



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

DETERMINACION DE FALLA RENAL AGUDA EN UNIDAD
METABOLICA DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL REGIONAL
ADOLFO LOPEZ MATEOS CORRELACIONANDO FENA Y NIVELES
DE CISTATINA C EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

DR. FERNANDO SAMPERIO PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO GONZALEZ MORA

NUMERO DE REGISTRO
144.2013



ISSSTE

México 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.

**DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DRA.MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION**

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO

DR. ALEJANDRO GONZALEZ MORA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

La sepsis en su forma de sepsis grave, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en las unidades de terapia intensiva (UTIs), produciendo más del 60% de las muertes en estos servicios. Además una de las principales complicaciones de la sepsis es la disfunción renal aguda, la cual puede ser diagnosticada con estudios paraclínicos tales como la Cistatina C y la FENA. Sin embargo, hasta el momento no existen datos que indiquen la correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar falla renal aguda en pacientes con shock séptico. Por lo tanto, en este estudio nosotros planteamos investigar si existe correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar falla renal aguda en pacientes con shock séptico. Primeramente, nosotros determinamos que la Cistatina C identificó un 65% la falla renal aguda en pacientes con shock séptico, mientras que la FENA solo fue positiva en el 30% de los pacientes. Posteriormente, evaluamos los niveles de Cistatina C con la finalidad de comprobar que el incremento fuera dependiente de falla renal aguda. El análisis se llevó a cabo con una prueba t de student en donde comparamos la variable falla renal aguda y Cistatina C, el resultado obtenido fue una $p < 0.001$, lo que sugiere que la Cistatina C no incrementa de manera independiente de falla renal aguda y que la sepsis por sí sola no es capaz de aumentar los niveles de Cistatina C. Una vez que comprobamos que los niveles de Cistatina C solo incrementan con falla renal aguda, pasamos a analizar la correlación entre Cistatina C y la FENA. El análisis se realizó con una prueba de correlación, en la cual obtuvimos un valor de 0.7751, lo que sugiere que existe una ligera correlación entre Cistatina C y la FENA. En base a nuestros resultados concluimos que la Cistatina C es mejor que la FENA para determinar la falla renal aguda en pacientes con shock séptico, lo que ayudaría a diagnosticar rápidamente falla renal aguda y a otorgar un mejor tratamiento para que se recuperen los pacientes de la UTI del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

ABSTRACT

Sepsis in the form of severe sepsis , septic shock and multiple organ dysfunction syndrome is currently the leading cause of mortality in intensive care units (ICUs) , producing more than 60% of deaths in these services. Also one of the major complications of sepsis is acute renal dysfunction, which can be diagnosed with paraclinical studies such as Cystatin C and FENA . However, so far there are no data to indicate the correlation between Cystatin C and FENA to identify acute renal failure in patients with septic shock. Therefore, in this study we propose to investigate whether there is correlation between Cystatin C and FENA to identify acute renal failure in patients with septic shock. First, we determine that Cystatin C identify 65% of acute renal failure in patients with septic shock, while the FENA was only positive in 30% of patients. Subsequently , we assessed the levels of Cystatin C in order to verify that the increase was dependent acute renal failure. The analysis was carried out with Student's t test where we compare the variable acute renal failure and Cystatin C , the result was a $p < 0.001$, suggesting that Cystatin C not increase independently of acute renal failure and that sepsis alone is not able to increase the levels of Cystatin C . Once we found that Cystatin C only increase with acute renal failure , we analyze the correlation between Cystatin C and FENA . The analysis was performed with a correlation test , in which we obtained a value of 0.7751, suggesting that there is a slight correlation between Cystatin C and FENA . Based on our results we conclude that Cystatin C is better than FENA for determining acute renal failure in patients with septic shock, which would help to quickly diagnose acute renal failure and provide a better treatment for patients to recover at the Regional Hospital Adolfo López Mateos ICU.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser pilares en mi formación, por no permitirme claudicar, gracias Fernando y Rocío.

A mis hermanos por ser mi motivación al querer darles un buen ejemplo. Carlos, Carolina, Agustín y Alberto

A mi sobrino Santiago Samperio por ser motor de la familia.

A mi esposa Brenda Flores por el apoyo y amor incondicional durante estos casi siete años.

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
METODOLOGIA.....	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS.....	23

INTRODUCCIÓN

Sepsis

La sepsis es un conjunto de situaciones clínicas provocadas por la respuesta sistémica del organismo ante una infección o trauma, según la progresión de la respuesta del huésped a la infección y conforme evoluciona la enfermedad desde una zona de infección localizada, la sepsis puede avanzar a sepsis grave, posteriormente a shock séptico y puede llegar hasta síndrome de disfunción multiorgánica (SDM) [1].

El shock séptico se caracteriza como el cuadro de sepsis severa con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos [2], requiriendo el uso de drogas vasopresoras[3, 4].

La sepsis en su forma de sepsis grave, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en las unidades de terapia intensiva (UTIs), produciendo más del 60% de las muertes en estos servicios. Fuera del ámbito de la UTI también ha aumentado su prevalencia, que ha pasado de 4,2 a 7,7 casos por 100,000 habitantes/año de 1980 a 1992, lo que representa un incremento de la tasa de mortalidad del 83% en doce años [1].

Etiología de la sepsis

La infección bacteriana es la causa más común de sepsis y shock séptico, siendo los gérmenes gramnegativos los más frecuentemente involucrados, seguidos muy de cerca por los microorganismos grampositivos [5]. Los virus también pueden verse involucrados como causa de sepsis, sobre todo en individuos con inmunocompromiso grave existe amplia evidencia de que un cuadro de shock séptico florido puede ser causado por virus del herpes simple, herpes zoster y la infección más grave puede ser por citomegalovirus en receptores de trasplante de médula ósea. El virus del dengue y los enterovirus suelen verse también generando cuadros de shock séptico. Otras causas no bacterianas son los parásitos de los cuales el *Plasmodium falciparum*, las *rickettsiosis* y los hongos [6].

Los sitios más frecuentes de infección son los pulmones (40%), intraabdominal (30%), tracto urinario (10%), infección de tejidos blandos (5%) e infección de un catéter intravascular (5%) [7,8]. La bacteriemia aparece en el 40-60% de los pacientes con shock séptico. En un 10-30% de los pacientes los microorganismos causales no pueden ser aislados, posiblemente debido a la exposición previa a los antibióticos [5].

Manifestaciones clínicas

Aunque la sepsis puede afectar a todos los sistemas del organismo, las disfunciones de órganos más comunes causadas por la sepsis son disfunción pulmonar, cardiovascular, hepática, hematológica, del sistema nervioso central y la renal [9].

Disfunción renal

La oliguria (flujo urinario < 0.5 mL/Kg/hr o 20cc/h) es común en la sepsis. Se correlaciona con la disminución del volumen sanguíneo circulante con perfusión renal inadecuada [10]. Generalmente se corrige con la expansión del volumen plasmático. Si el cuadro progresa los pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda que puede cursar con diuresis conservada o con oligoanuria[11, 12, 13]. Las causas de esta necrosis tubular aguda, además de la ya mencionada disminución del volumen circulante efectivo y caída del índice filtración glomerular, se debe a que las citocinas proinflamatorias como el TNF alfa e IL-1, así como el tromboxano A2, los leucotrienos y el factor activador plaquetario producen vasoconstricción renal, ocasionando isquemia y finalmente la necrosis tubular aguda [14]. En un estudio realizado por Hoste y colaboradores en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica en Bélgica, el cual incluyó 185 pacientes, se encontró insuficiencia renal aguda en 16.2% de los pacientes y el 70% ameritó terapia de reemplazo renal. Estos pacientes que estaban severamente enfermos tuvieron mayor mortalidad, la cual se asoció a la edad, la necesidad de terapia vasoactiva, ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal [15].

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por la disminución rápida y generalmente reversible de la función renal, que con lleva a la elevación progresiva de los desechos nitrogenados y puede generar alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido básico o ambas[16].

Clasificación de la insuficiencia renal aguda

La IRA se clasifica según la causa en tres categorías: 1) retención de nitrogenados o azoemia prerrenal (antes llamada insuficiencia renal aguda prerrenal) por entidades que producen hipoperfusión renal sin comprometer la integridad del parénquima; corresponde al 55% de los casos de insuficiencia renal aguda; 2) insuficiencia renal aguda intrínseca o azoemia renal por enfermedades que afectan directamente el parénquima renal; corresponde al 40% de las causas de IRA, y 3) azoemia posrrenal por patologías asociadas con obstrucción del tracto urinario; corresponde al 5% del total de causas de IRA [16].

Azoemia prerrenal

Es la forma más común de IRA y constituye una respuesta fisiológica a la hipoperfusión renal leve o moderada. Revierte rápidamente tras la restauración del flujo sanguíneo renal y de la presión de ultrafiltración glomerular. El tejido parenquimatoso renal no está lesionado, de hecho los riñones funcionan bien. No obstante, la hipoperfusión grave puede ocasionar lesiones parenquimatosas renales isquémicas e hiperazoemia renal intrínseca. Por tanto, la hiperazoemia prerrenal y la IRA isquémica forman parte de un espectro de las manifestaciones de la hipoperfusión renal [16].

Azoemia renal

Desde un punto de vista clínico patológico se aconseja dividir las causas de hiperazoemia renal intrínseca aguda en: I) Enfermedades de los grandes vasos renales; II) Enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos y III) IRA isquémica y nefrotóxica. La mayoría de las hiperazoemias renales intrínsecas se deben a la isquemia (IRA isquémica) o a las nefrotoxinas (IRA nefrotóxica). La hipoperfusión induce una lesión isquémica de las células renales, en particular del epitelio tubular, y en que la recuperación suele tardar de 1-2 semanas una vez que se normaliza la perfusión, ya que se precisa la regeneración de las células tubulares. En la forma más extrema, la isquemia determina una necrosis cortical bilateral con insuficiencia renal irreversible. La evolución de la IRA isquémica se caracteriza típicamente por tres fases: La fase de inicio (horas o días) constituye el período inicial de hipoperfusión renal, en el que evoluciona la lesión isquémica. El filtrado glomerular disminuye porque: 1) la presión de ultrafiltración glomerular se reduce a causa de la caída del flujo sanguíneo renal, 2) el flujo del filtrado glomerular dentro del túbulo está

obstruido por cilindros compuestos por células epiteliales y detritus necróticos derivados del epitelio tubular isquémico, y 3) ocurre un escape retrógrado del filtrado glomerular por el epitelio tubular dañado. La lesión isquémica es más acentuada en la porción medular terminal del túbulo proximal, parte recta y en la porción medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En la fase de mantenimiento se estabiliza el filtrado glomerular en su nadir (típicamente, 5 a 10 mL/min), se reduce al mínimo la diuresis y aparecen las complicaciones urémicas. La fase de recuperación se caracteriza por la regeneración de las células tubulares y el retorno gradual del filtrado glomerular a los niveles previos a la enfermedad o muy próximos a éstos. Esta fase se puede complicar con una diuresis excesiva por la excreción de sal, agua y otros solutos retenidos, el uso continuo de los diuréticos, la recuperación tardía de la función de las células epiteliales (reabsorción de solutos y agua) con relación al filtrado glomerular[16].

Azoemia posrenal

Se presenta con dolor supra púbico o en flanco si se produce una distensión aguda de la vejiga, del sistema colector renal y de la cápsula, respectivamente. Un dolor cólico en flanco que se irradia a la ingle sugiere una obstrucción uretral aguda. Debe sospecharse una enfermedad prostática en los varones con antecedentes de nicturia, polaquiuria y micción intermitente y una próstata aumentada de tamaño o indurada en el tacto rectal. El diagnóstico definitivo de hiperazoemia posrenal se suele basar en el empleo juicioso de los estudios radiológicos y en la mejoría rápida de la función renal tras el alivio de la obstrucción [16].

Estudios para clínicos

En forma usual se solicitan Cistatina C, creatinina, BUN, EGO, Citometría hemática, potasio y sodio. La fracción excretada de sodio es útil en el diagnóstico diferencial entre azoemia prerrenal (<1), azoemia renal (>1) y azoemia posrenal[16].

Fracción excretada de sodio (FENA)

Se calcula con base en la fórmula:

Fracción excretada de sodio: $(\text{sodio urinario} \times \text{creatinina sérica} / \text{sodio sérico} \times \text{creatinina urinaria}) \times 100$.

En la azoemia prerrenal, la fracción excretada de sodio, generalmente, es menor de 1 y el sodio urinario < 20 mEq/L puesto que la función tubular está intacta y se produce retención de agua y sodio en respuesta a la hipoperfusión.

En la necrosis tubular aguda, el aumento de la creatinina es mayor y más sostenido en el tiempo, con una relación creatinina: BUN 1:10; como consecuencia del daño tubular se alteran las funciones de concentración de orina y reabsorción de sodio, lo que se traduce en aumento de la fracción excretada de sodio a >1.

Hay eventos como las quemaduras, el uso de medios de contraste, las hepatopatías y algunos casos de glomerulonefritis en los que, a pesar de tener lesión renal, cursan con una fracción excretada de sodio >1. Tanto la fracción excretada de sodio como los otros índices utilizados para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda se basan en la integridad de los mecanismos reabsortivos tubulares[16].

Cistatina C

Es una proteína no glicosilada con un peso molecular de 13,3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (tabla 1). Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la Cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante (tabla 2)[17].

Fluido biológico	Concentración cistatina C (mg/L)
Plasma sanguíneo	0,57-1,79
Orina	0,03-0,29
Semen	41,2-61,8
Líquido cefalorraquídeo	3,2-12,5
Lágrimas	1,3-7,4
Saliva	0,36-4,8
Leche	2,2-3,9
Líquido sinovial	~2,0
Líquido amniótico	0,8-1,4

Tabla 1. Concentración de cistatina c en los fluidos biológicos [17].

Familia 1	Familia 2	Familia 3
Cistatina A	Cistatina C	Quininógenos baja masa molecular
Cistatina B	Cistatina D	Quininógenos alta masa molecular
	Cistatina E	
	Cistatina F	
	Cistatina S	
	Cistatina SA	
	Cistatina SN	

Tabla 2. Superfamilia de las cistatinas humanas [17].

La Cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas (B, H, L y S) que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular [17, 18, 19]. Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas [20]. Debido a su pequeño tamaño y a que su punto isoeléctrico de 9,3 le confiere una carga positiva a pH fisiológico, la Cistatina C se filtra libremente por el

glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0.03 - 0.3mg/L [17, 20].

La diferencia entre concentración sérica y plasmática de Cistatina C no es clínicamente significativa [17].

Debido a sus características fisiológicas y a que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta [21].

Factores que afectan a la concentración sérica de Cistatina C

Del mismo modo que ocurre con la concentración sérica de creatinina, la de Cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Se han descrito concentraciones elevadas de Cistatina C en pacientes con hipertiroidismo y disminuidas en pacientes con hipotiroidismo, respecto al estado eutiroideo, a la inversa de lo que sucede con la creatinina [22 - 24]. Esta alteración en la producción de la Cistatina C se explicaría como una consecuencia del recambio celular y metabólico presente en la disfunción tiroidea. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de resultados de la medida de Cistatina C [24].

Diversos estudios recogen que la concentración de Cistatina C se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastático, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal [25, 26]. No obstante es necesario la realización de más estudios en este campo para poder discernir si el aumento de la concentración sérica de Cistatina C es debido al proceso tumoral en sí o al deterioro de la función renal[19].

Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban a la concentración sérica de Cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una relación entre la inflamación y la concentración de Cistatina C. En un estudio se indica que la relación entre la Cistatina C y los marcadores de inflamación como la Proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno no es independiente de la función renal [27]. Así mismo, han reportado que la edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el tabaco y la concentración de PCR están asociados con una concentración de Cistatina C elevada independientemente de la función renal [28]. Sin embargo otros autores no encuentran asociación entre el tabaco y la concentración de Cistatina C [29]. La discrepancia existente entre los diferentes estudios podría explicarse en parte por la heterogeneidad de los mismos (diferencias de tamaño y grupo población estudiada, método de medida del filtrado glomerular).

Se han descrito alteraciones en la concentración de Cistatina C con el uso de corticosteroides y ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante[19, 30].

Consideraciones analíticas

La cistatina c presenta una estabilidad en suero de 2 días a temperatura ambiente, 1 semana a 4 °C, 1-2 meses a -20 °C y al menos 6 meses a -80 °C. Los ciclos de congelación y descongelación no parecen afectar a su estabilidad[18, 19, 27, 31]. No existe uniformidad de conceptos respecto a la estabilidad de la Cistatina C en orina. Por un lado se indica que la estabilidad no es buena debido a su degradación por enzimas proteolíticas[17]. Otros autores afirman que la Cistatina C es estable en orina y no requiere la adición de conservantes [32].

Utilidad clínica de la Cistatina C en Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos

La Cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica[33, 34].

La explicación a esta anticipación diagnóstica se halla en las características fisiológicas de la Cistatina C: una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal (la Cistatina C se ubica sólo en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total).

Los pacientes que se hallan en una unidad de cuidados intensivos presentan una gran morbi-mortalidad, por ello es imperativo un diagnóstico precoz del fracaso renal agudo de cara a instaurar precozmente el tratamiento más adecuado.

Estudios recientes han demostrado que en los pacientes críticos, la Cistatina C sérica, además de marcador precoz de insuficiencia renal aguda[33, 35] también es un predictor de mortalidad, independientemente de la función renal medida por creatinina sérica[36].

Además, muchos de los pacientes críticos afectados de insuficiencia renal aguda, precisan de terapias sustitutivas continuas; en dichos pacientes el nivel de función renal residual tiene una gran importancia en su seguimiento. Las membranas de alta permeabilidad usadas en estas técnicas eliminan la creatinina sérica pero solo son capaces de eliminar menos de un 30% de la Cistatina C. Por lo tanto, la Cistatina C correlaciona mejor con el nivel de función renal residual que la creatinina y con el nivel de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda sometidos a terapias depurativas continuas [37, 38].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que la sepsis en su forma de sepsis grave, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en las UTIs, produciendo más del 60% de las muertes en estos servicios [1]. Además una de las principales complicaciones de la sepsis es la disfunción renal aguda, la cual puede ser diagnosticada con estudios paraclínicos tales como la Cistatina C y la FENA [9, 16, 17]. Sin embargo, hasta el momento no existen datos que indiquen la correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar falla renal aguda en pacientes con shock séptico. Por lo tanto, el estudio permitirá evidenciar que método es más útil para diagnosticar tempranamente la insuficiencia renal aguda en pacientes con shock séptico y ofrecer un tratamiento oportuno.

JUSTIFICACIÓN

Es relevante estudiar la sepsis en sus estadios más severos ya que representa en la actualidad la primera causa de mortalidad en las UTIs, produciendo más del 60% de las muertes en estos servicios. Una de las principales complicaciones de la sepsis es la disfunción renal aguda, la cual es diagnosticada con Cistatina C y la FENA. Nosotros planteamos estudiar la correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar la falla renal aguda en pacientes con shock séptico en el Hospital Regional Adolfo López Mateos. Los resultados del estudio permitirán evidenciar que método es útil para diagnosticar tempranamente la insuficiencia renal aguda en pacientes con shock séptico y ofrecer un tratamiento oportuno en la UTI del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

HIPÓTESIS

Existe correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar falla renal aguda en pacientes con shock séptico.

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar los niveles de Cistatina C y la FENA para identificar falla renal aguda en pacientes con choque séptico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar las concentraciones de Cistatina C sérica.
2. Evaluar los niveles de creatinina sérica y urinaria.
3. Determinar los niveles de Na^+ sérico y urinario
4. Calcular la FENA
5. Realizar el análisis estadístico

METODOLOGÍA

Base de datos

Todos los pacientes (ID) son derechohabientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos (ISSSTE), ellos se dividieron en dos grupos, cada grupo estuvo formado de 30 pacientes. El grupo de los casos son pacientes con falla renal aguda y sepsis y se codificó como 1. El grupo de los controles son pacientes con sepsis y sin falla renal aguda y se codificó como 0.

En todos los pacientes se registraron los valores Cistatina C como variable cuantitativa y la FENA como variable cualitativa (1 significa con falla renal aguda y 0 que no identifico la falla renal aguda)

ID	Insuficiencia_renal	Cistatina_C	FENA
1	1	0.5	0
2	1	2.9	1
3	1	2	1
4	1	1.5	0
5	1	0.95	0
6	1	1.8	0
7	1	0.4	0
8	1	0.7	0
9	1	1.8	1
10	1	1.5	0
11	1	1.97	1
12	1	0.54	0
13	1	0.89	0
14	1	0.72	0
15	1	1.73	1
16	1	1.9	1
17	1	1.2	0
18	1	1.9	0
19	1	2.6	1
20	1	1	0
21	1	1.01	0
22	1	1.6	0
23	1	1.45	0
24	1	3.2	1
25	1	0.89	0
26	1	0.79	0
27	1	3.5	1

28	1	0.46	0
29	1	1.9	0
30	1	1.82	0
31	0	0.4	0
32	0	0.5	0
33	0	0.4	0
34	0	0.8	0
35	0	0.6	0
36	0	0.74	0
37	0	0.51	0
38	0	0.84	0
39	0	0.4	0
40	0	0.68	0
41	0	0.45	0
42	0	0.44	0
43	0	0.49	0
44	0	0.56	0
45	0	0.41	0
46	0	0.76	0
47	0	0.68	0
48	0	0.75	0
49	0	0.51	0
50	0	0.43	0
51	0	0.62	0
52	0	0.4	0
53	0	0.5	0
54	0	0.63	0
55	0	0.53	0
56	0	0.3	0
57	0	0.5	0
58	0	0.41	0
59	0	0.4	0
60	0	0.7	0

Información Clínica.

A los 60 pacientes derechohabientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos (ISSSTE) que se incluyeron en el estudio se les realizó una historia clínica y paraclínica. En la historia paraclínica se consideraron solo los valores de Cistatina C, creatinina sérica y urinaria, sodio sérico y urinario; tanto la creatinina como el sodio sirvieron para obtener los valores de la FENA (variable cualitativa).

Diseño del estudio

Estudio clínico, experimental, prospectivo y analítico.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con sepsis y con/sin falla renal aguda del género femenino y masculino mayores de 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico clínico de shock séptico y con diagnóstico paraclínico de falla renal aguda.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo.
2. Pacientes con cáncer.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no tengan completo el estudio paraclínico.

Análisis estadístico

Se realizó un prueba de t de student entre la variable falla renal (cualitativa) y la variable Cistatina C (cuantitativa) con la finalidad de conocer si los valores de Cistatina C se incrementaban de manera independiente de la falla renal aguda.

Por otra parte, también se llevo a cabo una prueba de correlación entre Cistatina C (cuantitativa) y la FENA (cualitativa) con el propósito de comprobar si existía una correlación entre Cistatina C y la FENA en pacientes con falla renal aguda y sepsis.

El análisis estadístico se realizó en el programa stata 11.0.

Los niveles de Cistatina C tienen una ligera correlación con FENA.

Una vez que comprobamos que la Cistatina C no incrementa de manera independiente de falla renal aguda, pasamos a determinar si existe correlación entre los niveles de Cistatina C y la FENA en pacientes con falla renal aguda y sepsis, el análisis lo realizamos con una prueba estadística de correlación, en la cual obtuvimos un valor de 0.7751, lo que sugiere que existe una ligera correlación entre Cistatina C y la FENA (Fig. 2).

	cistat~c	fena
cistatina_c	1.0000	
fena	0.7751	1.0000

Fig.2. Existe una ligera correlación entre Cistatina C y la FENA

DISCUSION

En nuestro estudio nosotros demostramos que los niveles de Cistatina C no varían de manera independiente de insuficiencia renal aguda, sin embargo se ha reportado en otros trabajos que la Cistatina C se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastático, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal[25, 26]. No obstante, no queda claro si el aumento de la concentración sérica de Cistatina C es debido al proceso tumoral en sí o al deterioro de la función renal [19]. Por otra parte también se indica que la relación entre la Cistatina C y los marcadores de inflamación como la Proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno no es independiente de la función renal[27]. Así mismo, han reportado que la edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el tabaco y la concentración de PCR están asociados con una concentración de Cistatina C elevada independientemente de la función renal[28].

También demostramos que existe una ligera correlación entre Cistatina C y la FENA ya que la Cistatina C en el 65% de los pacientes fue positiva para identificar falla renal aguda, mientras que la FENA solo identificó al 30% de los casos. Una forma de explicar que exista una ligera correlación es que la Cistatina C es capaz de detectar la falla renal aguda más precozmente que la FENA, considerando que la FENA toma en cuenta la creatinina sérica y urinaria, lo que coincide y se ha demostrado que la Cistatina C se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica[33, 34]. El que la Cistatina C se eleve precozmente se halla en sus características fisiológicas: una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal (la Cistatina C se ubica sólo en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total).

CONCLUSIONES

Los valores de Cistatina C no incrementan de manera independiente de falla renal aguda.

Los niveles de Cistatina C muestran una ligera correlación con FENA.

La Cistatina C predice mejor que la FENA la falla renal aguda en pacientes con shock séptico, lo que ayudaría a diagnosticar rápidamente falla renal aguda y a otorgar un mejor tratamiento para que se recuperen los pacientes de la UTI del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

REFERENCIAS

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock: Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000;16:179-192.
2. Rangel-Fausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 1996; 273: 117-123.
3. Edward R. Sherwood. Current Concept of The Inflammatory response. *The American Society of Anesthesiologists.* 2002; 30: 169 - 184.
4. Young L. Síndrome de Sepsis. En Mandell, *Tratado de Infectología.* Capítulo 63. 973-987. 5^o Edición, 2000. Editorial Médica Panamericana
5. Mark E Astiz, Eric C Rackow. Septic shock. *Lancet.* 1998.351:1501-1505.
6. Hall, Schmidt and Wood. Insuficiencia Orgánica Múltiple Manifestaciones clínicas, patogenia y tratamiento. *Cuidados Intensivos.* Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Segunda Edición. 1998. Capítulo 17: 243-270.
7. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factor and outcome of severe sepsis and septic shock in adult. *JAMA.* 1995. 274:968-974.
8. Polly E. Parsons, Jeanine P. Wiener-Kronish. Sepsis. *Secretos de los Cuidados Intensivos.* Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Segunda Edición. 1998. Capítulo 39:231-236.
9. Indira Briceño. Sepsis: etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Medicrit* 2005; 2 (9): 203 – 213.
10. Mandell. Síndrome de Sepsis. *Tratado de Infectología.* Capítulo 63. 973-987.
11. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction Score: A reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995.23:1638-1652.

12. Vincent JL, de Mendonca, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-1800.
13. Jean-Roger Le Gall, Janelle Klar, Stanley Lemeshow, et al. The Logistic Organ Dysfunction System: A new way to assess organ dysfunction in the Intensive Care Unit. *JAMA.*1996;276:802-810.
14. Van der Poll T., Van Deventer SJH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13:413-425.
15. Eric A.J. Hoste., Norbert H. Lameire., Raymond C. Vanholder., Dominique D., Benoit Johan M. A. Decruyenaere and Francis A. Colardyn. Acute Renal Failure in Patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive Factor, Incidence, Comorbidity and Outcome. *J Am SocNephrol.* 2003. 14 (4): 1022-1030.
16. Theo Martínez Mera, Victor Delgado Reyes y Roberto D'Archiardi Rey. Insuficiencia Renal Aguda. *UniversitasMedica* 2004. 45 (2): 57 – 64.
17. Grubb AO. Cystatin C Properties and use as diagnostic marker. *AdvClin Chem.* 2001; 35: 63-98.
18. Newman JD. Cystatin C. *Ann ClinBiochem.* 2002; 39: 89 - 104.
19. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *ClinChem Lab Med.* 2008;46:1664 - 86.
20. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function- a Review.*ClinChem Lab Med.*1999;37:389 - 95.
21. The CARl Guidelines. Chronic Kidney Disease.Evaluation of renal function guidelines 2005.Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_evaluation_function_list.php/.
- 22.Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin c and serum creatinine in patients with hypo and hyperthyroidism.*Clin Chem.* 2003; 49:680 - 1.
23. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin c a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction.*Clin Chem.* 2003;49:1558 - 9.

24. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin c. *Kidney Int.* 2003;63:1944 - 7.
25. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *ClinChem.* 1998;44:2556—7.
26. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, Kastritis E, Christoulas D, Pouli A, et al. Cystatin C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica.* 2009;94:372—9.
27. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1087—92.
28. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *KidneyInt.* 2004;65:1416—21.
29. Cepeda J, Tranche Iparraguirre S, Marín Iranzo R, Fernández Rodríguez E, Riesgo García A, García Casas J, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:415—22.
30. Laterza OF, Price CP, Scott MG, Cystatin C. An improved estimator of glomerular filtration rate *Clin Chem.* 2002;48:699—707.
31. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunophelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997;43:1016—22.
32. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences stability and reference range. *Ann ClinBiochem.* 2004;41:111—8.
33. Herget-Rosenthal S, Marggarf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum Cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115—22.

34. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: A prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553—60.
35. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum Cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005;9:R139—43.
36. Bell M, Granath F, Martensson J, Löfberg E, Ekblom A, Martling CR. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3096—102.
37. Baas MC, Bouman CS, Hoek FJ, Krediet RT, Schultz MJ. Cystatin C in critically ill patients treated with continuous venous hemofiltration. *Hemodial Int.* 2006;10:S33—7.
38. Balik M, Jabor A, Wadauf P, Kolár M, Pavlisová M, Brest'and, et al. Cystatin C as a marker of residual function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:14—9.