



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**  
**DR. EDUARDO LICEAGA**

**INCIDENCIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS Y FACTORES DE RIESGO**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ**

**Médico adscrito a terapia intensiva, Oncología**

**DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ**

**Jefe del servicio de medicina interna Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

**Jefe del curso de medicina interna Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

**PROFESOR TITULAR: DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ**

**MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**  
**DR. EDUARDO LICEAGA**

**INCIDENCIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS Y FACTORES DE RIESGO**

**DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ**  
PRESENTA

---

**DR. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ**  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS  
ADSCRITO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

---

**DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ**  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.  
DR. EDUARDO LICEAGA**

**INCIDENCIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS Y FACTORES DE RIESGO**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA  
DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ

TUTORES: DR. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ  
DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ

## INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Planteamiento del problema	28
Justificación	29
Hipótesis	30
Objetivos	31
Metodología	32
Resultados	34
Discusión	37
Conclusión	38
Bibliografía	41
Anexos	45

## ABREVIATURAS

AKIN	Red para lesión renal aguda
AV	Arginina - vasopresina
ATP	Adenosin trifosfato
AT II	Angiotensina II
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
COX-2	Ciclo oxigenasa 2
CRRT	Terapia continua de reemplazo renal
eNOS	Óxido nítrico sintetasa endotelial
FA	Fosfatasa alcalina
FeNa	Fracción excretada de sodio
FG	Filtrado glomerular
GC	Gasto cardiaco
GGT	Gama glutamil transpeptidasa
GMPc	Guanosin monofosfato cíclico
HGM	Hospital General de México
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
ICAM	Molécula de adhesión inter celular
iNOS	Óxido nítrico sintetasa inducible
KIM-1	Molécula de daño renal 1
LPA	Lesión pulmonar aguda
LRA	Lesión renal aguda
NAG	N-acetil-D-glucosaminidasa

NE	Norepinefrina
NGAL	Gelatinasa de neutrófilo
NO	Óxido nítrico
NTA	Necrosis tubular aguda
PCA	Proteína C activada
PVC	Presión venosa central
RAA	Renina angiotensina aldosterona
RIFLE	Riesgo Lesión Falla Pérdida Enfermedad renal terminal
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
SDOM	Síndrome de disfunción orgánica múltiple
TA	Tensión arterial
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alafa
TRR	Terapia de reemplazo renal
UCIR	Unidad de cuidados intensivos respiratorios
UTI	Unidad de terapia intensiva
VD	Ventrículo derecho

**Protocolo correspondiente a un brazo derivado del proyecto “Neumonía Asociada a Ventilador”, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México O.D., con clave de registro CE/09/1105 y CI/09/234.**

## **2. RESUMEN**

La lesión renal aguda (LRA) es un problema común y muchas veces devastador que contribuye de manera significativa a una mayor estancia hospitalaria, consumo de recursos, morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes críticos. Se estima que la LRA afecta al 20% de los pacientes en la unidad de terapia intensiva (UTI), siendo sus causas más frecuentes la disminución de la perfusión renal, la lesión inducida por fármacos, la cirugía y el radiocontraste.

Anteriormente, estimar su incidencia era complicado, debido principalmente a la falta de una definición generalmente aceptada. Recientemente se introdujeron dos clasificaciones, Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney disease (RIFLE, por sus siglas en inglés) y Acute Kidney Injury Network (AKIN, por sus siglas en inglés) para su reconocimiento, estadificación y pronóstico.

Así mismo, no está definido cuándo iniciar la terapia de reemplazo en éstos pacientes, y una vez iniciado qué modalidad se debe emplear. Se ha descrito que no existe diferencia en cuanto a mortalidad entre la terapia hemodialítica intermitente y terapia continua de reemplazo por veno-veno-hemodiafiltración. Sin embargo, ésta última se asocia a menor compromiso hemodinámico.

### **OBJETIVO**

#### **Primario**

Determinar la incidencia de la LRA (Lesión Renal Aguda) en la UTI de neumología (UCIR) del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", O.D. (HGM).

#### **Secundarios**

Detectar los factores de riesgo para el desarrollo de la LRA en la UCIR del HGM.

Conocer la evolución de la LRA en la UCIR del HGM.

### **MÉTODOS**

Estudio observacional, analítico, transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad admitidos a la UCIR del HGM, durante un periodo de 18 meses. Se evaluaron variables demográficas, clínicas y paraclínicas.

### 3. DESARROLLO DEL PROYECTO

#### 3.1 INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un problema frecuente y devastador que contribuye de manera significativa a la morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes críticos. Al tratar de obtener estimaciones de la incidencia, etiología y pronóstico sobre la LRA, se presentan varios problemas. El primero de ellos es que no se contaba con una definición generalmente aceptada de LRA, por lo que los datos estadísticos varían ampliamente dependiendo de la definición utilizada. Y en segundo lugar, los números obtenidos se relacionan directamente con la población estudiada.(1)

La LRA se caracteriza por la pérdida súbita de la capacidad de los riñones para excretar productos de desecho, concentrar la orina, conservar electrolitos y mantener el balance hídrico. Es particularmente frecuente en la unidad de terapia intensiva (UTI), donde se asocia a una mortalidad del 50 al 80%. (2)

La incidencia de LRA nosocomial es 5 a 10 veces mayor que los casos adquiridos en la comunidad, situación que ha aumentado en las últimas décadas. En 1970 se reportaba una incidencia de 4.9% y para 1990 había aumentado a 7.2%. Otro hecho interesante es la transición epidemiológica, la principal causa es disminución de la perfusión renal (40%), ha aumentado la inducida por drogas (de 8% a 16%), por medio de contraste (11%), postoperatorio (9%) y nuevas etiologías se han sumado a su desarrollo, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).(1)

La sepsis sigue siendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en las UTI's, a pesar de los adelantos en el diagnóstico, monitorización y tratamiento. Es un síndrome complejo, resultado de la respuesta del organismo a la infección, con liberación de citocinas, activación de vías pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, disregulación inmunológica, activación del endotelio y coagulación que usualmente llevan al síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). (3)

La LRA es una de las complicaciones más temidas en pacientes críticos con sepsis, porque ensombrece el pronóstico y aumenta los costos de atención. Las principales causas de LRA incluyen: sepsis y choque séptico en cerca del 50%. La prevalencia aumenta con la gravedad, 19% para sepsis, 23% en sepsis grave y 51% en choque séptico. (3)

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia reportada de LRA en los UTI's va del 3% al 25%, dependiendo de los criterios aplicados. La mayor prevalencia se encontró en un estudio de cohorte prospectiva, multicéntrica, multinacional en 1995, en la que 348 de 1411 pacientes (24.7%) en UTI's desarrollaron LRA. El 50% de los casos fueron admisiones de causa médica, 25% fueron pos-quirúrgicos o sufrieron trauma. Los factores de riesgo reportados fueron edad mayor de 65 años, infección al momento de admisión, insuficiencia cardiaca crónica y linfoma/leucemia. (1)

Otro estudio en Francia reportó una incidencia del 7.7%, el 65% de los casos ingresaron por causa médica y el resto correspondió a pacientes pos-quirúrgicos o con trauma. Las principales causas fueron necrosis tubular aguda (NTA) (54% isquémica, 21% mixta, 8% tóxica), seguida por LRA pre-renal en 12% de los casos. Una cohorte posterior reportó un 7% de prevalencia. 48.3% de los casos requirió terapia de reemplazo renal (TRR), y donde la principal causa fue sepsis (48%), seguida de causas pre-renales y tóxicos. (1) En un estudio americano prospectivo, se reportó una prevalencia de 17%. De 254 pacientes, el 11% necesitó TRR. (1)

Las diferencias reportadas entre estudios, resaltan la importancia de adoptar una única definición de LRA, así la prevalencia y factores de riesgo podrán evaluarse con exactitud.

La mortalidad reportada en la UTI varía entre el 20% y 80%. Se ha reportado menor mortalidad en pacientes que desarrollan LRA, pero que no requieren TRR (24% vs. 45%). (1)

La alta mortalidad en LRA no es solo atribuible a la pérdida del órgano. Un factor pronóstico relevante, es el hecho de que LRA en pacientes críticos se asocia al desarrollo del SDOM. Ésta asociación se demostró en un ensayo multicéntrico, donde 70% de los pacientes con LRA desarrollaron SDOM, en comparación con el 10% de los pacientes que no presentaron LRA. De manera similar, la necesidad de TRR se ha asociado a peor pronóstico. (1)

El espectro de la LRA en pacientes críticos ha variado y se caracteriza por mayores comorbilidades y complicaciones extrarrenales, obligando el uso de terapia de reemplazo renal en la mayoría de pacientes. Estadística internacional reporta que dentro de las principales comorbilidades se encuentran la enfermedad renal crónica (30%), enfermedad arterial coronaria (37%), diabetes mellitus (29%), hepatopatía crónica (21%). (30)

En 2005 Uchino y colaboradores, en un estudio multicéntrico, reportaron que la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes hospitalizados en UCI varía del 5 al 6% y una mortalidad del 60% (20)

## **LESIÓN RENAL AGUDA EN MÉXICO**

En nuestro país, la LRA continúa siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las UTI's, representando el 1-25% de los casos. (35, 38, 41)

En 1981, el Dr. Aristondo y colaboradores, reportaron a la sepsis y choque como principales causas de LRA. Su mortalidad reportada fue del 16 al 18.7% cuando la LRA se reportó como la única falla. Sin embargo, se elevó a 46.7% en pacientes con falla orgánica múltiple. (37)

Entre 1985 y 2006 se publicaron 18 trabajos sobre LRA en México, de los cuales sólo 2 reportaron mortalidad. En 2004 Piñón y colaboradores reportaron una mortalidad del 52%, sin embargo, no menciona si se debe a LRA como falla única o a la complicada con falla orgánica múltiple. (42)

Según el informe de egresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud del 2002, la LRA ocupa el cuarto lugar en hombres con 55,033 casos y el décimo en mujeres con 50,924 casos, lo que representa una tasa de 115.0 y 101.5 por 100,000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.

La mortalidad hospitalaria en población masculina representa el décimo lugar con 1972 casos y una tasa de 155.8 por 100,000 habitantes, mientras que en mujeres ocupa el octavo lugar con 1,743 defunciones, una tasa de 62.5 por 100,000 habitantes.

En el 2009 Carrillo y Castro utilizando la escala RIFLE fundamentan el impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal. Chávez y Sánchez en el 2010 con ésta misma clasificación diagnosticaron 4888 pacientes con LRA, sin embargo, 602 tuvieron riesgo y 768 lesión y solo confirman que 3518 tenían falla renal aguda, por lo que puede haber falsos positivos y falsos negativos si se utiliza en volumen urinario y la concentración de creatinina. (36, 39)

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA**

Los mecanismos incluyen factores vasculares y tubulares. El descenso del flujo sanguíneo con disminución de la entrega de oxígeno y sustratos a las células tubulares es un importante factor de isquemia así como el incremento en la demanda de oxígeno. (4)

## **INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA**

Desde el punto de vista clínico-patológico las causas de LRA intrínseca pueden dividirse en:

1) Enfermedades de los grandes vasos renales, 2) enfermedades de la microcirculación renal y glomérulos, 3) LRA isquémica y nefrotóxica y 4) enfermedades túbulo-intersticiales.

La mayoría de los casos se deben a isquemia y nefrotoxicidad, ambos mecanismos culminan en NTA, la cual es una entidad anatómico-clínica que se caracteriza morfológicamente por destrucción de las células del epitelio tubular y clínicamente por la pérdida de la función renal. La NTA originada por isquemia o por nefrotoxicidad

comparte fenómenos fisiopatológicos esenciales como la lesión tubular, así como trastornos graves y duraderos del riego sanguíneo. (25)

La LRA por isquemia se caracteriza por necrosis y apoptosis focales del epitelio tubular en varios puntos a lo largo de la nefrona con extensas zonas entre ellas que conservan la normalidad y se acompañan a menudo de ruptura de la membrana basal (tubulorrexis) y oclusión por cilindros de las luces de los túbulos. Se presenta cuando la hipoperfusión induce lesión isquémica a las células del parénquima renal, principalmente el epitelio tubular. En su forma más grave la isquemia genera necrosis cortical bilateral y falla renal irreversible. (31)

Durante el desarrollo de la LRA por isquemia se han identificado tres fases:

- 1) Fase inicial: Abarca desde la instauración de la hipoperfusión hasta una o dos semanas después, es el periodo inicial de la hipoperfusión renal durante el cual comienza la lesión isquémica. La lesión se puede limitar si se restaura el flujo sanguíneo renal en este periodo.
- 2) Fase de mantenimiento: Dura de una a dos semanas, que es el tiempo en que se establece la lesión de las células renales. El filtrado glomerular llega a su punto más bajo y se presentan complicaciones por uremia.
- 3) Fase de recuperación: Puede haber diuresis importante debido a la excreción de sodio y agua retenidos durante las dos primeras fases. Para la normalización de la perfusión renal se requiere la regeneración de células renales.

La lesión isquémica es más importante en la porción recta del túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle en la médula renal. Los segmentos mencionados tienen mayor propensión a la lesión isquémica porque tienen gran concentración de transportadores activos dependientes de ATP y están localizados en la zona del riñón que es relativamente isquémica aún en condiciones basales. Además, existen otros factores que predisponen a los túbulos a la lesión celular como la presencia de una extensa superficie de reabsorción tubular dotada de carga eléctrica y la capacidad para concentrar eficazmente la orina. (34)

La hipoxia genera diversas alteraciones celulares como el agotamiento del ATP y con ella la energía necesaria para el funcionamiento de los mecanismos de transporte de membrana y mitocondriales, lo que genera acidosis intracelular, inhibición del transporte activo de sodio y otros iones, edema celular, ruptura del citoesqueleto, alteración en la polaridad celular, desprendimiento de las células, acumulación del calcio intracelular y finalmente la activación de enzimas fosfolipasas y proteasas. El conjunto de estas alteraciones finalmente conducen a la apoptosis o necrosis. (34)

Un resultado precoz, pero reversible, de la isquemia tubular es la pérdida de la polaridad de la célula, debido a redistribución de las proteínas de membrana que pasan desde la superficie baso-lateral a la superficie luminal celular, lo que da lugar a un transporte anormal de iones que salen de la célula y generan mayor oferta de sodio a los túbulos distales. Este fenómeno produce la llamada retroalimentación túbulo-glomerular, la cual produce vasoconstricción.

La reperfusión posterior aumenta las lesiones con la generación de radicales libres de oxígeno e infiltración de leucocitos que se da por la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM, por sus siglas en inglés) que origina su reclutamiento. La necrosis del epitelio tubular y su desprendimiento en la luz de los túbulos junto

con la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por la porción ascendente del túbulo distal, da lugar a la formación de cilindros celulares que obstruyen la luz de los túbulos renales. Esta obstrucción origina un aumento de presión hidrostática intratubular, que se transmite al espacio de Bowman, disminuyendo el FG. También el líquido de los túbulos lesionados puede escapar y filtrarse al intersticio lo que provoca aumento en la presión intersticial y colapso de los túbulos. (22)

La principal alteración hemodinámica de la lesión renal isquémica es la vasoconstricción renal que origina disminución del flujo plasmático glomerular con la consecuente disminución en la liberación de oxígeno hacia los túbulos funcionalmente importantes de la porción externa de la médula (porción gruesa de la rama ascendente y porción recta del túbulo proximal). En la vasoconstricción están implicados factores como la disfunción endotelial que genera liberación de endotelina y disminuye la producción de NO y PGI<sub>2</sub>, así como la activación del sistema renina-angiotensina estimulado por el aumento de sodio en la nefrona distal.

La NTA nefrotóxica tiene una incidencia elevada en pacientes de la tercera edad y en aquellos con IRC pre-existente. Los agentes nefrotóxicos pueden dividirse en exógenos o endógenos. Las sustancias exógenas son generalmente fármacos o agentes de radiocontraste. El mecanismo pivote en la NTA nefrotóxica generada por ciclosporina, tacrolimus y agentes de radiocontraste es la vasoconstricción. Estos agentes inducen los mismos mecanismos fisiopatológicos que la LRA pre-renal. (26)

Las nefrotoxinas endógenas más comunes son el calcio, mioglobina, hemoglobina, urato y oxalato. La hipercalcemia puede comprometer el FG mediante inducción de vasoconstricción intra-renal. La mioglobina y la hemoglobina o cualquier otro compuesto derivado del músculo o de eritrocitos causan NTA por lesión tóxica de las células epiteliales. La mioglobina y la hemoglobina son inhibidores potentes del NO, lo que promueve vasoconstricción e isquemia. La hiperuricosuria e hiperoxaluria producen obstrucción intra-tubular.

La LRA por causas glomerulares se puede producir por cualquier lesión glomerular grave, sin embargo, le glomerulonefritis rápidamente progresiva es la causa más común. Esta entidad se caracteriza por proliferación de células epiteliales en el espacio urinario junto con una mezcla de fagocitos mononucleares, ocasionalmente neutrófilos y precipitación de fibrina. La lesión puede variar según su tamaño y va de focal y segmentaria a extensa y oclusiva. En la fase extensa existe daño fibro-celular, mientras que en la focal solo hay adhesiones capsulares.

Una de las principales causas vasculares de LRA es la vasculitis, cuyo mecanismo fisiopatológico es similar al isquémico. Otras causas son la microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada.

## **ANOMALÍAS VASCULARES**

Se presenta pérdida de la autorregulación del flujo renal y vasoconstricción renal aumentada: el papel del aumento de calcio citosólico y mitocondrial.

En lugar de la vasodilatación renal normal por autorregulación que ocurre durante la disminución de la presión de perfusión renal, existe evidencia de que ocurre vasoconstricción en el riñón isquémico. Existe también aumento de la respuesta renal a la estimulación nerviosa. Se observa mayor respuesta vasoconstrictora a la

norepinefrina exógena y endotelina en el riñón isquémico. Dichas respuestas anormales pueden estar relacionadas al incremento del calcio citosólico en las arteriolas aferentes de los glomérulos.

Los bloqueadores de calcio intra-renales pueden revertir la pérdida de autorregulación y el incremento de la sensibilidad a la estimulación nerviosa renal. La acumulación de calcio mitocondrial también ha sido revertida con la administración de bloqueadores de canales de calcio. Éstos agentes también atenúan la disfunción renal y la toxicidad asociada a ciclosporina posterior al trasplante renal de cadáver, cuando se administra previo a la droga.

La congestión medular externa, es otro marcador de isquemia renal aguda. Se ha propuesto que dicha congestión agrava la hipoxia en la médula y el daño en el segmento S3 del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle (Figura 1). La expresión aumentada de moléculas de adhesión se ha propuesto como mecanismo de congestión medular y anticuerpos contra ICAM y P-selectina podrían actuar como protectores contra el daño isquémico. (4)

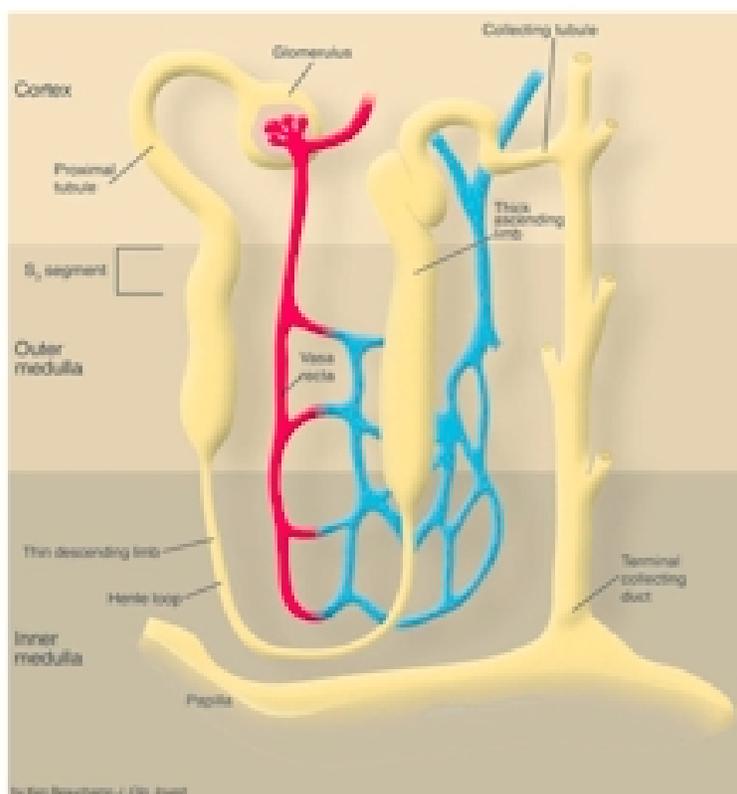


Fig. 1. Esquema de la nefrona.

## ANOMALÍAS TUBULARES

### Cambios estructurales durante la LRA isquémica.

La LRA se caracteriza por alteraciones en la reabsorción de sodio y agua asociados a eliminación urinaria de los bordes en cepillo de las membranas de los túbulos proximales y células epiteliales tubulares.

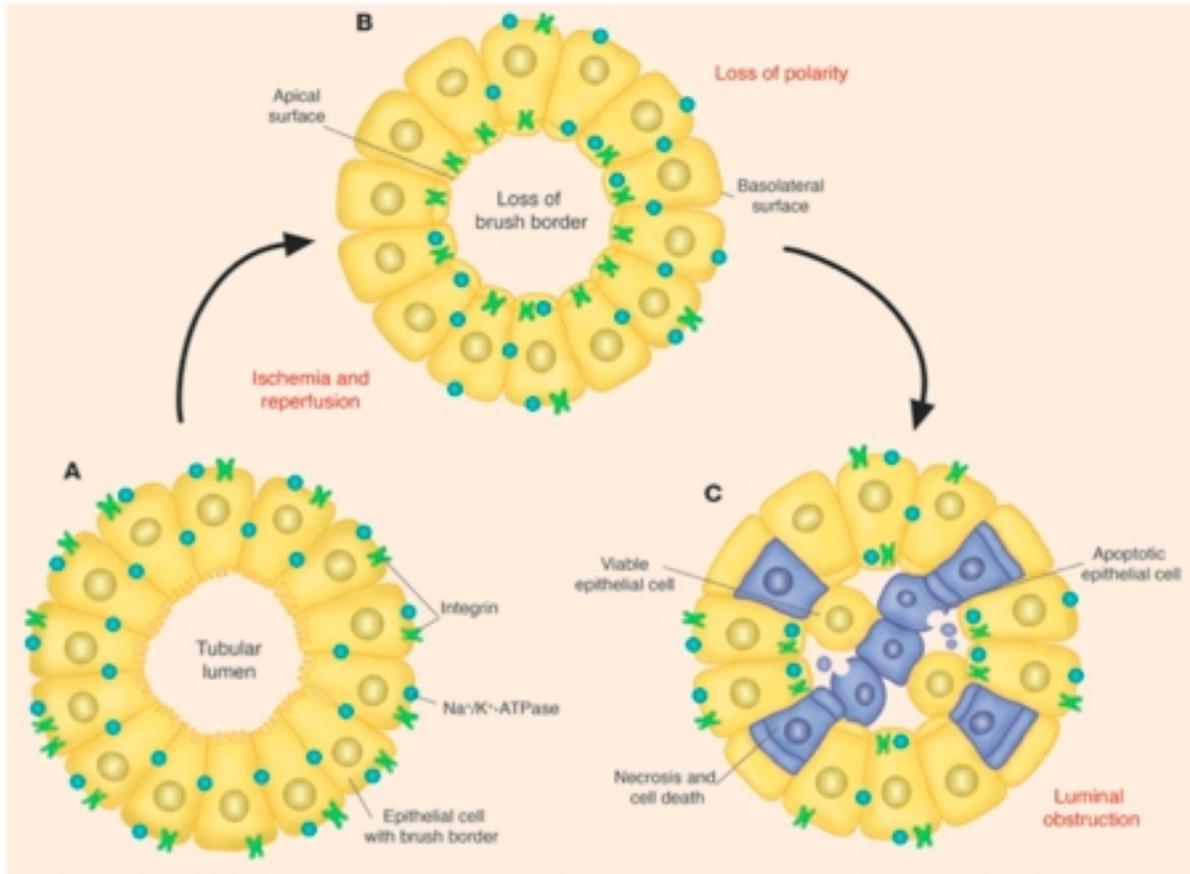


Fig. 2 . Cambios estructurales durante la isquemia renal.

Estudios *in vitro* con anoxia inducida químicamente han revelado anomalías en el cito-esqueleto del túbulo proximal que se asocia a traslocación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-asa de la membrana basolateral a la apical (Fig. 2).

### Obstrucción tubular en LRA isquémica

Los detritos celulares y de los bordes en cepillo de las membranas proporcionan el substrato para la obstrucción intra-luminal de las porciones distales de la nefrona. (4)

### Inflamación

La hipoxia en el túbulo proximal incrementa la liberación de óxido nítrico (NO) por aumento en la expresión de óxido-nítrico-sintetasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés).

La degradación de NO hacia radicales de oxígeno produce peroxinitritos que causan daño tubular durante la isquemia. La administración de hormona estimulante de melanocitos alfa protege contra el daño por isquemia/reperusión bloqueando la inducción de iNOS y la infiltración de leucocitos en el riñón durante la isquemia.

Los eliminadores de radicales libres, como peróxido-dismutasa, protegen contra el daño renal asociado a endotoxemia.

El efecto vascular de la óxido-nítrico-sintetasa endotelial (eNOS, por sus siglas en inglés) en la arteriola aferente protege contra la lesión por isquemia. El efecto protector de eNOS parece ser más importante que el efecto deletéreo de iNOS durante la isquemia. (4)

## **LESIÓN RENAL AGUDA Y SEPSIS**

### **HEMODINAMIA RENAL EN SEPSIS: NUEVOS PARADIGMAS**

La principal causa, potencialmente reversible, de la LRA en sepsis se debe al aumento de la capacitancia venosa, aumento de la permeabilidad vascular con fuga hacia el intersticio. Si la hipoperfusión persiste se establece el daño estructural tubular. Sin embargo, no todas las caídas del flujo renal son clínicamente evidentes, por lo que la hipoperfusión renal puede ocurrir en ausencia de hipotensión, especialmente en pacientes de alto riesgo con alteraciones crónicas de los mecanismos de autorregulación intra-renal.

El gasto cardiaco (GC) es el principal predictor de flujo renal. En modelos animales, la circulación hiperdinámica y normotensa se acompaña de vasodilatación renal y aumento del flujo en la arteria renal. Esto va en contra del concepto de que en las etapas iniciales de sepsis aumenta la resistencia vascular renal. (3)

La característica principal de la sepsis es la vasodilatación arterial generalizada y disminución de las resistencias vasculares sistémicas. El infra-llenado de las arterias activa al sistema neurohumoral con aumento del GC secundario a disminución de la pos-carga. La activación del sistema nervioso simpático, del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), la liberación no osmótica de vasopresina y el aumento del GC son esenciales para mantener la integridad de la circulación arterial en pacientes con sepsis grave y choque séptico, pero pueden predisponer a LRA.(3)

La vasodilatación arterial es mediada, en parte, por aumento en la expresión mediada por citocinas de NOS en la vasculatura. La liberación de NO por esta enzima es más prolongada y profunda en comparación con la NOS constitutiva del endotelio. La resistencia vascular a la respuesta presora de norepinefrina y angiotensina II (AT II) se debe al efecto de NO. (3)

El aumento en las concentraciones plasmáticas de hidrogeniones y lactato junto con el descenso del adenosintrifosfato (ATP) en las células de músculo liso vascular durante el choque séptico, activan los canales de K sensibles a ATP ( $K^+$ ATP) con la resultante salida de K ocasionando hiperpolarización de la membrana del músculo liso vascular con cierre de los canales de calcio regulados por voltaje.

Puede haber resistencia a los efectos presores de norepinefrina y AT II debido a que dependen de los canales de calcio, además, el aumento de los niveles de éstas hormonas pueden asociarse con la disminución en la expresión de sus receptores. (3)

## CONGESTIÓN VENOSA RENAL

En la sepsis, la resucitación agresiva con líquidos, en el terreno de fuga capilar grave, lleva a edema tisular e hipertensión intra-abdominal, siendo los riñones especialmente vulnerables a estas condiciones.

En modelos animales se observa aumento de la presión venosa y disminución de la presión de perfusión renal a pesar de una adecuada presión arterial media. (3)

## LESIÓN GLOMERULAR EN SEPSIS

Existe vasodilatación renal importante con aumento del flujo arterial y disminución del filtrado glomerular con función tubular preservada, esto lleva a la siguiente hipótesis: la disminución de la vasculatura renal, que afecta a las arteriolas aferente y eferente, con mayor efecto en esta última, podría explicar la caída del filtrado glomerular (FG), y los cambios opuestos en la circulación intra-glomerular pueden ayudar a la restauración del FG.

En modelos animales existen datos que apoyan ésta hipótesis, la falta de efectividad y el mayor deterioro con el uso de vasodilatadores, y menor daño renal y mejor gasto urinario alcanzado con vasopresina que actúa sobre la arteriola eferente.

El desequilibrio en el control vasomotor intra-glomerular y sus mediadores puede representar una forma de nefropatía vasomotora que precede al daño estructural renal. También los cambios inflamatorios contribuyen a la LRA en el contexto de sepsis, caracterizados por infiltración leucocitaria en los capilares glomerulares y apoptosis del endotelio glomerular y trombosis microvascular.(3)

## MICROCIRCULACIÓN PERITUBULAR

Las alteraciones en el flujo microvascular, como el índice de flujo microvascular o densidad capilar funcional, están más marcadas en no sobrevivientes a sepsis.

El flujo renal en sepsis puede ser normal o aumentado, pero no es suficiente para poder predecir la oxigenación tisular, porque no necesariamente refleja los cambios en la microcirculación medular y cortical. (3)

El descenso temprano y marcado de la perfusión capilar cortical peri-tubular, con un cambio del porcentaje de vasos con flujo continuo a vasos con flujo intermitente o sin flujo se ha visto en ratones inyectados con endotoxina. A pesar de la recuperación de la función renal a las 48 horas, la densidad capilar funcional sólo se recupera parcialmente. (3)

Áreas de compromiso de perfusión microvascular cortical, se relacionan con áreas de estrés en las células tubulares, sugiriendo la relación entre microcirculación peri-tubular alterada y disfunción de células epiteliales. El resultado es hipoxia tisular. El daño microvascular puede permanecer incluso después de que se resuelva la agresión inicial, resultando en alteraciones microvasculares crónicas. (3)

## **MECANISMOS MOLECULARES DE DAÑO MICROVASCULAR Y TUBULAR**

La exposición endotelial a los efectos de las citocinas altera el tono vascular y la perfusión microvascular, además se expresan moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno y alteración de los mecanismos pro y anti coagulantes. Se crea entonces el círculo vicioso entre inflamación, disfunción endotelial, activación de coagulación, generación de especies reactivas de oxígeno.

En el daño renal participa el NO derivado de la activación de la iNOS, la inhibición selectiva de iNOS y la eliminación de los radicales libres de oxígeno preserva la función renal. (3)

## **INFLAMACIÓN INTRA-RENAL**

Las siguientes citocinas están implicadas en el desarrollo de la LRA. El factor de necrosis tubular alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) daña directamente las células tubulares, la proteína C activada (PCA) tiene efectos anti-inflamatorios, anti-trombóticos y citoprotectores. La PCA protege a la vasculatura renal y células tubulares contra las endotoxinas. Por el contrario, la expresión de interleucina 6 (IL-6) es predictor de LRA. Los mecanismos por los que la inflamación interviene en la LRA no son del todo conocidos.

Las endotoxinas desencadenan la migración de neutrófilos al intersticio renal, ocurriendo principalmente en la red de capilares peri-tubulares de la médula renal externa. La activación de las ICAM's en el endotelio y epitelio refuerzan la adhesión leucocitaria.

La lesión mediada por inflamación se debe a isquemia local por obstrucción capilar, daño tubular directo por proteasas, citocinas y especies reactivas de oxígeno liberadas por leucocitos activados.(3)

## **BIOMARCADORES DE LESIÓN RENAL AGUDA EN SEPSIS**

La mayor liberación de interleucina 18 (IL-18) produce deterioro de la función renal 24 a 48 horas antes de que la LRA sea clínicamente significativa. La elevación de la creatinina y la caída del gasto urinario se desarrollan tardíamente. Moléculas como la molécula de lesión renal-1 y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos se están investigando como biomarcadores tempranos.

Los pacientes con sepsis tienen niveles séricos y urinarios más altos de gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina, junto con cistatina C, ácidos grasos hepáticos unidos a proteínas y nefrin-1 tienen implicaciones pronósticas y patogénicas.

La nefrin-1, proteína parecida a laminina, desempeña un posible papel en la neovascularización, adhesión celular y tumorigénesis, se excreta en orina 1 hora después de iniciada la LRA, alcanzando valores 30 veces más altos a las 3 horas y pico máximo 6 horas después de la agresión. Ésta ventana terapéutica aparece antes de los cambios en los niveles de creatinina. (5)

## LESIÓN RENAL AGUDA INDUCIDA POR FÁRMACOS

La LRA ocurre en 20-30% de los pacientes hospitalizados en las UTI's, y aproximadamente 6% requerirán TRR. Por la naturaleza compleja de las entidades críticas, muchas veces se necesita el uso de múltiples agentes terapéuticos, que en forma individual o en conjunto son potencialmente causas de daño renal.

Los fármacos condicionan 19-25% de los casos de LRA en pacientes de las UTI's, siendo la NTA la forma más común de presentación. (6)

### MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD

Las drogas con excreción renal pueden ejercer un efecto tóxico directo en los túbulos, induciendo daño celular y NTA, o inducir inflamación en el intersticio con nefritis intersticial aguda.

Otras causas de LRA incluyen nefrosis osmótica inducida por soluciones hipertónicas y obstrucción tubular por precipitación de fármacos.

La NTA es, generalmente dosis-dependiente y ocurre más frecuentemente en quienes tienen alto riesgo de desarrollar LRA (ancianos, enfermedad renal pre-existente, uso de múltiples agentes nefrotóxicos), y es característicamente de naturaleza no inflamatoria. (6)

Por el contrario, la nefritis intersticial aguda (alérgica), es una respuesta inflamatoria idiosincrásica a la exposición farmacológica. Los fármacos causan daño renal de manera indirecta, alterando el flujo sanguíneo intra-renal, dejando riñones vulnerables a la isquemia.

Se han asociado algunos fármacos con el desarrollo de patología glomerular o vasculitis, pero de manera rara. (6)

FACTORES DE RIESGO PARA NTA	
Del paciente	Del fármaco
Edad	Niveles séricos
Daño renal previo	Dosis acumulada
Disminución de la perfusión renal	Duración y frecuencia de la administración
Uso concomitante de nefrotóxicos	

### NECROSIS TUBULAR AGUDA INDUCIDA POR FÁRMACOS

**Aminoglucósidos:** Facilitan el desarrollo de LRA en 10-20% de los casos. Sus propiedades catiónicas facilitan su unión a la membrana túbulo-epitelial del túbulo proximal, con transporte intra-celular rápido. El número de grupos catiónicos determina su transporte y toxicidad. La acumulación intra-celular en los lisosomas interfiere en la función celular de síntesis de proteínas y función mitocondrial, llevando a muerte celular.

Estimulan el receptor sensible a calcio en la membrana apical que induce vías de señalización para muerte celular. (6)

Los factores de riesgo para nefropatía por aminoglucósidos incluyen el tipo, niveles séricos, dosis acumulada, duración y frecuencia de administración; y factores relacionados con el paciente como edad, daño renal previo, disminución de la perfusión renal y uso de otras drogas nefrotóxicas. (6)

Podrían aminorar el daño por aminoglucósidos el uso de suplementos de calcio, antagonistas de calcio, beta-lactámicos y anti-oxidantes.

La evidencia clínica de NTA por aminoglucósidos señala que se presenta 5-10 días después de haberlos iniciado, la LRA es no oligúrica y se asocia con disminución de la capacidad de concentración de la orina y pérdida de magnesio. Es reversible con el retiro del fármaco. (6)

**Amfotericina B.** En 80% de los casos se desarrolla algún tipo de falla renal, los mecanismos incluyen unión directa al epitelio del túbulo colector cortical, alterando la permeabilidad celular con pérdida de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Mg}^{++}$ , además de causar vasoconstricción de la arteriola aferente. Los factores de riesgo para nefropatía por amfotericina B incluyen hipokalemia, hipovolemia, uso de otros nefrotóxicos y grandes dosis individuales y acumuladas.

Las formulaciones de amfotericina a base de lípidos son menos nefrotóxicas.(6)

**Vancomicina.** En combinación con aminoglucósidos presenta tasas de daño renal del 20-30%. Se excreta por vía renal, 80-90% del fármaco lo hace sin modificarse y su nefrotoxicidad va del 6-30%, el mecanismo es desconocido y niveles séricos  $>15 \mu\text{g/mL}$  son riesgosos para desarrollar nefropatía. (6)

## NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Condición inflamatoria que afecta a los túbulos y el intersticio. Ocurre como una reacción de hipersensibilidad a los medicamentos. Constituye del 3 al 15% de la nefrotoxicidad por fármacos, se desarrolla 7-14 días después de la exposición. Se presentan síntomas sistémicos con  $\beta$ -lactámicos y sulfas e incluyen fiebre, eosinofilia y exantema. Las manifestaciones renales incluyen piuria, eosinofilia, infiltrado intersticial inflamatorio y granulomas en la biopsia renal. (6)

Normalmente es auto-limitada y reversible, la recuperación puede llevar semanas a meses, prednisona  $1\text{mg/Kg.día}^{-1}$  por 4 semanas puede acelerar la recuperación. (6)

## LESIÓN RENAL POR ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

**ARA II e IECA.** Bloquean la vasoconstricción de la arteriola eferente, se presenta disminución del filtrado glomerular 3-5 días después de haberlos iniciado y se estabiliza dentro de 7 días.

**AINE.** La expresión de cicloxigenasa 2 (COX-2) a nivel renal mantiene la homeostasis del volumen circulante.

**Vasopresores.** Producen isquemia renal.

**Inhibidores de calcineurina.** Nefrotoxicidad aguda y crónica, pudiendo aparecer semanas o meses después de haberlos iniciado. Producen disminución del filtrado glomerular, hiperkalemia, hipertensión, acidosis tubular renal, mayor reabsorción de sodio y oliguria.

**Ciclosporina.** Produce vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente por aumento de endotelina, tromboxano, angiotensina II y reducción de prostaciclina y NO. (6)

## **NEFROSIS OSMÓTICA**

Inmunoglobulina intravenosa (IV) que provoca oliguria reversible 2-4 días después de su administración, vacuolización de las células tubulares proximales y estrechamiento del lumen tubular. Se cree que se debe a la sucrosa que se le añade como estabilizador, y en los casos reportados la mayoría tenía daño renal previo y eran ancianos.

El cambio observado con soluciones hipertónicas (radiocontrastes de alta osmolaridad, inmunoglobulina IV y almidones) incluye cambios en las células del túbulo proximal y falla renal incipiente. (6)

## **OBSTRUCCIÓN TUBULAR**

El tratamiento antirretroviral, inhibidor de proteasa indinavir e inhibidor de transcriptasa reversa tenofovir, son los más asociados con nefrotoxicidad. Indinavir causa LRA inducida por cristales, nefrolitiasis y nefritis túbulo-intersticial o nefropatía obstructiva, 2/3 de los que lo reciben desarrollan cristaluria asintomática.

Tenofovir se ha asociado con disfunción reversible del túbulo proximal, incluyendo el síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrógena. Se presenta 5-12 meses después de iniciado el fármaco y la recuperación ocurre varios meses después de haberlo discontinuado. Su mecanismo es desconocido, pero el uso concomitante de ritonavir eleva la concentración plasmática de tenofovir favoreciendo la LRA. (6)

## **CUADRO CLÍNICO**

Por lo general, los signos y síntomas de la LRA no se presentan en las primeras 24 a 48 horas de la lesión, presentando manifestaciones de la causa desencadenante, para posteriormente agregarse los de la falla renal que son secundarios a la retención de productos nitrogenados, desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones del equilibrio ácido-base. (21)

### **Desequilibrio hidroelectrolítico**

Los pacientes con LRA pueden presentar sobrecarga hídrica debido a la disminución del FG asociada con la administración excesiva de líquidos parenterales. Se puede presentar edema agudo pulmonar si la sobrecarga excede la capacidad contráctil ventricular.

La hiperkalemia usualmente es asintomática, manifestándose con alteraciones electrocardiográficas como ondas T acuminadas, aplanamiento de la onda P, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento progresivo del complejo QRS, desarrollo de ondas S profundas y arritmias ventriculares.

La hiperfosfatemia es secundaria a la retención de fosfatos por el daño renal y que se liberan del compartimiento intracelular por hemólisis, isquemia intersticial, rhabdomiólisis y síndrome de lisis tumoral.

Se presenta hipocalcemia secundaria a hipoalbuminemia, hiperfosfatemia y menor absorción de calcio intestinal por disminución de metabolitos de la vitamina D. (24, 32)

#### Alteraciones del equilibrio ácido-base

Es frecuente encontrar diversos grados de acidosis metabólica, aunque pueden observarse alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base. (24, 32)

### DIAGNÓSTICO

La evaluación actual de la función renal se basa en la creatinina y nitrógeno ureico (BUN, por sus siglas en inglés), y no ha cambiado en muchas décadas. Aunque presentan pobre especificidad y sensibilidad, tampoco diferencian entre la propia función renal representada por el número de nefronas funcionales y la extensión de la lesión como indicador de daño renal activo. Se necesitan nuevos marcadores para identificar de manera temprana la lesión renal y que también ayuden a diferenciar los diferentes sub-tipos, como pre-renal, intrínseca y pos-renal. Esto ayudaría a identificar el sitio primario desencadenante de lesión intra-renal, diferenciando entre túbulo proximal, distal, intersticio y vasculatura. Es deseable que también identifiquen la posible etiología como isquemia, toxinas, sepsis de otras etiologías como infección, glomerulonefritis y nefritis intersticial. (7)

El uso de creatinina como marcador de la función renal no refleja de manera precisa el FG durante la etapa de inestabilidad, sobre-estimando la tasa de FG. Los niveles de creatinina varían con la edad, género, masa muscular y estado de hidratación. Los valores séricos de creatinina podrían no cambiar hasta que se haya perdido una cantidad importante de la función renal. A menores tasas de FG, la secreción tubular de creatinina sobre-estima la función renal. (7)

El diagnóstico de LRA puede realizarse de diferentes formas. Por detección del aumento en la excreción de proteínas del túbulo proximal, indicando daño tubular, o proteínas estructurales (p.ej. antígeno del epitelio tubular renal), y también enzimas del túbulo proximal (NAG, FA, GGT), o demostrando disfunción del túbulo proximal, por disminución en la absorción de proteínas filtradas de bajo peso molecular ( $\beta_2$ -microglobulina, lisozima y cistatina C). Cuantificación de la excreción urinaria de proteínas del túbulo renal que se sobre-expresan en respuesta a la LRA [molécula de daño renal 1 (KIM-1) y la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)]. (7)

En la práctica clínica el diagnóstico recae en la tasa de FG, aumento de creatinina con o sin oliguria, clasificándola según los criterios de RIFLE o AKIN. Los criterios de RIFLE se desarrollaron ante la falta de una definición, graduación y gravedad de LRA, donde las primeras tres clases (riesgo, lesión, falla) representan la gravedad, mientras que las dos últimas (pérdida y estado terminal) representan los criterios pronósticos. La

escala AKIN se desarrolló para dar una mejor definición, representa tres estadios de gravedad creciente, que corresponden a los primeros 3 criterios de RIFLE, se eliminaron los dos últimos criterios de RIFLE. (7)

Varios estudios han demostrado que los criterios de RIFLE son estadísticamente significativos en el diagnóstico, clasificación de la gravedad y en monitorizar la progresión de la LRA y poder predictivo de mortalidad de pacientes hospitalizados y en la UTI. (7)

El “riesgo, lesión y falla” renal, definido según RFILE, se asocia con mayor mortalidad hospitalaria y uso de recursos. Los pacientes con clasificación RIFLE “R” estén en riesgo de progresar a la clase “I” o “F”. Los pacientes en clasificación “I o F” muestran significativamente mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de muerte intrahospitalaria, en comparación con los que no muestran progresión del estadio “R”, incluso después del riesgo ajustado por la gravedad del padecimiento, raza, sexo o edad. (25, 30)

La clasificación AKIN no necesita un valor basal de creatinina pero necesita dos determinaciones en por lo menos 48 horas. En estudios recientes presenta mayor sensibilidad y especificidad que RIFLE para detectar LRA, pero no hay evidencia de ser mejor que la clasificación anterior en cuanto al pronóstico. (7,13)

<b>CRITERIOS DE RIFLE</b>			
<b>Categoría</b>	<b>Criterio por aumento de creatinina</b>	<b>Criterio por disminución del FG</b>	<b>Criterio por uresis (mL/Kg.h<sup>-1</sup>)</b>
Riesgo	x 1.5	>25%	<0.5 en 6 h
Lesión	x 2	>50%	<0.5 en 12 h
Falla	x 3 ó Cr >4 mg/dL con aumento agudo >0.5 mg/dL	>75%	<0.3 en 24 h o anuria en 12 h
Pérdida	Pérdida de la función renal >4 semanas	NA	NA
IRC	Insuficiencia renal terminal >3 meses	NA	NA

<b>CRITERIOS AKIN</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Criterio por aumento de creatinina</b>	<b>Criterio por uresis (mL/Kg.h<sup>-1</sup>)</b>
I	>0.3 mg/dL o aumento de 1.5 a 2 veces la basal	<0.5 en >6 h
II	2-3 veces la basal	<0.5 en >12 h
III	>3 veces la basal, ó Cr >4 mg/dL con aumento agudo >0.5 mg/dL	<0.3 en 24 h o anuria por 12 horas

## **ESTIMACIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR A PARTIR DE CREATININA**

La estimación del FG aporta una medición aproximada del número de nefronas funcionales. Debido a que todas las alteraciones renales puedan alterar de manera variable la función renal, la estimación del FG no tiene utilidad diagnóstica. La estimación del FG y la creatinina sérica solo pueden usarse en los casos de función renal estable, o crónicamente alterada. (7)

## **FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO**

En la LRA, resulta la prueba más exacta para diferenciar entre el origen pre-renal e intra-renal. El valor menor del 1% sugiere origen pre-renal. Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal crónica, un proceso pre-renal puede no resultar en una concentración urinaria de sodio (FeNa) baja. El uso de diuréticos también altera el resultado. (7)

## **CISTATINA C, UN MARCADOR DE GFR**

Es un inhibidor de proteasa de cisteína sintetizada por todas las células nucleadas. Se filtra libremente por los glomérulos, se reabsorbe por completo y no es secretada. La excreción urinaria de este marcador endógeno de daño renal, guarda relación con la gravedad del daño tubular agudo. Sus valores séricos no se afectan por la edad, género, raza o masa muscular, haciéndolo un marcador para la estimación de la función renal en LRA temprana y en pacientes caquéticos. Hasta ahora, la cistatina C, es más un marcador de GFR que biomarcador de LRA. Precede en 2 días al incremento de creatinina. (7)

## **BIOMARCADORES EMERGENTES**

### **LIPOCALINA ASOCIADA A GELATINASA DE NEUTRÓFILO**

La NGAL es una proteína de la familia de lipocalinas y se compone de 8 cadenas beta, se expresa por los neutrófilos y células epiteliales, incluyendo a las del túbulo proximal. Se identificó como uno de los genes con expresión más rápida en las fases tempranas de isquemia renal en ratones, detectándose en la primera muestra de orina dos horas después de la isquemia y los valores elevados se relacionan con la duración de la isquemia.

La generación externa de la NGAL en respuesta al estrés sistémico, puede incrementar su excreción urinaria en ausencia de LRA, y esto también se puede ver en enfermedad renal crónica. (7)

## **KIM-1 HUMANA**

Es una glucoproteína trans-membrana con un dominio inmunoglobulina y mucina que no se detecta normalmente en el tejido renal o en orina, pero se expresa en altos niveles en el epitelio del túbulo proximal después de lesión isquémica o tóxica. Se expresa a títulos altos 24-48 horas después de la lesión en el túbulo proximal. La forma soluble A puede detectarse en la orina de pacientes con NTA y puede servir como un marcador útil de daño tubular proximal. Su expresión elevada también se relaciona con peor pronóstico (muerte y necesidad de diálisis) en pacientes con LRA. (7)

## **IL-18**

Citocina pro-inflamatoria que se expresa en las células intercaladas del túbulo contorneado distal y túbulo colector de un riñón sano. Estas células contienen las enzimas necesarias para liberar la forma activa de pro-IL-18, P2X7 y la proteasa de cisteína intra-celular caspasa 1. Tiene alta sensibilidad y especificidad en NTA. Las mediciones tempranas de IL-18 predicen la gravedad de LRA y mortalidad. Sin embargo, se ve influenciada por endotoxemia, inflamación y enfermedades autoinmunes. (7)

## **N-ACETIL-B-D-GLUCOSAMINASA**

Es una enzima lisosomal, que se encuentra predominantemente en los túbulos proximales, y sirve como marcador urinario de daño tubular. Por su alto peso molecular, su filtración es impedida por el glomérulo. En el curso de enfermedad renal activa, los niveles elevados de NAG permanecen constantemente elevados. Los niveles elevados de NAG reflejan daño tubular, aunque también incremento de la actividad lisosomal sin daño celular. Su uso en LRA sigue siendo limitado porque también se encuentra elevado en daño glomerular, como nefropatía diabética. (7)

## **NETRIN-1**

Molécula relacionada a la guía neuronal de laminina, no se expresa normalmente en el epitelio tubular. Pero se expresa y excreta en la orina después de LRA. Se eleva 2 horas después de cirugía cardíaca de revascularización, con pico a las 6 horas y permanece elevada por 48 horas. (7)

## TRATAMIENTO DE LESIÓN RENAL AGUDA

### DIURÉTICOS

Los diuréticos de asa reducen los requerimientos energéticos de las células en la porción gruesa del asa de Henle inhibiendo la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ . Han mostrado disminuir el daño medular durante las condiciones de hipoxia.

La falla renal no oligúrica tiene mejor pronóstico que la oligúrica. Se ha usado a los diuréticos de asa en la LRA oligúrica para convertirla en LRA no oligúrica y facilitar el manejo hidroelectrolítico y disminuir la necesidad de TRR. Sin embargo, su uso se ha asociado a resultados negativos en estudios aleatorizados, también se han asociado a mayor riesgo de no recuperar la función renal y mayor mortalidad.

El uso de dosis altas de furosemida se asocia a mayor riesgo de hipoacusia y tinnitus, mayor estancia hospitalaria.

La furosemida no es útil en la prevención y manejo de la LRA, no mejora el tiempo de estancia hospitalaria ni la necesidad de TRR y se ha asociado a mayor riesgo de ototoxicidad. (8, 12, 19, 34)

### MANTENIMIENTO DEL BALANCE HÍDRICO

El propósito de la administración rigurosa de líquidos es revertir la isquemia renal y diluir las nefrotoxinas para evitar la NTA y prevenir lesiones recurrentes.

La distinción entre falla pre-renal y NTA se basa en criterios clínicos y el examen microscópico de la orina y alteraciones bioquímicas.

El papel exacto de la isquemia en el inicio y mantenimiento de la LRA no está del todo claro. Se acepta que la región cortico-medular es ligeramente hipoxémica en relación con sus demandas metabólicas, por lo que la disminución en el FG reduce la entrega de sodio y disminuye la actividad metabólica. La saturación global de oxígeno en el riñón aumenta a pesar de la disminución del flujo renal. De manera similar no hay evidencia histopatológica de la LRA en pacientes críticos que mueren, generando la duda acerca de que sea la isquemia e hipoperfusión renal las causas de falla renal.

El término NTA conlleva tradicionalmente el manejo con líquidos. En éste contexto los episodios de oliguria e hipotensión son manejados con cargas y el mantenimiento hídrico se prescribe para promover la diuresis, mantener el GC y la hidratación del paciente.

El presunto beneficio de ésta medida está en duda por la creciente evidencia de que balances positivos del 5-10% del peso corporal están asociados con disfunción orgánica en pacientes críticos y con mal pronóstico en el postoperatorio, sin evidencia de beneficio en la función renal. (9)

## EL PAPEL BENÉFICO DE LA TERAPIA HÍDRICA EN LRA

Una adecuada resucitación hídrica es necesaria para restablecer el GC, presión arterial y perfusión renal en pacientes en estado de choque secundario a la disminución de la pre-carga. El tratamiento temprano puede evitar o limitar la LRA. Es importante considerar el razonamiento de la terapia hídrica para prevenir el sub-tratamiento y la sobrecarga de volumen. (10)

## OPTIMIZACIÓN CARDIOVASCULAR

Desde el punto vista renal, la terapia hídrica se usa para restablecer el FG e incrementar el gasto urinario. El FG requiere un adecuado gradiente de presión trans-glomerular, determinado principalmente por el flujo renal total, el tono de las arteriolas glomerulares y la presión coloidosmótica del plasma. La terapia hídrica restaura la presión arterial sistémica y el GC y disminuye los reflejos neuroendócrinos responsables de aumentar las resistencias vasculares renales y disminuir el FG.(10)

La respuesta del GC a la terapia hídrica depende del volumen de los reservorios venosos centrales y del tono venoso. En la hipovolemia, los líquidos restauran el volumen tele-diastólico del ventrículo derecho (VD) y es el primer paso en la resucitación, desafortunadamente las metas convencionales [tensión arterial (TA), presión venosa central (PVC) y uresis] son sólo medidas indirectas del GC y mucho menos indicativas de la restauración de un adecuado flujo sanguíneo orgánico. (10)

Los efectos del estado crítico, enfermedad crónica pre-existente y los fármacos pueden alterar de manera impredecible la respuesta a la terapia hídrica, como la distensibilidad cardiaca, contractilidad, resistencia vascular sistémica, distribución sanguínea regional, capacitancia venosa y permeabilidad capilar, haciendo a los efectos de la resucitación variables en extensión y duración y su evaluación difícil. Además los líquidos no corrigen la vasodilatación, haciendo necesaria la monitorización invasiva. (10)

Llevar el GC a un nivel normal o superior puede ser efectivo para elevar la TA, reducir la necesidad de vasopresores e inducir diuresis, pero tales respuestas son agotables y no mejorarán la función renal.(10)

Considerando la vida media corta del efecto hemodinámico de los líquidos administrados, su uso continuo puede llevar a la sobrecarga hídrica.

Frecuentemente se usan soluciones coloides, gelatinas y almidones de mediano peso molecular [70-80 kilodaltons (KDa)], pero se pierden de la circulación en horas. De manera similar el 60% de la albúmina total se encuentra en el espacio extracelular, incluso antes de la fuga capilar, por la inflamación sistémica. Las soluciones iso-oncóticas de albúmina aportan escasa ventaja sobre los cristaloides en prevenir el edema tisular y solo pequeña cantidad en la disminución de líquidos administrados.

Los almidones hiperosmolares (>200 KDa) pueden ser más eficaces como expansores de volumen, pero se asocia a mayor riesgo de LRA. (10)

## **MANTENIMIENTO DEL GASTO URINARIO**

La terapia hídrica es importante en la prevención de nefrotoxicidad por medios de contraste y en el tratamiento de rhabdomiólisis. El riñón está mejor adaptado para conservar sodio y agua que en eliminar su exceso. Durante estados críticos, hipotensión, dolor y daño tisular se activa el sistema nervioso simpático, RAA y hay aumento de la secreción de vasopresina, llevando a retención de sodio y agua. Antes del daño renal, la relación entre la carga hídrica y natriuresis es débil, y la administración de líquidos para mantener la uresis puede llevar a retención de sodio y agua. (10)

## **POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA HÍDRICA**

La administración exógena de cristaloides expande el compartimiento intravascular, pero con el tiempo lo abandonan y se distribuyen en el volumen extracelular, particularmente en pacientes críticos con fuga capilar. La excreción renal de sodio exógeno está muy disminuida en estos pacientes.(10)

## **DESARROLLO DE EDEMA INTERSTICIAL**

Los riñones, o la TRR, sólo pueden acceder al volumen intravascular. El volumen neto removido requiere su recuperación junto a un gradiente coloidosmótico. La presión coloidosmótica del plasma está alterada por el aumento de la permeabilidad capilar, el llenado vascular lento puede contribuir al desarrollo de resistencia a los diuréticos o inestabilidad hemodinámica durante el recambio hídrico en pacientes con diálisis convencional intermitente.(10)

La hipercloremia por administración de soluciones salinas reduce el flujo sanguíneo renal y altera la excreción de sodio.

La sobrecarga hídrica y el edema visceral son factores de riesgo para hipertensión intra-abdominal que incrementa la presión venosa renal, reduce el flujo sanguíneo y aumenta la presión en el espacio de Bowman.

En ausencia de hipertensión intra-abdominal, el edema intersticial renal puede alterar la función renal, y por ser un órgano encapsulado, el aumento de la presión intra-capsular disminuye el flujo sanguíneo y el FG.

Los balances positivos y PVC elevada (pero sin presión arterial media baja o GC disminuido) resultan ser predictores de LRA.

Existe asociación entre balances positivos y la no recuperación de la función renal y mayor mortalidad en LRA.

Tener PVC elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia a deterioro de la función renal. (10)

## **EDEMA INTERSTICIAL Y FALLO ORGÁNICO**

Fisiológicamente, la sobrecarga de volumen culmina en edema intersticial, alteración de la difusión de oxígeno y metabolitos, distorsión de la arquitectura celular, obstrucción del flujo sanguíneo capilar y del drenaje linfático y alteraciones en la interacción célula-célula que en conjunto llevan a disfunción orgánica. Estos efectos se potencian en órganos encapsulados que no tienen la capacidad de poder distribuir el volumen adicional sin incrementar la presión intersticial y comprometer el flujo sanguíneo del órgano. El edema intersticial participa directamente en la LRA. El edema del miocardio empeora la función ventricular, la entrega de oxígeno y conducción intra-ventricular; también se afecta la función hepática, gastrointestinal, la cicatrización y la coagulación.

Los efectos adversos son más evidentes en los pulmones, llegando a edema agudo o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). En pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA), análisis prospectivos y retrospectivos han aportado evidencia de la asociación entre balances positivos y mal pronóstico pulmonar.

(10)

## **EL EFECTO PRESOR DE ARGININA-VASOPRESINA**

Hay evidencia que reporta la utilidad de arginina-vasopresina (AV) para mantener la presión arterial a pesar de la ineffectividad de otros vasopresores. La AV inactiva los canales de KATP, disminuye la resistencia a norepinefrina y AT II, disminuye la expresión de NOS y de NO y la señalización del guanosin-monofosfato cíclico (GMPc) por NO, disminuye la vasodilatación arterial y la resistencia a los vasopresores durante la sepsis.

El grado de vasoconstricción por AV depende de sus niveles plasmáticos y de los receptores V1a de AV. Al inicio, en el choque séptico o hemorrágico, las concentraciones plasmáticas de AV aumentan a 200-300 µg/mL, pero después de 1 hora aproximadamente se agotan las reservas hipofisiarias y las concentraciones caen a 30 pg/mL. En este punto y en la presencia de receptores V1a libre, la administración exógena de AV puede incrementar la presión arterial 25-50 torr. (11)

La AV es sinérgica con la norepinefrina (NE) y la AT II al tener las mismas vías de señalización intra-celular, que necesita el aumento de los niveles de calcio intracelular. Otra ventaja de usar AV es que a nivel esplácnico, músculo y piel existen abundantes receptores V1a. El FG depende de la presión de filtración transcápilar, la NE causa vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo la presión de filtración y prolongando la falla renal de pacientes en sepsis. La AV causa vasoconstricción de la arteriola eferente aumentando la presión de filtración y el FG. (11)

Las concentraciones elevadas de AV causan constricción a nivel coronario pudiendo originar infarto de miocardio. No tiene efecto inotrópico positivo, por lo que el aumento de la poscarga puede disminuir el GC.

Por disminución en la distensibilidad a nivel esplácnico la excesiva administración de líquidos puede llevar a congestión pulmonar. (11)

## TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Existe controversia sobre las indicaciones, modalidades y sobre todo cuándo iniciar la TRR, situación que se ha visto favorecida por la falta de una definición operativa de LRA.

Los estudios iniciales que sugerían que el inicio temprano de terapia sustitutiva mejoraba el pronóstico, no han sido confirmados de manera subsecuente. Estudios recientes proponen que la diálisis temprana e innecesaria puede retrasar la recuperación en LRA, tal vez debido a hipotensión o activación de cascadas inflamatorias por la interfase sangre-membrana dialítica. (16, 18)

En cuanto a la modalidad de diálisis los resultados son controversiales. En pequeños estudios controlados aleatorizados se ha reportado que, comparada con hemodiálisis intermitente (IHD, por sus siglas en inglés), la TRR continua (CRRT, por sus siglas en inglés) tiene efectos fisiológicos benéficos sobre el edema cerebral en pacientes con LRA hospitalizados en la UTI.

En los últimos años la IHD ha sido el estándar en LRA, aplicado diariamente o días alternos, dependiendo del estado catabólico, usualmente por 3-4 horas. Se asocia con cambios en el peso corporal, PA, presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) y concentraciones de solutos. La modalidad intermitente se prefiere en casos de diátesis hemorrágica, porque puede realizarse sin anticoagulación. (17)

Se ha usado CRRT en pacientes severamente enfermos en la UTI, en particular con inestabilidad hemodinámica y en aquéllos en que se desea remover continuamente volumen o sustancias tóxicas. Ofrece ultrafiltrado lento y controlado, mejor estabilidad hemodinámica, minimiza la hipotensión, capacidad de administrar soporte nutricional ilimitado, menor presión intra-craneana. Las desventajas de la CRRT son inmovilización del paciente, anticoagulación continua. (14)

Son consideradas indicaciones para CRRT, la LRA con inestabilidad hemodinámica, grave sobrecarga de volumen, edema cerebral, hipercatabolismo. Otras incluyen sepsis, SIRA, revascularización cardiopulmonar, lesiones por aplastamiento, acidosis láctica, insuficiencia cardíaca congestiva, falla hepática y trasplante hepático. (14, 15)

## TIPOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Hay tres tipos básicos de terapias de reemplazo renal: hemodiálisis intermitente, terapia de reemplazo renal continuo y diálisis peritoneal. Por muchos años, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis intermitente fueron la única opción terapéutica para los pacientes con LRA en la UTI. Algunos inconvenientes de la diálisis peritoneal son baja depuración de solutos, ultrafiltración limitada, alto riesgo de infección y problemas mecánicos, mientras que la HI no puede ser utilizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Esto condujo al desarrollo de la TRRC, donde la hemofiltración veno-venosa continua (CVVH) fue postulada como alternativa a la HI en el paciente crítico por ser mejor tolerada en pacientes hipotensos, mejor regulación de fluidos y el soporte nutricional elimina los periodos de sobrecarga y depleción de volumen. (27, 28)

## **HEMODIÁLISIS INTERMITENTE**

La hemodiálisis se fundamenta en la difusión, donde los solutos de un compartimiento atraviesan la membrana para llegar a otro. La difusión está determinada por el gradiente de concentración entre la sangre y la solución dializante.

La depuración, cantidad total de soluto transportado por unidad de tiempo, depende principalmente del peso molecular del soluto, de las propiedades de la membrana, del líquido dializante y del flujo sanguíneo.

Por las propiedades arriba expuestas, la hemodiálisis es altamente efectiva para remover moléculas pequeñas, lo que permite una terapia intermitente.

En la hemodiálisis convencional, la sangre heparinizada es bombeada a través de un dializador plástico a un flujo de 300 a 500 mL/min., mientras que la solución dializante fluye en sentido opuesto a un flujo de 500 a 800 mL/min., con la finalidad de remover los productos de desecho. Esto resulta en una depuración de urea a una tasa de 200 a 350 mL/min., lo que produce una reducción de 65 a 70% de los niveles de BUN durante una sesión de cuatro horas.

Como sangre y dializado circulan en sentidos opuestos y a cierta velocidad, el equilibrio no se alcanza a lo largo de este sistema o filtro y siempre existe un gradiente que favorece el movimiento de partículas. Aplicada durante periodos de tres a cuatro horas al día se logra la máxima eficiencia para llevar los niveles de electrolitos y urea a un rango no riesgoso.

La hipotensión es la complicación más común, donde la depleción de volumen inducida por la ultrafiltración es la causa más importante. (35)

## **HEMOFILTRACIÓN (TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO)**

Se define como una técnica de depuración extracorpórea continua que utiliza el gradiente de presión existente entre la vena y la arteria (arterio-venoso) o entre dos venas (veno-venosa) para hacer pasar la sangre a través de un dializador de baja resistencia y extraer líquido, electrolitos y solutos, no ligados a proteínas y con peso molecular inferior a 50,000 Daltons.

La hemofiltración se fundamenta en la convección, donde el plasma es filtrado, lo que permite la renovación de moléculas de pequeño y mediano tamaño. La cantidad total de soluto transportado por unidad de tiempo es dependiente de la cantidad de plasma ultrafiltrado.

Provee mayor estabilidad hemodinámica, el mantenimiento de la perfusión cerebral y mejor control del balance hídrico. (33, 40)

## **DIÁLISIS PERITONEAL**

La DP es efectiva en el tratamiento de pacientes con LRA asociada a inestabilidad hemodinámica o cuando no hay disponibilidad de máquinas de hemodiálisis.

El peritoneo es una membrana que por su estructura funciona como una barrera semipermeable al paso de agua y solutos. Las capas involucradas están dadas por los capilares, intersticio, células mesoteliales y líquido de la cavidad peritoneal.

La DP se refiere al intercambio de solutos y agua del capilar peritoneal al líquido dializado en el espacio peritoneal. Para que este proceso se realice se requiere una superficie peritoneal de absorción sana y amplia, así como un flujo sanguíneo óptimo.

Las complicaciones que presenta son principalmente el mal funcionamiento, relacionado a una posición inadecuada del catéter, fuga del líquido de diálisis, peritonitis, perforación de víscera hueca y desequilibrio hidroelectrolítico. (43)

### **3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La LRA incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad, días de estancia hospitalaria y el consumo de recursos en pacientes críticos.

No se cuenta con reportes estadísticos sobre la incidencia, ni definiciones sobre las indicaciones para iniciar la TRR.

### **3.3 JUSTIFICACIÓN**

La aplicación de una definición y criterios de clasificación estandarizados ayudarán a la identificación precoz de daño renal y junto a la identificación de factores de riesgo inherentes al paciente (edad, daño renal previo, comorbilidades) y factores exógenos, principalmente fármacos nefrotóxicos permitirán la aplicación de medidas terapéuticas que limiten el daño renal y disminuir el impacto en la morbilidad, mortalidad, días de estancia hospitalaria y consumo de recursos de pacientes hospitalizados críticamente enfermos.

### **3.4. HIPÓTESIS**

#### Primaria

La incidencia de la LRA en pacientes hospitalizados en la UTI respiratoria del HGM se espera sea del 50%.

#### Secundaria

Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de la LRA serán cirugía mayor, sepsis, choque séptico, insuficiencia cardíaca crónica, hipovolemia y nefrotóxicos en la UTI, HGM.

### **3.5 OBJETIVOS**

#### **Primario**

Determinar la incidencia de la LRA en la UTI de neumología (UCIR) del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D. (HGM).

#### **Secundarios**

Detectar los factores de riesgo para el desarrollo de la LRA en la UCIR del HGM.

Conocer la evolución de la LRA en la UCIR del HGM.

### **3.6 METODOLOGÍA**

#### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

**Estudio observacional, analítico, transversal.**

#### **POBLACIÓN A ESTUDIAR**

Pacientes mayores de 18 años admitidos a UCIR, HGM, en un periodo de 18 meses.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Considerando la prevalencia de la LRA reportada entre 3 y 25%, empleando la fórmula

Donde,

$Z_{\alpha} = 1.96$

$p = 0.20$

$q = 0.80$

$d = 0.22$

$n = (1.96 \times 1.96) / 2(0.80 \times 0.20) / (22 \times 22)$

$n = 3.8416 / 0.32 / 0.0484$

$n = 12 / 0.0484$

$n = 248$

Considerando una pérdida del 20%, entonces estima una población de 300 pacientes.

#### **DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN**

Demográficas: Edad, género, fecha de ingreso hospitalario, fecha de ingreso a la UCIR, fecha de egreso de la UCIR, fecha de egreso hospitalario, motivos de egreso de la UCIR y hospitalario.

Escala: SAPS 3, Bruselas y NEMS.

Clínicas: Uresis Kilogramo/hora diaria y creatinina.

Comorbilidades: Sepsis, choque, síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

Uso de recursos: Ventilación mecánica invasiva, fármacos en infusión continua, antibióticos, hemoderivados, estancia en la UCIR y hospitalaria.

Definición operativa: LRA de acuerdo con AKIN.

### 3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Frecuencias, proporciones e incidencia acumulada de LRA.

Estadística inferencial: prueba ANOVA de 2 vías para las variables dimensionales y  $\chi^2$  para las variables no paramétricas, considerando significativo un valor  $p < 0.05$ .

El paquete estadístico empleado fue el SPSS v. 13 (SPSS®, Chicago, III, USA).

### 3.8 RESULTADOS

Se incluyeron 400 pacientes de los cuales se excluyeron 31 por falla renal crónica y 9 por información incompleta quedando 360 casos para el análisis. De los 360 pacientes, 182 fueron del sexo masculino, divididos en cuatro grupos, aquellos sin LRA (Grupo A), los que presentaban LRA al ingreso (Grupo B), los que desarrollaron LRA durante la estancia en la UCIR (Grupo C) y los que ingresaron con LRA al ingreso y persistió durante la estancia (Grupo D) (Tabla 1). Las puntuaciones en los índices de disfunción orgánica y gravedad fueron mayores en los pacientes que presentan LRA. Del mismo modo, la mortalidad observada supera a la mortalidad predicha en este grupo de pacientes. La mortalidad atribuible a la LRA es mayor cuando la LRA se desarrolla en la UTI (grupo C) que cuando se presenta desde el ingreso (grupo B) (16.6% vs. 11.8%), pero es mucho mayor cuando la LRA se presenta al ingreso y después se vuelve a presentar durante la estancia en la UTI (grupo D), 26.1%.

Las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus (Tabla 2).

**Tabla 1. Comparación entre grupos.**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	p
Pacientes, %	145 (40.3)	109 (30.3)	73 (20.3)	33 (9.2)	
Hombres, %	74 (51.0)	54 (49.5)	40 (54.8)	14 (42.4)	0.648
Edad, años	43.7 ± 17.0	50.8 ± 16.3	49.8 ± 17.0	54.4 ± 15.7	<0.001
Pacientes quirúrgicos, %	70 (48.6)	32 (29.4)	27 (37.0)	5 (15.2)	<0.001
Calificación SAPS 3, puntos	45.4 ± 15.7	57.7 ± 16.7	53.8 ± 14.8	59.9 ± 15.2	<0.001
Mortalidad predicha, %	24.0	44.2	35.5	46.6	<0.001
Mortalidad observada, %	18.6	56.0	52.1	72.7	<0.001
Bruselas día 1, puntos	2.4 ± 2.8	5.5 ± 4.2	4.4 ± 3.1	5.3 ± 3.6	<0.001
Bruselas día 2, puntos	2.7 ± 2.9	6.0 ± 4.0	4.7 ± 3.3	5.8 ± 4.0	<0.001
Bruselas día 3, puntos	3.1 ± 2.9	6.3 ± 3.9	5.0 ± 3.7	5.5 ± 3.7	<0.001

**Tabla 2. Comorbilidades previas al ingreso a la UTI.**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	p
Hipertensión arterial, %	18 (12.4)	24 (22.0)	15 (20.5)	10 (30.3)	0.053
Diabetes mellitus, %	21 (14.5)	24 (22.0)	18 (24.7)	7 (21.2)	0.254
Infección hospitalaria, %	15 (10.3)	12 (11.0)	8 (11.0)	5 (15.2)	0.888
Infección respiratoria, %	69 (47.6)	56 (51.4)	44 (60.3)	21 (63.6)	0.182
Sepsis al ingreso, %	92 (63.4)	90 (82.6)	59 (80.8)	29 (87.9)	<0.001
Choque al ingreso, %	45 (31.0)	59 (54.1)	42 (57.5)	19 (57.6)	<0.001
SDOM al ingreso, %	24 (16.6)	52 (47.7)	27 (37.0)	16 (48.5)	<0.001

Hubo mayor número de pacientes con sepsis al ingreso que desarrolló LRA (90, 82.6%) en comparación con los pacientes que presentaron sepsis durante su estancia y desarrollaron LRA (16, 21.9%). Lo mismo se observó con pacientes que ingresaron en estado de choque y desarrollaron LRA (59, 54.1%) en comparación con lo que desarrollaron choque durante su estancia y LRA (21, 28.8%). Los pacientes que ingresan con disfunción orgánica múltiple presentaron mayor falla renal en comparación con aquellos que desarrollaron falla orgánica durante la estancia. SDOM y LRA al ingreso (52, 47.7%) vs. SDOM al ingreso y LRA durante la estancia (26, 35.6%) (Tabla 3). Los pacientes con LRA al ingreso y posteriormente desarrollada durante su estancia en la UTI tuvieron más días en SDOM (Tabla 3).

**Tabla 3. Comorbilidades desarrolladas durante la estancia en la UTI.**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	p
Sepsis durante la estancia, %	25 (17.2)	28 (25.7)	16 (21.9)	22 (66.7)	<0.001
Choque durante la estancia, %	29 (20.0)	24 (22.0)	21 (28.8)	22 (66.7)	<0.001
SDOM durante la estancia, %	16 (11.0)	21 (19.3)	26 (35.6)	17 (51.5)	<0.001
SDOM, días	1.4 ± 3.8	2.7 ± 3.6	3.2 ± 4.8	7.3 ± 7.6	<0.001

Con respecto al consumo de recursos, éste fue mayor en el grupo D y después en el grupo C y, finalmente, en el grupo B (Tabla 4) siendo casi el doble en todos los rubros el consumo en el grupo D contra el grupo B. Solo 4 pacientes del grupo B y 1 del grupo D ameritaron reemplazo renal intermitente.

**Tabla 4. Uso de recursos.**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	p
Ventilación mecánica, días	10.3 ± 13.1	7.5 ± 10.8	8.6 ± 8.7	14.6 ± 13.3	<0.001
Diálisis, %	NA	4 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	
Antibióticos, número	1.9 ± 2.0	2.3 ± 1.9	2.8 ± 2.2	4.5 ± 2.8	<0.001
Fármacos en infusión, número	1.8 ± 2.0	3.1 ± 2.5	3.7 ± 2.2	5.1 ± 2.8	<0.001
Hemocomponentes, número	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.9	<0.001
Estancia en UTI, días	7.2 ± 9.5	7.5 ± 10.3	9.8 ± 8.4	18.3 ± 13.9	<0.001
Estancia hospitalaria, días	27.2 ± 20.6	17.3 ± 15.3	20.9 ± 12.2	29.8 ± 26.8	<0.001
NEMS, puntos	172.5 ± 281.4	199.1 ± 289.1	272.1 ± 266.4	510.8 ± 404.9	<0.001

Se identificó un mayor número de casos utilizando el criterio de uresis comparado con el criterio de creatinina y contra el criterio de uresis y creatinina (Tabla 5). Los pacientes con LRA al ingreso y que persistió durante la estancia recibió mayor número de nefrotóxicos, sin embargo, fue mayor el número de pacientes que desarrolló LRA al ingreso en los que habían recibido previamente vasoactivo.

**Tabla 5. Lesión renal aguda por grupos.**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	p
Pacientes, %	145 (40.3)	109 (30.3)	73 (20.3)	33 (9.2)	
Vasoactivo previo a UTI, %	20 (13.8)	35 (32.1)	16 (21.9)	9 (27.3)	0.006
Nefrotóxicos, número	0.9 ± 1.0	1.3 ± 0.9	1.4 ± 1.0	1.6 ± 1.2	<0.001
Criterio de uresis, %	NA	68 (62.4)	38 (52.1)	17 (51.5)	<0.001
Criterio de creatinina, %	NA	44 (40.4)	26 (35.6)	13 (39.4)	
Ambos criterios, %	NA	30 (27.5)	9 (27.3)	3 (9.1)	

### **3.9 DISCUSIÓN**

El síndrome de LRA continúa siendo motivo de mayor morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos, sin que se hayan modificado las cifras de incidencia o los principales factores de riesgo.

En este estudio la incidencia reportada fue mayor en pacientes hombres, que ingresaron posterior a un evento quirúrgico, en los que recibieron mayor número de agentes vasoactivos y con sepsis o en estado de choque.

El uso de una definición generalmente aceptada junto con criterios de clasificación de gravedad ha permitido identificar de manera más temprana el desarrollo de LRA. Sin embargo, los marcadores actualmente utilizados, urea y creatinina, se modifican con daño renal ya establecido. Aún están en investigación marcadores tempranos de daño tubular que permitirán limitar o revertir la lesión renal.

El desarrollo de LRA ensombrece el pronóstico de pacientes críticos, representado por mayores puntuaciones en las escalas de gravedad, mayor riesgo de desarrollar SDOM y como desenlace mayor mortalidad y consumo de recursos.

### **3.10 CONCLUSIONES**

La incidencia de LRA al ingreso es del 30.3% y durante la estancia del 20.3%. Los factores de riesgo fueron la mayor edad, procedencia de área médica, uso de vasoactivo previo al ingreso, gravedad de la enfermedad, número de nefrotóxicos, uso de ventilación mecánica, sepsis, choque y SDOM al ingreso y durante la estancia. La mortalidad aumentó del 11.8 al 26.2%, dependiendo del tipo de falla y aumenta el consumo de recursos.

### **3.11 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se englobó dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

El investigador fue responsable de la conducción del estudio en su sitio. El investigador aseguró que el estudio se realizó de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos regulativos aplicables.

El proyecto de investigación es un brazo secundario del estudio "Neumonía asociada al ventilador: Factores de riesgo, etiología, relación con las fallas orgánicas, tratamiento y resultados" sometido y aprobado por los Comités de Investigación y Ética del HGM (Of. no. DI/03/09/604 y Of. no. CE/09/1105).

#### 4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. Crit Care Clin 2005; 21:239-49.
2. Ozdemir FN, Akcay A, Haberal M. Dialysis modalities in patients with acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 6:18-20.
3. [Chvojka J](#), [Sýkora R](#), [Karvunidis T](#), [Raděj J](#), [Kroužecký A](#), [Novák I](#), [Matějovič M](#). New developments in septic acute kidney injury. Physiol Res 2010;59:859-69.
4. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004;114:5-14.
5. [Ricci Z](#), [Ronco C](#). New insights in acute kidney failure in the critically ill. Swiss Med Wkly 2012 14;142:w13662.
6. [Pannu N](#), [Nadim MK](#). An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008;36(4 Suppl):S216-23.
7. [Urbschat A](#), [Obermüller N](#), [Haferkamp A](#). Biomarkers of kidney injury. Biomarkers 2011;16 Suppl 1:S22-30.
8. [Uchino S](#), [Doig GS](#), [Bellomo R](#), [Morimatsu H](#), [Morgera S](#), [Schetz M](#), [Tan I](#), [Bouman C](#), [Nacedo E](#), [Gibney N](#), [Tolwani A](#), [Ronco C](#), [Kellum JA](#); [Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney \(B.E.S.T. Kidney\) Investigators](#). Diuretics and mortality in acute renal failure. Crit Care Med 2004;32:1669-77.
9. [Teixeira C](#), [Garzotto F](#), [Piccinni P](#), [Brienza N](#), [Iannuzzi M](#), [Gramaticopolo S](#), [Forfori F](#), [Pelaia P](#), [Rocco M](#), [Ronco C](#), [Anello CB](#), [Bove T](#), [Carlini M](#), [Michetti V](#), [Cruz DN](#); [for the NEFRologia e Cura INTensiva \(NEFROINT\) investigators](#). Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. Crit Care 2013 24;17:R14.
10. [Prowle JR](#), [Echeverri JE](#), [Ligabo EV](#), [Ronco C](#), [Bellomo R](#). Fluid balance and acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2010;6:107-15.
11. [Schrier RW](#), [Wang W](#). Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med. 2004;351:159-69.
12. [Ho KM](#), [Sheridan DJ](#). Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 2006 26;333(7565):420.
13. [Bellomo R](#), [Ronco C](#), [Kellum JA](#), [Mehta RL](#), [Palevsky P](#); [Acute Dialysis Quality Initiative workgroup](#). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204-12.

14. [Ji D](#), [Gong D](#), [Xie H](#), [Xu B](#), [Liu Y](#), [Li L](#). A retrospective study of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in severe acute renal failure. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:1157-61.
15. [Ronco C](#), [Bellomo R](#), [Ricci Z](#). Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 5:67-72.
16. [Ozdemir FN](#), [Akçay A](#), [Haberal M](#). Dialysis modalities in patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 6:18-20.
17. [Schiff H](#), [Lang SM](#), [Fischer R](#). Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
18. [Manns B](#), [Doig CJ](#), [Lee H](#), [Dean S](#), [Tonelli M](#), [Johnson D](#), [Donaldson C](#). Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003;31:449-55.
19. [Mehta RL](#), [Pascual MT](#), [Soroko S](#), [Chertow GM](#); [PICARD Study Group](#). Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
20. [Uchino S](#), [Kellum JA](#), [Bellomo R](#), [Doig GS](#), [Morimatsu H](#), [Morgera S](#), [Schetz M](#), [Tan I](#), [Bouman C](#), [Macedo E](#), [Gibney N](#), [Tolwani A](#), [Ronco C](#). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
21. [Sykes E](#), [Cosgrove JF](#). Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Jan;89(1):22-9.
22. [Goligorsky MS](#), [Brodsky SV](#), [Noiri E](#). Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int*. 2002 Mar;61(3):855-61.
23. [Kellum JA](#), [Angus DC](#). Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2156-7.
24. [Hoste EA](#), [Clermont G](#), [Kersten A](#), [Venkataraman R](#), [Angus DC](#), [De Bacquer D](#), [Kellum JA](#). RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Epub* 2006 May 12
25. [Lameire N](#). The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005 Apr;21(2):197-210.
26. [Rosen S](#), [Heyman SN](#). Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney Int*. 2001 Oct;60(4):1220-4.

27. [Metcalf W](#), [Simpson M](#), [Khan IH](#), [Prescott GJ](#), [Simpson K](#), [Smith WC](#), [MacLeod AM](#); [Scottish Renal Registry](#). Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. QJM. 2002 Sep;95(9):579-83.
28. [Nash K](#), [Hafeez A](#), [Hou S](#). Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis. 2002 May;39(5):930-6
29. [Abosaif NY](#), [Tolba YA](#), [Heap M](#), [Russell J](#), [El Nahas AM](#). The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. Am J Kidney Dis. 2005 Dec;46(6):1038-48.
30. [Mehta RL](#), [Pascual MT](#), [Soroko S](#), [Savage BR](#), [Himmelfarb J](#), [Ikizler TA](#), [Paganini EP](#), [Chertow GM](#); [Program to Improve Care in Acute Renal Disease](#). Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. Kidney Int. 2004 Oct;66(4):1613-21
31. [Lameire N](#), [Van Biesen W](#), [Vanholder R](#). Acute renal failure. Lancet. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30.
32. [Ho KM](#), [Sheridan DJ](#). Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ. 2006 Aug 26;333(7565):420.
33. [Schiff H](#), [Lang SM](#), [Fischer R](#). Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med. 2002 Jan 31;346(5):305-10.
34. [Molitoris BA](#), [Sandoval R](#), [Sutton TA](#). Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. Crit Care Med. 2002 May;30(5 Suppl):S235-40.
35. Díaz de León PM, Aristondo MG. Insuficiencia Renal Aguda. Nefrología Mexicana 1990; 11(2): 62-69.
36. Carrillo ER, Téllez MMA, Salinas RS. Mortalidad por disfunción orgánica múltiple en una unidad de cuidados intensivos Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.4 Julio-Agosto, 2001
37. Matas M., Valles M., Bronsoms J., Mate G., Bonet A. y Mauri J.M. Fracaso renal agudo prolongado en pacientes críticos en fallo multiorgánico NEFROLOGIA. Vol. XIV. Núm. 5. 1994.
38. Cruz ME, Hernández-Rojas ME, Molinar RF, Hernández LD. Insuficiencia Renal Aguda en el paciente crítico. Rev Asoc Med Crit y Ter Int 1998: 12(4):145-155.
39. Carrillo ER, Castro PJF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int. 2009. 23 (4): 241-244.
40. González ML, Correa PR, Gamba AG. Hemodiálisis continúa en el tratamiento de la falla renal aguda. Rev Invest Clin 2000; 52(1): 31-38. 9.
41. Durán NJJ, Bojórquez ML. Prevalencia y factores de riesgo asociados a insuficiencia renal aguda en una unidad de cuidados intensivos. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int 2001; 15(6) : 208-213 10.

42. Piñón EJ, Gutiérrez OC, Bueno CJH. Factores pronósticos para mortalidad en insuficiencia renal aguda. *Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición*. 2004, 4; 25-32. 13.
43. Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ. Terapia de reemplazo renal continuo en la insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2005;19(2): 71-74 19.

5. ANEXOS

HOJA DE CAPTURA

Caso		Expediente		Cama	
Nombre			Sexo	Edad	
Edo. funcional previo		Ingreso H	Ingreso POS	Re-ingreso a UTI	
Procedencia		Ingreso UTI	Hora ingreso UTI	Ingreso programado	
Vasoactivo pre-UTI		Infección hospitalaria	Infección respiratoria	Peso	
SIDA / VIH		Esteroide	Radioterapia	Quimioterapia	
Inmunosupresión		Ca metastásico	Ca no metastásico	Ca hematól.	
IRC		Insuf. Resp. Cr.	EPOC	ICC NYHA IV	
Cirrosis		Alcoholismo	HTAS	DM	
Diagnósticos:				Dx CIE9-MC	
				Dx SAPS 3	
MOTIVO(S) DE INGRESO (Palomear, puede ser más de uno)					
Choque séptico, mixto o indefinido		Choque hipovolémico hemorrágico y no hemorrágico			
Convulsiones		Efecto de masa intracraneal			
Déficit neurológico focal		Abdomen agudo, otros			
Pancreatitis grave		Insuficiencia hepática			
Trastornos del ritmo cardíaco		Otros			
Coma, estupor, obnubilación, trastorno del nivel de alerta, confusión, agitación o delirio					
SOLO PARA PACIENTE PROCEDENTE DE QUIRÓFANO, RECUPERACIÓN O HEMODINAMIA (Palomear)					
Cirugía electiva		Cirugía urgente			
Cirugía de trasplante		Bypass aortocoronario sin cirugía valvular			
Neurocirugía por un EVC		Otra cirugía diferente			
Trauma u otra cirugía aislada que incluya tórax, abdomen o miembros / Politrauma					
VARIABLES FISIOLÓGICAS DE LA PRIMERA HORA DE ESTANCIA EN LA UCIR					
FC		PAS		Temperatura	Glasgow pre-intub.
Leucos más altos		Plaquetas más bajas		Mayor creatinina	BT más altas
pHa más bajo		Menor PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (VM)		Menor PaO <sub>2</sub> (Sin VM)	SAPS 3 / Mort. /
Alta adm. tva.		Egreso UTI		Hora egreso UTI	Motivo alta UTI
Camal/Servicio	/	Egreso H		Motivo alta hospital	Horas de ayuno
Talla		Peso predicho		Req. Calóricos	Req. Nitrogenados



## ESCALA DE GRAVEDAD BRUSELAS

Escala de calificación del síndrome de disfunción orgánica múltiple Bruselas.					
Órgano	Normal	Leve	Moderada	Disturbio orgánico clínicamente significativa	
				Grave	Extrema
Cardiovascular (presión sistólica)	> 90	< 90 respuesta a líquidos	< 90 sin respuesta a líquidos	< 90 pH < 7.3	< 90 pH < 7.2
Pulmonar (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> )	> 400	301-400	201-300 Lesión pulmonar aguda	101-200 SIRA	< 100 SIRA grave
SNC (Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 5
Coagulación (plaquetas)	> 120	81-120	51-80	21-50	< 20
Renal (creatinina mg/dL)	< 1.5	1.5-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5
Hepático (bilirrubina mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12

## ESCALA NEMS

### La escala NEMS:

Actividad	Puntos
1. Monitorización básica; registro horario de constantes y cálculo del balance de fluidos	9
2. Medicación IV medication; en bolos o continuamente, sin incluir drogas vasoactivas	6
3. Soporte ventilatorio mecánico; cualquier forma de ventilación mecánica/asistida, con o sin PEEP (ej, CPAP), con o sin relajantes musculares	12
4. Cuidado ventilatorio suplementario; tubo endotraqueal; oxígeno suplementario, cualquier método	3
5. Medicación vasoactiva única; cualquier droga vasoactiva	7
6. Medicación vasoactiva múltiple; más de una droga vasoactiva	12
7. Técnicas de diálisis; todas	6
8. Intervenciones específicas en la UCI, como la intubación traqueal, introducción de marcapasos, cardioversión, endoscopia, intervención urgente en las últimas 24 h, lavado gástrico; no se incluyen las intervenciones de rutina como radiografías, ecocardiografía, ECG, líneas arteriales o venosas	5
9. Intervenciones específicas fuera de la UCI, como una intervención quirúrgica o un procedimiento diagnóstico	6