

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**“IMPACTO DE LA PROTEÍNA C ACTIVADA
RECOMBINANTE HUMANA EN LA INSUFICIENCIA RENAL
AGUDA RELACIONADA CON SEPSIS SEVERA EN EL
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

Brenda Ivonne Hernández Gómez

**Para obtener el Diploma de la Especialidad
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**ASESOR DE TESIS
DRA MARTHA GRACIELA IBARRA CHAIRES**

**Número de Registro de Protocolo
008.2012-E**

2012



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.

DR. FELIX OCTAVIO MÁRTINEZ ALCALA
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

MARTHA E. RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
PROFESOR TITULAR.

DRA. MARTHA GRACIELA IBARRA CHAIRES
ASESOR DE TESIS.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que siempre estuvieron , apoyándome en el trayecto de mi carrera, asi como amigos.

INDICE

Portada.....	Pág. 1
Autorizaciones.....	Pág. 2
Agradecimientos.....	Pág.4
Indice.....	Pág.5
Resumen.....	Pág6
Summary.....	Pag8
Antecedentes.....	Pág.9
Objetivos.....	Pág.14
Justificación.....	Pag.15
Material y Métodos.....	Pag.17
Resultados.....	Pág.20
Conclusiones.....	Pág.31
Anexos.....	Pag.35
Bibliografía.....	Pag 39

RESUMEN

Antecedentes:

La sépsis severa es un síndrome caracterizado por inflamación sistémica, coagulopatía y disfunción de múltiples órganos como respuesta a un proceso infeccioso. Cada año mueren se incrementa la mortalidad con altos costos de atención médica hospitalaria.

A pesar de lo avanzado de la terapéutica, los nuevos antimicrobianos y la nueva tecnología para el soporte vital, la mortalidad a corto plazo permanece tan elevada en nuestra país.

Recientemente la Bibliografía internacional¹ refiere que el drotrecogin alfa activado (DroAA), una forma recombinante humana de proteína C con propiedades anti-inflamatorias, profibrinolítica y antitrombótica (4-5) disminuye la mortalidad a 28 días de a todas las causas relacionadas a sepsis severa confirmada por dos estudios multicentricos randomizados el PROWESS (Recombinant Human Activate Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) y ENHANCE US (Extended Evaluation of Recombinant Human Activated protein C United States Trial)².

Existen en la actualidad recomendaciones para la utilización de esta nueva terapéutica, incluso todas se encuentran avaladas por diferentes sociedades científicas, la FDA y organismo de control: pacientes con alto riesgo de muerte (APACHE > 25, sepsis con fallo multiorgánico, shock séptico , o sépsis que induce síndrome de dificultad aguda del adulto SRDA y sin contraindicaciones absolutas relacionadas a sangrado activo o contraindicaciones relativas que hagan que no pueda ser beneficioso la terapéutica en beneficioso la terapéutica en un caso particular)

¹ Abraham E., Reinhart K., Opal S., et al 2003 Efficacy and safety to tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA 290: 238-247

² 2. Angus D., Linde-Zwirble W. et al. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. 2001. Crit. Care Med 29:1303-1310

El paciente en estado crítico que cursa con sepsis severa desarrolla fenómenos inflamatorios y procoagulantes en respuesta a la infección. Esto precipita complicaciones como lesión vascular difusa y disfunción multiorgánica, que es la causa más común de muerte en estos pacientes. La IRA representa una manifestación del daño a órgano blanco, que ocurre con frecuencia y afecta negativamente el pronóstico de supervivencia del paciente con sepsis severa.

Estas nuevas aportaciones en la terapéutica médica. Nos motivó a realizar una investigación en los pacientes hospitalizados en la UCI, tomando los criterios de APACHE II y la fracción Excretada de Sodio Basal, ya que esta última nos refleja el daño tubular renal, se utilizó una muestra de 50 pacientes a los cuales se les dio seguimiento por 21 días no encontrando mejoría alguna.

La tasa de letalidad en el periodo de estudio fue del 30%.

SUMMARY

Background: The critically ill patient who presents with severe sepsis develops phenomena Procoagulant inflammatory response to infection. This precipitates complications diffuse vascular injury and organ dysfunction, which is the most common cause of death in these patients.

The IRA is a manifestation of target organ damage, which occurs frequently and adversely affects the prognosis of survival of patients with severe sepsis Objective: To evaluate the impact of recombinant human protein C in acute renal failure patients with severe sepsis in the ICU of the Hospital Regional "Mr. Adolfo Lopez Mateos. "

ANTECEDENTES

El paciente en estado crítico que cursa con sepsis severa desarrolla fenómenos inflamatorios y procoagulantes en respuesta a la infección. Esto precipita complicaciones como lesión vascular difusa y disfunción multiorgánica, que es la causa más común de muerte en estos pacientes. La IRA representa una manifestación del daño a órgano blanco, que ocurre con frecuencia y afecta negativamente el pronóstico de sobrevida del paciente con sepsis severa³.

Las causas específicas que subyacen al compromiso renal no se han explicado totalmente, aunque se sugiere que la producción de citocinas proinflamatorias y factores vasoactivos; así como la desregulación inmunológica, la activación endotelial y la falla de otros órganos, juegan un papel fisiopatológico importante⁴.

Las intervenciones farmacológicas estándar en el paciente con sepsis severa y disfunción orgánica, incluido el compromiso renal, han mostrado una mejoría discreta en la morbi-mortalidad. La proteína C activada recombinante humana (drotrecogin alfa activado, DrotAA) es una forma recombinante de la proteína C activada con capacidad de inhibir la generación de trombina, regular la inflamación y promover la fibrinólisis, proporcionando un efecto modulador de la coagulación e inflamación relacionados con la sepsis severa e IRA. Tanto en modelos animales, como en varios ensayos clínicos, DrotAA ha demostrado su beneficio terapéutico, particularmente cuando se administra en forma temprana a pacientes sépticos con alto riesgo de muerte, y de forma sincrónica con las estrategias de reanimación específicas para cada órgano. En estos pacientes se ha documentado una sobrevida de hasta 76.4% en los siguientes 28 días⁵.

³ Janssen Van Doorn K, Spapen H, Geers C, Diltoer M, Shabana W. Sepsis-related acute kidney injury: a protective effect of drotrecogin alpha (activated) treatment? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Oct; 52(9):1259-64.

⁴ Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, Radej J, Kroužecký A, Novak I, Matejovic M. New developments in septic acute kidney injury. *Physiol Res*. 2010; 59(6):859-69.

⁵ Silva E, de Figueiredo LF, Colombari F. PROWESS-Shock trial: a protocol overview and perspectives. *Shock*. 2010 Sep; 34 Suppl 1:48-53

Sin embargo, la IRA no se ha considerado una meta específica en la mayoría de ensayos clínicos de DrotAA. Además, recientemente se publicó un estudio controversial, de cohorte pequeña, que muestra un efecto mínimo de DrotAA sobre el gasto urinario, la función tubular y la mortalidad. Por lo cual no es posible establecer o evaluar un efecto de DrotAA en el compromiso renal del paciente con sepsis severa^{6 7}.

La evidencia actual apoya el uso de DrotAA en pacientes seleccionados de la UCI con daño orgánico, incluido el compromiso renal. De hecho, DrotAA es un fármaco de uso regular en la UCI, documentándose distintas respuestas terapéuticas. Su mecanismo de acción sugiere un beneficio en la prevención o tratamiento de la IRA en el contexto del paciente con falla multiorgánica, con modificación potencial de la historia natural de la enfermedad. Desafortunadamente, nuestro país no ha producido reportes de casuísticas o experiencias al respecto. Por lo que es conveniente evaluar el efecto de DrotAA en el compromiso renal agudo del paciente con sepsis severa, particularmente en los pacientes que se atienden en la UCI del Hospital Regional “Lic. Adolfo Lopez Mateos” ISSSTE.

DEFINICIONES

SINDROME DE REACCION INFLAMATORIA SISTEMICA (SRIS)

Es una respuesta clínica que induce una lesión inespecífica; debe incluir dos o más de los siguientes signós: a) temperatura mayor de 38 grados o menor de 36 grados, b) frecuencia Cardiac superior a 90 lpm c) frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PCO2 menor de 32 mmHg d)leucocitosis superior a 12000 leucocitos/L o menor de 4000/L. los datos bioquímicos del SIRS suelen ser más consistentes que las manifestaciones clínicas, entre ellos los siguientes : elevación de los niveles sericos de IL-6, adrenomedulina , CD14

⁶ Hodder RV, Hall R, Russell JA, Fisher HN, Lee B. Early drotrecogin alpha (activated) administration in severe sepsis is associated with lower mortality: a retrospective analysis of the Canadian enhance cohort. Crit Care. 2009; 13(3):R78.

⁷ Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jan; 2(1):22-30.

solubles , fosfolipasa A2 extracelular , procalcitonina y proteína C reactiva.

SEPSIS

La presencia de de SRIS se relaciona con la confirmación de un proceso infeccioso.

SEPSIS GRAVE

Es la propia sepsis, con la adición de hipotensión y evidencia de alteraciones en la perfusión de órganos, como cambios agudos del estado mental, oliguria, acidosis láctica o alteraciones de la presión arterial de oxígeno si una afección pulmonar o cardiovascular previa.

CHOQUE SEPTICO

Es el criterio de sepsis más la presencia de hipotensión (presión arterial sistólica menor a 90mmhg) que no se corrige con la reposición intravenosa de líquidos, en relación con manifestaciones de hipoperfusión tisular.

APACHE II (Acute physiology and Chronic Health Evaluation)

El Sistema Apache II es uno de los más empleados para evaluar el pronóstico individual de los enfermos internados en unidades de cuidados intensivos .Se calcula sobre la base del nivel de alteración de variables fisiológicas, la morbilidad previa y la edad del sujeto. También se usa para uniformar el nivel de gravedad de la anomalía y establecer resultados globales en relación con la mortalidad de las unidades de cuidados intensivos.

Esta es la segunda versión del sistema APACHE II que se utiliza de manera extensa y se ha convertido en punto de referencia en las publicaciones. Se validó en 5 815 ingresos a la UCI en 13 hospitales de Estados Unidos.

Se emplearon los métodos de análisis multivariado para reducir el número de variables fisiológicas a 12. La estructura del APACHE II comprende la evaluación de 12 variables agudas, la edad ajustada a intervalos, los antecedentes del paciente y la causa de ingreso a la UCI.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Esta escala denominada de manera original Sepsis-related Organ Failure Assessment, se empleó de forma retrospectiva para valorar el grado de compromiso sistémico consecutivo a la sepsis en 1643 pacientes sépticos y la presentaron Vincent y colaboradores en el Concenso Europeo de 1994; se publicó en 1996.

Estos mismos autores continuaron la evaluación de la aplicabilidad de la escala y encontraron que podía emplearse en pacientes críticos, pero no en todos los casos con sepsis. En 1998 presentaron la versión modificada, resultado de un estudio multicéntrico y prospectivo realizado en 1499 pacientes en la UCI de 16 ciudades europeas y la denominaron Sequential Organ Failure Assessment.

Esta escala caracteriza el grado de disfunción individual de cada órgano y se basa en tres principios:

1.- Hay diversos grados de gravedad; no se reconoce una falla total orgánica.

2.- La insuficiencia Orgánica es un proceso dinámico y el grado de disfunción puede variar con el tiempo.

3.- Las variables son simples y específicas del órgano afectado, y son Accesibles.

Este sistema no sólo evalúa la mortalidad, sino también la morbilidad. Por ejemplo, con una puntuación total mayor de 15, la mortalidad es de 90%. Los pacientes sin falla orgánica al ingreso tienen una mortalidad del 90%. Los pacientes sin falla orgánica al ingreso tienen una mortalidad de 9% y para aquellos con cuatro o más órganos con insuficiencia la mortalidad es mayor de 80%. A medida que se incrementa la puntuación durante la estancia en la UCI, también lo hace la mortalidad, esta puede aplicarse de forma diaria, lo cual posibilita determinar la intensidad de la falla, la duración o aparición de nuevas insuficiencias y la efectividad del tratamiento.

Establece la mortalidad hospitalaria en los enfermos con puntuaciones altas.

FENa

Es la depuración de Sodio expresado como un porcentaje de la depuración de creatinina.

FEK

Es la depuración de Potasio expresado como un porcentaje de la depuración de creatinina.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto de la proteína C recombinante humana en la insuficiencia renal aguda del paciente con sepsis severa en la UCI del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Seleccionar la muestra de pacientes, de acuerdo a los criterios considerados en este protocolo.
2. Asignar a los pacientes en los grupos de estudio y tratamiento, de acuerdo a su condición de IRA y tratamiento con DrotAA.
3. Registrar periódicamente la información de las variables de interés, y formar una base de datos integral.
4. Analizar comparativamente los distintos grupos de estudio, utilizando las pruebas estadísticas apropiadas

JUSTIFICACIÓN

El compromiso renal en el paciente séptico de la UCI es una condición muy frecuente y devastadora. De acuerdo a un estudio epidemiológico, multicéntrico, a nivel nacional 27.3% de los pacientes que ingresan a la UCI, presentan sepsis severa con una tasa de mortalidad de hasta 30.4%.

En este estudio la infección renal, como causa de ingreso, ocupó el cuarto lugar en frecuencia de foco primario, y quizá mayor como complicación agregada en el paciente con sepsis severa⁸.

Otro estudio multicéntrico a nivel Latinoamérica estimó que el costo promedio de un solo día de estancia en la UCI por sepsis severa es de 934 dólares. Por otro lado, el costo total de un paciente que sobrevive a esta condición es de 9,632 dólares, mientras que los pacientes fallecidos representan un gasto aun más elevado.

Ambos estudios coinciden en que el manejo de la sepsis severa genera costos muy elevados, por lo que se considera a esta entidad como un problema de salud pública, mientras que la IRA es una complicación frecuente que afecta el pronóstico de sobrevida.

El avance en la investigación de fármacos como DrotAA ha permitido establecer su perfil de seguridad, eficacia y nuevas indicaciones en el paciente con sepsis severa. El desarrollo de este proyecto cuenta con varios beneficios potenciales:

⁸ Op Cit

a) enriquecer el conocimiento médico y epidemiológico de los pacientes atendidos en la UCI del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”

b) evaluar el papel de DrotAA, particularmente en el compromiso renal que presenta el paciente con sepsis severa, con posibilidad de su divulgación en varios foros

c) generar una base de datos que sea de utilidad para análisis clínicos posteriores.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio tiene un diseño de ensayo clínico controlado , abierto , longitudinal y prospectivo.

Para seleccionar la muestra y disminuir el índice de error se utilizo la siguiente Formula

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Considerando que la población es estudio es finita, es decir conocemos el total de la población y deseásemos saber cuántos sujetos vamos a estudiar se utilizara la siguiente formula:

donde:

- N = Total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1.962$ (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

Seguridad = 95%; Precisión = 3%; proporción esperada = asumamos que puede ser próxima al 5% ; si no tuviese ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor p = 0.5 (50%) que maximiza el tamaño muestral.

Con esta formula se constituyeron dos grupos de 25 personas cada uno, conformándose así el grupo piloto y el de control

Se analizaron la evolución y las diferentes intervenciones terapéuticas en 50 pacientes que se encontraban con los criterios de inclusión en el protocolo de tratamiento para Drotrecogin alfa activado 24 mcg/kilo/hora durante 96 horas.

Registrar periódicamente la información de las variables de interés, y formar una base de datos integral.

Analizar comparativamente los distintos grupos de estudio, utilizando las pruebas estadísticas apropiadas

Se utilizaron medidas estadísticas como la media promedio y calculo de la t student, encontrando los siguientes datos

De acuerdo a los criterios de selección se incluirá a pacientes consecutivos admitidos en la UCI del Hospital Regional “Lic Adolfo López Mateos” durante el periodo de Febrero-October 2010. Básicamente, se incluirá a pacientes con sepsis severa, con indicación potencial para recibir DrotAA (sepsis severa con más de 2 órganos comprometidos, sin contraindicaciones para su uso), con o sin insuficiencia renal aguda manifestada al inicio del estudio. De manera aleatoria, cada paciente será asignado para recibir DrotAA (grupo de estudio) o no recibirlo (grupo testigo).

El seguimiento se realizará durante 21 días a partir del primer día de infusión de DrotAA. Se registrarán las siguientes variables periódicamente: calificación de APACHE II, calificación de SOFA (incluyendo sus diferentes órganos). Específicamente, la función renal se evaluará mediante el gasto urinario, así como la creatinina sérica y urinaria para el cálculo del FENa,

tiempo (días) sin complicaciones renales, mortalidad y tiempo (días) hasta el fallecimiento. Con esta información se integrará una base de datos.

Para evaluar el efecto del fármaco sobre la prevención/tratamiento de IRA en el paciente con sepsis severa, se formarán los siguientes grupos de análisis.

- Falla orgánica, sin tratamiento de DrotAA**
 - a) sin IRA durante todo el estudio**
 - b) sin IRA inicial, pero desarrollada a lo largo del estudio (prevención)**
 - c) IRA al momento de la inclusión (tratamiento)**

- Falla orgánica, con tratamiento de DrotAA**
 - a) sin IRA durante todo el estudio**
 - b) sin IRA inicial, pero desarrollada a lo largo del estudio (prevención)**
 - c) IRA al momento de la inclusión (tratamiento)**

Los resultados se analizarán comparativamente, tanto en pacientes que sobrevivieron como en aquellos que fallecieron durante los 21 días de seguimiento. Los promedios de las variables de interés del grupo tratado con DrotAA o el grupo testigo se compararán mediante T student no pareada. El efecto de otras variables asociadas se evaluará mediante un análisis multivariable y/o pruebas de asociación. El análisis de supervivencia se realizará mediante pruebas de Kaplan-Meier. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas cuando $p=0.05$.

RESULTADOS

Calculo de la muestra

Como se cito en páginas anteriores la muestra para conformar los grupos de estudio fue en forma aleatoria quedando 25 pacientes para cada grupo

Grupo Piloto

No. Progresivo	Nombre	Edad	Sexo
1	Gómez Lagunes Nicolás	69	Masculino
2	Tapia González león Jorge	66	Masculino
3	Mora León Soledad	53	Femenino
4	Pérez López Donaciana	69	Femenino
5	Pedroza Lara Ricardo	70	Masculino
6	Quintanar Razo Guillermo	72	Masculino
7	García Barajas Rafael	79	Masculino
8	Alvarez Lara Honorato	70	Masculino
9	Martínez Molinar Sergio Manuel	67	Masculino
10	Camarena Olmedo Manuel	77	Masculino
11	Rosales Valle Gaudencia	70	Femenino
12	Angeles Pio Hilariano	66	Masculino
13	Soto López Rosa Maria	70	Femenino
14	Pimentel moreno armando	69	Masculino
15	Velmon Salazar Alfonso	69	Masculino
16	Botello Nava Alvaro	81	Masculino
17	Camacho Sales Edgar	72	Masculino
18	Guaxochitl Rivera Ernesto	66	Masculino
19	Macedo Palacio Raymundo	69	Masculino
20	Vélez Ibarra Ma. Elena	75	Masculino
21	Alvarado García Soledad	79	Femenino
22	Rivera Espinosa Elvia	72	Femenino
23	QUIROZ López Joel	73	Masculino
24	Carrillo Rodríguez Agustín	69	Masculino
25	Romero Vargas Gustavo	79	Masculino

GRUPO CONTROL

No. Progresivo	Nombre	edad	Sexo
1	Espinoza Hernandez Lucrecia	68	Femenino
2	Maldonado Guevara Miguel	75	Masculino
3	Arredondo Rivera Ernestina	54	Femenino
4	Cruz Santiago Feliciano	67	Masculino
5	Juarez Zetina Victor	85	Masculino
6	Beltran Sanchez Alfredo	68	Masculino
7	Aviles Torres Evelia	69	Femenino
8	Martinez Gonzale Jose Valdemar	69	Masculino
9	Mares Rosales Jorge	72	Masculino
10	Muñoz Saldaña Generosa	68	Femenino
11	Marquez Espinosa Eduardo	67	Masculino
12	Ortega Cortez Fredi	75	Masculino
13	Castillo Rodriguez Marina	70	Femenino
14	Grajales Vargas Ethel	73	Femenino
15	Muñoz Ramirez Jose Luis	79	Masculino
16	Camacho Sales Edgar	72	Masculino
17	Gonzalez Olivera Alfonso	65	Masculino
18	Valle Martinez Diego	75	Masculino
19	Barajas Ramirez Rey David	73	Masculino
20	Ibarra Granados Ofelia	85	Femenino
21	Castañeda Escobar Hilario	70	Masculino
22	Rodriguez Arollo Mario	70	Masculino
23	Gonzalez Morales Miguel	68	Masculino
24	Mejia Bustos Miguel	70	Masculino
25	Gutierrez Ortuño Juan	68	Masculino

Al analizar los grupos en estudio la media de edad para el grupo piloto es de 80.4, con predominio del sexo masculino. Para el grupo control la edad media es 76.2 con predominio del sexo masculino. Con estos valores no existe variabilidad en la edad promedio, predominan el sexo masculino quizá por los estilos de vida de nuestra sociedad.

Como se va aplicar la T de student se desconocen la media y la varibilidad, por ello no se van a calcular.

CALCULO DE LA T DE STUDENT

Para el cálculo de la T de Student y considerando todas las variables seleccionadas, únicamente se va a considerar la Variable de Apache II y la Fracción Excretada de sodio basal ya que esta última revela el daño tubular.

GRUPO PILOTO

No. Progresivo	Nombre	APACHE II	FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO BASAL
1	Gómez Lagunes Nícolas	30	3.9
2	Tapia González león Jorge	28	4
3	Mora León Soledad	30	3.8
4	Pérez López Donaciana	29	4.12
5	Pedroza Lara Ricardo	32	3.85
6	Quintanar Razo Guillermo	30	4.28
7	García Barajas Rafael	30	4.3
8	Alvarez Lara Honorato	28	3.11
9	Martínez Molinar Sergio Manuel	30	3.12
10	Camarena Olmedo Manuel	29	4.55
11	Rosales Valle Gaudencia	32	3.9
12	Angeles Pio Hilariano	33	4.5
13	Soto López Rosa Maria	30	4.2
14	Pimentel moreno armando	27	4.5
15	Velmon Salazar Alfonso	25	4.8
16	Botello Nava Alvaro	29	4.1
17	Camacho Sales Edgar	30	4.3
18	Guaxochitl Rivera Ernesto	25	3.9
19	Macedo Palacio Raymundo	26	4.2
20	Vélez Ibarra Ma. Elena	37	4.8
21	Alvarado García Soledad	32	4
22	Rivera Espinosa Elvia	28	4.4
23	QUIROZ López Joel	30	3.9
24	Carrillo Rodríguez Agustín	26	3.9
25	Romero Vargas Gustavo	31	4

GRUPO CONTROL

No. Progresivo	Nombre	APACHE II	FRACCIÓN EXCRETADA SODIO BASAL DE
1	Espinoza Hernandez Lucrecia	27	3
2	Maldonado Guevara Miguel	32	3.5
3	Arredondo Rivera Ernestina	31	2.9
4	Cruz Santiago Feliciano	30	2.5
5	Juarez Zetina Victor	29	2.4
6	Beltran Sanchez Alfredo	32	2.8
7	Aviles Torres Evelia	28	2.9
8	Martinez Gonzale Jose Valdemar	29	2.89
9	Mares Rosales Jorge	30	3.6
10	Muñoz Saldaña Generosa	28	2.8
11	Marquez Espinosa Eduardo	32	3
12	Ortega Cortez Fredi	32	3.45
13	Castillo Rodriguez Marina	30	2.98
14	Grajales Vargas Ethel	30	3
15	Muñoz Ramirez Jose Luis	28	2.1
16	Camacho Sales Edgar	30	2.9
17	Gonzalez Olivera Alfonso	25	2.8
18	Valle Martinez Diego	25	3.2
19	Barajas Ramirez Rey David	35	2.9
20	Ibarra Granados Ofelia	29	2.9
21	Castañeda Escobar Hilario	32	2.2
22	Rodriguez Arollo Mario	30	3
23	Gonzalez Morales Miguel	32	2.8
24	Mejia Bustos Miguel	26	2.2
25	Gutierrez Ortuño Juan	35	2

Los Valores de las variables de ambos grupos muestran un comportamiento aproximadamente normal, donde el

promedio para el Apache II y la Fena Basal para ambos grupos es de 29.48 y 4.0972 para el grupo piloto y para el grupo control las cifras son las siguientes 29.88 y de 3.888, siendo estos sus promedio para cada variable.

Vamos a determinar la probabilidad de que el promedio sea menor en el grupo piloto de 29.48 y de 4.0972 y de menor de 29.88 y 3.88 respectivamente

Sea X = el promedio total de las mediciones

$M = 29.48$; $s = ?$

$= 2.098.750$ $s = 168.644.8085$ $n = 25$

a) $P(< 2.000.000) = P(< 2.000.000)$

b) La probabilidad se encuentra entre 0.9 y 0.95, según la tabla T al t ser negativo, la probabilidad está entre 0.1 y 0.05, es decir, los valores complementarios, por lo tanto se deshecha la alterna y se acepta la Nula.

RESULTADOS

La sépsis severa condiciona una respuesta del organismo a la infección que cuando altera la homeostasis desencadena una cascada de la inflamación descontrolada, coagulación y fallo en la fibrinólisis. En caso de seguir progresando lleva a una hipoxia global de los tejidos con un resultado de fallo de órganos y muchas veces la muerte.

La respuesta a los agentes anti-infecciosos, la resucitación y el sostén de cuidados puede no necesariamente prevenir el fallo progresivo de la disfunción multiorgánica que ocurre en muchos pacientes. Debemos tener en cuenta que la disfunción de la microcirculación puede permanecer a pesar de un adecuado valor global de disponibilidad de oxígeno, marcando una ineficiencia de los procedimientos de resucitación. (Ince C. 1999)

Se define además como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) resultante de infección bacteriana, viral, fúngica o parasitaria. No se establecieron criterios para reconocer el SIRS como una respuesta compleja de activación de la inmunidad innata de cualquier causa.

Si bien es cierto que el presente estudio le faltaron variables para conocer la evolución de cada paciente, ya que solo se tomaron dos variables.

Pero por las características del estudio se requieren de más variables para identificar los factores de riesgo de cada sujeto.

Lo que es un hecho es que la significancia estadística fue nula, sin embargo las bases de datos serán de utilidad para promixas investigaciones que no arrojen resultados mas adecuado.

Ademas de incluir las siguientes variables:

Temperatura > 38 °C o < 36 °C

- 1. Frecuencia Cardiaca > 90 latidos por minuto**
- 2. Taquipnea, manifestado por una frecuencia respiratoria > 20 resp/min o hiperventilación PaCO₂ <32 mmHg**
- 3. Alteración en el recuento de G. Blancos > 12000 o < 4000 cel/ mm³ o presencia de > 10% neutrófilos cayados**

Sépsis utilizar la definición del consenso del ACCP/SCCM 2001 donde define a sépsis severa como una sepsis asociada con al menos una disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Shock séptico es lo anterior más el agregado de la persistencia a pesar de una adecuada resucitación.

Existe un screening para evaluar el riesgo de un paciente potencialmente con sépsis, donde se incluyen a todos los pacientes críticamente enfermos, la neumonía severa de la comunidad, cirugía intrabdominal, meningitis, ser portador de una enfermedad crónica subyacente, tener un estado de inmunocompromiso (HIV/SIDA, uso de citotóxicos y agentes inmunosupresores, neoplasias o alcoholismo), celulitis e infección del tracto urinario. Los predictores de mayor riesgo edad avanzada, comorbilidades y obesidad.

Es de utilidad clínica establecer el Score APACHE II y SOFA y la necesidad de vasopresores para caracterizar la gravedad del evento.

CONCLUSIONES.

La Insuficiencia Renal aguda (IRA) no hay ninguna definición precisa, se puede caracterizar por un aumento súbito de la creatinina sérica > a .3mg/dl en un plazo de 48 horas , este deterioro provoca incapacidad de los riñones para excretar los productos nitrogenados derivados del metabolismo proteico y posteriormente para mantener la homeostasis hidroelectrolitica y del equilibrio ácido-básico. En todos los casos existe un descenso de la tasa de filtración glomerular que en la clínica se mide por medio del aclaramiento de creatinina , las causas de la insuficiencia renal aguda se dividen según su localización anatómica del defecto fisiológico.

La enfermedad prerrenal supone un trastorno de la perfusión renal , mientras que la enfermedad posrenal implica la obstrucción del sistema colector urinario . La nefropatía intrínseca afecta a los glomérulos , la microvasculatura , los túbulos o el intersticio de los riñones.

Las causas mas comunes de IRA en las unidades de cuidados intensivos son la sepsis severa y el choque séptico. La mortalidad reportada en los pacientes con sepsis severa e IRA es de hasta 70% . La fisiopatología propuesta para la falla renal en la sepsis grave incluye una combinación de factores como hipotensión sistémica , vasoconstricción renal , infiltración de células inflamatorias en el riñón , trombosis intraglomerular y obstrucción intratubular , otra de las teorías sugiere que la producción de citocinas proinflamatorias y factores vasoactivos; así como la desregulación inmunológica, la activación endotelial y la falla de otros órganos, juegan un papel fisiopatológico importante .

Aunque el diagnóstico de la IRA precisa una atención cuidadosa a los fenómenos previos a la elevación de la creatinina , el uso de escalas APACHE II , SOFA ,FENa CrUrinaria son de gran utilidad para integrar los criterios clínicos y bioquímicos de indicación de Proteína C Activada Recombinante humana.

El uso de la proteína C activada Recombinante Humana
Las intervenciones farmacológicas estándar en el paciente con sepsis severa y disfunción orgánica, incluido el compromiso renal, han mostrado una mejoría discreta en la morbi-mortalidad. La proteína C activada recombinante humana (drotrecogin alfa activado, DrotAA) es una forma recombinante de la proteína C activada con capacidad de inhibir la generación de trombina, regular la inflamación y promover la fibrinólisis, proporcionando un efecto modulador de la coagulación e inflamación relacionados con la sepsis severa e IRA. Sin embargo, la IRA no se ha considerado una meta específica en la mayoría de ensayos clínicos de DrotAA, Además, recientemente se publicó un estudio controversial, de cohorte pequeña, que muestra un efecto mínimo de DrotAA sobre el gasto urinario, la función tubular y la mortalidad.

La evidencia actual apoya el uso de DrotAA en pacientes seleccionados de la UCI con daño orgánico, incluido el compromiso renal. De hecho, DrotAA es un fármaco de uso regular en la UCI, documentándose distintas respuestas terapéuticas. Su mecanismo de acción sugiere un beneficio en la prevención o tratamiento de la IRA en el contexto del paciente con falla multiorgánica, con modificación potencial de la historia natural de la enfermedad.

Durante el presente estudio se evaluó el efecto de DrotAA en el compromiso renal agudo del paciente con sepsis severa e indicación de DrotAA (= 2 órganos comprometidos, sin contraindicación para su uso), el cual muestra un efecto mínimo de DrotAA sobre el gasto urinario, la función tubular y la mortalidad. Por lo que la evolución del paciente con sepsis severa y disfunción orgánica incluido el compromiso renal, el efecto de DrotAA no fue significativo, la evolución fue la misma del paciente con y sin DrotAA.

El compromiso renal en el paciente séptico en la UCI es una condición muy frecuente y devastadora. De acuerdo a un estudio epidemiológico, multicéntrico, a nivel nacional 27.3% de los pacientes que ingresan a la UCI, presentan sepsis severa con una tasa de mortalidad de hasta 30.4%. En este estudio la infección renal, como causa de ingreso, ocupó el cuarto lugar en frecuencia de foco primario, y quizá mayor como complicación agregada en el paciente con sepsis severa. Otro estudio multicéntrico a nivel Latinoamérica estimó que el costo promedio de un solo día de estancia en la UCI por sepsis severa es de 934 dólares. Por otro lado, el costo total de un paciente que sobrevive a esta condición es de 9,632 dólares, mientras que los pacientes fallecidos representan un gasto aun más elevado. Ambos estudios coinciden en que el manejo de la sepsis severa genera costos muy elevados, por lo que se considera a esta entidad como un problema de salud pública, mientras que la IRA es una complicación frecuente que afecta el pronóstico de supervivencia, por lo que la falta de protocolos para el manejo de pacientes con sepsis severa en 2do nivel de atención así como también la investigación de factores tales como presión arterial, el estado de

**hidratación , fármacos , contrastes radiológicos ,
duración de los antibiótico.**

**Cocluimos que el uso de Proteina C activada
Recombinante Humana , además de ser un tratamiento
de costo elevado ,en la evolución del paciente tratado
con DrotAA no existe prevalencia significatica en cuanto
a mejoría con respecto a la evolución del paciente
sepsis severa y falla Renal Aguda.**

HOJA DE CAPTURA DE DATOS
ISSSTE
HR "ADOLFO LÓPEZ MATEOS"
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

A) DATOS GENERALES:

NOMBRE _____ AFILIACIÓN _____ NUMERO _____ FECHA _____

EDAD _____ SEXO _____ TALLA _____ PESO _____

B) CONDICIONES PREEXISTENTES:

	SI	NO	
1. HIPERTENSION	()	()	
2. DM	()	()	
3. OTRAS ENFERMEDADES ()	()		CUALES _____
4. MEDICAMENTOS	()	()	CUALES _____
5. TABAQUISMO	()	()	
6. ALCOHOLISMO	()	()	
7. MOTIVO DE INGRESO A LA UCI (INCLUYE SITIOS DE SEPSIS)			_____
8. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA A SU INGRESO?			_____
9. DESARROLLO INSUFICIENCIA RENAL AGUDA?			_____ FECHA _____

C) SIGNOS: TA ____/____ FREC. CARDIACA _____ FREC. RESP. _____ GASTO URINARIO _____

- D) LABORATORIO Y CALIFICACIONES:

	BASAL (0 DIAS)	7 DIAS	14 DIAS	21 DIAS
FECHA				
BH COMPLETA				
QS COMPLETA				
GASTO URINARIO (CrU, FENa)				
PRUEBAS COAG.				
GASOMETRIA				
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)				
ESCALA DE GLASGOW				
PAM				
AMINAS (DOSIS)				
FUNCION HEPATICA				
CALCULO DE SOFA				
CALCULO DE APACHEII				
NUM. ORGANOS AFECTADOS				
TIPO ORGANOS AFECTADOS				
FECHA DE I.R.A.				
FECHA DE DEFUNCION				
MOTIVO DE DEFUNCION				
COMENTARIOS ADICIONALES				

HOJA DE CONSENTIMIENTO DE INFORMADO

ISSSTE

HR "ADOLFO LÓPEZ MATEOS"

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: "Impacto de la proteína C activada recombinante humana en la insuficiencia renal aguda relacionada con sepsis severa en el paciente críticamente enfermo" que se realiza en esta institución. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos como hemorragias, equimosis, dolor; así como inconvenientes, molestias y también beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en la institución.

El Investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Anexo 3

Cronograma de Trabajo

AÑOS 2010	AÑOS 2011
MESES	MESES
Enero Febrero	
Elaboración de Protocolo	
Febrero a Octubre	
Recolección de base de datos	
Octubre a Diciembre	
Procesamiento de datos y análisis de la investigación	
	Enero
	Presentación del informe final

BIBLIOGRAFIA

1.-Recombinant human activated protein C, package labeling, and hemorrhage risks.

Crit Care Med. 2009; 37:327-9.

2.-Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, Radej J, Kroužecký A, Novak I, Matejovic M. New developments in septic acute kidney injury. Physiol Res. 2010; 59(6):859-69.

3.-Hodder RV, Hall R, Russell JA, Fisher HN, Lee B. Early drotrecogin alpha (activated) administration in severe sepsis is associated with lower mortality: a retrospective analysis of the Canadian enhance cohort. Crit Care. 2009; 13(3):R78.

4.-Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jan; 2(1):22-30.

5.-Mosnier LO, Zlokovic V, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway .Blood 2007;109:3161-72

6.-Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis –related Organ Failure Assessment)score to describe organ dysfunction/failure. Intensive care Med 1996; 22:707-10.

7.-Taylor FB Jr, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Ferrell G, Chang AC, Lasik Z, Kosanke S, Peer G, Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor aids in host

defense against Escherichia coli sepsis. Blood 2000; 95:1680-6.

8.-Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Nagakari K , Shirahama A, Ida Y. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte – endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model . Crit Care Med 2005; 33:368-72.

9.-Levi M, Choi G, Schoots I, Schultz M, van der Poll T. Beyond sepsis: activated protein C and ischemia-reperfusion injury. Crit Care Med 2004; 32 (Suppl.5):309-12.

10.-Grupta A, Berg DT, Gerlitz B, Sharma GR,Syed S, Richardson MA, Sandusky G,Hever JG, Galbreath EJ, Grinnell BW. Role of protein C in renal dysfunction after polymicrobial sepsis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 860-7.

11.-Grupta A, Rhodes GJ, Berg DT, Gerlitz B, Molitoris BA, Grinnell BW. Activated protein C ameliorates LPS – induced acute kidney injury and down regulates renal iNOS and angiotensin 2. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 293: F245-54.

12.-Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Epidemiological study of sepsis in Mexican intensive care units. Cir Cir. 2009 Jul-Aug;77(4):301-8; 279-85.

13.-Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in

brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics. 2008; 26(5):425-34.

14.-Bernard GR, Ely EW, Wright TJ et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit CareMed 2001; 29:2051-9.

15.-Dettenmeier P, Swindell B, Stroud M Et al. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. AmJ Crit Care. 2003; 12:518-26.

16 .Gentry C A, Gross KB , Sud B et al .adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. Crit Care Med. 2009; 37:19-25

17.- Sweeney DA, Natanson C, Eichacker PQ.