



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Servicio de Nefrología

TITULO:

PUNTAJE DE SEDIMENTO URINARIO Y RIESGO DE PROGRESIÓN EN LA
SEVERIDAD DE LA LESIÓN RENAL AGUDA.

TESIS DE POSGRADO

Para obtener título de:
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA.

PRESENTA:

MARIO EDUARDO ALAMILLA SÁNCHEZ

ASESORES:

Dr. Juvenal Torres Pastrana

Nefrólogo y Jefe de Servicio de nefrología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Dr. Sergio Hernández Estrada

Nefrólogo y médico adscrito al servicio de nefrología

CIUDAD DE MÉXICO Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Índice	2
Abreviaturas.....	3
Introducción.....	3
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	17
Justificación	17
Hipótesis	18
Objetivo General	18
Objetivos particulares	18
Metodología de la Investigación	18
Aspectos éticos.....	25
Consentimiento informado.....	25
Condiciones de bioseguridad.....	26
Recursos.....	26
Cronograma de actividades.....	28
Resultados.....	29
Gráficos.....	32
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36

1. ABREVIATURAS.

LRA: Lesión renal aguda.

NTA: Necrosis tubular aguda.

ERC: Enfermedad renal crónica.

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage.

ml: Mililitro.

Kg: Kilogramo.

dL: decilitro.

CG: Cilindros granulosos.

CCE: Cilindros de células epiteliales.

Cr: Creatinina.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

CBP: Campo de bajo poder.

CAP: Campo de alto poder.

2. INTRODUCCIÓN.

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico de severidad variable con alto impacto en la comorbilidad de los pacientes y de altos costos para las instituciones de salud. Se diagnostica en 1 de cada 5 adultos y 1 de cada 3 niños hospitalizados con padecimientos agudos¹. La incidencia de la LRA adquirida en la comunidad varía dependiendo la definición utilizada y el tipo de población estudiada, desde 5000 casos sin requerimiento dialítico por millón de habitantes por año², a 533 casos que requieren diálisis por millón de habitantes por año³. La

frecuencia en pacientes hospitalizados también es variable, presentándose hasta en el 60% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos¹.

La falta de consenso y el uso de diversas definiciones han sido obstáculo para el desarrollo de estadísticas más confiables.

Sin embargo, no siempre se enfatiza en el criterio utilizado para definir LRA o si se hacen las consideraciones necesarias para evitar sesgos, importante en pacientes en estado crítico con gran sobrecarga hídrica en los que la creatinina se diluye y se infraestima su detección^{4,5}.

Otra explicación del incremento en la incidencia es la aplicación más liberal de los tratamientos de soporte dialíticos. Sin duda los avances en el tratamiento de pacientes en estado crítico han coadyuvado para tal fin. En el periodo comprendido de 1988 al 2002, se observó un incremento en la comorbilidad y severidad de los pacientes que recibieron diálisis aguda en los Estados Unidos: la proporción de pacientes con LRA que recibieron tratamiento sustitutivo con al menos 3 comorbilidades aumentó del 16.9% al 24.6%, mientras que la proporción de pacientes que recibieron ventilación mecánica también aumentó del 18% en 1988 al 32.4% en el 2002, reflejo de la mejoría de los tratamientos de soporte vital y la mayor sobrevida de pacientes críticamente enfermos³.

Otra causa que se refleja en la incidencia y el impacto de la LRA es la aplicación diversa del criterio bioquímico de inicio temprano de la terapia de soporte renal. Por ejemplo, 1958, Parson y cols., en el Reino Unido, lo definieron como la presencia de nitrógeno ureico en sangre promedio de 120 mg/dL; en 1998, Schiffli y cols., en Alemania, la definieron con un nitrógeno ureico de 91 mg/dL; mientras que en el 2008, Bellomo y cols., en Australia, la definieron con niveles séricos promedio de 67.8 mg/dL³.

Tales discrepancias evitaron la homogeneización de los datos, lo cual ha mejorado con el paso del tiempo gracias a la sistematización de una definición práctica y de menor complejidad.

3. ANTECEDENTES.

3.1. Definición de Lesión Renal Aguda.

Desde la formación del grupo ADQI⁶ se revolucionó la forma en cómo definir a un paciente con lesión renal aguda. Surgiendo la clasificación RIFLE, la cual consta de 5 grados de severidad creciente con implicaciones en el pronóstico de los pacientes, y posteriormente siendo modificada en 2 ocasiones por un consenso de expertos, surgiendo las clasificaciones de AKIN⁷ y KDIGO⁸ las cuales sólo incluyen 3 estadios, y que han sido ampliamente utilizados en estudios alrededor del mundo.

Tabla 1. Clasificación de lesión renal por la *acute kidney injury network*⁷:

Estadio	Criterio por creatinina	Criterio por gasto urinario
1	Incremento de creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dL, o incremento mayor o igual al 150% - 200% respecto a la basal*.	Menor a 0.5 ml/kg por hora por más de 6 horas.

2	Incremento de creatinina mayor o igual al 200% - 300% respecto a la basal.	Menor a 0.5 ml/kg por hora por más de 12 horas.
3	Incremento de creatinina mayor al 300% respecto a la basal, o creatinina mayor a 4 mg/dL, con un incremento de al menos 0.5 mg/dL.	Menor a 0.3 ml/kg por hora por 24 horas o anuria por 12 horas.

*La creatinina basal se puede establecer en retrospectiva, desde la semana 1 a 365 días antes del ingreso⁸.

3.2 Sedimento Urinario

3.2.1. Antecedentes.

El examen de la orina es una herramienta útil que ha sido utilizada desde hace más de 2500 años. En los jeroglíficos egipcios y los papiros quirúrgicos de Edwin Smith ya se describía la forma de analizar la orina en base a su color, turbidez, olor y volumen. En el siglo I, Caraka, un médico hindú, describió diez tipos de orina. En el siglo II, Galeno, en su doctrina sobre los humores, describió *“no son los órganos sólidos el foco de las enfermedades, sino los cuatro fluidos o humores corporales: sangre, cólera, flema y melancolía y la enfermedad se produce por el desequilibrio de estos fluidos y la naturaleza y localización de la misma puede establecerse de la composición y apariencia de los humores. Por tanto, una enfermedad también se manifiesta en la orina”*. En el siglo X, Isaac Judaeus,

médico árabe, desarrollo la llamada uromancia que consistía en el análisis detallado de las características generales de la orina, llevando a la teoría de “adivinación de la enfermedad por la orina”, doctrina fuertemente criticada por los médicos europeos del siglo XVI, llegó a describir más de 20 tipos de orina en sus pacientes⁹.

La invención del microscopio óptico por el holandés Zacharias Janssen en 1590 y los hallazgos del inglés Robert Hooke (describió por primera vez células muertas) en 1665, el italiano Marcello Malpighi (primero en describir células vivas) en 1669, y el holandés Anton van Leeuwenhoek (primero en ver microorganismos protozoarios) en 1676 dieron pie a la valoración sistemática de todos los tejidos y fluidos corporales. No fue sino hasta el siglo XIX en que se iniciaron los estudios metódicos del sedimento urinario. En 1827 Richard Bright introdujo el concepto de uroanálisis como parte del examen de rutina de los enfermos¹⁰.

Los estudios de Thomas Addis fueron de suma importancia en la valoración de los componentes de la orina. En su estudio clásico, en 1925, analizó la orina de 74 estudiantes de la Universidad de Stanford y cuantificó la excreción de elementos formes en una muestra de orina de 12 horas¹¹.

En 1920, Fritz Feigl desarrolla su técnica de análisis inmediato dando origen a las tiras reactivas de la actualidad. Desde entonces han surgido innumerables publicaciones describiendo los elementos normales y patológicos en la orina¹⁰.

3.2.2. Componentes normales de la orina.

La orina tiene 2 componentes: uno que contiene todos los solutos en una solución isoosmolar respecto al plasma y un segundo componente que contiene agua libre¹². Por tanto, la celularidad, cationes, aniones y los productos del metabolismo proteico se encuentran suspendidos en una solución con osmolaridad similar al plasma.

La urea, un producto del metabolismo de las proteínas, representa cerca del 50% de los solutos excretados por la orina. Los solutos inorgánicos más importantes son el sodio, cloro y potasio. Otros componentes son la creatinina, ácido úrico, fosfato, amonio y calcio, entre otros¹³.

Los principales elementos formes de la orina son los siguientes¹⁴:

- Eritrocitos: No deben encontrarse más de 3 eritrocitos por campo. Son estructuras anucleadas, bicóncavas de aproximadamente 7 mm de diámetro. Deben observarse utilizando un campo de alto poder (40x).

En orina concentrada, las células se encogen y tienen una apariencia crenada (crenocitos) o de forma irregular. En orina hipostenúrica o diluida las células se encuentran edematizadas y se lisan rápidamente, liberando su contenido de hemoglobina y dejando sólo su membrana; éstas estructuras son conocidas como células fantasma.

Los eritrocitos suelen confundirse con levaduras, burbujas de aceite y aire.

- Leucocitos: No deben encontrarse más de 5 leucocitos por campos. Los más comunes son los neutrófilos. Son estructuras granulares con núcleos multilobulados. Deben observarse utilizando un campo de alto poder (40x).

En orina hipostenúrica y alcalina se lisan rápidamente y pierden el detalle nuclear.

Los leucocitos suelen confundirse con células epiteliales tubulares.

- Células epiteliales: No es inusual encontrarlas en la orina ya que derivan del tracto genitourinario. A menos que se presenten en gran número o con formas anormales, representan la descamación normal de células añejas. 3 tipos de células epiteliales se presentan en la orina: escamosas, transicionales (uroteliales) y tubulares.
 - Células escamosas: Son células de morfología irregular, son grandes, con núcleo pequeño y citoplasma granular fino. Derivan del epitelio que recubre el tracto urinario inferior, especialmente uretral, así como contaminación del epitelio vaginal. Tienen escaso valor clínico.
 - Células transicionales: Son células redondas o ligeramente ovoideas, con núcleo grande y central, en ocasiones caudadas o binucleadas. Derivan del epitelio de la pelvis renal hasta la porción superior de la uretra. La presencia de gran número de estas células, asociadas a leucocituria, sugieren inflamación del tracto urinario. La formación de conglomerados realzan la sospecha de neoplasia maligna entre la pelvis renal y la vejiga urinaria.
 - Células tubulares: Son células redondas o ligeramente ovoides, de menor tamaño de que las células transicionales, poseen un núcleo pequeño y citoplasma granular. Derivan del epitelio tubular proximal o distal; cuando provienen del túbulo colector pueden ser más grandes que los leucocitos, con núcleo grande y ligeramente a la periferia. Se asocian a lesión tubular aguda. No deben exceder de 2

células por campo de alto poder, aunque hay quienes consideran que sólo 1 célula por campo de alto poder refleja lesión tubular con potencial diagnóstico.

- Cilindros: Son estructuras longitudinales formadas en los túbulos renales debido a la precipitación de la proteína Tamm-Horsfall, cuyo contenido puede variar:
 - Hialino: mucoproteína → Puede ser normal.
 - Eritrocitario → Lesión glomerular.
 - Leucocitario → Inflamación e infección.
 - Granuloso: Células epiteliales tubulares → Lesión renal aguda con daño tubular.
 - Céreo: Células tubulares cargadas de lípidos → Síndrome nefrótico.

- Cristales: Son elementos formados por la precipitación de solutos asociada a la alteración de su solubilidad en la orina, pH urinario, o incremento de su producción o reducción de su eliminación, que produce agregación de elementos que de otra forma suelen excretarse diluidos en la orina. Algunos cristales se encuentran formados por: oxalato de calcio, ácido úrico, trifosfato de amonio y magnesio, cistina, tirosina, colesterol, bilirrubinas, fármacos (ej.: indinavir, sulfonamidas, amoxicilina, aciclovir, ciprofloxacino).

- Agentes infecciosos: Especialmente bacterias y hongos, los cuales siempre son patológicos y requieren de su aislamiento mediante cultivo.

3.2.3. Utilidad del Sedimento Urinario en la Lesión Renal Aguda.

La lesión pre-renal y la lesión tubular aguda representan las causas más comunes de lesión renal aguda (LRA) en los pacientes hospitalizados. Su fenotipo en realidad es un continuum, ya que la evolución natural de una lesión isquémica glomerular induce redistribución del flujo vascular con hipoxia tubular y esfacelamiento de su epitelio¹⁵. Debido a que el tratamiento y desenlace difieren significativamente dependiendo la fase en que se encuentre el daño, la diferenciación clínica es importante. Por ejemplo, un paciente con importante isquemia renal secundario a reducción del flujo sanguíneo y presión de perfusión del tejido requiere un incremento en el aporte de líquidos para mejorar el evento lesivo. Por su parte, un paciente con progresión del daño que presenta daño tubular que se manifieste con oligoanuria ya no es candidato al incremento del aporte hídrico, lo que puede inducir edema intersticial y tubular, que puede fomentar sobrecarga de volumen que va en detrimento en su pronóstico⁴, por lo que el mantenimiento de la presión de perfusión dependerá del apoyo de vasopresores y no de líquidos.

El reconocimiento de la LRA basada en la historia clínica, exploración física, y otros exámenes básicos como el nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y gasto urinario son marcadores tradicionales para su diagnóstico¹⁶. Sin embargo, ninguno de tales marcadores es útil para distinguir entre una LRA pre-renal de la lesión tubular aguda. Se han desarrollado índices urinarios para la distinción de estas dos entidades, los más estudiados son el sodio urinario, fracción excretada de sodio, fracción excretada de urea, relación nitrógeno ureico en sangre – creatinina y la relación de creatinina urinaria – sérica; sin embargo, su rendimiento diagnóstico no es óptimo, y usualmente es bajo¹⁷⁻¹⁹.

De la misma manera, no tienen capacidad predictora sobre los desenlaces del padecimiento y su efecto sobre el pronóstico también es pobre²⁰.

Por dicha razón han surgido varios estudios que han comprobado la eficacia de nuevos biomarcadores para la detección temprana de la lesión renal²¹⁻²⁵. La gran desventaja de los nuevos biomarcadores es su baja disponibilidad en nuestro medio y la falta de estandarización en su medición de la mayoría de ellos.

Por esta razón surge la necesidad de evaluar otras características que pudieran ser útiles en la predicción de la severidad y pronóstico de los pacientes con lesión renal aguda.

3.2.4. Sedimento Urinario y predicción de severidad de LRA.

Marcussen-Schumann y colaboradores, en 1995, estudiaron a 51 pacientes del Hospital Universitario de Alberta en Edmonton, Canadá, de los que se obtuvo una muestra de orina matutina para examinar el sedimento con tinción de Papanicolaou, con la hipótesis de que a mayor número de células del conducto colector y cilindros, mayor sería la severidad del daño renal. Los 34 pacientes con necrosis tubular aguda (NTA) presentaron un mayor número de células tubulares y cilindros comparados con los 17 pacientes con lesión renal sin NTA²⁶.

La necesidad de la detección de pacientes con un grado más severo de lesión renal llevo a los mismos autores a desarrollar un sistema de puntaje de citodiagnóstico urinario discriminando cuatro tipos de lesión: glomerular, intersticial, tubular y vascular. Se estudiaron 77 pacientes (38 mujeres y 39 hombres) en lo que se realizó de forma concomitante biopsia renal (47 riñones nativos y 30 injertos trasplantados). El citodiagnóstico urinario consistió en un examen general de orina y sedimento urinario; los hallazgos se correlacionaron

con la biopsia en 42 pacientes con riñones nativos (89%) y 23 pacientes con injerto renal (77%), asociándose también con la elevación de la creatinina sérica. Los componentes detectados más importantes para el diagnóstico de lesiones glomerulares fueron los eritrocitos dismórficos y proteinuria. El grado de severidad de la lesión histopatológica y elevación de creatinina sérica fue proporcional con el puntaje de citodiagnóstico urinario²⁷.

Los hallazgos del estudio de Marcussen y Schumann no tuvieron un impacto real en las investigaciones posteriores sobre el tema.

En el 2006, Bagshaw y colaboradores publicaron una revisión sistemática basada en 27 estudios, con descripción de hallazgos típicos en el sedimento urinario de pacientes con sepsis, específicamente la presencia de cilindros granulosos, células epiteliales tubulares, y de forma variable hematuria y piuria. Es de destacar que en dicha revisión sistemática, sólo en 7 de 27 estudios analizados se reportó el sedimento, reflejando que usualmente se subestiman los hallazgos que puede aportar la revisión del sedimento urinario al microscopio²⁸.

En el 2008, el grupo de estudio de Lakhmir Chawla de la Universidad de George Washington, en los Estados Unidos, evaluaron a 30 pacientes con lesión renal aguda y sospecha de necrosis tubular aguda; se determinaron 4 grados según el número de cilindros granulosos y células epiteliales tubulares por campo reportados. La evaluación de cada sedimento urinario fue valorada por 3 nefrólogos, con una concordancia entre observadores del 99%, y un coeficiente de variación del 1.24%. El estudio fue diseñado para predecir la no recuperación de la función renal. El área bajo la curva en una curva ROC para la predicción estimada fue de 0.79²⁹.

Tabla 2. Clasificación del sedimento urinario propuesto por Chawla, et al²⁹.

Grado	Definición	
1	Ninguno	Sin evidencia de cilindros granulosos (CG) o cilindros de células epiteliales (CCE).
2	Raro	Raros CG o CCE; al menos 1 CG o CCE visto en el campo completo, pero <10% en campos de bajo poder (CBP).
3	Moderado	Muchos CG o CCE, pero no se observan en cada CBP; cilindros vistos en >10% pero <90% de los CBP.
4	Capas	Capas de cilindros granulosos; CG o CCE vistos en >90% de los CBP.

Finalmente, en el 2010, Mark Perazella, de la Universidad de Yale, realizó un estudio prospectivo con 249 pacientes valorados por LRA ya sea por necrosis tubular aguda o lesión prerenal, de los cuales el 40% se encontraban clasificados según la Acute Kidney Injury Network (AKIN) en estadio 1, el 27% en estadio 2, y el 33% en estadio 3³⁰. Se estableció un puntaje dependiendo del número de células epiteliales tubulares y cilindros granulosos como se muestra en la tabla 3:

Tabla 3. Clasificación del sedimento urinario propuesto por Perazella, et al³⁰.

Células Epiteliales Tubulares (por campo de alto poder)	Cilindros Granulosos (por campo de bajo poder)		
	0 (0 puntos)	1 a 5 (1 punto)	>= 6 (2 puntos)
0 (0 puntos)	0	1	2
1 a 5 (1 punto)	1	2	3
>= 6 (2 puntos)	2	3	4

De los pacientes con 0 puntos en la suma de puntaje de sedimento, el 9.4% de los pacientes presentaron progresión en el estadio AKIN respecto a la valoración inicial. De los pacientes con 1 punto, el 36.2% progresaron de estadio; aquellos con 2 puntos, progresó el 54%, mientras los que tuvieron 3 puntos o más en el puntaje combinado, el 66.7% progresaron de estadio según la clasificación de AKIN ($p < 0.001$) (ver tabla 3). La progresión en los pacientes con estadio AKIN 3 fue el requerimiento de terapia de soporte renal.

Tabla 4. Desenlace de pacientes a determinado puntaje de sedimento urinario³⁰.

Puntaje de sedimento urinario combinado	Estadio AKIN a la valoración inicial, <i>n</i> (%)			Empeoramiento del estadio posterior a la valoración, <i>n</i> (%)	Empeoramiento del estadio AKIN. RR ajustado* (Intervalo de confianza 95%)
	1	2	3		

0	30 (56.6)	12 (22.6)	11 (20.8)	5 (9.4)	Referencia
1	18 (38.3)	18 (38.3)	11 (23.4)	17 (36.2)	3.4 (1.3 a 6.5)
2	20 (32.8)	14 (22.9)	27 (44.3)	33 (54.1)	6.6 (3.4 a 9.1)
>/=3	10 (27.8)	9 (25)	17 (47.2)	24 (66.7)	7.3 (3.8 a 9.6)
P	0.009			< 0.001	

*El riesgo relativo fue ajustado para la edad, género, diabetes, historia de hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, coronariopatía, TFG basal, proteinuria, y cambio de creatinina sérica basal a la primer valoración.

A diferencia del Índice de puntaje de cilindros, propuesto por Chawla, el puntaje de Perazella es más práctico, no utiliza porcentajes, que pueden ser valorados de forma subjetiva por el observador (aunque la concordancia interobservador fue muy alta), y el análisis estableció riesgos relativos de empeoramiento del daño renal según el puntaje obtenido, principal debilidad del estudio de Chawla cuyo objetivo fue la viabilidad del puntaje y su predicción para no recuperación de la función renal, sin analizar el riesgo de progresión en el estadio AKIN o requerimiento dialítico.

Estos estudios son invaluable, pues permitieron renacer el interés en la observación directa al microscopio del sedimento urinario, práctica que contiene

elementos clínicos finos que ayudan al nefrólogo en sus valoraciones cotidianas y hacen del análisis de un problema un arte.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La lesión renal aguda es un problema de salud pública con impacto negativo sobre el pronóstico de los pacientes hospitalizados. Incrementa el riesgo de mortalidad a corto plazo, el riesgo de progresión a nefropatía crónica y aumenta los costos de los sistemas de salud.

Mediante el diagnóstico oportuno de la lesión renal aguda se podrá incidir directamente en la morbimortalidad asociada. La creatinina sérica, el biomarcador más utilizado para el diagnóstico, se altera de forma tardía, ya que la disminución de su producción e incremento de su secreción produce un ascenso paulatino y lento de sus concentraciones séricas. Existen biomarcadores novedosos, de sensibilidad y especificidad variable, que en conjunto pueden tener un rendimiento apropiado para la detección temprana del padecimiento, sin embargo su escasa disponibilidad en nuestro país y la falta de estudios de validación a largo plazo evitan su uso de forma rutinaria.

En ausencia de métodos ideales para la detección muy temprana de la enfermedad es necesario establecer estrategias que permitan predecir el riesgo de progresión de la severidad de la misma, de manera que se puedan establecer las medidas óptimas que eviten desenlaces desfavorables.

5. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico y manejo temprano de la lesión renal aguda es necesario para evitar comorbilidades en detrimento del pronóstico del paciente. Conocer los

mecanismos de progresión y predecir su desarrollo, especialmente a terapia de soporte renal mejorara las medidas preventivas que tendrán un impacto en la sobrevida de los pacientes y reducirá los costos en el sistema de salud.

6. HIPÓTESIS.

El puntaje de sedimento urinario predice la progresión de severidad de la lesión renal aguda de pacientes hospitalizados.

7. OBJETIVO GENERAL.

Demostrar los cambios en la severidad de la lesión renal aguda de acuerdo al puntaje de sedimento urinario.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Demostrar progresión de la severidad de la lesión renal aguda según criterios de AKIN.
- Demostrar incremento del riesgo de requerimiento de terapia de soporte renal en pacientes con mayor puntaje de sedimento urinario.
- Demostrar incremento en la mortalidad de pacientes con 2 o más puntos en el score de sedimento urinario.

9. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

9.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, analítico.

9.2 Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda valorados por nefrólogos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

9.3 Universo de trabajo

Pacientes adscritos al ISSSTE.

9.4 Tiempo de ejecución.

3 meses.

9.5 Esquema de selección.

9.5.1 Definición del grupo control.

No incluye grupo control.

9.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda.

9.5.3 Criterios de inclusión.

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de lesión renal aguda según los criterios de la Acute Kidney Injury Network.
- Hospitalizados en admisión continua, sala general o unidad de cuidados intensivos, adscritos al ISSSTE, en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

9.5.4 Criterios de exclusión.

- Anuria al momento de la primera valoración por nefrólogo.
- Pacientes embarazadas.
- Lesión renal obstructiva.
- Neoplasia del tracto genitourinario.
- Síndrome nefrótico.

9.5.5 Criterios de eliminación.

- Muestra insuficiente o con artefactos que impidan la valoración al microscopio óptico del sedimento urinario.

9.6 Tipo de muestreo.

9.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica.

9.6.2 Muestreo no probabilístico.

No aplica.

9.7 Tamaño de la muestra.

Muestra a conveniencia. Se estudiarán a 50 pacientes.

9.8 Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Número de años de una persona	Cuantitativa	Continua	Años

Sexo	Género biológico de una persona (masculino/femenino)	Cualitativa	Dicotómica	Masculino/femenino
Lesión Renal Aguda	Deterioro en horas o días de la tasa de filtrado glomerular, medido por la clasificación AKIN	Cualitativa	Ordinal	1 - 3.
Creatinina	Biomarcador útil para el diagnóstico de enfermedad renal (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Prueba de estrés de furosemide	Prueba funcional útil para evaluar progresión de lesión renal aguda (positivo/negativo)	Cualitativa	Dicotómica	Si / no
Sobrecarga de volumen	Incremento del agua extracelular corporal sobre por arriba del peso basal del paciente (porcentaje).	Cuantitativa	Discreta	Si /no.
Puntaje de sedimento urinario	Método de medición de células epiteliales tubulares y/o cilindros granulosos para predecir progresión de lesión renal aguda.	Cuantitativa	Discreta	1 - 4
Terapia de reemplazo renal.	Tratamiento dialítico que consiste en depurar toxinas y eliminar exceso de líquido del paciente.	Cualitativa	Nominal	Si / No.

9.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

- Se identificarán a pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda en hospitalización, en sala de urgencias, sala general, o en unidad de cuidados

intensivos, adscritos al ISSSTE, del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

- Se procederá a realizar la selección de pacientes dependiendo de los criterios establecidos.
- Se colocará sonda urinaria.
- En caso de ser asignados al estudio y previo lavado de manos y colocación de guantes estériles, se procederá a obtener de bolsa colectora muestra de 5 mililitros de orina.
- En un periodo que comprende de 5 a 60 minutos se centrifugará muestra a 3000 revoluciones por minuto durante 5 minutos.
- Se eliminarán 4 ml, y se disolverá el mililitro restante para concentrar sedimento.
- Se extraerán 0.5ml de orina con micropipeta estéril, se coloca en portaobjetos y se procede a colocar cubreobjetos.
- Se colocará en microscopio óptico y se procede a la valoración del sedimento urinario.
- Se valorará primero a 10x para observar características generales de la orina, incluyendo artefactos como fibras y burbujas de aire.
- Una vez valorada la muestra como adecuada se procederá a cuantificar los cilindros granulosos por campo de 10x (bajo poder).
- Posteriormente se procederá a cuantificar las células epiteliales tubulares por campo de 40x (alto poder).
- Se valoran 10 campos al azar y se establece el puntaje dependiendo el campo con mayor cilindros o células epiteliales tubulares.
- Se ingresará información a la hoja de recolección de datos.

- Se revalorará paciente a las 24, 48 y 72 horas y se evaluará si existió progresión de la lesión renal aguda según los criterios establecidos por la Acute Kidney Injury Network.
- Se determinará si el paciente requirió terapia de soporte renal o presentó un desenlace fatal durante su internamiento.
- Se procederá a realizar análisis de base de datos para obtener los resultados.

CAPTURA DE DATOS. PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA.

NOMBRE	
Edad	
Crea basal mg/dL	
Crea 48 hs después de la valoración	
Crea 72 hs después de la valoración	
Prueba de Stress de Furosemide (si/no)	
Sobrecarga 10 % o más (si/no)	
Terapia de reemplazo renal (si/no)	
Células epiteliales (0; 1 – 5; 6 o más)	
Cilindros granulosos	

(0; 1-5; 6 o más)	
Puntaje de sedimento urinario (0 – 4 puntos)	

TFG: Tasa de filtrado glomerular. Crea: Creatinina.

Tabla de de sedimento	<i>Células epiteliales (40x)</i>	<i>Cilindros granulosos (10x)</i>			puntaje urinario
		0 (0 puntos)	1 a 5 (1 punto)	>= 6 (2 puntos)	
	0 (0 puntos)	0	1	2	
	1 a 5 (1 punto)	1	2	3	
	>= 6 (2 puntos)	2	3	4	

9.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Los textos, cuadros y gráficas serán procesados mediante los siguientes programas: Word 2010, SPSS versión 21.

Se utilizará estadística descriptiva, para el análisis de variables cuantitativas con distribución normal se realizara prueba de t, en caso de tener distribución anormal se utilizará prueba de U de Mann Whitney, para las variables cualitativas se realizará prueba de X2 cuadrada. Un valor de $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo. Se utilizará el software SPSS versión 21.

10. PRUEBA PILOTO.

No aplica.

11. ASPÉCTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto no implica riesgos para la salud del paciente.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

11.1 Consentimiento informado.

No incluye.

11.2 Conflicto de intereses.

Sin conflicto de intereses.

12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

- Debido al uso de material biológico se utilizarán las siguientes medidas:
- Uso obligatorio de guantes para la manipulación de la muestra.
- Uso obligatorio de cubre boca.
- Uso de material estrictamente estéril.
- Lavado de manos previo y posterior de la toma de muestra.
- Se desecha material punzocortante en bote rojo.
- Traslado a laboratorio en jeringa o bote recolector estéril.

13. RECURSOS.

Recursos humanos – recursos materiales – sin recursos financieros.

13.1 Recursos Humanos.

- Dr. Juvenal Torres Pastrana. Jefe de servicio del servicio de Nefrología, quien será asesor de tesis.
- Dr. Sergio Hernández Estrada. Médico adscrito al servicio de Nefrología, quien será asesor de tesis.
- Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez. Residente de tercer año de la especialidad de Nefrología, quien será responsable de la realización de la tesis.

13.2 Recursos Materiales.

- Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de lesión renal aguda en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
- Microscopio óptico de luz.

- Centrifuga.
- Tubos de ensayo.
- Jeringas.
- Micropipetas.
- Hojas papel bond tamaño carta para recolección de datos

13.3. Recursos Financieros.

No aplica.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

FEBRERO-MARZO	Realización del protocolo de tesis Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez. Dr. Juvenal Torres Pastrana. Dr. Sergio Hernández Estrada.
ABRIL – MAYO	Presentación del protocolo de tesis ante Coordinación de medicina interna del CMN “20 de Noviembre”. Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez.
MAYO – AGOSTO	Ingreso de pacientes al protocolo, recolección de datos. Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez.
SEPTIEMBRE	Elaboración del informe técnico final Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez.
SEPTIEMBRE	Revisión y correcciones del informe técnico final Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez. Dr. Juvenal Torres Pastrana. Dr. Sergio Hernández Estrada.
OCTUBRE	Impresión de tesis. Dr. Mario Eduardo

15. RESULTADOS.

Se estudiaron a 38 pacientes adultos, de los cuales el 55.2% fueron hombres y 44.8% fueron mujeres. El promedio de edad fue de 61.9 años (rango 32 – 88 años). El 47% de los pacientes se encontraba en algún servicio de terapia: terapia intensiva: 21%; unidad de cuidados coronarios: 13%; terapia intermedia: 7.8%; terapia de cuidados post-quirúrgicos: 5.2%. El 7.8% de los pacientes se valoraron en el servicio de admisión continua. El 45.2% de los pacientes se encontraban hospitalizados en sala general.

El 63% de los pacientes tuvieron padecían de hipertensión arterial (61.9% de los hombres, y el 68% de las mujeres incluidas en el estudio). 50% de los pacientes padecían de diabetes tipo 2 (61.9% de los hombres, y el 37.5% de las mujeres). 47.3% de los pacientes padecían insuficiencia cardiaca congestiva crónica (61.9% de los hombres, y 37.5% de las mujeres). 39.4% padecían alguna coronariopatía (52.3% de los hombres, y 25% de las mujeres).

El promedio de creatinina basal fue de 1.2 mg/dL (rango: 0.3-3 mg/dL), con una tasa de filtrado glomerular promedio de 69.4 ml/min (rango: 17-134 ml/min) por CKD-EPI.

El promedio de creatinina sérica al momento de la valoración fue de 2.8 mg/dL (rango: 1.1-9.6 mg/dL). La creatinina sérica promedio a las 24 horas fue de 2.9 mg/dL (rango: 0.59-9 mg/dL), a las 48 horas fue de 3.15 mg/dL (rango: 0.41-8.2 mg/dL), a las 72 horas fue de 2.72 mg/dL (rango: 0.41-7.3 mg/dL).

El 18.4% tuvieron diagnóstico de LRA estadio 1, 44.7% estadio 2, y 36.8% estadio 3. El 31.5% requirieron terapia de reemplazo renal, 6 hombres y 6 mujeres (28.5% y 37.5% del total, respectivamente).

El 60.5% de los pacientes cumplieron con diagnóstico de oliguria al momento de la valoración, 10 hombres y 13 mujeres (47.6% y 81.2% del total, respectivamente).

El 50% de los pacientes presentaron diagnóstico de sepsis al momento de la valoración, 9 hombres y 10 mujeres (42.8% y 77% del total, respectivamente).

15 pacientes recibieron prueba de estrés de furosemide, de los cuales sólo 4 tuvieron respuesta (10.5%).

El 31.5% de los pacientes presentaron sobrecarga > 10% al momento de la valoración, 7 hombres y 5 mujeres (33.33% y 31.2% del total, respectivamente).

Se calculó la fracción excretada de sodio a 35 pacientes (92%) y resultó <2% o >2% en el 34.2% y 57.8%, respectivamente. Mientras que la fracción excretada de urea se calculó en 32 pacientes (84%) y resultó <35% o >35% en el 28.9% y 55.1%, respectivamente.

En el análisis del sedimento urinario se encontraron los siguientes resultados:

Detección de células epiteliales tubulares: ausentes en 13 pacientes (34.2%); 1 a 5 células en 19 pacientes (50%); 6 o más células en 6 pacientes (15.8%).

Detección de cilindros granulosos: ausentes en 24 pacientes (63%); 1 a 5 cilindros en 12 pacientes (31.5%); 6 o más cilindros en 2 pacientes (5.2%).

El puntaje de sedimento urinario obtenido fue de 0 puntos en 8 pacientes (21%); 1 punto en 18 pacientes (47.4%); 2 puntos en 7 pacientes (18.4%); 3 puntos en 3 pacientes (7.9%); y 4 puntos en 2 pacientes (5.2%). Es decir, al 68.4% de los pacientes se les asignó un puntaje de 0 o 1, mientras que al 31.6% se les asignó un puntaje de 2 a 4.

El desenlace fue defunción en 18 pacientes (47.3%), 8 hombres (38%) y 10 mujeres (62.5%) y egreso hospitalario en 20 pacientes (52.7%), 13 hombres (62%) y 6 mujeres (37.5%).

Se determinó que el puntaje de sedimento urinario no tuvo relación con mortalidad ($p=0.12$); sin embargo si existió relación con requerimiento de terapia de reemplazo renal ($p=0.001$), donde el 75% de los sujetos que requirieron terapia dialítica se les asignó un puntaje de 2 a 4.

La sobrecarga de líquidos mayor al 10% presentó una asociación directa con mortalidad y requerimiento de terapia de soporte renal, con una $p<0.001$ y 0.003 , respectivamente.

Entre los pacientes con sobrecarga de líquidos, el 91.1% fallecieron y 66.6% requirieron terapia de soporte renal, comparado con el 26.9% de mortalidad y 33% de requerimiento dialítico en aquellos pacientes sin sobrecarga ($p=0.003$).

Sólo 15 pacientes contaban con prueba de estrés de furosemide; no existió relación de la respuesta con mortalidad, $p=0.72$; sin embargo hay una relación entre los sujetos sin respuesta a la prueba y el requerimiento de terapia de soporte renal ($p=0.03$), donde el 100% de los sujetos que requirieron diálisis no respondieron a la prueba.

16. GRÁFICOS.

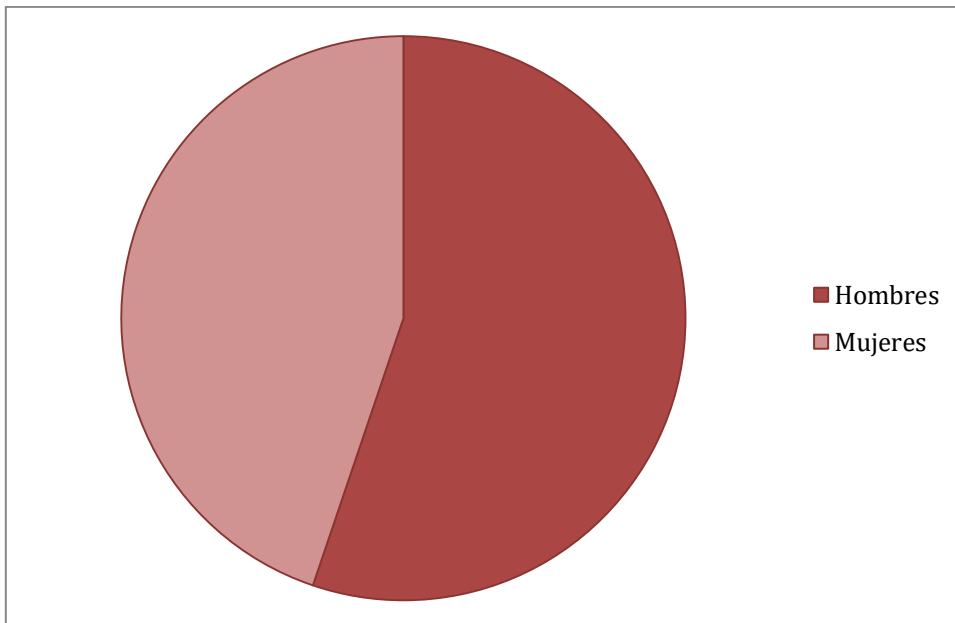


Gráfico 1. Proporción de hombres y mujeres en el estudio.

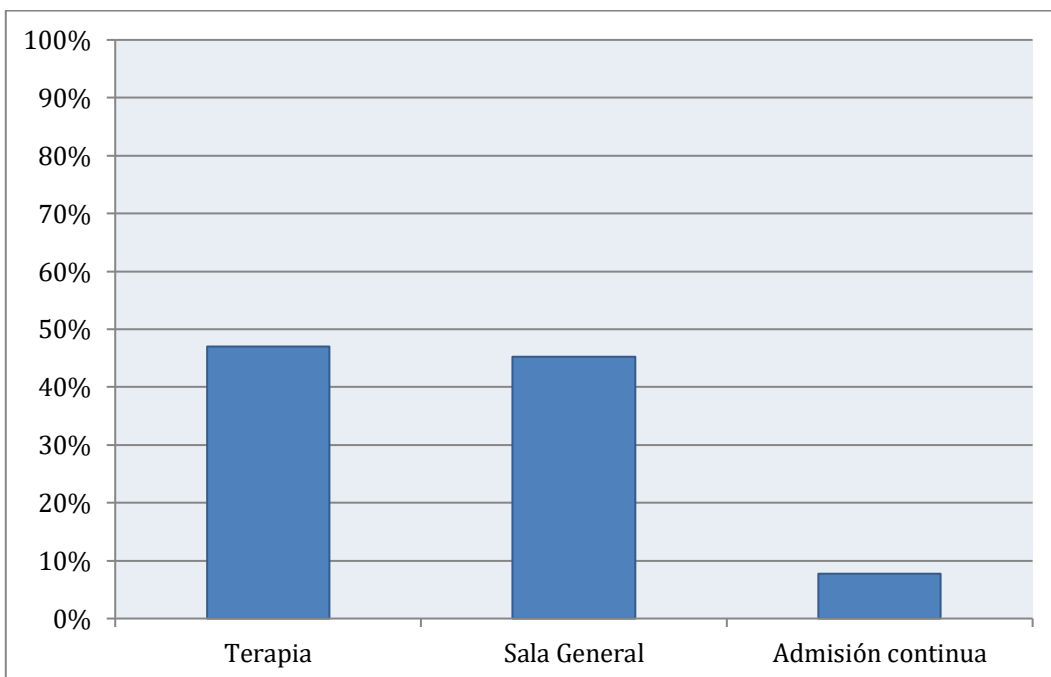


Gráfico 2. Estancia de los pacientes evaluados.

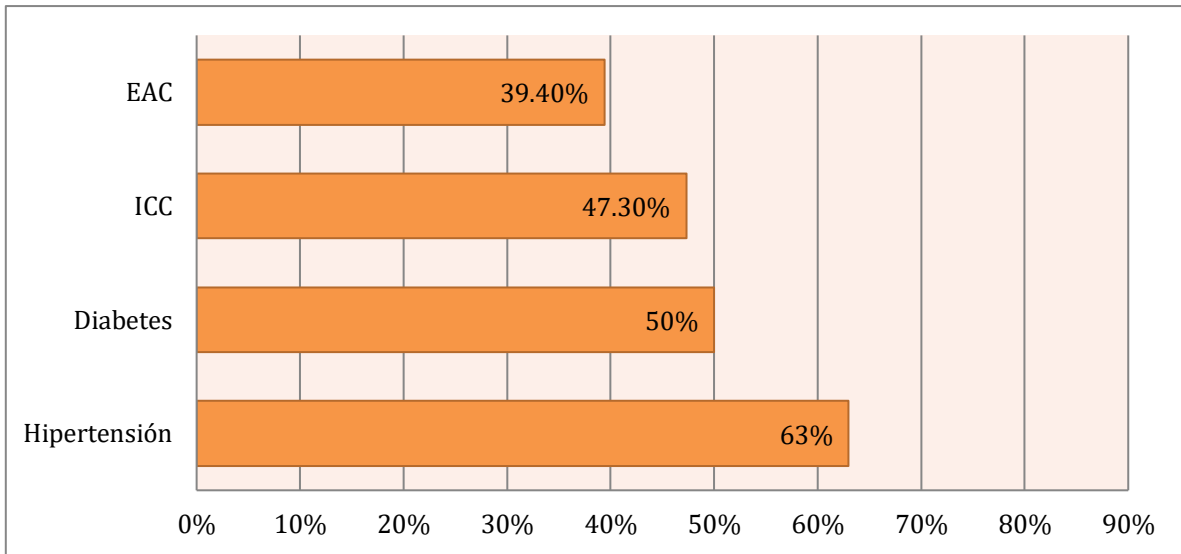


Gráfico 3. Comorbilidades asociadas.



Gráfico 4. Evolución de creatinina por periodo.

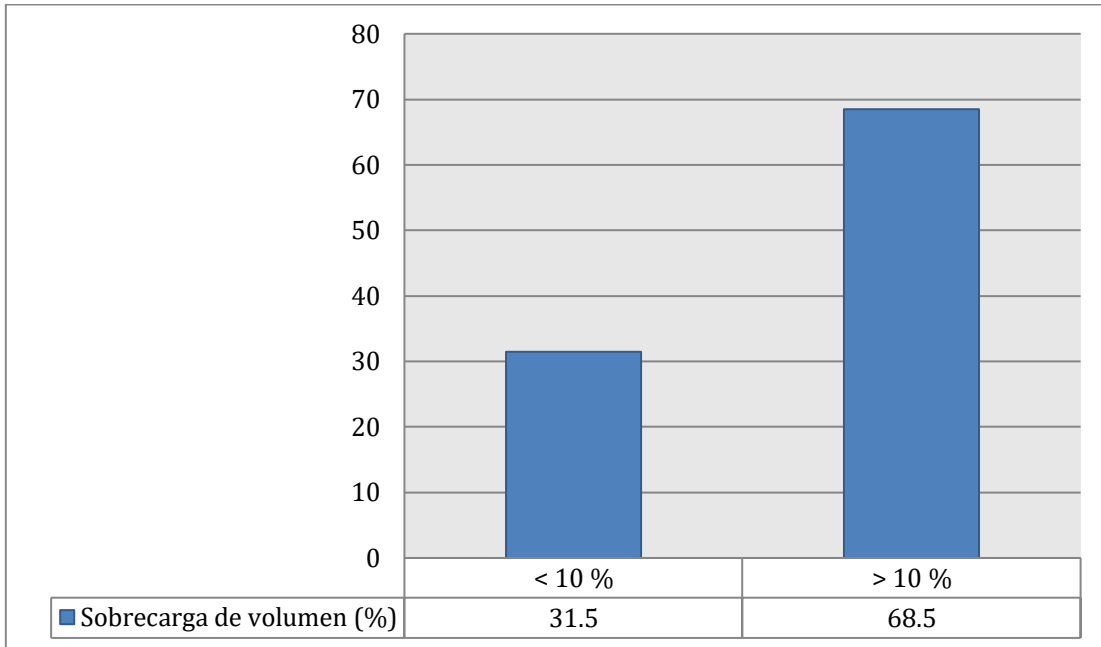


Gráfico 5. Proporción de pacientes con sobrecarga de volumen.

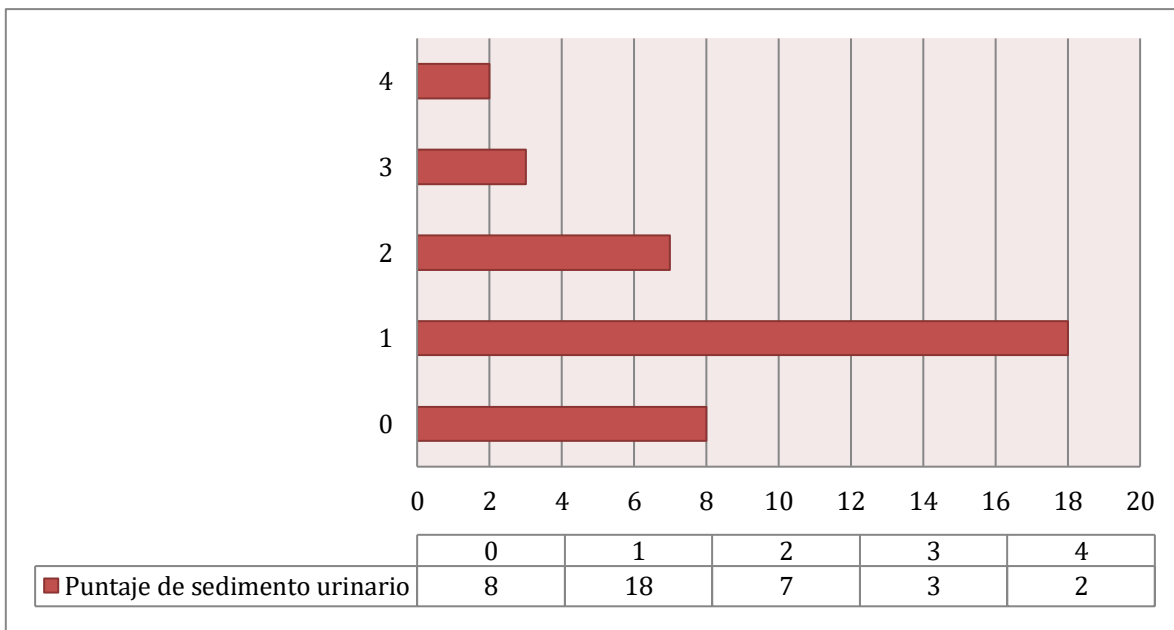


Gráfico 6. Puntaje de sedimento urinario asignado en 38 pacientes.

17. CONCLUSIONES.

El sedimento urinario es una prueba de fácil acceso e interpretación. Su correlación con desenlaces adversos ha sido demostrado en múltiples estudios. El inicio de la terapia de soporte renal está asociado con incremento de morbimortalidad intrahospitalaria y un deterioro de la función renal a largo plazo. El uso del sedimento urinario, acompañado de otros marcadores funcionales como la prueba de estrés de furosemide y la cuantificación del grado de sobrecarga de líquidos son herramientas que deberían ser utilizadas de forma más amplia en la detección temprana de los pacientes con lesión renal aguda por su asociación con inicio de terapia de reemplazo renal y mortalidad.

18. BIBLIOGRAFÍA.

1. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury- epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014; 193-207.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380:756-766.
3. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int* 2015; 87:46-61.
4. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R82.
5. Wang N, Jiang L, Zhu B, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care* 2015; 19:371.
6. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204–R212.
7. Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V. et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–138
9. Aguilar-Vallejo A, Solis M, Villa-Navarro M. Atlas de sedimento urinario. 2003; Ed. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
10. Campuzano G, Arbeláez M. Uroanálisis, más que un examen de rutina. *Med Laboratorio* 2006; 12:511-556.
11. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62:2223-2292.
12. Rose B. New Approach to Disturbances in the Plasma Sodium Concentration. *Am J Med* 1986; 81:1033-1040.
13. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357:1316-1325.
14. Arbeláez-Gómez M. Uroanálisis. *Laboratorio al día* 1998; 8:221-232.
15. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012; 2:1303-1353.
16. Kanbay M, Kasapoglu B, Perazella M. Acute tubular necrosis and pre-renal acute kidney injury- utility of urine microscopy in their evaluation- a systematic review. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:425-433.

17. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15:R178.
18. Schrier R. Diagnostic Value of Urinary Sodium, Chloride, Urea, and Flow. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1610-1613.
19. Bagshaw S, engerberg C, Bellomo R. Urinary Biochemistry and Microscopy in Septic Acute Renal Failure- A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:695-705.
20. Perazella M, Cocca S. Traditional Urinary Biomarkers in the Assessment of Hospital Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:167-174.
21. Liu X, Guan Y, Xu S. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41:680-700.
22. Basu R, Wong H, Krawczeski CD. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2753-2762.
23. Wettersten H, Weiss R. Applications of Metabolomics for Kidney Disease Research. *Organogenesis* 2013; 9:11-18.
24. Koyner J, Shaw A, Chawla L. Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2)-IGF-Binding Protein-7 (IGFBP7) Levels Are Associated with Adverse Long-Term Outcomes in Patients with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:144.
25. Tan H, Yap J, Qian Q. Acute Kidney Injury: Tubular Markers and Risk for Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif* 2016; 41:144-150.
26. Marcussen N, Schumann J, Campbell P, et al. Cytodiagnostic Urinalysis Is Very Useful in the Differential Diagnosis of Acute Renal Failure and Can Predict the Severity. *Ren Fail* 1995; 17:721-729.
27. Marcussen N, Schumann J, Chumann B, et al. Analysis of Cytodiagnostic Urinalysis Findings in 77 Patients With Concurrent Renal Biopsies. *Am J Kidney Dis* 1992; 2:618-628.
28. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary Biochemistry and Microscopy in Septic Acute Renal Failure- A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:695-705.