



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRÍTICO**

**EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE BIOMARCADORES RENALES EN LA PREDICCIÓN  
DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN UTI**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A**

**DR. CARLOS RODRIGO RANGEL OLASCOAGA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JOSE J. ZARAGOZA GALVÁN**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO 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.

## Contenido

Detalles de contacto	3
Resumen	4
Introducción	5
Objetivo primario del estudio	7
Métodos	7
Criterios de inclusión y exclusión	7
Definiciones	7
Obtención de datos	8
Análisis estadístico	8
Resultados	9
Discusión	14
Conclusiones	17
Referencias	17
Anexos	20

## TÍTULO

Evaluación prospectiva de biomarcadores renales en la predicción de la lesión renal aguda en UTI.

## AUTOR

Rangel Olascoaga Carlos Rodrigo

## ESPECIALIDAD

Medicina del Enfermo en Estado Crítico

## DIRECCIÓN

Hospital Español de México, Unidad de Terapia Intensiva, ejército Nacional 613, 9º piso  
Colonia Granada. Ciudad de México. CP 11520.

## CONTACTO

[zomacuauhtli@hotmail.com](mailto:zomacuauhtli@hotmail.com)

Teléfono: 52559600, ext. 1111

## TUTOR

Jose J. Zaragoza Galván

## RESUMEN

### Introducción

El índice proteinuria/creatinuria (PrU/CrU) y la presencia de cilindros granulosos en el sedimento urinario son biomarcadores renales para la detección temprana de lesión renal aguda (LRA). El propósito del estudio tuvo como objetivo determinar el valor predictivo de lesión renal aguda en los pacientes en estado crítico.

### Métodos

Se dividieron 44 pacientes críticamente enfermos en grupos que presentaron LRA (n=26) y los que no presentaron LRA (n=18). Se tomó muestra de suero y orina al ingreso de los pacientes y cada 24 horas hasta su día de egreso o cumplir 14 días de estancia y se midió la creatinina y proteínas en orina en muestra al azar y se realizó el índice PrU/CrU, realizando centrifugación y observación del sedimento urinario en búsqueda de cilindros granulosos (CG). El índice PrU/CrU y la presencia de CG se compararon al ingreso, al diagnóstico de LRA y 24 horas previas al diagnóstico.

### Resultados

El índice PrU/CrU y la presencia de cilindros granulosos se asociaron significativamente al desarrollo de LRA en los pacientes críticamente enfermos. Comparado con el grupo que no presentó LRA, el grupo de LRA presentó un aumento marcado del índice PrU/CrU y se observaron cilindros granulosos en el sedimento urinario en el momento del diagnóstico y 24 horas previas al diagnóstico de LRA (p 0.032 para el índice PrU/CrU y p 0.035 para el sedimento urinario), por lo que el valor predictivo y de diagnóstico de éstos biomarcadores es excelente.

### Conclusiones

El índice PrU/CrU y la presencia de cilindros granulosos pueden ser usados como biomarcadores predictivos y de diagnóstico de LRA en los pacientes críticamente enfermos.

Palabras clave: lesión renal aguda, biomarcador, sedimento urinario, índice PrU/CrU, KDIGO.

## INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un problema común en el estado crítico, con incidencia variable en función de los criterios que se han definido y la población estudiada [1-4]. Algunos pacientes con LRA (4-6%) desarrollan disfunción renal severa y la terapia de reemplazo renal (TRR) es necesaria [5].

Una de las principales limitaciones es la incapacidad de predecir con precisión e identificar a los pacientes que desarrollarán LRA [6]. Se han utilizado diversos métodos para evaluar la función renal y definir la función anormal para orientar el diagnóstico. La creatinina sérica, es el más utilizado aunque es un marcador inespecífico para el diagnóstico de lesión renal aguda y que puede modificarse por diferentes variables, como: edad, sexo, masa muscular y estado nutricional. Ante esta evidencia se requieren pruebas que permitan el diagnóstico oportuno de lesión renal aguda, predigan la gravedad de la lesión y ayuden a la toma temprana de decisiones [6]. Los marcadores de lesión renal aguda pueden ser componentes de suero u orina, estudios de imagen o cualquier otro parámetro cuantificable. Los marcadores urinarios y séricos son los más prometedores para la detección temprana de la lesión renal aguda y para la identificación del mecanismo de lesión, la evaluación del sitio y la gravedad de la lesión [7]. Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable, que sirve como índice para la salud, incluido el riesgo de enfermedades. En términos generales, un biomarcador es un indicador medible de un estado biológico específico o una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

Los métodos tradicionales que se utilizan clínicamente para diagnosticar la lesión renal aguda, como el monitoreo de modificaciones en las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina, análisis de orina, la ultrasonografía renal y la biopsia, tienen limitaciones que impiden establecer el diagnóstico preciso y temprano [8]. Las características que debe tener un biomarcador renal que indique disfunción renal son: ser sensible y temprano de la enfermedad, permitir la estratificación del riesgo previo y posterior al disparador, sus concentraciones séricas deben aumentar rápidamente con la aparición de la lesión y mantenerse elevadas para permitir una ventana para el diagnóstico y tratamiento oportunos, debe ser específico de la lesión renal e identificar la causa y la localización de la lesión y tener valor pronóstico en la recuperación de la lesión renal, tener la capacidad de monitorizar la respuesta terapéutica, ayudar en la toma de decisiones en cuanto a la terapia de soporte y ser predictor de mortalidad [9]. El biomarcador ideal de lesión renal aguda aún no existe; sin embargo, se han descrito varios que han demostrado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de la lesión renal aguda, así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función renal. De estos destacan:

1. Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL por sus siglas en inglés). Es una proteína de 25 kDa, aislada de los gránulos de neutrófilos, con amplia distribución. Es una proteína de células epiteliales. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por lo tanto, el aumento de la excreción urinaria sugiere un daño

tubular proximal con la reabsorción alterada o aumento de la síntesis y excreción primaria por segmentos de la nefrona distal [10].

2. Microscopia del sedimento urinario. Es uno de los marcadores más utilizados en el diagnóstico de lesión renal aguda. La evaluación del sedimento urinario se ha utilizado de manera tradicional para el diagnóstico y la diferenciación de la lesión renal aguda de origen prerrenal, renal y posrenal, pero ha caído en desuso por el desarrollo de nuevos abordajes diagnósticos, entre los que destaca el de RIFLE [11], AKIN [12] y recientemente el KDIGO [13], y por la implementación de nuevos biomarcadores, como la interleucina 18, la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo, la molécula de daño renal 1 (KIM1) y la cistatina C (Cys-C) [14,15]. En la presencia de proteinuria un sedimento urinario que contiene abundantes células epiteliales tubulares renales y cilindros granulosos pigmentados (de color marrón) sugiere el diagnóstico de la LRA y se ha asociado con un mayor riesgo de gravedad de la enfermedad [16]. El puntaje de microscopia del sedimento urinario valora la existencia de cilindros granulosos y células epiteliales renales y se le asigna un puntaje que va de 0 a 6 [17]. Un puntaje mayor de 3 tiene sensibilidad de 0.67 (IC 95%: 0.39-0.86) y especificidad de 0.95 (IC 95%: 0.84-0.99) con valor predictivo positivo de 0.80 (IC 95%:0.49-0.94) y valor predictivo negativo de 0.91 (IC 95%: 0.78-0.96) para detectar la mala evolución de la lesión renal aguda [18].

3. Índice proteinuria/creatinuria (PrU/CrU). La realización de la medición en orina al azar de la proporción de las relaciones proteinuria/creatinuria y albuminuria/creatinuria se han propuesto como alternativas a 24 horas para simplificar la cuantificación de pérdida de proteínas en el paciente con enfermedad renal crónica y en el paciente con trasplante renal, siendo adecuados para sustituir la recolección de orina de 24 horas de orina [19,20,21]. Recientemente se ha propuesto su utilización como marcador de lesión renal aguda en pacientes postoperados de cirugía cardíaca [22], siendo demostrada su utilidad al observarse su elevación antes que la creatinina sérica u otros biomarcadores. Por lo que la utilización en el paciente crítico para demostrar el aumento de la pérdida de proteínas en orina, podría ser un biomarcador de utilidad al demostrarse su aumento antes que cualquier otros de los ya mencionados.

A pesar de la amplia investigación sobre éstos biomarcadores, las propiedades de diagnóstico del sedimento urinario y del índice PrU/CrU con respecto a la lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos necesita aclararse. Éste estudio fue diseñado para evaluar de manera prospectiva la capacidad predictiva del análisis del sedimento urinario y el índice PrU/CrU para el desarrollo de lesión renal aguda en el enfermo grave.

## Objetivo primario del estudio

Evaluar de manera prospectiva la capacidad predictiva del análisis del sedimento urinario y el índice PrU/CrU para el desarrollo de lesión renal aguda en el enfermo grave.

## MÉTODOS

### Población estudiada

Estudio observacional prospectivo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español, Distrito Federal, México. El protocolo fue aprobado por el Departamento de Enseñanza e Investigación, y de acuerdo a su dictamen por el Comité de Ética del Hospital Español. Se seleccionaron todos los pacientes adultos consecutivos mayores de 18 años, admitidos durante el periodo de estudio a la Unidad de Terapia Intensiva entre Abril 2015 y Julio 2015. Cuarenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio. Los pacientes fueron evaluados diariamente para la presencia o ausencia de cilindros granulados y el valor del índice PrU/CrU para un máximo de 14 días o antes si eran egresados de la UTI.

### Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes adultos consecutivos mayores de 18 años admitidos durante el periodo de estudio a la Unidad de Terapia Intensiva. Los siguientes pacientes fueron excluidos: 1) pacientes con Enfermedad Renal Crónica en tratamiento de remplazo renal (TRR), 2) admitidos posterior a trasplante renal reciente (< 3 meses), 3) readmisión a la UTI durante el mismo episodio de hospitalización, 4) menos de 24 horas de estancia en UTI.

### Definiciones

De acuerdo a los criterios de KDIGO 2012, que están basados en las definiciones de RIFLE/AKIN, se usó el gasto urinario y la creatinina sérica como indicadores de LRA. La LRA está caracterizada por incremento de al menos 0.3 mg/dl o un incremento de 1.5 a 2.0 del valor basal por 48 horas, incremento de al menos el 50% del valor basal y disminución en la producción de orina de 0.5 ml/kg/hora por al menos 6 horas.

### Recolección de la información

Los datos obtenidos de los pacientes en la UTI se basaron en 3 grupos de variables:

1. Características basales: edad, género, peso, talla, tipo de admisión (médica, quirúrgica electiva o urgente), SAPS 3, comorbilidades (Hipertensión, Diabetes Mellitus, Enfermedades Cardiovasculares), medicaciones previas (AINES, IECAs, ARA 2, aminoglucósidos, anfotericina), uso previo de medio de contraste, creatinina previa (conocida o estimada con la medición de creatinina hospitalaria más baja como valor basal de los pacientes), cáncer hematológico o cáncer metastásico, patología urinaria previa (hematuria, proteinuria y CKD 1-2, CKD 3-4-5, trasplante renal).

2. Características de los pacientes en su primer día de ingreso a UTI: creatinina y crea mayores, gasto urinario horario, si contaba con criterios de sepsis, SOFA, utilización de ventilación mecánica, sedimento urinario, índice PrU/CrU.
3. Valores diarios: SOFA, creatinina y urea, uresis horaria, sedimento urinario, índice PrU/CrU, TRR recibido.

Obtención de los datos, procesamiento de las muestras y medición.

1. Al ingreso del paciente se obtuvieron las características basales y los valores de las primeras 24 horas del expediente (historia clínica y nota de ingreso) y de la hoja de enfermería.
2. En las primeras 3 horas de ingreso se realizó el índice PrU/CrU.
3. Se realizó visualización del sedimento urinario en las primeras 24 horas.
4. Se realizó medición diaria del índice PrU/CrU con una muestra de orina al azar de entre las 08:00 y 09:00 hrs.
5. Se realizó visualización del sedimento urinario con una muestra de orina al azar entre las 10:00 y 14:00 hrs por el médico residente de Medicina Crítica, Dr. Carlos Rodrigo Rangel Olascoaga y por el médico residente de Medicina Interna rotante en el servicio de Nefrología, supervisados por médico adscrito de Nefrología, con amplia experiencia en visualización de sedimentos urinarios. Por medio de la obtención de la muestra de orina en tubo en el servicio de Terapia Intensiva, toma de tira reactiva e interpretación, centrifugación de la muestra, colocación en el portaobjetos y observación en el microscopio en el servicio de Diálisis del Hospital Español.
6. Se recabaron los datos de los valores diarios entre las 08:00 y 09:00 horas a partir del día siguiente del ingreso del paciente.

#### Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los datos se realizó con prueba de Shapiro-wilk, los de distribución normal, incluyendo peso y talla son presentados con media  $\pm$  desviación estándar. Los resultados para variables continuas que no tuvieron distribución normal fueron presentados con mediana con rango intercuantil. Las variables cualitativas se describieron con frecuencia y porcentajes. Y comparadas entre los grupos usando la prueba exacta de Fisher. Se calculó la sensibilidad, especificidad y las curvas ROC de cada uno de los biomarcadores para predecir lesión renal aguda para cada uno de los

estadios de lesión renal aguda. El análisis estadístico fue realizado por STATA versión 12 y un valor de P menor de 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

### Características de los pacientes

En total, 95 pacientes consecutivos fueron examinados. De éstos 50 fueron excluidos, 11 por haber reingresado a la UTI, 39 por estancia menor a 24 horas y 1 por muestra inadecuada por contar con TRR y anuria (ver figura 1). Finalmente, 44 pacientes fueron incluidos: 18 sin LRA y 26 con LRA.

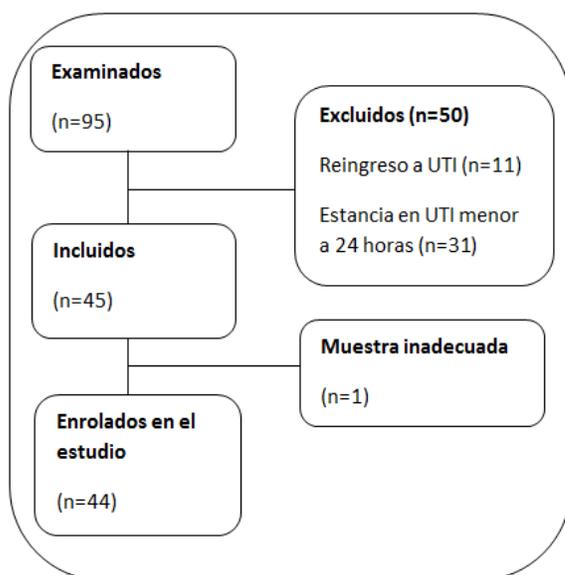


Figura 1. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de pacientes

Se describe brevemente la forma en cómo se seleccionaron los pacientes que entraron al estudio. UTI Unidad de Terapia Intensiva.

Veintiséis pacientes (59%) desarrollaron lesión renal aguda basada en los criterios de KDIGO durante los 14 días de observación. El índice PrU/CrU y la presencia de cilindros granulosos en el sedimento urinario fueron significativamente diferentes entre el grupo que presentó LRA ( $p$  0.032 para el índice PrU/CrU y  $p$  0.035 para el sedimento urinario) y para los que no presentaron LRA. El puntaje de SOFA fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron LRA comparado con los pacientes que no desarrollaron LRA ( $p < 0.00001$ ); el SAPS 3 fue mayor en los pacientes con LRA, sin embargo no tuvo significancia estadística ( $p$  0.054).

La causa de ingreso tuvo significancia estadística ( $p$  0.019), y aunque la más común fue por algún diagnóstico neurológico (27%), el infeccioso fue la causa más frecuente que se asoció a LRA. Además como antecedentes previos al ingreso a la UTI, tanto la sepsis como la Diabetes Mellitus fueron los estadísticamente significativos ( $p$  0.002 y 0.004, respectivamente). Y de los medicamentos que previamente utilizaban los pacientes los

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina 2 (ARA 2) se relacionaron con LRA (0.025). Los antecedentes que no tuvieron diferencia significativa fueron la edad, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el género, el tipo de admisión, patología renal previa, el antecedente de ventilación mecánica, hipertensión arterial, cardiopatía, cáncer hematológico, cáncer metastásico, medio de contraste, la ingesta previa de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anfotericina B y aminoglucósidos ( $p > 0.05$  para todos) (tabla 1, 2 Y 3).

Tabla 1. Datos clínicos y biológicos al ingreso

<b>Características</b>	<b>No LRA</b>	<b>LRA</b>	<b>total</b>	<b>valor de p</b>
Edad, años	63 (33-78)	72 (55-85)	66 (51-82)	0.188
Peso, kg	71.3 ± 15.3	70 ± 15.5	70 ± 15.3	0.284
Talla, cm	166.5 ± 11.6	165.8 ± 9.4	166.1 ± 10.2	0.21
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24 (22-30)	25 (23-29)	25 (22-29)	0.581
<b>Género, n (%)</b>				0.329
Masculino	7 (38.8)	14 (53.8)	21 (47.7)	
Femenino	11 (61.1)	12 (46.1)	23 (53.4)	
<b>Tipo de admisión, n (%)</b>				0.314
Médico	10 (55.5)	20 (76.9)	30 (68.1)	
Cirugía programada	3 (16.6)	2 (7.6)	5 (11.3)	
Cirugía de urgencias	5 (27.7)	4 (15.3)	9 (20.4)	
<b>Factores etiológicos, n (%)</b>				0.0197
Neurológico	8 (44.4)	4 (15.3)	12 (27.2)	
Cardiovascular	3 (16.6)	6 (23.0)	9 (20.4)	
Respiratorio	5 (27.7)	4 (15.3)	9 (20.4)	
Infecioso	0	9 (34.6)	9 (20.4)	
Metabólico	0	1 (3.8)	1 (2.2)	
Gastrointestinal	2 (11.1)	2 (7.6)	4 (9.0)	
<b>Antecedentes, n (%)</b>				
Hipertensión	11 (42)	15 (57)	26	0.535
Diabetes	0	9 (100)	9	0.004
Cardiopatía	5 (41)	7 (58)	12	0.607
Cáncer hematológico	1 (33)	2 (66)	3	0.638
Cáncer metastásico	0	2 (100)	2	0.344
AINE	7 (41)	10 (58)	17	0.611
IECA	3 (75)	1 (25)	4	0.179
ARA 2	1 (10)	9 (90)	10	0.025
Anfotericina	1 (100)	0	1	0.409
Aminoglucósidos	0	2 (100)	2	0.344
Medio de contraste	3 (33)	6 (66)	9	0.451
Sepsis	7 (41)	10 (58)	17	0.002

Tabla 1. Se comparan los grupos en sus datos clínicos y biológicos al ingreso de los que desarrollaron lesión renal aguda y no, su totalidad y su valor de p. LRA lesión renal aguda, IMC índice de masa corporal, AINE antiinflamatorio no esteroideo, IECA inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA 2 antagonista del receptor de angiotensina 2.

Tabla 2. Ventilación mecánica

Ventilación mecánica, n (%)	No LRA	LRA	total	p 0.661
no	8 (47)	9 (52)	17	
Invasiva	8 (34)	15 (65)	23	
No invasiva	2 (50)	2 (50)	4	

Se comparan los grupos que requirieron algún tipo de ventilación mecánica y los que no, y de éstos los que desarrollaron lesión renal aguda y los que no la desarrollaron. LRA lesión renal aguda.

Tabla 3. Patología renal previa

Patología renal, n (%)	No LRA	LRA	total	P 0.237
No se conoce	17 (47)	19 (52)	36	
Proteinuria	1 (20)	4 (80)	5	
CKD 3, 4	0	3 (100)	3	

Se compararon los grupo que tenían alguna patología renal previa, ya sea que se desconociera, que tuvieran el diagnóstico previo de proteinuria y los que ya contaban con enfermedad renal crónica, de todos estos grupos se dividieron en los que presentaron lesión renal aguda y los que no la desarrollaron. LRA lesión renal aguda. CKD del inglés Chronic Kidney Disease (enfermedad renal crónica)

### Riesgo de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos

Tabla 3. Patología renal previa

Patología renal, n (%)	No LRA	LRA	total	valor de p
No se conoce	17 (47)	19 (52)	36	0.237
Proteinuria	1 (20)	4 (80)	5	
CKD 3, 4	0	3 (100)	3	

Tabla 4. Valores en las 1eras 24 horas

Valores en las 1eras 24 hrs, n	No LRA	LRA	total	valor de p
Creatinina basal mg/dl	0.65 (0.5-0.8)	1 (0.8-1.5)	0.82 (0.6-1.05)	0.0001
Creatinina máxima mg/dl	0.64 (0.47-0.8)	1.4 (1.1-2.6)	0.9 (0.64-1.63)	<0.00001
Urea máxima mg/dl	28.3 (16-35)	58 (40-100)	40 (26-85)	0.0001
Gasto urinario ml/hr	117 (88-131)	87 (35-114)	94 (70-119)	0.0175
SOFA	2 (1-5)	8 (6-10)	5 (2-9)	<0.00001
SAPS 3	46 (34-56)	59 (41-67)	53 (36-65)	0.054

Tabla 5. Biomarcadores renales en las primeras 24 horas

Sedimento urinario n, (%)	No LRA	LRA	total	valor de p
Negativo	16 (53)	14 (46)	30	0.035
I	2 (16)	10 (83)	12	
II	0	2 (100)	2	
<b>PrU/CrU n,</b>	0.2 (0.1-0.5)	0.9 (0.3-1.3)	0.4 (0.1-1)	0.032

Tabla 6. Biomarcadores renales día previo/día de diagnóstico

Sedimento urinario día previo n, (%)	No LRA	LRA	total	valor de p
Negativo	16 (80)	4 (20)	20	0.023
I	1 (20)	4 (80)	5	

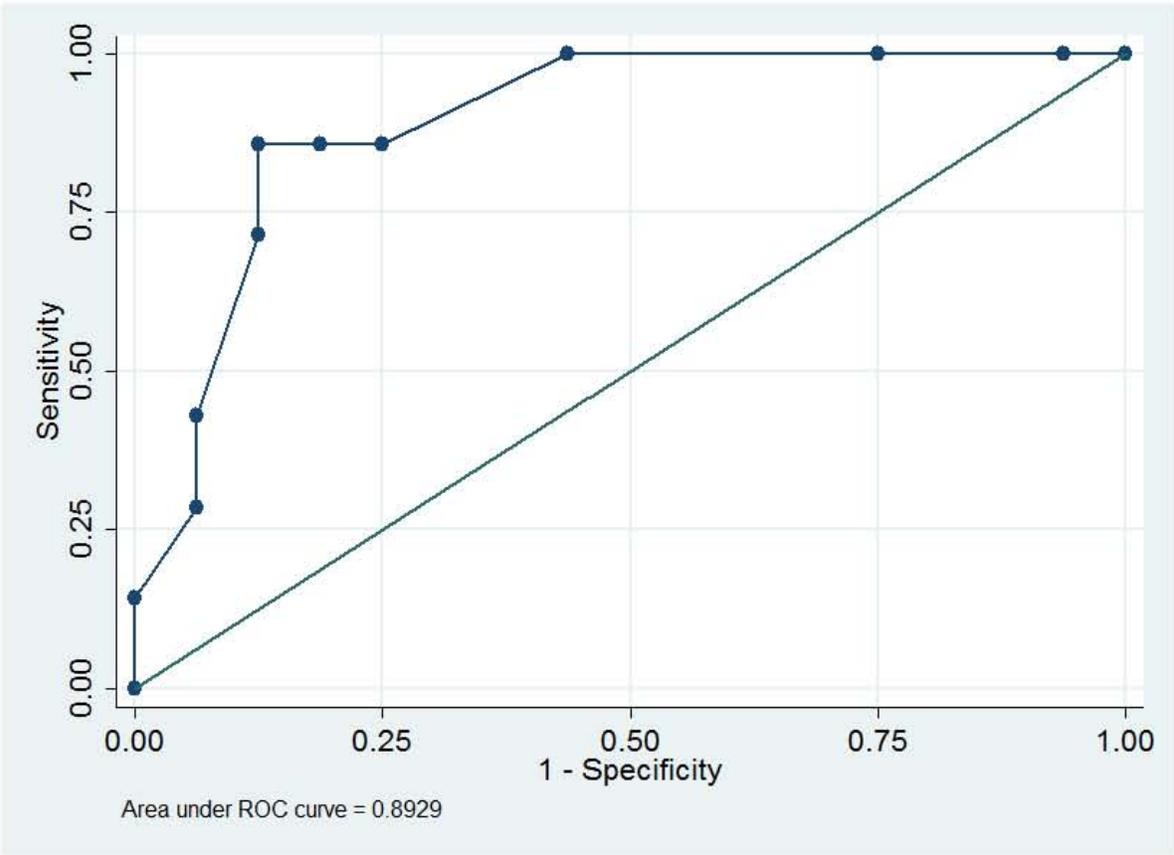
Sedimento urinario día previo n, (%)				
Negativo	17 (56)	13 (43)	30	0.007
I	1 (10)	9 (90)	10	
II	0	2 (100)	2	
IV	0	2 (100)	2	

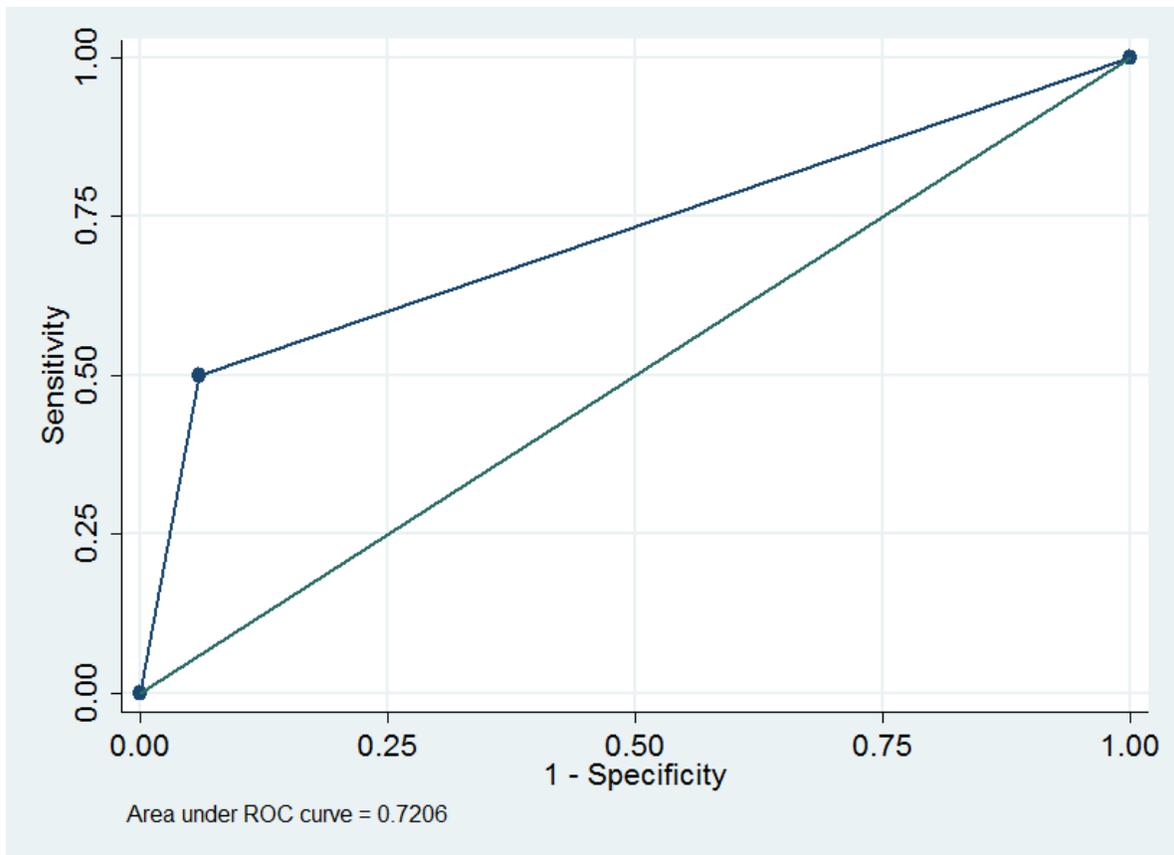
PrU/CrU n,				
Día previo	0.2 (0.15-0.35)	1 (0.9-2)	0.3 (0.2-1)	0.003
Día diagnóstico	0.3 (0.2-0.5)	0.9 (0.3-1.4)	0.5 (0.2-1.3)	0.053

Creatinina día previo	0.49 (0.38-0.7)	0.83 (0.56-1.42)	0.7 (0.47-0.91)	0.0007
Creatinina día diagnóstico	0.64 (0.55-0.8)	1.8 (1.2-2.9)	1.14 (0.6-2.5)	<0.00001

Tabla 7. Número de pacientes con diagnóstico de LRA y criterio diagnóstico utilizado

Criterio	KDIGO				Total
	No	1	2	3	
No	18	0	0	0	18
Diuresis	0	1	5	2	8
Creatinina	0	13	4	1	18
Total	18	14	9	3	44





## Discusión

En ésta investigación, se demostró que el índice PrU/CrU y la presencia de cilindros granulosos en el sedimento urinario pueden ser usados para predecir y diagnosticar lesión renal aguda en los pacientes que ingresan a la UTI. La LRA está asociada a mayor tiempo de estancia y mayor morbilidad, además de incremento en el costo de atención del paciente críticamente enfermo. El tiempo de diagnóstico y la intervención efectiva como el adecuado manejo de líquidos, el retiro de nefrotóxicos, el uso restringido de medios de contraste y además el continuar con el manejo adecuado de la patología de base por la que el paciente ingresa a la UTI puede ayudar a mejorar significativamente el curso clínico de estos pacientes. El criterio diagnóstico actual de LRA, incluye los criterios de RIFLE, AKIN y KDIGO, que se basan en un aumento de la concentración de creatinina en plasma o la producción de orina, o ambas. Sin embargo, existen varios problemas con éstos marcadores en la práctica clínica. Por ejemplo, generalmente los niveles de creatinina sérica basal no están disponibles en el ámbito clínico, por lo que se recomienda utilizar el valor de creatinina sérica más bajo durante el internamiento hospitalario del paciente, como se utilizó en el presente estudio. Además el incremento de la creatinina sérica y la disminución de la producción horaria de orina se elevan mucho después de haber existido

daño renal (hasta 48 horas), adicionalmente los cambios en la creatinina sérica reflejan principalmente cambios funcionales en la capacidad de filtración, lo cual podría no ser válido como marcador de daño renal. En cambio la observación de cilindros granulosos en el sedimento urinario es un dato objetivo de LRA por necrosis tubular aguda, como se puede observar en la figura 2. La causa más común de LRA es secundaria a deficiencia generalizada o localizada de oxígeno o nutrientes, o la eliminación anormal de productos de la degradación metabólica de las células a nivel tubular. Como resultado de este desequilibrio, las células del epitelio tubular renal sufren lesión estructural y, dependiendo de la magnitud de la lesión, inclusive funcional, que condiciona la reducción en la producción de ATP intracelular que favorece la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Todos los segmentos de la nefrona pueden verse afectados durante un evento isquémico, pero la célula que con mayor frecuencia se lesiona es la del epitelio tubular proximal. Una característica definitiva de la lesión renal isquémica es la pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal. La alteración y desprendimiento de las microvellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal conducen a la formación temprana de “ampollas” en la membrana y posterior a la lesión por isquemia. El desprendimiento y la pérdida de las células tubulares exponen áreas desnudas de la membrana basal que resultan en áreas focales de dilatación tubular proximal y en la formación de cilindros tubulares distales capaces de reducir la tasa de filtración glomerular de esa unidad funcional.



Figura 2. Se observa sedimento urinario de paciente con diagnóstico de necrosis tubular aguda, con la presencia de abundantes cilindros granulosos.

A pesar de que se han publicado previamente estudios de nuevos biomarcadores para LRA en los últimos años, solamente algunos de ellos se han aceptado universalmente y son utilizados en la práctica clínica, varios grupos de médicos han propuesto que los marcadores de lesión renal aguda más específicos se incorporen a los criterios de RIFLE y AKIN. Algunos estudios han demostrado una correlación entre la severidad de la lesión renal y las concentraciones de NGAL en sangre y orina. Otros marcadores estudiados son

las concentraciones de interleucina 18 (IL-18), cistatina C, la molécula de daño renal tipo 1 (KIM-1), y el receptor activador soluble expresado en células mieloides-1 (sTREM-). Recientemente el Dr. Ronco escribió una editorial acerca del ataque renal agudo, con el objetivo de poner de manifiesto a aquellos pacientes con LRA con biomarcadores positivos sin cambios en la creatinina ni en la diuresis. Se ha propuesto la agrupación de la enfermedad en dos diferentes subgrupos: la lesión renal aguda subclínica (o sin aumento de la creatinina) y lesión renal aguda con aumento de la creatinina o con cambios en el gasto urinario. Cada lesión para el riñón es potencialmente peligrosa y nociva para el resultado clínico y la progresión hacia enfermedad renal crónica, de ahí la importancia de un diagnóstico y abordaje tempranos, que hoy son posibles gracias a los nuevos biomarcadores de lesión renal. Al ocurrir un ataque renal, un gran número de nefronas pueden ser dañadas o destruidas ocasionando la activación de vías de señalización en células epiteliales tubulares que culminará en fibrosis túbulo intersticial persistente. Cuando la masa de las nefronas es mayor de 50% no habrá ninguna manifestación clínica. La etapa clínica se hace evidente sólo cuando se afecta más de 50% de la masa renal. La creatinina no se incrementará en la disminución transitoria del índice de filtrado glomerular, a menos que ésta persista más de 24 a 48 horas. Esto repercute a largo plazo permitiendo la progresión de la lesión renal a una etapa clínica y, de continuar, a enfermedad renal crónica.

Existen múltiples estudios sobre el índice CrU/PrU realizados en pacientes con enfermedad hipertensiva durante el embarazo que cursan con proteinuria y en pacientes con enfermedad renal crónica, en quienes se realizan determinaciones de éstos valores en muestras de orina al azar, siendo comparable con la depuración de creatinina en orina recolectada en 24 horas, en donde se han descrito puntos de corte de índice CrU/PrU de 0.3; para la realización del marco teórico del presente estudio se buscó literatura relacionando éste índice con la aparición de LRA, sin haber encontrado un referente previo, por lo que se demostró con la determinación diaria de éste índice un valor predictivo de 0.5 para los pacientes con LRA, siendo de utilidad tanto para la predicción como para el diagnóstico.

Y en este estudio la observación de cilindros granulosos en el sedimento urinario, lo cual es un estudio conocido desde hace mucho tiempo, sin embargo poco utilizado, ha sido remplazado por otros biomarcadores como la NGal, sin embargo esta última no es accesible en todas las UTI tanto por su costo elevado como la falta de insumo en muchas unidades hospitalarias. En cambio el sedimento urinario es de fácil obtención, ya que el propio médico de la UTI puede realizarlo, solamente contando con un centrifugador, un microscopio y laminillas, por lo que es un procedimiento que se puede realizar dentro de la misma UTI o en el servicio de laboratorio, con un bajo costo. Solamente es necesario adquirir experiencia para realizar el procedimiento de forma correcta, así como para la observación de los elementos que se pueden distinguir en los campos del microscopio.

## CONCLUSIONES

Existe una necesidad para incrementar el conocimiento de la LRA entre los médicos que manejan pacientes críticos y volver una rutina diaria el escrutinio en búsqueda de marcadores de LRA, por lo que propongo las siguientes recomendaciones: la evaluación e identificación de los pacientes que se encuentran en riesgo para desarrollar LRA, desarrollar estrategias de prevención, reconocimiento precoz de los estadios subclínicos, monitorizando la función renal y la detección de biomarcadores de aparición temprana de forma rutinaria en todos los pacientes de la UTI, evitar nefrotóxicos, identificar la causa de la LRA, ajustar dosis de medicamentos, control de solutos, evitar soluciones hiperclorémicas, adecuar el volumen intravascular y mantener un adecuado balance hídrico, indicar TRR de forma temprana, evitar mayor daño renal asociado a hipotensión al paciente en TRR que se encuentra en recuperación, dar seguimiento a los pacientes posterior a la recuperación, ya que se encuentra en alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. El aumento de la conciencia pública se traducirá en el reconocimiento temprano del LRA y tal vez en una mayor inversión en investigación.

La utilización rutinaria de biomarcadores en el paciente críticamente enfermo debe formar parte de las metas de calidad de atención diaria. Además la observación del sedimento urinario en búsqueda de cilindros granulosos y la medición del índice PrU/CrU son procedimientos sencillos, económicos y de gran valor en la predicción de LRA, por lo que con este protocolo se recomienda realizarlos como parte de los estudios que se solicitan a diario en los pacientes de la UTI.

## Referencias

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 12:R47. doi: 10.1186/cc6863
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008) A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:1569–74. doi: 10.1093/ndt/gfn009
3. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. (2008) Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 12:R110. doi: 10.1186/cc6997
4. Thakar C V, Christianson A, Freyberg R, et al. (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37:2552–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a5906f

5. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9:R700–9. doi: 10.1186/cc3879
6. Slocum J, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: Can we move beyond serum creatinine? *Trans Res* 2012;159:277-289.
7. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-493.
8. Molitoris V, Okusa M, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury what can we anticipate? *Nature* 2008;4:154-165.
9. Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:159-165.
10. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome. *Korean J Lab Med* 2011;31:72-80.
11. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-1917.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:1-8.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney IntSuppl* 2012;2:8
14. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-1598.
15. Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1615-1619.
16. Chawla LS, Domm A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c145-c150.
17. Marcussen N, Schumann J, Campbell P, Kjellstrand C. Cytodiagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail* 1995;17:721-729.

18. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Koraihy M, et al. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am SocNephrol* 2010;5:402-408.
19. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systemic review. *ClinChem* 2005;51:1577-1586.
20. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra Pa, Price CP. Protein ad albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann ClinBiochem* 2009;46:468-476.
21. Akbari A, Fergusson D, Kokolo MB, Ramsay T, Beck A, et al. Spot urine protein measurements in kidney transplatation: a systematic review of diagnostic accuracy. *NephDrol Dial Transplant* 2014;29:919-926.
22. Devarajan P, Krawczeski C, Nguyen M, Kathman T, Wang Z, et al. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *Am J KidneyDis* 2010;56:632-642.

## Anexo 1. Variables

Variable	Definición Operacional	Tipo	Objetivo
Edad	En años cumplidos	Continua	Características basales
Género	Masculino Femenino	Nominal	Características basales
Raza	Latino Negro Blanco	Nominal	Características basales
Talla	En centímetros (cm)	Continua	Características basales
Peso	En kilogramos (kg)	Continua	Características basales
Tipo de admisión	Causa de ingreso a UTI (Médico, quirúrgico electivo o q. urgente)	Nominal	Características basales
SAPS 3	En porcentaje	Discreta	Características basales
Diabetes Mellitus	Antecedente de diagnóstico previo o detección de hiperglucemia	Nominal	Características basales
Hipertensión Arterial Sistémica	Antecedente de diagnóstico previo o detección de hipertensión	Nominal	Características basales
Cardiopatía	Antecedente de diagnóstico previo	Nominal	Características basales
Diagnóstico de ingreso	Etiología de ingreso	Nominal	Características basales
Medicaciones	Antecedente de ingesta previa de medicamentos	Nominal	Características basales
Creatinina previa	Valor previo al ingreso	Continua	Características basales
Cáncer hematológico o cáncer metastásico	Antecedente de diagnóstico	Nominal	Características basales
Patología urinaria	Antecedente de hematuria, proteinuria, trasplante renal)	Nominal	Características basales
Creatinina	La mayor medida en mg/dl	Continua	Valor en las primeras 24 horas
Urea	La mayor medida en mg/dl	Continua	Valor en las primeras 24 horas
Gasto urinario	Diuresis horaria en 24 horas en ml/hr	Continua	Valor en las primeras 24 horas
Sepsis	Presencia de infección más respuesta inflamatoria sistémica	Nominal	Valor en las primeras 24 horas
SOFA	Cálculo del score	Discreta	Valor en las primeras 24 horas
Sedimento Urinario	Visualización en búsqueda de cilindros granulosos y células epiteliales	Discreta	Valor en las primeras 24 horas
Índice Pr/Cr	Solicitud de la medición de proteinuria y creatinuria	Continua	Valor en las primeras 24 horas
Ventilación mecánica	Asistencia con ventilación mecánica	Nominal	Valor en las primeras 24 horas
Balace de líquidos	Cálculo diario de la diferencia de ingresos y egresos	Discreta	Valores diarios
Estadio KDIGO	Clasificación de Lesión Renal Aguda por diuresis horaria y/o elevación de creatinina	Ordinal	Valores diarios

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

**Numero Paciente:** \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años

Género: \_\_\_\_\_ Tipo de admisión: \_\_\_\_\_ SAPS 3: \_\_\_\_\_ %

Peso \_\_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_\_ m IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Dx:

1. Características basales			
HAS	S / N	<i>Medicamentos</i>	
DM2	S / N	AINEs	S / N
Enf. Cardiovasc	S / N	IECA	S / N
Cáncer hematológico	S / / N	ARA 2	S / N
Cáncer metastásico	S / N	Anfotericina	S / N
Patología urinaria	Proteinuria / CKD 1, 2 / CKD 3, 4, 5 / TRR / Transplante renal / No se conoce	Aminoglicosidos	S / N
Creatinina previa		Medio de contraste	S / N

2. Variables en primer día de UTI (primeras 24 horas)												
Creatinina Máxima										mg/dl		
Urea Máxima										mg/dl		
Gasto Urinario										ml/hr		
Sepsis										Si / No		
Ventilación Mecánica										Invasiva / No Invasiva / No		
Sedimento Urinario										I / II / III / IV		
Índice PrU/CrU												
SOFA		CV		REN		NEU		HEM		HEP		RESP

<b>3. Valores diarios</b>							
Fecha	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15
DEIH							
SOFA							
Creatinina							
Urea							
FU < .5/Kg * 6 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
FU < .5/Kg * 12 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
Anuria por 12 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
Sedimento Urinario							
Tira							
Índice PrU/CrU							
KDIGO							
TRR	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
<b>3. Valores diarios</b>							
Fecha	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15	/ /15
DEIH							
SOFA							
Creatinina							
Urea							
FU < .5/Kg * 6 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
FU < .5/Kg * 12 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
Anuria por 12 h	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N
Sedimento Urinario							
Tira							
Índice PrU/CrU							
KDIGO							
TRR	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N	S / N

#### 4. Resultados

Clasificación KDIGO: \_\_\_\_\_

TRR: S / N Fecha: \_\_\_\_\_

Creatinina Alta Hosp: \_\_\_\_\_