



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**INCIDENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN:
CARACTERIZACIÓN DE LA COHORTE**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. JUAN REYNA BLANCO**

**TUTOR DE TESIS
DR. RODOLFO RINCÓN PEDRERO**

México, Distrito Federal
2015





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).

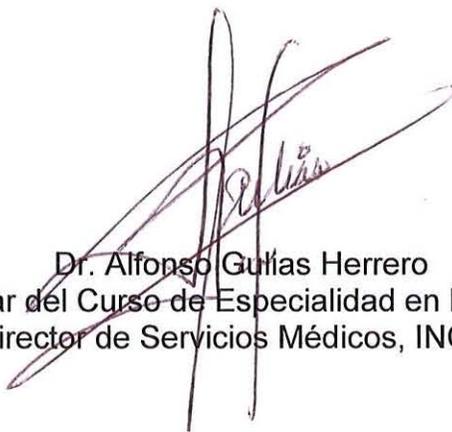
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



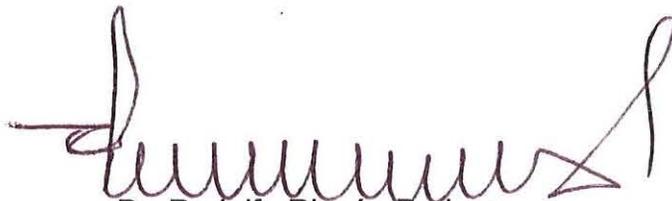
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza, INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna
Subdirector de Servicios Médicos, INCMNSZ



Dr. Rodolfo Rincón Pedrero
Jefe del Departamento de Educación Médica
Profesor Adscrito al Departamento de Nefrología, INCMNSZ
Tutor de Tesis

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. MARCO TEÓRICO

- a. Definición
- b. Epidemiología
- c. Clasificación
- d. Etiología
- e. Fisiopatología
- f. Factores de riesgo
- g. Abordaje
- h. Prevención y tratamiento
- i. Desenlaces

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. JUSTIFICACIÓN

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

6. OBJETIVOS

7. ÁREA DE ESTUDIO

- a. Instituciones participantes

8. IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y ECONÓMICAS

9. PACIENTES Y MÉTODOS

- a. Diseño del estudio
- b. Población y período de estudio
- c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación
- d. Diseño general
- e. Definición de variables
- f. Métodos estadísticos

10. RESULTADOS

11. TABLAS Y FIGURAS

12. DISCUSIÓN

13. CONCLUSIONES

14. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

Introducción: La LRA es una de las complicaciones más comunes en pacientes críticamente enfermos, que se asocia a un incremento en la mortalidad, estancia hospitalaria, costos y desarrollo de ERC. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia y desenlaces de la LRA en la UTI del INCMNSZ.

Métodos: Se trata de un estudio epidemiológico de una cohorte retrolectiva de pacientes que ingresaron a la UTI durante el periodo de diciembre 2013 a noviembre de 2014. Se excluyeron aquellos con trasplante renal y con alguna nefropatía crónica. Los pacientes que desarrollaron LRA durante la UTI se clasificaron de acuerdo a los criterios propuestos por KDIGO.

Resultados: La cohorte constó de 463 pacientes, de los cuales 264 (57%) desarrollaron LRA; el 22.7% de los pacientes con LRA se clasificó como KDIGO 1, 33.7% como KDIGO 2 y 43.6% como KDIGO 3. La causa de la LRA es multifactorial siendo el choque séptico/sepsis (69.9%) y el choque hipovolémico/hipovolemia (52.2%) los factores precipitantes más comunes. Al diagnóstico la creatinina sérica media fue de 2.06 ± 1.86 mg/dL y al egreso hospitalario fue de 1.26 ± 0.95 mg/dL. Una gran proporción de pacientes con LRA tenían diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y neoplasias hematológicas. La mortalidad general en la UTI fue de 23.9%. Al utilizar la clasificación KDIGO la mortalidad al egreso hospitalario fue del 15%, 21.3% y 56.5% en los grados 1, 2 y 3 respectivamente. Mientras que la mortalidad en aquellos pacientes que no presentaron LRA fue de 9%.

Conclusiones: La LRA ocurre en más de la mitad de los pacientes críticamente enfermos, cuya gravedad se asocia con un incremento en la morbi-mortalidad y en la estancia en la UTI.

2. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La LRA es un síndrome que se caracteriza por un deterioro súbito de la función renal que ocurre en un tiempo relativamente corto y que se manifiesta por la elevación de creatinina, urea y otros productos de degradación del metabolismo (azoemia) y comunmente asociado a una disminución en el gasto urinario.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la LRA es un problema clínico, su epidemiología está pobremente caracterizada. La incidencia reportada depende de la población estudiada y la definición de LRA que se utilizó.

Según la base de datos de la National Hospital Discharge Survey (2001), la LRA se presentó en el 1.9% de las hospitalizaciones, requiriendo de TRR en un 7.5% de estos casos. La mortalidad hospitalaria fue de 21.3% en aquellos pacientes que tuvieron LRA, comparados con solamente 2.3% en aquellos que no desarrollaron LRA.

La incidencia de LRA es mucho mayor en pacientes críticamente enfermos. Estudios recientes que usan las nuevas definiciones de LRA reportan una incidencia de 35-40% en unidades de cuidados intensivos y un 10-18% en pacientes hospitalizados. Además un 5% de los pacientes en la terapia intensiva desarrollarán LRA que requerirán de terapia de reemplazo renal (TRR). La LRA en pacientes críticos se ha asociado con un incremento considerable en la mortalidad, aproximadamente 40-50% a 6 meses. La mortalidad a 90 días en pacientes que requirieron TRR es de 50-60%.

Los efectos marginales de la LRA en la mortalidad, estancia y costos hospitalarios han sido descritos, tal como se demuestra que una elevación de la creatinina de al menos 0.5mg/dL con respecto al basal, incrementa hasta 6.5 veces la probabilidad de muerte, unos 3.5 días de estancia hospitalaria, y 7500 USD en exceso de costo hospitalario.

CLASIFICACIÓN

La incidencia reportada de LRA a nivel mundial varía en gran proporción dependiendo de la definición usada y el escenario clínico. Las definiciones usadas en estudios clínicos y epidemiológicos van

desde pequeños cambios en la creatinina sérica hasta la azoemia grave, oliguria o el uso de TRR. A lo largo del tiempo han existido varias definiciones inconsistentes (tantas como 35 definiciones diferentes) hasta que la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) publicó los criterios de RIFLE en 2004. Por esto, la incidencia de la LRA ha sido difícil de estudiar previo a la introducción de los sistemas de clasificación actuales.

La clasificación más reciente es la definida por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), que combina la clasificación de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). En esta definición, el tiempo para un incremento absoluto en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL es de 48 horas, tal como lo propuso la definición de AKIN, mientras que el tiempo para el incremento $\geq 50\%$ en la creatinina sérica es de 7 días tal como lo dice la definición de RIFLE.

De acuerdo a KDIGO, la LRA es definida por cualquiera de los siguientes criterios:

- Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en un lapso de 48 horas; o
- Incremento en la creatinina sérica ≥ 1.5 veces la basal, la cual ha ocurrido dentro de los 7 días previos; o
- Volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por 6 horas

Los criterios de KDIGO solamente utilizan los cambios en la creatinina sérica y del volumen urinario, sin tomar en cuenta los cambios en la tasa del filtrado glomerular (TFG), con la excepción de pacientes menores de 18 años, para quienes un decremento agudo de la TFG < 35 mL/min/1.73 m² se incluyen en el grado 3 de LRA. Usando la clasificación de KDIGO, la LRA se estudia de la siguiente forma:

- Estadio 1: Incremento de la creatinina sérica de 1.5 a 1.9 veces la basal, o un incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL, o una disminución del volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por 6 a 12 horas
- Estadio 2: Incremento en la creatinina sérica de 2 a 2.9 veces la basal, o una disminución del volumen urinario < 0.5 mL/kg/h por ≥ 12 horas

- Estadio 3: Incremento en la creatinina sérica de 3 veces o más de la basal, o una creatinina sérica $>4\text{mg/dL}$, o una disminución del volumen urinario $<0.3\text{ mL/kg/h}$ por $\geq 24\text{ h}$, o anuria por $\geq 12\text{h}$, o requerimiento de terapia de reemplazo renal, o, en pacientes <18 años, una TFG $<35\text{mL/min/1.73 m}^2$

Un punto de controversia es el uso del volumen urinario como un criterio para definir la LRA. La gravedad es definida ya sea por un aumento en la creatinina sérica o una disminución del volumen urinario, de acuerdo al criterio que otorgue el más alto grado de lesión. Sin embargo, la asignación de los cambios correspondientes en la creatinina sérica y del volumen urinario al mismo estrato no está sustentada de forma contundente. Los estudios que han explorado la utilidad pronóstica y diagnóstica del volumen urinario han demostrado múltiples resultados. El estudio NEiPHROS-AKI que valoró la clasificación de RIFLE, comparó el criterio de la creatinina sérica y el volumen urinario, el criterio de la creatinina sérica fue un fuerte predictor de mortalidad en la UTI, mientras que el criterio del volumen urinario no predijo adecuadamente la mortalidad de forma independiente.

ETIOLOGÍA

En general la LRA involucra un gran espectro de etiologías, las cuales clásicamente se dividen en aquellas de origen prerrenal, renal y postrenal. La causa puede deberse a una nefropatía estructural (nefritis tubulo-intersticial aguda, glomerulonefritis, nefrotoxicidad por fármacos, etc); daño por isquemia-reperfusión (choque hipovolémico, choque séptico, pérdida de volumen, trasplante renal, etc.) y daño renal por obstrucción (tumores, hiperplasia próstática benigna, cálculos, compresión adyacente, etc). Es importante señalar que la etiología en el paciente críticamente enfermo es frecuentemente multifactorial con múltiples insultos que ocurren simultáneamente (i.e. paciente hipovolémico con sepsis y uso de antibióticos nefrotóxicos). Los estudios BEST y PICARD encontraron que la sepsis era la causa contribuyente más común de LRA en las unidades de terapia intensiva. Asimismo, en el estudio BEST, la LRA se asoció con choque séptico en el 47.5% de los pacientes, 34% tuvieron una cirugía mayor, 27% choque cardiogénico, 26% relacionado con hipovolemia y 19% potencialmente relacionada con nefrotoxicidad.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender integralmente la fisiopatología de la LRA se divide según su etiología.

LESIÓN RENAL AGUDA PRE-RENAL

La LRA pre-renal es la causa más común de falla renal aguda. En ésta, el parénquima renal no sufre daño, sin embargo en la hipoperfusión grave puede ocurrir lesión tisular por isquemia, lo que generaría daño renal intrínseco.

La hipovolemia genera una caída en la presión arterial media, la cual es detectada por barorreceptores cardiacos y carotídeos cuya activación genera una serie de respuestas neuronales y humorales que se caracterizan por la estimulación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y liberación de la hormona antidiurética. La epinefrina, angiotensina II y la hormona antidiurética estimulan la vasoconstricción esplácnica y musculocutánea con el fin de mantener la presión arterial media y preservar la perfusión cardiaca y cerebral. Como consecuencia de la hipoperfusión disminuye la presión de perfusión renal, sin embargo, la perfusión glomerular, la presión de ultrafiltrado y la tasa de filtración se preservan debido a la presencia de receptores en las arteriolas aferentes que se activan en respuesta a la reducción de la presión intraglomerular. Esta respuesta se caracteriza por vasodilatación de la arteriola aferente. Otro mecanismo que genera dilatación de la arteria aferente es la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, principalmente la prostaglandina E2 y la prostaciclina. La angiotensina II induce la constricción de la arteriola eferente. La suma de estos mecanismos compensadores ayudan a mantener la presión intraglomerular, sin embargo en la hipoperfusión grave estos mecanismos se ven superados.

LESIÓN RENAL AGUDA POST-RENAL

La obstrucción del tracto urinario representa menos del 5% de los casos de LRA. Para que la LRA se presente es necesaria la obstrucción del flujo urinario entre el meato uretral externo y el cuello de la

vejiga, obstrucción ureteral bilateral u obstrucción uretérica unilateral en un paciente con riñón único o con enfermedad renal crónica (ERC) preexistente.

Durante las primeras horas de la obstrucción, el filtrado glomerular continua, sin embargo progresivamente se produce un aumento de la presión intraluminal por arriba del sitio de la obstrucción. Como resultado de dicha presión hay distensión gradual del uréter proximal, pelvis y cálices renales que finalmente genera una caída en el filtrado glomerular.

LESIÓN RENAL AGUDA INTRÍNSECA

Desde el punto de vista clínico-patológico las causas de LRA intrínseca pueden dividirse en: enfermedades de los grandes vasos renales, enfermedades de la microcirculación renal y glomérulos, LRA isquémica-nefrotóxica y alteraciones tubulointersticiales.

La mayoría de los casos se deben a isquemia o a nefrotoxicidad, ambos mecanismos pueden culminar en necrosis tubular aguda (NTA), la cual es una entidad anatomoclínica 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 flujo sanguíneo. La LRA por isquemia se caracteriza por necrosis y apoptosis del epitelio tubular, así como ruptura de la membrana basal y oclusión de la luz intratubular por cilindros.

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 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 las células renales.

Durante la hipoperfusión renal, la hipoxia genera diversas alteraciones celulares como el agotamiento del ATP y con ello 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 activación de enzimas, fosfolipasas y proteasas. El conjunto de estas alteraciones finalmente conducen a la apoptosis o necrosis. 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 ICAM-1 que originan 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 filtrado glomerular. También el líquido de los túbulos lesionados puede escapar y filtrarse al intersticio, lo que provoca aumento de la presión intersticial y colapso de los túbulos.

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. En la vasoconstricción están implicados factores como la disfunción endotelial que genera liberación de

endotelina y disminuye la producción de óxido nítrico y de PGI₂, así como la activación del sistema renina-angiotensina estimulado por el aumento de sodio en la nefrona distal.

La LRA por nefrotoxicidad puede ser causada por agentes 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. Fármacos como aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina B, pentamida, cisplatino, carboplatino e isofosfamida inducen NTA provocando daño túbulo-epitelial directo y obstrucción intratubular. Las nefrotoxinas endógenas más comunes son el calcio, mioglobina, hemoglobina, urato y oxalato. La hipercalcemia puede comprometer el filtrado glomerular mediante la inducción de vasoconstricción intrarrenal. La mioglobina y la hemoglobina causan NTA por lesión tóxica de las células epiteliales. La hemoglobina y la mioglobina son inhibidores potentes del óxido nítrico, lo que promueve vasoconstricción e isquemia. La hiperuricosuria y la hiperoxaluria producen obstrucción intratubular.

La LRA por causas glomerulares se puede producir por cualquier lesión glomerular grave, sin embargo, la 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 fibrocelular, 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 importantes son la microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada.

Se piensa que la sepsis produce daño renal debido a una combinación de factores como: hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el riñón, lesión tubular y

disfunción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico que contribuye a trombosis intraglomerular.

FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de LRA tales como la edad, género, factores genéticos, obesidad, diabetes, enfermedad renal preexistente, hiperuricemia, choque, sepsis, hipoalbuminemia, rhabdomiolisis, eventos quirúrgicos y agentes nefrotóxicos.

ABORDAJE

Las diversas formas de presentación de la LRA tienen, por lo general, criterios diagnósticos diferentes. Los síntomas y signos de la LRA no se presentan en las primeras 24 a 48 horas de la lesión, a cambio el paciente tendrá manifestaciones clínicas de la causa desencadenante, posteriormente se agregarán los de la falla renal propiamente dicha que son secundarios a la retención de productos nitrogenados, al desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones del equilibrio ácido-base.

La realización de una historia clínica completa permite establecer la etiología en la mayoría de los casos, debe indagarse sobre la existencia previa de enfermedad renal o de factores predisponentes de la misma, así como el uso de fármacos o sustancias nefrotóxicas. El examen físico completo del paciente debe estar enfocado a evaluar el estado hemodinámico del paciente y a buscar signos de enfermedades sistémicas o de obstrucción del tracto urinario.

En la LRA prerrenal puede haber sed, hipotensión ortostática, taquicardia, reducción de la presión yugular, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de las mucosas y reducción de la sudoración.

En la LRA intrínseca puede haber dolor en flanco debido a oclusión arterial aguda o debido a enfermedades parenquimatosas que distienden la cápsula renal. La presencia de placas color naranja brillante en las arteriolas retinianas asociadas a nódulos subcutáneos e isquemia digital sugiere ateroembolia. La LRA asociada con oliguria, edema, hipertensión y sedimento activo sugiere glomerulonefritis o vasculitis. La presencia de fiebre, artralgias y erupción eritematosa pruriginosa tras

la exposición a un fármaco sugiere nefritis intersticial medicamentosa. En la LRA obstructiva se presenta dolor suprapúbico o en flanco si se produce distensión aguda de la vejiga, del sistema colector o de la cápsula. El dolor tipo cólico en flanco con irradiación a la ingle sugiere obstrucción ureteral aguda. Es posible que exista vejiga neurogénica en pacientes tratados con anticolinérgicos. En pacientes varones con antecedentes de nicturia, poliaquiuria, micción intermitente y próstata aumentada de tamaño al tacto rectal se debe sospechar de enfermedad prostática.

Para llegar a un diagnóstico certero se debe tomar en cuenta la causa desencadenante, las alteraciones en el flujo urinario, las pruebas de funcionamiento renal e imagenología.

Estudios de laboratorio

Creatinina sérica: Los criterios actuales de diagnóstico y clasificación, RIFLE, AKIN y KDIGO, se basan en variaciones de la creatinina sérica y del volumen urinario. Muchas otras características que no solamente involucran la función renal, tal como la edad, masa muscular, estado catabólico y raza, influyen en la concentración de creatinina sérica. En pacientes con LRA, los cambios en la TFG correlacionan pobremente con los cambios en la concentración de creatinina sérica. Asimismo, existen tres factores que influyen en la estimación de la función renal: la actual TFG, fluctuaciones en la producción de creatinina y el balance hídrico. Esta última es de gran importancia en aquellos pacientes críticamente enfermos, pues se ha visto que estos pacientes pueden presentar un balance hídrico positivo que al mismo tiempo aumenta el peso corporal y disminuye la concentración de creatinina sérica, de esta forma se puede sobreestimar la función renal, y enmascarar la gravedad de la LRA.

Nitrogeno ureico sanguíneo (BUN): El BUN se usa también para valorar la función renal, y elevaciones en el BUN por lo general, pero no siempre, resultan en una disminución de la TFG. Algunos factores incrementan la producción de urea, como el uso de terapia corticoide, sangrado de tubo digestivo y una dieta hiperproteica, que limitan el uso de la concentración de BUN para valorar la función renal. En situaciones en las que existe una disminución del volumen efectivo intravascular, la elevación del BUN no es proporcional al incremento de la creatinina sérica y al decremento de la

TFG. Normalmente, la relación BUN:creatinina sérica es de 15:1. En situaciones que se caracterizan por una disminución en la presión de perfusión glomerular como la insuficiencia cardíaca, el BUN puede incrementarse independientemente de la creatinina sérica. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático son los responsables de la disminución de la presión de perfusión glomerular y de la TFG. El incremento de los niveles de vasopresina produce la sobreexpresión de los canales de acuaporina 2, incrementando de esta forma la absorción de agua. La urea, en contraste con la creatinina sérica, no es secretada pero si reabsorbida por los túbulos renales. El incremento en la reabsorción de sodio y agua, mas que la disminución de la TFG, promueve aun más la reabsorción de urea, elevando de esta forma los niveles de BUN.

Estudios urinarios

Volumen urinario: La medición del flujo urinario proporciona información útil sobre la causa de la LRA. La disminución súbita y sostenida del flujo urinario sugiere una obstrucción del tracto urinario. Entre otras causas de oligoanuria se encuentran la glomerulonefritis rápidamente progresiva, oclusión mecánica del flujo sanguíneo renal y necrosis renal cortical difusa. Las variedades no oligúricas de LRA son mucho más frecuentes, presentándose en prácticamente todos los tipos de LRA, incluyendo aquellas seguidas por cirugías mayores, trauma, hipotensión, nefotóxicos y rhabdmiolisis. Muchos factores pueden contribuir al desarrollo de LRA no oligúrica, incluyendo el uso de expansión de volumen, diuréticos y vasodilatadores renales. En la práctica, la medición del flujo urinario es difícil y usualmente se realiza en las UTI con la colocación de un catéter vesical. La valoración del volumen urinario en períodos de 6-12 horas ha sido adecuadamente validado como un marcador de LRA con fines epidemiológicos; sin embargo, para el diagnóstico prospectivo y terapéutico, la medición del flujo urinario debe realizarse cada hora.

Examen general de orina y sedimento urinario: Es una parte fundamental para la evaluación clínica de los pacientes con trastornos renales y es utilizado frecuentemente para diferenciar algunas situaciones clínicas (e.g. síndrome nefrótico, infección de vías urinarias, síndrome nefrítico). En la LRA, el sedimento urinario es una herramienta importante para diferenciar la LRA prerrenal de la

NTA. Un sedimento que contiene elementos poco formados o solamente cilindros hialinos fuertemente sugiere azoemia prerrenal u uropatía obstructiva. En la NTA, se pueden observar cilindros celulares pigmentados y células epiteliales tubulares hasta en el 75% de los casos. La presencia de eritrocitos en el contexto de una microhematuria, especialmente si son dismórficos, sugiere un trastorno a nivel glomerular. En cambio si no son dismórficos puede deberse a un trastorno estructural (cálculos, tumores, infecciones o traumatismos). La presencia de leucocitos en forma aislada o en cúmulos, sugiera una infección de vías urinarias o una necrosis papilar. En una nefritis túbulo intersticial (NTI), la presencia de cilindros leucocitarios o eosinofílicos mediante la tinción de Hansel puede ser de una gran ayuda diagnóstica. La eosinofilia también puede estar presente en algunas formas de glomerulonefritis y enfermedad ateroembólica renal. La combinación de cilindros granulares pigmentados, sangre oculta positiva en ausencia de hematuria suele indicar hemoglobinuria o mioglobinuria. Por último la presencia de cristales de ácido úrico u oxalato sugiere depósito y obstrucción intratubular.

Índices urinarios: La fracción de excreción de sodio ($FENa = (Na \text{ urinario}/Na \text{ plasmático})/(Creatinina \text{ urinaria}/creatinina \text{ plasmática}) \times 100$) se usa para diferenciar entre una LRA prerrenal de una NTA. Sin embargo, en la práctica, casi todos los índices urinarios se realizan en un solo momento en el tiempo relativamente tardío en el curso de una LRA. La falta de datos continuos es importante ya que la LRA es un proceso dinámico. En las primeras fases de la LRA, la función tubular está intacta. Posteriormente la lesión celular puede resultar en la pérdida de la polaridad tubular. Por lo anterior, los índices urinarios dependen del momento en los cuales fueron determinados. Esto puede limitar la sensibilidad y especificidad de los índices urinarios. La fracción de excreción de urea ($FE \text{ urea} = (UN \text{ urinario}/UN \text{ plasmático})/(Creatinina \text{ urinaria}/Creatinina \text{ plasmática}) \times 100$) es una alternativa para evaluar la disfunción renal. Debido a que las nefronas intactas reabsorben nitrógeno ureico de la orina, los cambios funcionales sin daño a la nefrona tienen un FE urea bajo con un punto de corte menor a 35%. En presencia de daño tubular, el FE urea presenta cambios directamente proporcionales al FENa, con la posible ventaja de que no se afecta por el uso de diuréticos. En

general, la combinación de estos estudios con el EGO y el sedimento urinario ayudan a realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

Imagenología: La evaluación ultrasonográfica renal también proporciona información de gran utilidad. El USG es una excelente modalidad para determinar daño estructural, ya que permite determinar el tamaño renal, relación cortico medular, lesiones focales, calcificaciones y riñones poliquísticos. La presencia de riñones disminuidos de tamaño y con pérdida de la relación cortico medular nos orienta a una ERC, ayudando a diferenciar una LRA de una crónica.

En la NTA, el USG usualmente demuestra un alargamiento renal con un contorno liso causado por edema intersticial. La corteza presenta ecogenicidad normal ya sea con una médula normal o hipoecogénica. En la LRA por obstrucción, los riñones se encuentran de tamaño normal con dilatación de la pelvis renal, cálices y ureteres. Las estructuras que contienen orina aparecen como zonas anecoicas con reforzamiento acústico posterior. Entre otros estudios de imagen se encuentra la TAC no contrastada y la IRM.

Biopsia renal: La biopsia renal se considera usualmente en el contexto de LRA en ausencia de una causa obvia subyacente, proteinuria importante y hematuria persistente, o un curso prolongado de LRA. En la práctica clínica, muchos nefrólogos prefieren la biopsia renal cuando no están seguros de la causa de la LRA o cuando la lesión renal tiene una etiología oscura. En una gran proporción de pacientes con LRA, el contexto clínico sugiere la etiología con un grado razonable de seguridad.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA LRA

LRA prerrenal: El objetivo del tratamiento es la restauración de la perfusión renal. La corrección del déficit de volumen debe ser corregido con soluciones isotónicas como terapia primaria. El tratamiento también debe dirigirse a la causa que originó la depleción de volumen, como la diarrea o el vómito. Muchos pacientes con falla cardíaca o cirrosis quienes desarrollan LRA prerrenal lo hacen en el contexto de una descompensación o una diuresis inapropiadamente excesiva por el uso de diuréticos. En estos pacientes según el contexto clínico debe suspenderse el diurético y la administración de soluciones intravenosas debe ser valorado juiciosamente. En aquellos pacientes que se presentan

con insuficiencia cardíaca aguda grave se debe valorar el uso de inotrópicos con el fin de optimizar la perfusión renal, aunque estas medidas en la mayoría de las veces son temporales.

LRA postrenal: El tratamiento de una LRA postrenal es aliviar la obstrucción. La colocación de un cateter vesical en la mayoría de las veces alivia la obstrucción. La obstrucción del tracto urinario superior requiere ya sea la presencia de un cateter ureteral (doble J) o la presencia de una nefrostomía percutánea. Asimismo debe ser tratada la causa subyacente que originó la obstrucción.

LRA intrínseca:

NTA

El desarrollo de NTA es una complicación en ocasiones impredecible de una enfermedad aguda. Las medidas preventivas se limitan a evitar la hipotensión hipovolemia y medicamentos nefrotóxicos. Cuando se requiere de medicamentos con potencial nefrotóxico (e.g. aminoglucósidos, colistina, vancomicina), deben ser ajustados cuidadosamente, especialmente en pacientes geriátricos y en pacientes que tienen enfermedad renal crónica o hepatopatía subyacente, quienes pueden presentar una disminución en la depuración de sustancias y por ende, un mayor riesgo de toxicidad. Cuando sea posible, la monitorización farmacocinética de estos agentes debe ser empleada (e.g. niveles de tacrolimus, vancomicina). Se debe tener precaución al prescribir medicamentos que alteran la hemodinámica renal (e.g. AINEs, IECAs) ya que pueden predisponer al paciente a desarrollar NTA, particularmente en aquellos con una enfermedad renal crónica de base.

Ninguna terapia farmacológica es efectiva en la NTA establecida. El papel de los diuréticos de asa en el manejo de la NTA ha sido motivo de controversia, aunque se cree que la inhibición de los transportadores de sodio reduce la demanda metabólica y minimiza la extensión del daño renal por isquemia, sin embargo, este beneficio no ha sido demostrado en ensayos clínicos. El segundo papel de los diuréticos ha sido la “conversión” de una NTA oligúrica a una NTA no oligúrica. Aunque es bien sabido que la NTA no oligúrica se asocia con mejor pronóstico en comparación con la NTA oligúrica, no existe evidencia que la conversión farmacológica de un estado oligúrico a uno no oligúrico altere el pronóstico. Por otra parte el uso de diuréticos permite retrasar la TRR en pacientes

con sobrecarga hídrica, aunque no se ha demostrado una disminución de la mortalidad. Algunos autores recomiendan administrar una dosis de furosemide a 1mg/kg en bolo si el paciente es vírgen a diuréticos o 1.5mg/kg si el paciente estaba sobre diurético, sin embargo, no está indicada la administración de diuréticos de forma repetitiva si el paciente no responde inicialmente.

La reanimación con líquidos intravenosos debe ser administrada con cautela, asegurándose que cualquier déficit de volumen sea corregido, aunque una reanimación hídrica excesiva puede ser contraproducente al complicarse con sobrecarga hídrica y edema agudo pulmonar. Los electrólitos que se acumulan por la falla renal, incluyendo el potasio, magnesio y fósforo, deben ser restringidos; los quelantes de fosfato pueden ser usados. La suplementación con bicarbonato puede ser de utilidad para corregir la acidosis metabólica de la falla renal. En ausencia de terapia farmacológica efectiva, la TRR es la opción primaria para la LRA grave.

Nefropatía inducida por contraste (NIC)

La NIC es una de las causas más comunes de NTA por nefrotoxicidad, y debido a que la mayoría de los estudios que requieren de radiocontraste son electivos o semi electivos, es una de las pocas causas de NTA con intervenciones específicas preventivas. La mayoría de los pacientes tienen un riesgo bajo para presentar NIC, sin embargo, aquellos pacientes con ERC, particularmente si se encuentra asociada a diabetes mellitus, tienen un riesgo incrementado para desarrollar NIC. Existen 3 estrategias que ayudan a minimizar los riesgos: expansión del volumen intravascular con soluciones cristaloides, uso de contraste hipo o isoosmolar y minimizar la dosis total de contraste.

Nefritis intersticial aguda (NIA)

La suspensión del agente agresor o el tratamiento de la enfermedad de base es el principal tratamiento de NIA. En la mayoría de los pacientes, la función renal se recupera en períodos de días a semanas. El papel de los corticosteroides es controversial. Aunque muchos estudios han sugerido un beneficio potencial con la corticoterapia.

Glomerulonefritis aguda

El tratamiento va enfocado a la causa específica. En la GN post estreptocócica el tratamiento es de soporte. El tratamiento para la GN asociada a infecciones es el tratamiento de la misma. Aquellos pacientes con vasculitis o GN rápidamente progresiva requieren de corticosteroides, citotóxicos o inmunosupresores de forma urgente. El uso de plasmaferesis debe ser contemplada en el caso de crioglobulinemias, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica.

DESENLACES

Por muchos años se había creído que aquellos pacientes que sobrevivían a uno o varios episodios de LRA recuperaban su función renal sin mayores consecuencias. Sin embargo, evidencia reciente basada en observaciones epidemiológicas en pacientes que presentan LRA demuestran lo contrario. Por esto, la LRA es considerada actualmente un factor de riesgo para el desarrollo de ERC. En apoyo a esta hipótesis, la probabilidad de desarrollar ERC en el transcurso del tiempo es proporcional a la gravedad y duración de la LRA. Además, se ha demostrado que el 6.6% de los pacientes con LRA que tienen una recuperación completa de la función renal presentan mayor riesgo de muerte y ERC *de novo* después de 2-4 años de seguimiento.

En conclusión, la LRA es una entidad grave asociada a una alta mortalidad y morbilidad en pacientes críticamente enfermos que conlleva un aumento en los días de estancia hospitalaria y costos. Por lo anterior, este estudio pretende conocer la incidencia de LRA y sus desenlaces en una cohorte de sujetos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva en el INCMNSZ.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LRA, es una de las complicaciones más comunes en pacientes críticamente enfermos, se caracteriza por un comienzo agudo y una progresión rápida, que al mismo tiempo complica el curso hospitalario de los pacientes, exponiéndolos a sobrecarga hídrica, hipercalemia, acidosis metabólica, complicaciones neurológicas e incremento de la mortalidad. La incidencia de la LRA va en aumento y probablemente se eleve aún más con el envejecimiento de la población. A pesar de los avances en el diagnóstico y terapéutica, la mortalidad de la LRA permanece inaceptablemente alta. Como resultado de lo anterior, los tiempos de estancia hospitalaria y los costos se incrementan.

Por otra parte, debido a que a lo largo de la historia han existido distintas definiciones de LRA y con el advenimiento de la definición de KDIGO en el 2012, existe una gran disparidad de resultados, por lo que no se conoce exactamente la incidencia de la LRA. Aún más, existe muy poca información sobre la incidencia de LRA en países latinoamericanos.

Por esto, entender las características iniciales de la LRA, los desenlaces y los factores de riesgo asociados con su pronóstico ayudarán a comprender mejor las medidas necesarias para tratar y prevenir la LRA.

4. JUSTIFICACIÓN

La LRA es un problema de salud pública en México que varía dependiendo del estatus socioeconómico en las distintas regiones y también de acuerdo a los ingresos hospitalarios. La literatura contiene pocos estudios referente a esta situación en nuestro país de acuerdo a la nueva clasificación de KDIGO. En 1981 se realizó un estudio basado en 15 trabajos publicados entre 1965 y 1980, en el que se reportó como principal causa de LRA a la sepsis. La mortalidad fue de 16 al 18.7% y se elevó a 46.7% cuando estaba asociada a falla orgánica múltiple. En el 2010 se publicó un trabajo multicéntrico de 12 terapias intensivas en la Ciudad de México, donde se obtuvo que un 83.9% de un total de 5,829 pacientes desarrollaron LRA de acuerdo a la clasificación de RIFLE, cifra que está muy por arriba de lo que se reporta internacionalmente que varía entre 20-60%, tales resultados pudieron deberse a un sesgo de muestreo. Además no existe un estudio en México que de seguimiento a largo plazo posterior al agreso hospitalario con el fin de determinar la incidencia de ERC asociada a LRA, así como dependencia de terapia de sustitución renal. Lo anterior, debido a que en años recientes se han publicado diversos estudios donde se ha asociado fuertemente el desarrollo de ERC tras un evento de LRA, en el que hasta el 20% de los pacientes con necrosis tubular aguda progresan a ERC KDIGO IV o más en el transcurso de 18-24 meses.

Dado lo anterior, es muy importante conocer las características epidemiológicas de la LRA y sus desenlaces en una institución nacional de referencia aplicando los nuevos criterios de clasificación.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de lesión renal aguda en sujetos en estado crítico en el INCMNSZ?

6. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Conocer la incidencia de LRA en la terapia intensiva del INCMNSZ durante el período comprendido entre Dic 2013 – Nov 2014

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer los factores contribuyentes para el desarrollo de LRA
- Conocer la mortalidad asociada a LRA
- Comparar desenlaces de LRA definida por criterio de volumen urinario y por criterio de creatinina sérica
- Estimar la incidencia de ERC a 6 meses de egreso hospitalario

7. ÁREA DE ESTUDIO

Clínico – Epidemiológico

7.1 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Unidad de Terapia Intensiva del INCMNSZ

8. IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y ECONÓMICAS

Este protocolo no fue presentado al comité de ética ni se obtuvo consentimiento informado. La investigación corresponde a una observación sin riesgos para el paciente según el artículo 17 de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en nuestro país (capítulo 1/título 2: De los aspectos éticos de investigación en seres humanos).

El estudio no cuenta con financiamiento. No existen conflictos de interés que declarar en el presente estudio.

9. PACIENTES Y MÉTODOS

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte comparativa

Ejes de clasificación de investigación clínica:

- Propósito: Comparativo
- Asignación: Observacional
- Seguimiento: Longitudinal
- Recolección de datos: Retrolectivo
- Muestreo: Al efecto

9.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que ingresaron a la UTI del INCMNSZ durante el periodo de estudio.

9.3 PERIODO DE ESTUDIO

Un año. De diciembre de 2013 a noviembre de 2014

9.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes que ingresaron a la UTI de diciembre de 2013 a noviembre de 2014

9.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aquellos pacientes con TFG estimado por CDK-EPI $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
- Enfermedad renal crónica documentada previamente
- Pacientes con trasplante renal
- Aquellos pacientes que reingresaron en más de una ocasión a la UTI durante la misma hospitalización (solo se consideró la primera admisión)

9.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Ninguno

9.7 DISEÑO GENERAL

Se revisó el expediente clínico y electrónico de cada paciente que ingresó a la UTI en el período señalado y se dividió en 2 grupos; aquellos que al ingreso o durante su estancia en la UTI presentaron LRA y aquellos que no desarrollaron LRA. Se obtuvieron datos demográficos, comorbilidades, diagnóstico de admisión, estancia hospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, apoyo vasopresor, diuresis horaria, laboratoriales, factores precipitantes de LRA, fracción de excreción de sodio (FENa; no se determinó en aquellos pacientes con diurético), requerimiento de biopsia renal (en caso de que así lo fuese), muerte y uso de terapia de reemplazo renal. Asimismo se recabó la creatinina sérica al egreso hospitalario o muerte con el fin de determinar recuperación de la función renal, la cual se definió como una Cr sérica <1.5 veces la basal. Se clasificó cada paciente en los 3 grados que define KDIGO de acuerdo a diuresis y creatinina sérica.

Para calcular la incidencia de LRA se obtuvo el registro de todos los pacientes que ingresaron en el período de estudio, los cuales se clasificaron en pacientes con ERC sin TRR, ERC con TRR, trasplantados renales (TR) y aquellos sin ninguna comorbilidad previa. Finalmente se dio continuidad a aquellos pacientes que se egresaron del hospital con el fin de determinar mortalidad y progresión a ERC a los 3 y 6 meses posteriores.

9.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Lesión Renal Aguda: Se definió usando los criterios de KDIGO. Un paciente se consideró con LRA cuando se evidenció un incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL con respecto al basal en 48 horas o que haya presentado una elevación de la creatinina sérica >1.50 veces la basal en un transcurso de 7 días o que el gasto urinario sea <0.5 mL/kg/h en un periodo de 6 horas. La creatinina basal se tomó como el valor más bajo antes de su hospitalización. En caso de que no haber tenido una creatinina sérica previa, la creatinina basal se calculó usando la ecuación MDRD, asumiendo una tasa de filtración glomerular de $75\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ tal como lo recomienda la ADQI Working Group.

Demografía: Se obtuvo el registro institucional, nombre, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS),

cardiopatía isquémica (CI), hepatopatía crónica, lupus eritematoso generalizado (LEG), neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas, distiroidismo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedad vascular cerebral (EVC)

Variables bioquímicas, séricas y urinarias: Creatinina sérica basal, creatinina sérica máxima, BUN máximo y FENa durante la estancia en UTI. Asimismo se obtuvo la creatinina sérica al egreso hospitalario y a los 3 y 6 meses posteriores.

Factores contribuyentes:

- Choque séptico: Sepsis que no responde a líquidos IV y requiere vasopresor
- Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso sin requerimiento de vasopresor
- Choque hipovolémico: Disminución del volumen intravascular con datos de hipoperfusión tisular (hipotensión y/o elevación de lactato)
- Hipovolemia: Disminución del volumen intravascular que responde a líquidos IV y que no presenta hipotensión y/o hiperlactatemia
- Cirugía mayor: Aquellos pacientes que se sometieron a un evento quirúrgico y desarrollaron LRA a las 24 horas
- Nefrotóxicos: Se consideró en aquellos casos en los cuales al administrar el fármaco el paciente presentó LRA y a la suspensión mejoría de la misma.
- Otras causas: autoinmune (e.g. nefritis lúpica, púrpura trombocitopénica trombótica), postrenal, rabdomiólisis, emergencia hipertensiva, síndrome hepatorenal y síndrome cardiorrenal.

Indicadores de gravedad: Se calculó SAPS II y APACHE II al ingreso hospitalario. Asimismo se determinó si el paciente requirió norepinefrina en cuyo caso se registró la dosis máxima (mcg/kg/min). Si el paciente requirió de VMI se registró la duración.

Desenlaces: Mortalidad hospitalaria, así como a los 3 y 6 meses del egreso hospitalario. Requerimiento de TRR durante la LRA, número de sesiones y permanencia de TRR. Se consideró

que un paciente desarrolló ERC si presentaba una tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI <60 mL/kg/1.73m².

9.9 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se aplicó estadística descriptiva, usando media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal; mediana y rangos intercuartiles para variables continuas sin distribución normal; y frecuencias y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones se realizaron con T de Student y U de Mann-Whitney para variables continuas, respectivamente con y sin distribución normal. Asimismo se usó prueba de Chi cuadrada para variables categóricas. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico STATA.

10. RESULTADOS

De diciembre 2013 a noviembre 2014 se registraron 668 ingresos en la UTI del INCMNSZ; de los cuales se incluyeron 463 pacientes. 205 pacientes fueron excluidos: 43 reingresos durante la misma hospitalización, 43 pacientes con trasplante renal, 67 pacientes con enfermedad renal crónica y 52 pacientes en terapia de sustitución renal.

La edad promedio de la cohorte fue de 51.3 años y 55.9% fueron mujeres. La presencia de diabetes, hipertensión, neumopatía crónica, cirrosis, cardiopatía isquémica, VIH, neoplasias hematológicas o sólidas se reportaron en el 83.1% de los pacientes de la cohorte (Tabla 1).

Durante el período de estudio, 264 (57%) pacientes desarrollaron LRA durante su estancia en la UTI. Al diagnóstico, la media de creatinina sérica fue de 2.06 ± 1.86 mg/dL y al egreso hospitalario fue de 1.26 ± 0.95 mg/dL (Tabla 2).

El 22.7% de los pacientes con LRA se clasificó como KDIGO 1, 33.7% como KDIGO 2 y 43.6% como KDIGO 3 (Tabla 3). Existió una concordancia entre el criterio de clasificación por creatinina sérica y volumen urinario en el 33.3% de los casos. En el 35.6% de los casos, el criterio de creatinina fue el que otorgó una mayor clasificación de LRA por KDIGO, mientras que en un 31.1% de los casos, fue el criterio del volumen urinario el que otorgó una peor clasificación KDIGO.

El 65.1% de los pacientes con LRA requirieron de norepinefrina y 62.8% estuvieron con VMI. Solamente 5 (1.8%) pacientes requirieron de biopsia renal para determinar la causa de la LRA.

Comparación entre pacientes con LRA y sin LRA

Los pacientes que desarrollaron LRA tuvieron un mayor IMC, estuvieron más gravemente enfermos al ingreso a la UTI con puntajes de APACHE II y SAPS II mayores. Una gran proporción de pacientes con LRA tenían diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y neoplasias hematológicas en comparación con los pacientes sin LRA. Asimismo, se evidenció una alta proporción de pacientes con LRA que tenían choque séptico y choque hipovolémico. Por otra parte, los pacientes con LRA estuvieron en mayor frecuencia sometidos a VMI y a norepinefrina, sin embargo los días con VMI no difirieron estadísticamente con aquellos pacientes sin LRA. En cuanto a la dosis máxima de norepinefrina, los

pacientes con LRA se encontraban con una dosis mucho mayor. Finalmente la estancia en la UTI fue mayor, sin embargo, la estancia hospitalaria no fue distinta estadísticamente (Tabla 2).

Etiología de la LRA

De 264 pacientes con LRA, solamente a 227 pacientes se les determinó FENa. El 75.7% fue prerrenal (<1), 12.3% renal (>2) y 11.8% indeterminado (1-2). Los pacientes con LRA KDIGO 3 tuvieron una mayor proporción de FENa>2 en comparación con aquellos pacientes con LRA KDIGO 1 y 2 (Tabla 3).

Los factores precipitantes más comunes de LRA fueron en orden descendente, el choque séptico y la sepsis en el 65.9%, el choque hipovolémico e hipovolemia en el 52.2%, cirugía mayor en el 25% y nefrotoxicidad en el 9% de los casos (Tabla 4).

Las causas más comunes de choque séptico/sepsis en los pacientes con LRA fueron la neumonía (60.9%), sepsis abdominal (16%) y colangitis (7.4%) (Figura 1). En cuanto a la causa del choque hipovolémico, el sangrado quirúrgico representó el 42.2% y el sangrado de tubo digestivo el 20% (Figura 2). Los procedimientos quirúrgicos que mayormente se asociaron a LRA son el trasplante hepático ortotópico (THO) en el 31.8% y la cirugía gastrointestinal, colon y recto en el 16.6% (Figura 3).

Terapia de reemplazo renal

Durante el período de estudio, un total de 33 pacientes requirieron de TRR (7.1% de toda la cohorte y 12.5% del total de pacientes con LRA). De éstos, 18 (54.5%) pacientes fallecieron durante la hospitalización.

Mortalidad

La mortalidad general en la UTI fue de 23.9%. Al utilizar la clasificación KDIGO se observó una mortalidad al egreso hospitalario del 15%, 21.3% y 56.5% en los grados 1, 2 y 3 respectivamente. Mientras que la mortalidad en aquellos pacientes que no presentaron LRA fue de 9%.

11. TABLAS Y FIGURAS

Características	Todos
n	463
Edad (años; media [DE])	51.3 (17.9)
Mujeres (%)	259 (55.9)
IMC (media [DE])	25.8 (7.95)
COMORBILIDADES	
DM (%)	107 (23.1)
Cardiopatía isquémica (%)	69 (14.9)
HAS (%)	140 (30.2)
LEG (%)	36 (7.7)
Hepatopatía crónica (%)	102 (22)
EVC (%)	27 (5.8)
Distiroidismo (%)	78 (16.8)
Neoplasia sólida (%)	83 (17.9)
Neoplasia hematológica (%)	52 (11.2)
Neumopatía crónica (%)	30 (6.4)
VIH (%)	8 (1.7)
DESENLACES	
Choque séptico (%)	162 (34.9)
Sepsis (%)	93 (20)
Choque séptico/sepsis (%)	255 (55)
Choque hipovolémico (%)	118 (25.4)
Choque cardiogénico (%)	17 (3.6)
Estancia UTI (días; mediana [IQT])	2 (1-8)
Estancia hospitalaria (días; mediana [IQT])	16 (8-31)
APACHE II (media; [DE])	15.8 (6.4)
SAPS II (media; [DE])	42.3 (16.4)
VMI (%)	222 (47.9)
Norepinefrina (%)	222 (47.9)
Creatinina basal (mg/dL; media [DE])	0.75 (0.18)
Lesión renal aguda (%)	264 (57)
Terapia de reemplazo renal (%)	33 (7.1)
Muerte (%)	111 (23.9)

TABLA 1. Características generales de la cohorte

IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; LEG: lupus eritematoso generalizado; EVC: enfermedad vascular cerebral; VIH: infección por virus de la inmunodeficiencia humana; VMI: ventilación mecánica invasiva; IQT: intercuartil; DE: desviación estándar.

Características	LRA	Sin LRA	P
n (463)	264	199	
Edad (años; media [DE])	52.3 (17.5)	49.9 (18.5)	0.15
Mujeres (%)	136 (51.5)	123 (61.8)	0.03
IMC (media [DE])	26.7 (7.94)	24.6 (5.62)	0.001
COMORBILIDADES			
DM2 (%)	70 (26.5)	37 (18.5)	0.045
Cardiopatía isquémica (%)	51 (19.3)	18 (9)	0.002
HAS (%)	88 (33.3)	52 (26.1)	0.095
LEG (%)	18 (6.8)	18 (9)	0.37
Hepatopatía crónica (%)	62 (23.4)	40 (20.1)	0.38
EVC (%)	13 (4.9)	14 (7)	0.33
Distiroidismo (%)	37 (14)	41 (20.6)	0.061
Neoplasia sólida (%)	37 (14)	46 (23.1)	0.011
Neoplasia hematológica (%)	40 (15.1)	12 (6)	0.002
Neumopatía crónica (%)	19 (7.1)	11 (5.5)	0.47
VIH (%)	6 (2.2)	2 (1)	0.3
ESTANCIA EN LA UTI			
Choque séptico (%)	130 (49.2)	32 (16)	0.000
Sepsis (%)	44 (16.6)	49 (24.6)	0.034
Choque séptico/sepsis (%)	174 (65.9)	81 (40.7)	0.000
Choque hipovolémico (%)	90 (34)	28 (14)	0.000
Choque cardiogénico (%)	12 (4.5)	5 (2.5)	0.25
Estancia UTI (días; mediana [IQT])	4 (1-10)	2 (1-4)	0.000
Estancia hospitalaria (días; mediana [IQT])	17 (9-32)	14 (8-29)	0.082
APACHE II (media; [DE])	18.6 (6.5)	12.2 (4.1)	0.000
SAPS II (media; [DE])	50.4 (15.3)	31.7 (10.7)	0.000
VMI (%)	166 (62.8)	56 (28.1)	0.000
VMI (días, mediana; [IQT])	5.5 (1-11)	4 (1-12)	0.23
Norepinefrina (%)	171 (65.1)	51 (25.6)	0.000
Norepinefrina (mcg/kg/min, mediana; [IQT])	0.32 (0.12-0.87)	0.13 (0.08-0.3)	0.000
Creatinina basal (mg/dL; media [DE])	0.77 (0.19)	0.74 (0.15)	0.056
Creatinina máxima (mg/dL; media [DE])	2.06 (1.86)	0.74 (0.19)	0.000
Creatinina al egreso hospitalario (mg/dL; media [DE])	1.26 (0.95)	0.62 (0.21)	0.000
Muerte (%)	93 (35.2)	18 (9)	0.000

TABLA 2. Comparación entre pacientes con LRA y sin LRA.

Características	KDIGO 1	KDIGO 2	KDIGO 3
n	60	89	115
Edad (años; media [DE])	52.1 (16.5)	52.2 (17.2)	52.4 (18.3)
Mujeres (%)	29 (48.3)	45 (50.5)	62 (53.9)
IMC (media [DE])	25.8 (7.61)	26.3 (8.85)	27.3 (7.35)
DM2 (%)	19 (31.6)	27 (30.3)	24 (20.8)
Cardiopatía isquémica (%)	14 (23.3)	14 (15.7)	23 (20)
HAS (%)	19 (31.6)	32 (35.9)	37 (32.1)
LEG (%)	3 (5)	5 (5.6)	10 (8.6)
Hepatopatía crónica (%)	12 (20)	27 (30.3)	23 (20)
EVC (%)	2 (3.3)	1 (1.1)	10 (11.2) ^b
Distiroidismo (%)	9 (15)	8 (8.9)	20 (17.3)
Neoplasia sólida (%)	6 (10)	16 (17.9)	15 (16.8)
Neoplasia hematológica (%)	10 (16.6)	8 (8.9)	22 (19.1) ^b
Neumopatía crónica (%)	6 (10)	6 (6.7)	7 (6)
VIH (%)	1 (1.6)	1 (1.1)	4 (3.4)
Estancia UTI (días; mediana [IQT])	3 (1-7)	4 (2-9)	6 (1-14) ^a
Estancia hosp (días; mediana [IQT])	16 (10-31)	18 (10-30)	18 (8-37)
APACHE II (media; [DE])	12 (6.5)	16.9 (5.8) ^a	22.2 (5.9) ^{a,b}
SAPS (media; [DE])	41.5 (12.7)	46.1 (13.2)	58.2 (14.2)
VMI (%)	29 (48.3)	48 (53.9)	89 (77.3) ^{a,b}
VMI (días, mediana; [IQT])	4 (1-8)	6 (1-10)	6 (2-12)
Norepinefrina (%)	31 (51.6)	51 (57.3)	89 (77.3) ^{a,b}
Norepinefrina (mcg/kg/m, mediana; IQT)	0.14 (0.07-0.33)	0.33 (0.10-0.85) ^a	0.44 (0.17-1.1) ^a
Creatinina basal (mg/dL; media [DE])	0.8 (0.18)	0.73 (0.20)	0.78 (0.19)
Creatinina máxima (mg/dL; media [DE])	1.25 (0.33)	1.44 (0.60) ^a	2.96 (2.4) ^{a,b}
BUN máximo (mg/dL; media [DE])	33.4 (14.2)	41.2 (24.6) ^a	64.3 (35.7) ^{a,b}
FENa prerenal (<1; %)	42 (85.7) n=49	62 (79.4) n=78	68 (68) ^a n=100
FENa renal (>2; %)	3 (6.1) n=49	6 (7.6) n=78	19 (19) ^{a,b} n=100
Muerte (%)	9 (15)	19 (21.3)	65 (56.5) ^{a,b}

TABLA 3. Comparación entre los distintos grados de gravedad de LRA de acuerdo a KDIGO.

Comparado con LRA KDIGO 1, ^ap <0.05; comparado con LRA KDIGO 2, ^bp <0.05.

FENa: Fracción de excreción de sodio.

Factores contribuyentes de LRA	Pacientes (%)
Choque séptico/sepsis	174 (65.9)
Choque séptico	130 (49.2)
Sepsis	44 (16.6)
Choque hipovolémico/hipovolemia	138 (52.2)
Choque hipovolémico	90 (34)
Hipovolemia	48 (18.1)
Cirugía mayor	66 (25)
Nefrotóxicos	24 (9)
Choque cardiogénico	12 (4.5)
Autoinmune	7 (2.6)
Cardiorrenal	6 (2.2)
Hepatorrenal	5 (1.8)
Obstructivo	2 (0.7)
Rabdomiolisis	2 (0.7)
Choque anafiláctico	1 (0.3)
Emergencia hipertensiva	1 (0.3)

TABLA 4. Factores contribuyentes más comunes de LRA.

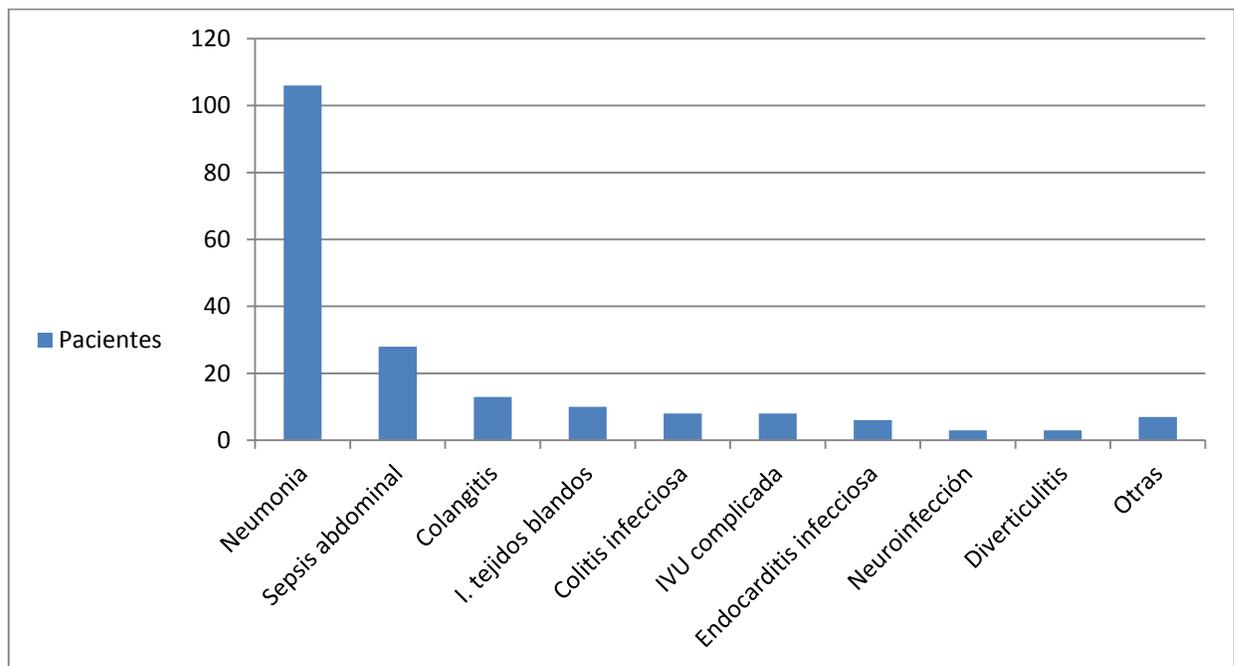


Figura 1. Causas más comunes de choque séptico y sepsis en pacientes con LRA; IVU: infección de vías urinarias

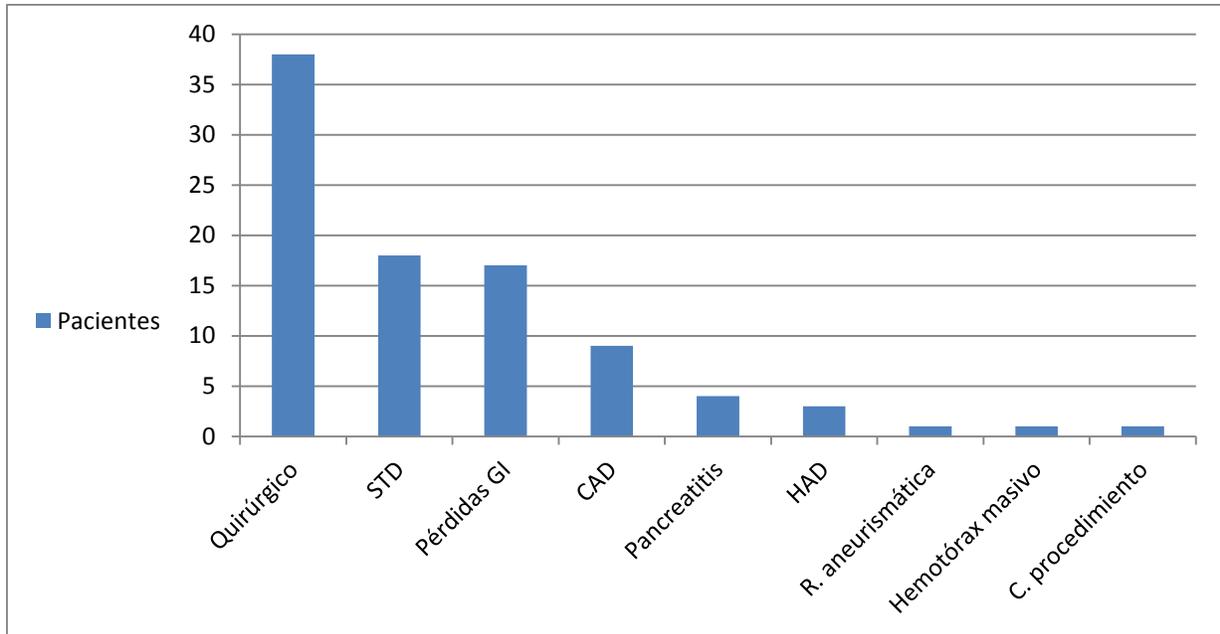


Figura 2. Causas más comunes de choque hipovolémico en pacientes con LRA; STD: sangrado de tubo digestivo, GI: gastrointestinales, CAD: cetoacidosis diabética, HAD: hemorragia alveolar difusa.

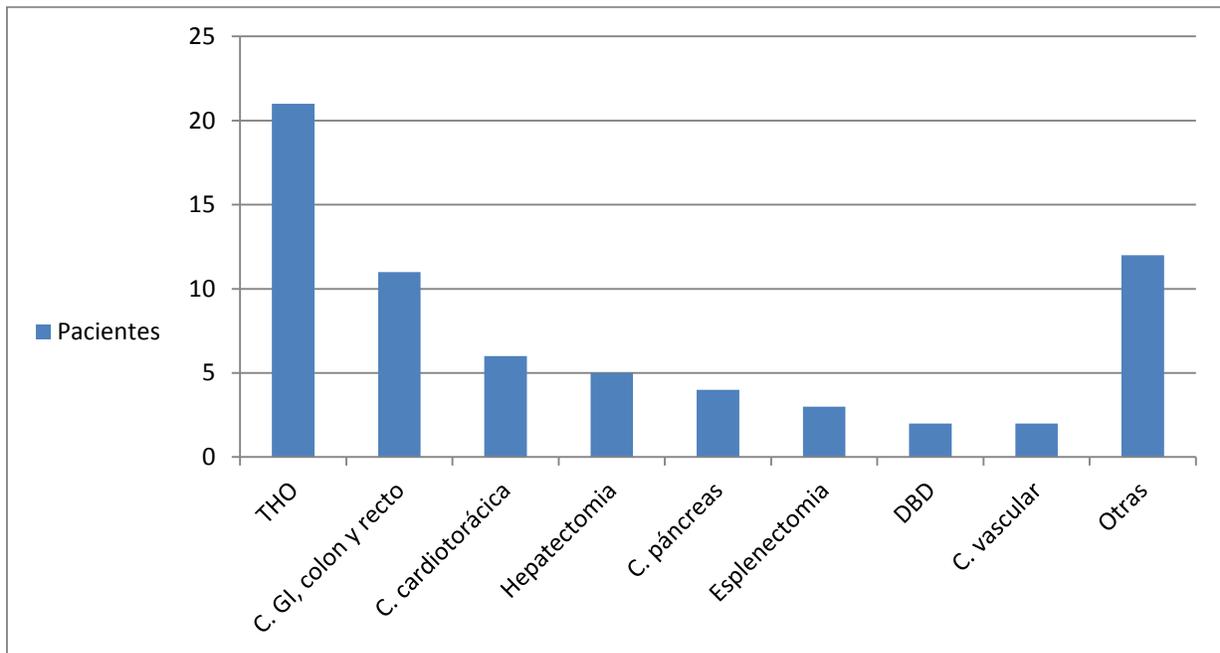


Figura 3. Procedimientos quirúrgicos más comunes en pacientes con LRA; THO: trasplante hepático ortotópico; GI: gastrointestinal; DBD: derivación biliodigestiva.

12. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que se tenga conocimiento que se realiza en el INCMNSZ que valora la incidencia y desenlaces de la LRA definida por los criterios actuales de KDIGO utilizando el criterio de creatinina sérica y volumen urinario, algo muy importante a tomar en cuenta, ya que en la mayoría de los estudios, se omite el criterio del volumen urinario por la dificultad en la medición.

Como es bien sabido, la LRA es una de las causas más importantes de muerte en pacientes críticamente enfermos, que no solamente se asocia con un pronóstico a corto plazo sino también con la supervivencia a largo plazo e incidencia de ERC. En este estudio la incidencia de LRA en la UTI fue de 57 pacientes/año sin ERC o trasplante renal, cifra que se adapta a las estadísticas reportadas internacionalmente que van de 30 a 60%. En cuanto a las características demográficas de la población es importante enfatizar que el INCMNSZ es un hospital público de referencia de tercer nivel donde es frecuente la presencia de pacientes con algún padecimiento oncológico, reumatológico y quirúrgico quienes por sus características basales son más propensos a desarrollar complicaciones. En este estudio se observó una gran proporción de mujeres que ingresaron a la UTI, sin embargo, los varones desarrollaron con más frecuencia LRA. Asimismo el sobrepeso y la obesidad están intrínsecamente relacionados con el desarrollo de LRA. Como en otros estudios reportados, la presencia de diabetes y cardiopatía isquémica es común entre los pacientes que desarrollaron LRA. También se encontró que los pacientes con LRA tienen mayor prevalencia de neoplasias hematológicas, no fue así con la hipertensión arterial que en varios estudios se ha reportado como un factor muy importante de LRA. Como era de esperarse los pacientes que desarrollaron LRA tuvieron puntuaciones de APACHE II y SAPS II mayores que aquellos sin LRA. Lo anterior se vio reflejado en la proporción de pacientes con VMI y apoyo vasopresor, sin embargo los días con apoyo ventilatorio no difirieron estadísticamente en comparación con los pacientes sin LRA. La estancia en la UTI fue mayor en los pacientes con LRA, observándose un incremento de 2 días más en aquellos pacientes con LRA KDIGO 2 y hasta 4 días más en la UTI en aquellos pacientes con LRA KDIGO 3. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria, sin embargo al

excluir a los pacientes que fallecieron en ambos grupos (LRA y sin LRA), se observó una diferencia estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria de hasta 7 días más en comparación con los pacientes sin LRA. Asimismo al comparar la estancia hospitalaria entre los sobrevivientes con LRA KDIGO3 y sin LRA, se documentó un incremento de la estancia hospitalaria de más de 13 días en el grupo con LRA KDIGO 3.

En cuanto a los pacientes que desarrollaron LRA, la mayoría presentó LRA KDIGO 3 (43.6% de los pacientes con LRA). Esto es consistente con varios estudios multicéntricos. La causa fisiopatológica más común es prerrenal en un 85.7%, sin embargo la presencia de NTA se incrementó en pacientes con LRA KDIGO 3, representando el 19% de los casos en este grupo. La LRA de causa postrenal fue muy infrecuente.

Los factores precipitantes de LRA más comunes fueron el choque séptico (49.2%), choque hipovolémico (34%), cirugía mayor (25%) y nefrotóxicos (9%). En el estudio PICARD y BEST las causas más comunes fueron el choque séptico, cirugía mayor, choque cardiogénico, hipovolemia y nefrotóxicos en el 47.5%, 34%, 27%, 26% y 19% respectivamente, cifras muy similares al presente estudio. Por otra parte, en nuestra cohorte solamente se realizaron 5 biopsias renales para identificar la etiología de la LRA, es decir, la necesidad de biopsia renal se requirió en el 1.8% de los casos con LRA. Se identificaron 3 nefropatías asociadas a lupus eritematoso generalizado, 1 glomerulonefritis membranosa y 1 glomerulonefritis segmental y focal.

En cuanto al uso de TRR, se reportó de 7.1% en toda la cohorte, similar a lo que se ha reportado en múltiples estudios que varía alrededor del 5%. Solamente 2 pacientes egresaron vivos dependientes de TRR.

La mortalidad se elevó a medida que aumentaba la gravedad de la LRA, siendo en más del 50% en aquellos pacientes con LRA KDIGO 3. Además, se observó una gran diferencia entre los pacientes con LRA y sin la misma, pues en aquellos que no desarrollaron LRA tuvieron una mortalidad de solo el 9%, mientras que aquellos con LRA la mortalidad fue de 35%. Algo muy similar a lo que se publicó

en el estudio multinacional AKI-EPI, siendo la mortalidad en los pacientes sin LRA de 7% y con LRA de 26.9%.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. Primero, nuestros hallazgos no pueden extrapolarse a otras unidades de terapia intensiva de otros hospitales, pues las comorbilidades antes descritas en nuestros pacientes que ingresan al Instituto son muy específicas, aunque al tratarse de un hospital de referencia podría reflejar de forma indirecta la incidencia de LRA. Segundo, se trata de un estudio observacional retrospectivo con las dificultades que ello implica. Tercero, el estudio solamente se limitó a los pacientes que ingresaron a la UTI y no se incluyeron a los pacientes que ingresaron al área de semicríticos y hospitalizados en sector. Lo anterior se debe a que los pacientes críticamente enfermos se encuentran mayormente vigilados y monitorizados, lo que facilita tomar distintas variables con mayor precisión a diferencia de un paciente que se encuentra en piso. Asimismo, la mayoría de los estudios más grandes como el BEST y el AKI-EPI se han enfocado en pacientes críticamente enfermos. Finalmente, se perdieron bastantes pacientes durante el seguimiento a 6 meses, por lo que habría que aumentar el periodo de seguimiento o la muestra para que el estudio no pierda su validez a mediano plazo.

13. CONCLUSIONES

La LRA en pacientes críticamente enfermos es muy frecuente y conduce a una alta mortalidad y estancia hospitalaria. Su pronóstico se relaciona con la gravedad de la LRA y la comorbilidad de base. Las causas más frecuentes de LRA son el choque séptico, choque hipovolémico y la cirugía mayor. De esta última el THO es la causa más común de LRA en pacientes quirúrgicos. Estas observaciones remarcan la importancia de conocer las características epidemiológicas de nuestra población y emprender medidas para prevenir la LRA en este grupo de pacientes.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change?. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-2187
2. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World Incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1482-1493
3. Hoste EA, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411-1423
4. Case J, Supriya K, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res P* 2013; 1:9
5. Uchino S, Kellum JA, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 2005; 294: 813-818
6. Cruz DN, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the problem with the RIFLE Criteria 2007; 2: 418-425
7. Chertow GM, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370
8. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2012; 86: 631-639
9. Khalil P, et al. The patient with Acute Kidney Injury. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35: 239-264
10. Macedo E, Mehta R. Clinical Approach to the diagnosis of acute kidney injury. En Gilbert SJ, Weiner DE. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases 6ta ed.* Elsevier Saunders, 2014: 294-303
11. James TJ, Pannu N. Management of Acute Kidney Injury. En Gilbert SJ, Weiner DE. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases 6ta ed.* Elsevier Saunders, 2014: 318-324

12. Schrier RW. Diagnostic Value of Urinary Sodium, Chloride, Urea, and Flow. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1610-1613
13. Metha RL et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37: 241-248
14. Wald W, et al. Risk of Chronic Dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012; 125: 585-593
15. Chawla LS, et al. Severity of AKI predicts progression to CKD. *Kidney Int* 2011; 79: 1361-1369
16. Fliser D, Laville M, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4263-4272
17. Chávez JP, Sánchez LD. Historia natural de la insuficiencia renal aguda en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int* 2010; 24: 18-24