2006
- 11) Maria Plataki, Kianoush Kashani, Javier Cabello-Garza, et al, **Predictors of Acute Kidney Injury in Septic Shock, Patients: An Observational Cohort Study**, Clin J Am Soc Nephrol 6: 1744-1751, 2011
- 12) Sean M Bagshaw, Carol George, Rinaldo Bellomo, **Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation**, Critical Care 2008, 12:R47
- 13) S Jaimes F., **A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America**, Rev Panam Salud Pública. 2005;18(3):163-71.
- 14) Carrillo-Esper Raúl, Carrillo-Córdova Jorge Raúl; et al., **Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas**, Cirugía y Cirujanos, Vol. 77, Núm. 4, Julio-Agosto, 2009, 301-308
- 15) Eric A. J. Hoste, Norbert H. Lameire, Raymond C. Vanholder, et al, **Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome**, J Am Soc Nephrol 14: 1022-1030, 2003
- 16) Michael Oppert, Christoph Engel, Frank-Martin Brunkhorst, et al, **Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study**, Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 904-909

- 17) Lopes Jose Antonio, Fernandes Paulo, Sofia Jorge, et al, **Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications**, Critical Care, 2009, Vol 12, No 4, P.1-8
- 18) Chih-Hsiang Chang, Chan-Yu Lin, Ya-Chung Tian, **Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and Rife Criteria**, Shock, Vol. 33, No. 3, pp. 247-252, 2010
- 19) Li Wan, Sean M. Bagshaw, Christoph Langenberg, et al, **Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really, know?** Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.) Pags.198-203
- 20) H. Bryant Nguyen, Emanuel P. Rivers, Fredrick M. Abrahamian, et al, **Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines**, Ann Emerg Med. 2006;48:28-54
- 21) T. Regueira, M. Andresen, M. Mercado, P. Downey, **Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis**, Med Intensiva. 2011;35(7):424- 432
- 22) Justin M. Belcher, Charles L. Edelstein, Chirag R. Parikh, **Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury**, Am J Kidney Dis. 2011, 57(6):930-940.
- 23) Edward D. Siew, Lorraine B. Ware, T. Alp Ikizler, **Biological Markers of Acute Kidney Injury**, J Am Soc Nephrol 2011, 22: 810–820
- 24) Michael L. Bentley, **Acute Kidney Insufficiency in the Critically Ill**, Journal of Pharmacy Practice, 2011, 24(1) 61-69
- 25) Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al., **Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock.** Crit Care Med. 2008;36(4):1297-1304.
- 26) Paolo Lentini, Massimo de Cal, Anna Clementi, et al, **Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers**, Crit Care Res Pract. 2012; 856401. Epub 2012 Feb 14
- 27) Zhongheng Zhang, Baolong Lu, Xiaoyan Sheng, Ni Jin , et al, **Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis**, Zhongheng Zhang, Baolong Lu, Xiaoyan Sheng, Ni Jin , et al, Am J Kidney Dis. 58(3):356-365
- 28) Sean M. Bagshaw, Shigehiko Uchino, Rinaldo Bellomo, et al, **Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes**, Clin J Am Soc Nephrol 2: 431-439, 2007
- 29) Hinojosa Juliana, **Tesis: Detección de factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aguda en la unidad de cuidados intensivos, en el Hospital General del Estado de Sonora**, Febrero 2011
- 30) Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, et al, **Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy**, Intensive Care Med 35: 871–881, 2009
- 31) Lakhmir S. Chawla, Michael G. Seneff, David R. Nelson, et al, **Elevated Plasma Concentrations of IL-6 and Elevated APACHE II Score Predict Acute Kidney Injury in Patients with Severe Sepsis**, Clin J Am Soc Nephrol 2: 22–30, 2007
- 32) Won Young Kim, Jin Won Huh, Chae-Man Lim, Younsuck Koh, Sang-Bum Hong, **A Comparison of Acute Kidney Injury Classifications in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock**, Am J Med Sci 2012; XX(X):1

- 33) M. Ostermann, R.W.S. Chang, **Challenges of defining acute kidney injury**, *Q J Med* 2011; 104:237–243
- 34) Van Biesen W., Yegenaga I., Vanholder R., **Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis**, *J Nephrol*, 2005 Jan-Feb;18(1):54-60.
- 35) Robert W. Schrier, **Fluid Administration in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury**, *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 733–739, 2010
- 36) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al, **The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury**, *N Engl J Med* 354: 2564–2575, 2006
- 37) LEVI, T.M. et al., **Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients**. *Braz J Med Biol Res* [online]. provisional [cited 2012-07-12], pp. 0-0 . Available From: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100879X2012007500093&lng=en&nrm=iso>. Epub May 31, 2012 ISSN 1414-431X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500093>
- 38) Bagshaw SM, Delaney A., et al, **Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis**, *Crit Care Resusc.* 2007 Mar;9(1):60-8.
- 39) Morgan E. Grams, Michelle M. Estrella, Josef Coresh, et al, **Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury**, *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 966–973, 2011
- 40) Senaka Rajapakse, Eranga S. Wijewicrama, **Non-dialytic management of sepsis-induced Acute Kidney Injury**, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20 (6):975-983
- 41) P.M. Honoré, R. Jacobs, W. Boer, **New Insights Regarding Rationale, Therapeutic Target and Dose of Hemofiltration and Hybrid Therapies in Septic Acute Kidney Injury**, *Blood Purif* 2012;33:44–51
- 42) Andrew Davenport, **Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury**, *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 218-224

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación RIFLE de la Insuficiencia Renal Aguda (18)

RIFLE	Criterio Creatinina Sérica	Criterio Gasto Urinario
Risk (riesgo)	Incremento de ≥ 1.5 veces del basal o disminución GFR $\geq 25\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por 6 horas
Injury (lesión)	Incremento de ≥ 2 veces del basal o disminución GFR $\geq 50\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por 12 horas
Failure (falla)	Incremento de ≥ 3 veces del basal o disminución GFR $\geq 75\%$	≤ 0.5 ml/kg/hr por ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas
Loss (pérdida)	Pérdida completa función renal por más de 4 semanas	
Enfermedad Renal Terminal	Pérdida completa función renal por más de 3 meses	

Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and Rife Criteria Shock, Vol. 33, No. 3, pp. 247-252, 2010

Tabla 2. Clasificación de la AKIN (Acute Kidney Injury Network) (18)

AKIN (Etapa)	Criterio Creatinina Sérica	Criterio Gasto Urinario
1	Incremento de ≥ 0.3 mg/dl ó ≥ 1.5 veces del basal	≤ 0.5 ml/kg/hr por 6 horas
2	Incremento de ≥ 2 veces del basal	≤ 0.5 ml/kg/hr por 12 horas
3	Incremento de ≥ 3 veces del basal o creatinina sérica de ≥ 4 mg/dl con elevación aguda de al menos 0.5mg/dl o iniciación de terapia reemplazo renal	≤ 0.5 ml/kg/hr por ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas

Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and Rife Criteria Shock, Vol. 33, No. 3, pp. 247-252, 2010

Tabla 3: Propiedades de biomarcadores de Insuficiencia Renal Aguda (23).

Biomarcador	Fuente muestra	Sitio de Expresión	Propiedad del biomarcador	Funciones conocidas	Contexto clínico de IRA estudiado	Ensayo
NGAL	Orina/suero	Túbulos proximales y distales neutrófilos; otras células epiteliales	Regula la expresión durante la lesión isquémica del TP y se detecta en orina	Se une a sideroforos; factor de crecimiento y diferenciación	Bypass cardiopulmonar, UCI, Urgencias, contraste, trauma, trasplante hepático, SUH	ELISA
KIM-1	Orina	Túbulos proximales	Ectodominio en orina tras la lesión; regulada su producción durante la de diferenciación en respuesta a la lesión	Glicoproteína membrana tipo 1; receptor serina fosfatidil que confiere propiedades fagocíticas al epitelio tubular	ATN, bypass, trasplante, nefrotoxina, contraste	ELISA; luminex
Cistatina C	Orina/suero	Células nucleadas	Se acumula en suero conforme disminuye la filtración; altera metabolismo en túbulos proximales	Proteína producida en células nucleadas; inhibidor de proteasa cisteína	Bypass, UCI, contraste, obstrucción, nefrotoxina, fiebre hemorrágica	Nefelometría; turbidimetría; ELISA
IL-18	Orina/suero	Túbulos proximales; macrófagos; fibroblastos; cels dendríticas; epitelio intestinal; corteza adrenal	Regulada en lesión isquémica y se libera en orina	Inflamación; inmunomoduladora	ATN, bypass, SIRPA, UCI, contraste	ELISA
NAG	Orina	Túbulos proximales	Enzima lisosomal en TP, alto peso molecular + 130kD no filtrada	Glucosidasa	UCI, bypass, nefrotoxina, mixta	Ensayo enzimático colorimetría
FABP	Orina	TP; hígado, intestino delgado	Translocación del citosol al lumen tubular durante lesión isquémica	Proteína citoplásmica involucrada al transito de ácidos grasos libres	Mixta, sepsis, bypass, contraste	ELISA
NHE-3	Orina	TP; rama ascendente asa Henle	Mas abundante transportador de Na en túbulos proximales; disminuye reabsorción Na durante curso de IRA	Transportador de sodio	UCI	Western blot
IL-6	Plasma	Macrófagos; linfocitos; musculo liso	Incrementada producción y alterada depuración asociada con desarrollo IRA y pronostico	Inflamación; inmunomoduladora	UCI, sepsis, trasplante	ELISA; <u>luminex</u>

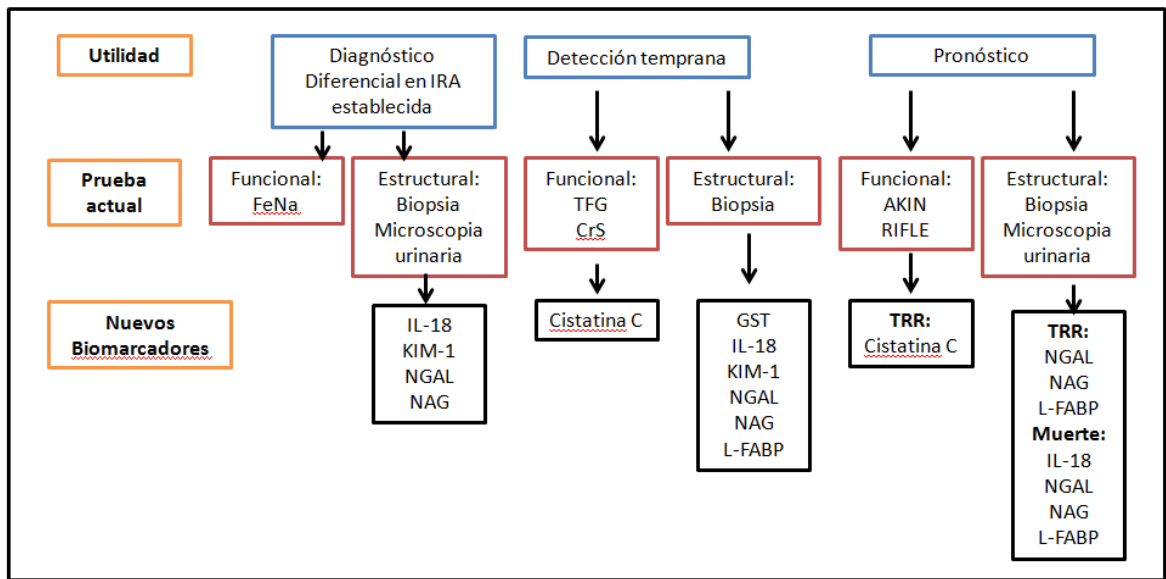


Figura 1. Biomarcadores urinarios de IRA (22).

Figura 2. Muestreo de pacientes

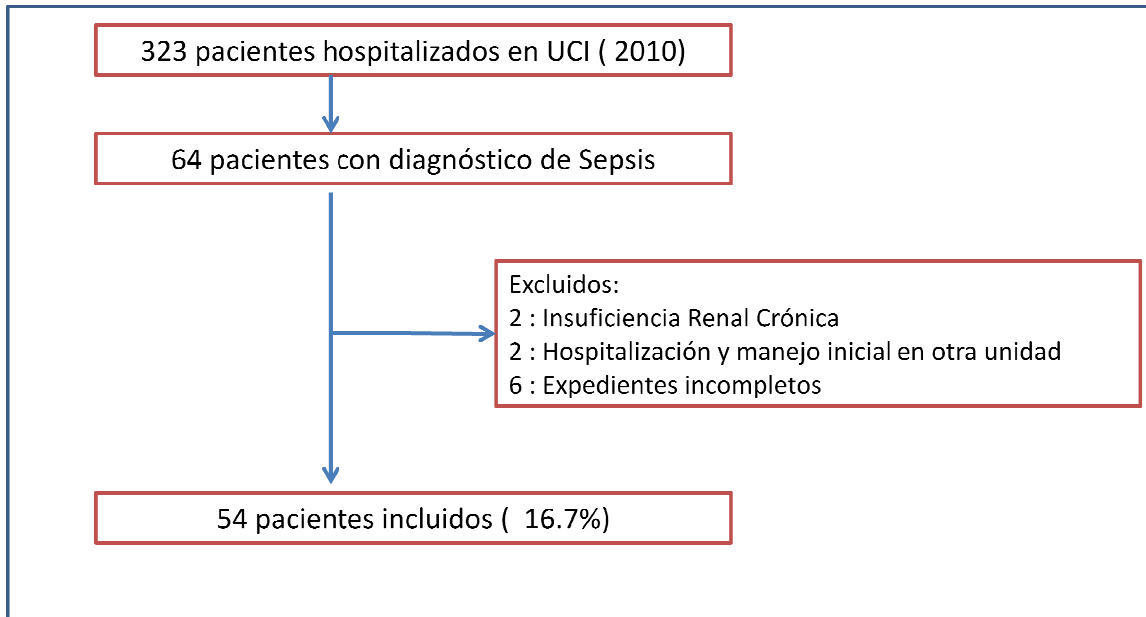


Tabla 5. Predictores de lesión renal aguda asociada a sepsis

Predictores de AKI asociada a sepsis	Total, n= 54(%)	AKI, n= 39 (%)	No AKI, n= 15(%)	valor de p	OR (IC 95%)
Fuente de infección pulmonar vs no pulmonar	29(53.7)	21(53.8)	8(53.3)	0.001	1.02(0.30-3.36)
Retraso inicio horas de antibiótico	38(70.3)	27(69.2)	11(73.3)	0.43	
Uso de IECA o ARA II ¹	7(12.9)	4(10.2)	3(20)	0.29	
Inadecuada reanimación	24(44.4)	22(56.4)	2(13.3)	0.004	8.41(1.66-42.4)
Necesidad de vasopresores	45(83.3)	35(89.7)	10(66.6)	0.04	4.37(0.98-19.4)
Necesidad de VMA ²	50(92.5)	38(97.4)	12(80)	0.02	9.5(0.90-100.5)
Necesidad de transfusión	21(38.8)	18(46.1)	3(20)	0.07	
Puntaje APACHE II (mediana)³					
	25	25.5	19	0.01	
Creatinina al ingreso (mg/dl), mediana	0.86	1.05	0.72	0.001	
pH al ingreso, mediana	7.31	7.28	7.34	0.15	
Dosis máxima norepinefrina (mcg/kg/min), mediana	0.3	0.69	0.1	0.002	
PAM al ingreso (mmHg)⁴	80	83	80	0.88	
Albúmina al ingreso (gr/dl), mediana	2.5	2.5	2.5	0.78	
Hemoglobina al ingreso, mediana	11.7	11.6	11.9	0.59	

¹Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona

²Ventilación mecánica asistida

³ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

⁴Presión arterial media

Figura 3. Fuente de infección en pacientes sepsis de acuerdo al desarrollo o ausencia de lesión renal aguda.

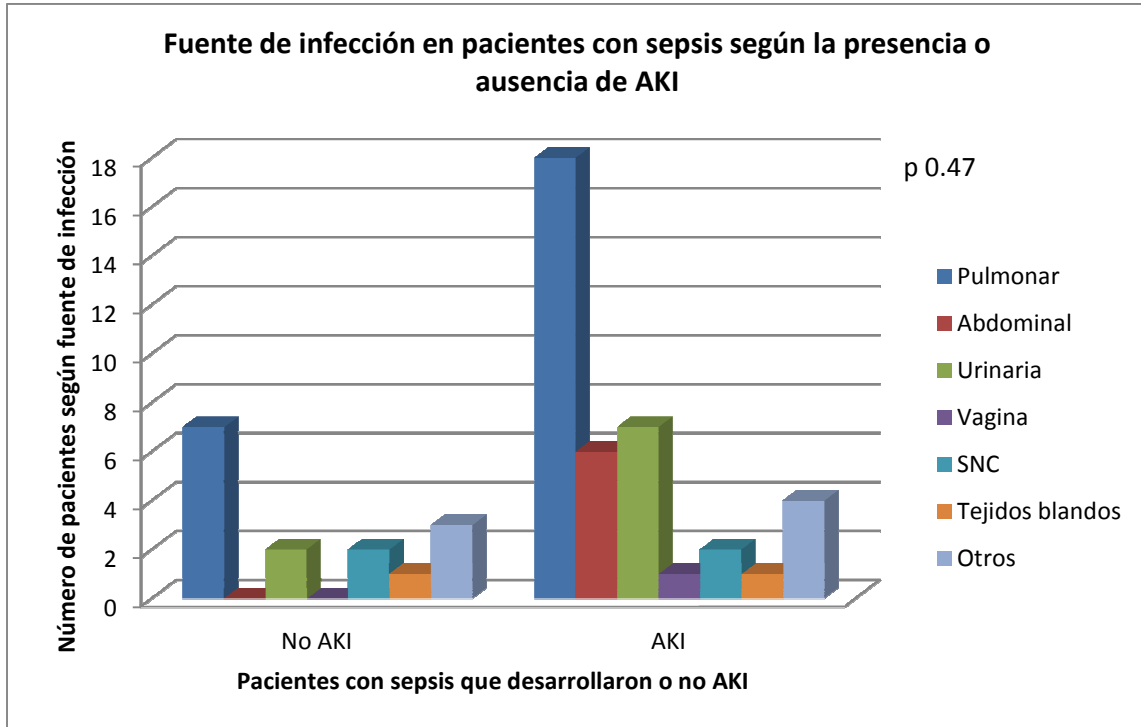


Tabla 6. Desarrollo de lesión renal aguda según la fuente de infección.

Fuente infección	General, n=54 (%)	No AKI, n=15(%)	AKI, n=39 (%)	valor de p	OR (IC 95%)
Pulmonar	29(53)	8(53.3)	21(53.8)	p= 0.001	1.02 (0.30-3.36)
No pulmonar	25(46.2)	7(46.6)	18(46.1)	chi2	

Figura 4. Desarrollo de lesión renal aguda según la fuente de infección.

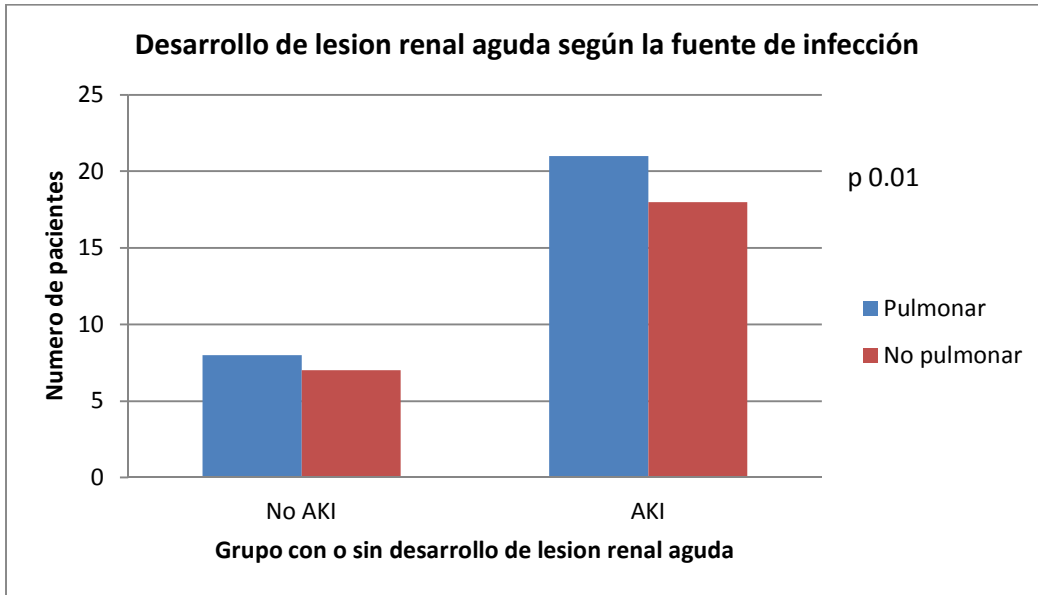


Tabla 7. Comorbilidades en ambos grupos (lesión renal aguda y sin lesión renal aguda).

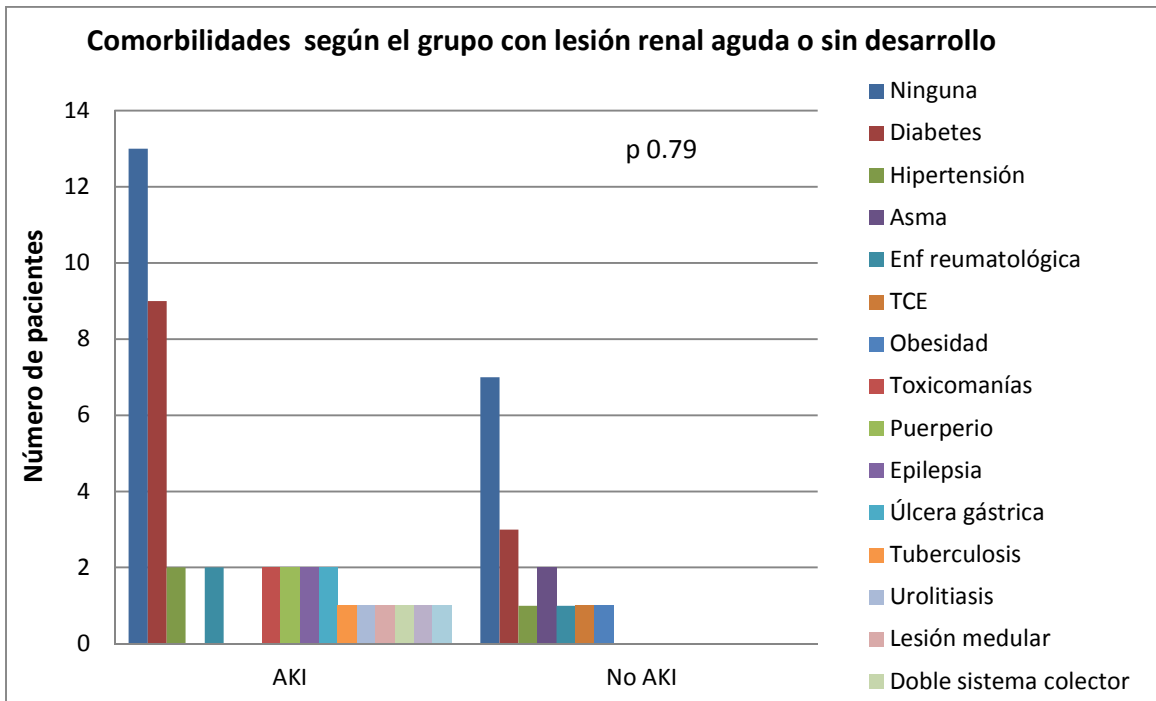


Tabla 8. Desarrollo de lesión renal aguda según el tiempo de inicio de antibioticoterapia.

Horas inicio antibioticoterapia	General, n=54(%)	No AKI, n=15(%)	AKI, n=39(%)	Valor de p
≤6 hrs	14(25.9)	3(20)	11(28.2)	p= 0.43
> 6hrs	38(70.3)	11(73.3)	27(69.2)	Fisher

Tabla 9. Desarrollo de lesión renal aguda y la asociación con el puntaje en la escala APACHE II.

Puntaje APACHE II	General, n= 53(%)	AKI, n= 38 (%)	No AKI, n= 15(%)	OR (IC 95%)	p
APACHE II ≤ 25	30 (56.6)	19(50)	11(73.3)		0.12
APACHE II >25	23(63.8)	19(50)	4(26.6)	2.75(0.74-10.1)	chi2

Tabla 10. Desarrollo de lesión renal aguda según la necesidad de vasopresores

Necesidad Vasopresores	AKI, n=39(%)	No AKI, n=15(%)	General, n=54(%)	OR (IC 95%)	Valor de p
No	4(10.2)	5(33.3)	9(16.6)		p= 0.042
Si	35(89.7)	10(66.6)	45(83.3)	4.37(0.98-19.4)	chi2

Tabla 11. Desarrollo de lesión renal aguda según la necesidad de ventilación mecánica

Necesidad VMA	AKI, n=39(%)	No AKI, n=15(%)	General, n=54(%)	OR (IC 95%)	Valor de p
No	1(2.5)	3(20)	4(7.4)		p= 0.028
Si	38(97.4)	12(80)	50(92.5)	9.5(0.90-100.5)	chi2

Tabla 12. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, según el desarrollo de lesión renal aguda

Variable	General, n=54(%)	AKI, n=39(%)	No AKI, n= 15(%)	OR (IC 95%)	valor de p
Mortalidad UCI, n					
Si	19(35.1)	17 (43.5)	2 (13.3)	5.02(0.99-25.3)	p=0.03
No	35(64.8)	22 (56.4)	13 (86.6)		chi2
Comorbilidades				5.7(1.09-29.7)	
Mortalidad Hospitalaria, n					
Si	22(40.7)	19(48.7)	3(20)	3.8(0.92-15.6)	p=0.054
No	32(59.2)	20(51.2)	12(80)		chi2
Comorbilidades				4.5(1.06-19.5)	

Figura 5. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según la severidad de la lesión renal aguda (clasificación RIFLE).

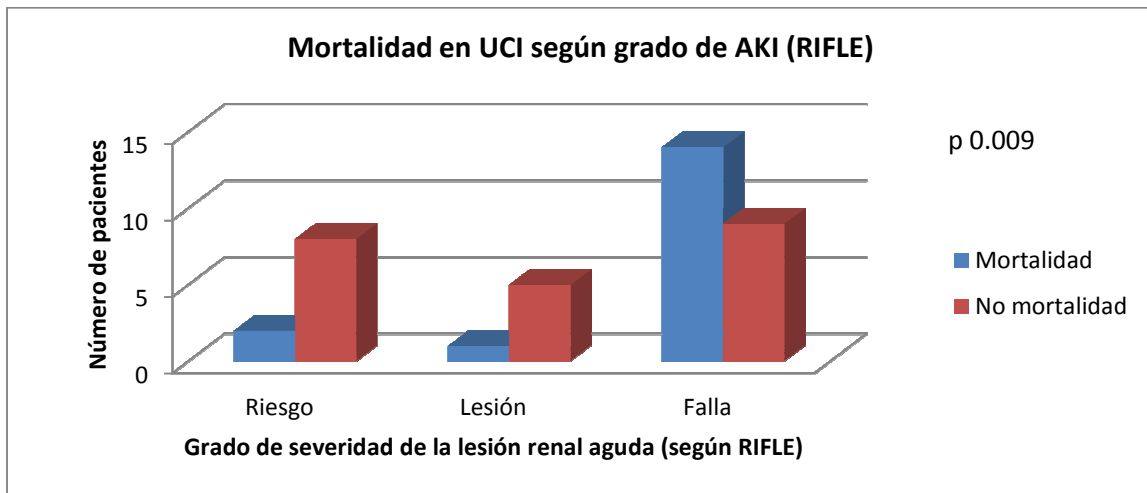


Tabla 13. Mortalidad hospitalaria según el grado de severidad de IRA (clasificación RIFLE)

RIFLE	Mortalidad hospitalaria, n (%)			Valor de p
	Si, n=19(%)	No, n=20(%)	OR (IC 95%)	
Riesgo	3(15.7)	7(35)	1.7 (0.26-10.9)	p= 0.017
Lesión	1(5.2)	5(25)	0.8 (0.06-9.6)	Fisher
Falla	15(78.9)	8(40)	7.5 (1.6-34.5)	

Figura 6. Mortalidad en hospitalaria según la severidad de la lesión renal aguda (clasificación RIFLE).

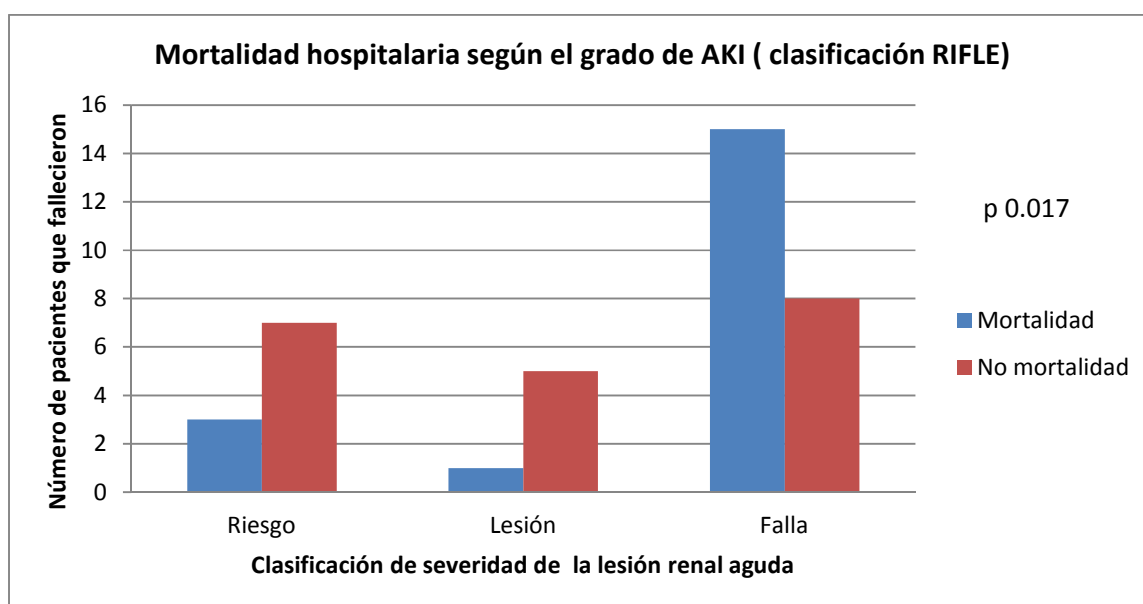


Figura 7. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según la necesidad de terapia de reemplazo renal

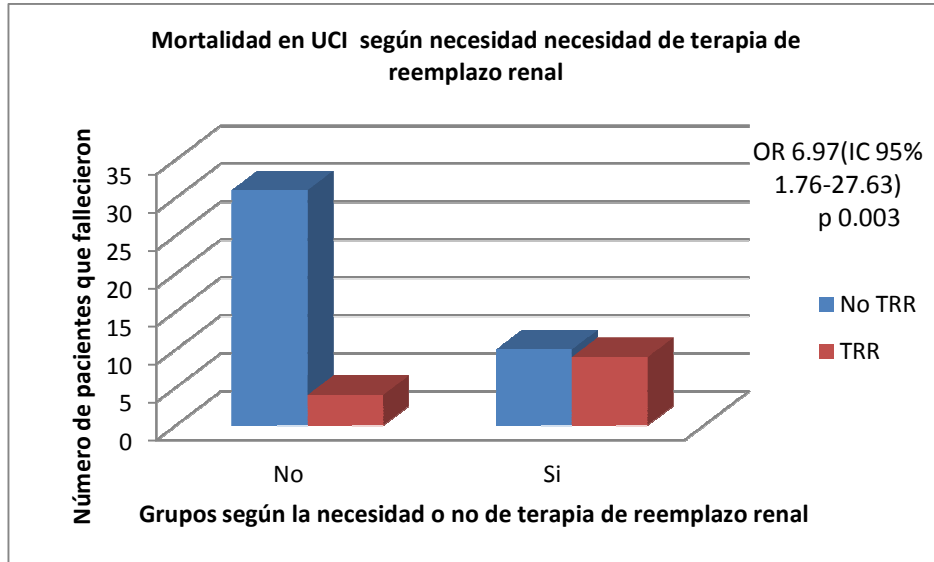


Tabla 14. Mortalidad hospitalaria según la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) en IRA asociada a sepsis

Necesidad TRR	Mortalidad hospitalaria			Valor de p	OR (IC 95%)
	Si, n=22(%)	No, n=32(%)	General, n=54(%)		
TRR	9(41)	4(12.5)	13(24)	0.016 chi2	4.84 (1.26-18.7)
No TRR	13(59)	28(87.5)	41(76)		

Figura 8. Mortalidad en unidad de cuidados intensivos según el tiempo de inicio de la terapia de reemplazo renal en IRA asociada a sepsis

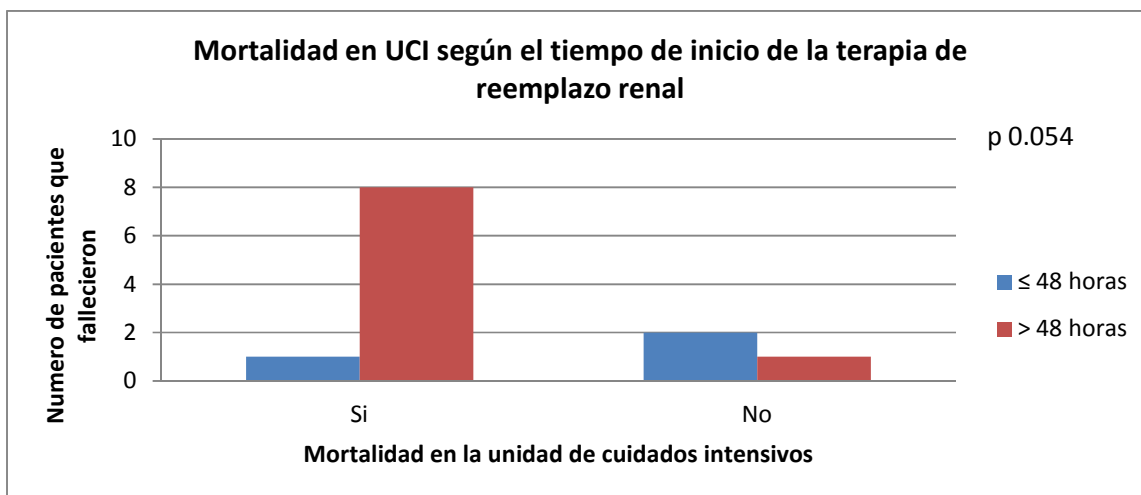


Tabla 15. Mortalidad hospitalaria según la necesidad de vasopresores

Necesidad de vasopresores	Mortalidad hospitalaria			
	Si, n=22(%)	No, n=32(%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Si	21(95.5)	24(75)	7(0.80-60.6)	0.04
No	1(4.5)	8(25)		