

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Sobrecarga Hídrica como Factor de Riesgo para Lesión Renal Aguda y Mortalidad en Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por Virus de la Influenza.”

Por

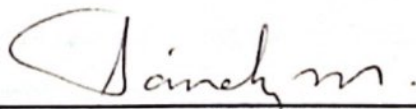
DR. LUIS IGNACIO BONILLA RESÉNDIZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

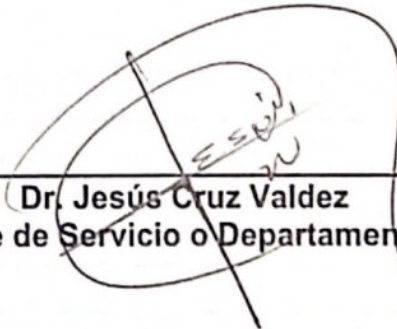
ENERO 2019

"Sobrecarga Hídrica como Factor de Riesgo para Lesión Renal Aguda y Mortalidad en Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por Virus de la Influenza."

Aprobación de la tesis:



Dra. Concepción Sánchez Martínez
Director de la tesis



Dr. Jesús Cruz Valdez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

ÍNDICE

1. Marco teórico	
1.1 Planteamiento del Problema.....	4
1.2 Antecedentes	
1.2.1 Definición de Lesión Renal Aguda.....	5
1.2.2 Etiología de Lesión Renal Aguda.....	7
1.2.3 Epidemiología de Lesión Renal Aguda.....	9
1.2.4 Sobrecarga Hídrica.....	10
1.2.5 Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda e Influenza.....	15
1.2.6 Influenza y Lesión Renal Aguda.....	16
2. Justificación.....	18
3. Objetivos	
3.1 Objetivos Generales.....	19
3.2 Objetivos específicos.....	19
4. Hipótesis.....	20
5. Material y Métodos	
5.1 Diseño del Estudio.....	21
5.2 Universo del Estudio.....	21
5.3 Población Objetivo y Elegible.....	21
5.4 Criterios de Inclusión.....	21
5.5 Criterios de Exclusión.....	22
5.6 Definición de Variables.....	22
5.7 Descripción de Procedimientos.....	25
5.8 Análisis estadístico.....	26
5.9 Reporte de Resultados.....	26
5.10 Consideraciones éticas.....	27
6. Cronograma de actividades.....	28
7. Recursos.....	29
8. Resultados.....	30
9. Discusión.....	35
10. Conclusiones.....	38
11. Bibliografía.....	39
12. Agradecimientos.....	43

Sobrecarga Hídrica como Factor de Riesgo para Lesión Renal Aguda y Mortalidad en Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por Virus de la Influenza.

1. Marco Teórico

1.1 Planteamiento del Problema

La infección por el virus de la influenza, en especial el serotipo (AH1N1), ha sido consistentemente asociada a altas tasas de mortalidad, especialmente en el subgrupo de pacientes críticamente enfermos que desarrollan neumonía con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). A la fecha, los factores de riesgo para esta asociación no han sido contundentemente identificados y descritos. En los últimos años, la sobrecarga hídrica ha sido reconocida como una condición la cual aumenta la incidencia de lesión renal aguda (LRA) y está firmemente asociada al aumento de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, el impacto de la sobrecarga hídrica en el desarrollo de LRA y mortalidad en pacientes con SDRA por influenza no ha sido descrito.

1.2 Antecedentes

El concepto de lesión renal aguda (LRA) ha sido sujeto de una revisión significativa en los últimos años. La evidencia actual sugiere que un daño al riñón, aunque éste sea leve, se manifiesta con cambios en el gasto urinario, además de cambios en biomarcadores como la urea, creatinina y nitrógeno ureico. Estos cambios conllevan consecuencias clínicas graves. Se ha identificado que pequeños decrementos de la función renal son de gran importancia, ya que generan peores desenlaces en los pacientes (1).

1.2.1 Definición de LRA

En la actualidad, la tasa de filtración glomerular (TFG) es aceptada como el mejor índice para evaluar la función del riñón, ya sea que éste se encuentre sano o enfermo. Sin embargo, la TFG es difícil de medir, y generalmente es estimada mediante la filtración de algunos marcadores endógenos como la creatinina (2). Se ha demostrado que incluso pequeñas bajas en la filtración glomerular de creatinina representan un aumento importante en la mortalidad de pacientes hospitalizados (3). Todo esto sugiere que la función renal se encuentra íntimamente ligada al desenlace en cualquier tipo de paciente.

Otros de los marcadores importantes de LRA son la oliguria y la anuria. Éstas se definen como un gasto urinario $< 0.5\text{ml/kg/hr}$ y $< 0.3\text{ml/kg/hr}$ respectivamente (1). Sin embargo, la relación entre el gasto urinario, la TFG y la lesión renal es compleja. La LRA no siempre se acompaña de disminución del gasto urinario. Esta idea debe ser tomada en cuenta al momento de la evaluación de cualquier paciente con lesión renal.

La LRA es una patología de la cual existen descripciones que datan de 1802. Sin embargo, fue hasta 1951 que el Dr. Homer W. Smith utilizó el término "Falla Renal Aguda" para describir los cambios que suceden a nivel renal tras un insulto. Esta descripción aparece en el capítulo "*Acute renal failure related to traumatic injuries*" de su libro "*The kidney structure and function in health and disease*" (1). Desafortunadamente, en ninguna de estas descripciones previas, se propuso una definición bioquímica concreta del término falla renal aguda. Esta situación prevaleció hasta tiempos recientes. Un estudio de hace 16 años reveló que en existían por lo menos 35 definiciones de falla renal aguda reportadas en la literatura (5). Fue hasta el año de 2004 cuando el grupo de la "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)", tras un consenso de varios

expertos, desarrolló un sistema para el diagnóstico y clasificación de la falla renal aguda. Se utilizó en acrónimo RIFLE, por sus siglas en inglés. Las tres primeras letras son etapas de severidad (Risk [riesgo], Injury [lesión], Failure [falla]) y las últimas dos representan desenlaces (Loss [pérdida], End-stage Renal Disease [enfermedad renal en estadio terminal]) (6). Tabla 1.

	Criterio de TFG	Criterio de gasto urinario
Risk (riesgo)	Aumento de la Cr. sérica x1.5 o disminución de la TFG >25%.	GU < 5ml/kg/hr x 6hrs
Injury (lesión)	Aumento de la Cr. sérica x2 o disminución de la TFG >50%	GU < 5ml/kg/hr x 12 hrs
Failure (falla)	Aumento de la Cr. sérica x3 o disminución de la TFG del 75% o más. O Cr. sérica \geq 4mg/dl.	GU < 3ml/kg/hr x 24 hrs o anuria x 12 hrs.
Loss (pérdida)	Persistencia de lesión renal > a 4 semanas	
ESRD (ERT)	Persistencia de lesión renal > a 3 meses.	

Tabla 1. Criterios RIFLE para falla renal aguda (6). Cr, creatinina; TFG, tasa de filtración glomerular; GU, gasto urinario; ESRD, End-stage renal disease; ERT, enfermedad renal terminal.

Al definir más ampliamente este síndrome de disfunción renal, se propuso un nuevo término. Se decidió cambiar de "Falla Renal Aguda" a "Lesión Renal Aguda". Esto para poder englobar todos los aspectos del síndrome, desde pequeños y casi imperceptibles cambios, hasta cambios muy importantes que requieren terapia de sustitución renal (1). Lo importante del término "lesión renal aguda" y sus implicaciones, es que es capaz de identificar a pacientes en estadios tempranos y lograr así una atención más oportuna y no solo se enfoca en aquellos con una "falla" ya establecida. Esta clasificación ha sido amplia e internacionalmente aceptada, y sólo se han realizado ligeras modificaciones a lo largo de estos años. La definición y clasificación más recientes y universalmente aceptadas son las propuestas por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2012 (1). Tabla 2.

Etapa	Creatinina Sérica	Gasto Urinario
1	1.5-1.9 veces la medición basal o aumento ≥ 0.3 mg/dl	<0.5ml/kg/hr por 6-12 hrs
2	2.0-2.9 veces la medición basal	<0.5ml/kg/hr por ≥ 12 hrs.
3	3.0 veces la medición basal ó aumento de la creatinina ≥ 4.0 mg/dl ó inicio de terapia de reemplazo renal ó en pacientes < 18 años, disminución de la TFG a < 35ml/min/1.73m ²	<0.3ml/kg/hr por ≥ 24 hrs. Ó anuria por ≥ 12 hrs.

Tabla 2. Criterios KDIGO para lesión renal aguda (1).

1.2.2 Etiologías de LRA

El riñón es un órgano resistente el cual puede tolerar varios insultos severos sin sufrir mayor daño. Por esta razón, cualquier cambio agudo en sus funciones, indica generalmente la presencia de un daño sistémico importante y, por consiguiente, un peor pronóstico (1). El riesgo de LRA se aumenta con la exposición a factores causantes y/o a la presencia de factores que hacen al paciente susceptible al desarrollo de la lesión. Tabla 3.

Factores de exposición	Factores de susceptibilidad
Sepsis	Deshidratación y depleción de volumen
Enfermedad crítica	Edad avanzada
Estado de choque	Género femenino
Quemaduras	Raza negra
Trauma	Enfermedad renal crónica
Cirugía cardiovascular	Enfermedades crónicas (pulmonar, cardíaca, hepática)
Cirugía mayor no cardíac	Diabetes mellitus
Drogas nefrotóxicas	Cáncer
Agentes de radiocontraste	Anemia
Animales y plantas venenosas	

Tabla 3. Factores de exposición y factores de susceptibilidad para el desarrollo de lesión renal aguda. (1)

En cuanto a los pacientes graves que ingresan a unidades de cuidados intensivos, se han identificados varios factores de riesgo para el desarrollo de LRA. Así por ejemplo en 2012 Cartin-Ceba y colaboradores realizaron un metaanálisis donde incluyeron 31 estudios, el más antiguo publicado en 1979 y el más reciente en 2010. Identificaron 11 factores de riesgo para el desarrollo de LRA en paciente ingresados a unidades de cuidados intensivos de tipo mixto en las cuales se atienden pacientes con patologías tanto médicas como quirúrgicas. Los factores identificados fueron los siguientes: edad (OR 4.95, IC 95% 2.27 a 7.63), diabetes mellitus (OR 1.09, IC 95% 1.07 a 1.11), hipertensión arterial (OR 0.68, IC 95% 0.45 a 1.05), insuficiencia cardiaca (OR 1.51, IC 95% 1.47 a 1.55), sepsis (OR 2.52, IC 95% 1.36 a 4.69), fármacos nefrotóxicos (OR 2.12, IC 95% 1.04 a 4.32), gravedad de la enfermedad (OR 10.66, IC 95% 3.37 a 17.95), Hipotensión/choque (OR 3.44, IC 95% 1.09 a 10.89), uso de vasopresores/inotrópicos (OR 3.41 IC 95%, 1.87 a 6.2) y cirugía de urgencia (OR 1.14, IC 95% 0.64 a 2.02). (7)

El diagnóstico de LRA puede ser un reto debido a que en etapas iniciales los pacientes cursan asintomáticos. Debido a esto, el diagnóstico generalmente se realiza en el contexto de alguna otra enfermedad aguda (8). En la mayoría de los casos, la LRA, es diagnosticada en situaciones de alto riesgo, como sepsis, cirugías mayores, sangrados y pérdidas importantes de volumen. De acuerdo con KDIGO el diagnóstico requiere de la evaluación de creatinina, el cálculo de la TFG y la cuantificación de la diuresis. Al momento de diagnosticar LRA es importante señalar el origen etiológico. Uno de los más comunes es aquel relacionado al uso de fármacos nefrotóxicos (tabla 4), los cuales deben suspenderse de inmediato al identificarse como de alto riesgo (7).

Drogas Potencialmente Nefrotóxicas.
• Agentes de radiocontraste
• Aminoglucósidos
• Anfotericina
• Anti-inflamatorios no esteroideos
• Beta lactámicos
• Sulfonamidas
• Aciclovir
• Metotrexate
• Cisplatino
• Ciclosporina
• Tacrolimus
• IECA'S
• ARA'S

Tabla 4. Drogas potencialmente nefrotóxicas (7).

1.2.3 Epidemiología de LRA

Como ya se comentó previamente, podemos definir a la LRA como un síndrome clínico caracterizado por un descenso rápido (horas o días) de la función renal, con la consiguiente acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno como la urea, la creatinina y otros productos clínicamente incuantificables (8). Otras manifestaciones clínicas y bioquímicas frecuentes son la disminución del gasto urinario, la acumulación de ácidos del metabolismo y el aumento de la concentración sérica de potasio y fósforo (8).

Tras la definición universalmente aceptada de la LRA, ha sido posible obtener mejores y más confiables datos epidemiológicos. Un estudio en 2007 reporta incidencias desde 5,000 casos por millón de personas por año en pacientes que no requieren terapia de reemplazo y hasta 295 casos por millón de personas por año en pacientes que requieren terapia de reemplazo (9). La frecuencia de esta patología en pacientes hospitalizados es de aproximadamente del 1.9%, y es

especialmente común en pacientes críticamente enfermos, en quienes la prevalencia es mayor al 40% (8). En pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos, el 36% desarrolla LRA en el primer día de estancia, y la prevalencia es mayor al 60% durante el resto de los días de internamiento en dichas unidades (8).

1.2.4 Sobrecarga Hídrica

El principio fundamental de la prevención de la LRA es la identificación y tratamiento oportuno de la etiología (8). Uno de los factores más importantes es la restitución y mantenimiento de un volumen intravascular adecuado. Sin embargo, existen situaciones en las cuales la reanimación hídrica inicial es excesiva y lleva a los pacientes a sobrecarga de volumen. La sobrecarga hídrica, en ocasiones, puede ser prevenida mediante el uso de diuréticos. En la actualidad no existen recomendaciones específicas para el manejo de los líquidos, y se sugiere que la restricción hídrica pudiera ser benéfica en algunos pacientes (8).

La importancia de la sobrecarga hídrica como un factor contribuyente al aumento de la mortalidad y peores desenlaces en pacientes con LRA ha sido reconocida en mayor medida en los últimos años (8). Se ha identificado que una sobrecarga del 10% al 20% puede ser suficiente para generar desenlaces clínicos adversos (10).

Dentro de la etiología multifactorial de la LRA, el rol de la reanimación hídrica en el desarrollo y prevención de esta es poco conocido (11). Esto debido a las importantes limitaciones que existen en las técnicas de evaluación del volumen intravascular. Así mismo es muy difícil determinar la cantidad de fluidos que deberán administrarse en determinado paciente en la práctica clínica. Una reanimación insuficiente generará hipoperfusión de los órganos vitales,

incluyendo los riñones. Mientras que un exceso de líquidos puede desencadenar edema pulmonar, entre otras complicaciones (11).

El tratamiento a base de reanimación hídrica intensa está encaminado a revertir la isquemia a nivel renal y tratar de diluir todas las nefrotoxinas (10). Este abordaje de tratamiento surgió hace aproximadamente 50 años, y aún sigue vigente, casi como un dogma. En la actualidad existe poca evidencia para la aplicación clínica de dicho principio (10). Existe evidencia creciente la cual desafía esta práctica y se sugiere que balances hídricos positivos del 5% al 10% del peso corporal se encuentran asociados con empeoramiento en la función orgánica en pacientes críticamente enfermos y no se han asociado a mejoras en la función renal (10). El balance hídrico diario se puede calcular como la diferencia entre los fluidos administrados y los fluidos perdidos (12), así como técnicas más especializadas como la bioimpedancia (19).

Fisiológicamente, la sobrecarga hídrica resulta en edema tisular, deterioro en la difusión de oxígeno y metabolitos, distorsión de la arquitectura normal de los tejidos, obstrucción de flujo sanguíneo a nivel capilar y disminución del flujo linfático. Todo esto contribuye a una disfunción orgánica progresiva (10). Estos cambios afectan en especial a órganos encapsulados, como el hígado y el riñón ya que no tienen la capacidad de acomodar volumen adicional, por lo que sufren un aumento de presión intersticial lo que se acompaña de compromiso del flujo sanguíneo (10).

En la actualidad no existen recomendaciones acerca de cuánto líquido se debe usar para la reanimación de los pacientes. Así mismo no existe un corte de cuánto es un balance positivo adecuado o inadecuado. Estudios recientes sugieren que tratar a los pacientes con una terapia hídrica más conservadora, tratando de mantener balances hídricos neutros, o incluso negativos, mejoran el desenlace de dichos individuos (10).

Ya desde 2008, la idea de la asociación entre balances hídricos y LRA se encontraba entre los temas a investigar. Payen D, et.al. Trataron de encontrar la asociación entre los balances hídricos y los desenlaces en una población de pacientes con LRA (15). El trabajo consistió en la evaluación de la cohorte del Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study (SOAP) donde se incluyeron 3,147 pacientes. Del total de los pacientes 1,120 (36%) presentaron LRA durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad a 60 días fue de 36% en los pacientes con LRA y de 16% en los pacientes sin LRA ($p < 0.01$). En los pacientes con LRA, después del análisis multivariado, se encontró que uno de los factores de riesgo independientes para mortalidad a 60 días fue el balance hídrico positivo (HR 1.21 IC 1.13-1.28 95%). Se encontró también una diferencia significativa en los balances hídricos entre los pacientes con LRA sobrevivientes y no sobrevivientes. El balance promedio de los no sobrevivientes fue de 980ml/24hrs y de los sobrevivientes de 150ml/24hrs con $p < 0.001$ (15).

En años recientes se han realizado diversos estudios lo cuales desafían la idea de una reanimación hídrica liberal, y existe evidencia que asegura que una terapia hídrica más restrictiva puede ser benéfica para los pacientes en las unidades de terapia intensiva. En 2012, los investigadores del grupo "RENAL" (Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level Replacement Therapy Study), tras realizar el análisis de pacientes en 35 unidades de cuidados intensivos en Australia y Nueva Zelanda, concluyeron que un balance hídrico diario negativo estaba asociado con mejoría en los desenlaces clínicos de dichos pacientes (12). La mortalidad en este estudio fue del 32.3% en pacientes con balance hídrico negativo comparado con 57.2% en pacientes con balance hídrico positivo, con una p significativa de < 0.0001 . La diferencia de

balances hídricos entre sobrevivientes y no sobrevivientes fue de aproximadamente 3.5 litros (12).

En 2012, Vaara S, et. Al. Evaluaron la asociación de balances hídricos y mortalidad a 90 días en pacientes críticamente enfermos con terapia de sustitución renal (16). Fue una cohorte observacional prospectiva realizada en 17 unidades de cuidados intensivos en Finlandia. Se incluyeron 296 pacientes de los cuales 283 cumplieron los criterios de inclusión. De éstos, el 26.9% presentó algún grado de sobrecarga hídrica. La sobrecarga hídrica se asoció con un aumento en el riesgo de mortalidad a 90 días (OR 2.6). Concluyeron que pacientes con sobrecarga hídrica y tratamiento de sustitución renal tenían el doble de mortalidad a 90 días comparados con aquellos que no cumplían estas características. La sobrecarga hídrica se asoció a un aumento de la mortalidad a 90 días incluso después de los ajustes de todas las variables (16).

En 2013 fue publicado un estudio prospectivo con resultados similares al anteriormente descrito. Silva J, et. Al. Evaluaron el efecto de los balances hídricos positivos en la mortalidad en pacientes quirúrgicos (17). Se incluyeron 479 pacientes con una media de edad de 61.2 años. En los pacientes no sobrevivientes se encontró una media de balance hídrico de +1,950ml en comparación con los sobrevivientes quienes presentaron una media de balance de +1,400ml con una $p < 0.001$ (17). Así mismo los pacientes con balances hídricos por arriba de 2,000ml presentaron mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (4.0 vs 3.0 días $p < 0.001$), mayor índice de complicaciones infecciosas (41.9% vs 25.9% $p < 0.001$), neurológicas (46.2% vs 13.2% $p < 0.001$), cardiovasculares (63.2% vs. 39.6% $p < 0.001$) y respiratorias (34.3% vs 11.6% $p < 0.001$). En el análisis multivariado, un balance hídrico positivo fue un factor independiente de mortalidad (OR por cada 100ml = 1.024, $p = 0.006$; IC 1.007 a 1.041.). Por

último, concluyeron que los pacientes con balances hídricos positivos tienen más complicaciones en la unidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad hospitalaria (17).

En últimos años, Poukkanen M, et. al. Evaluaron la progresión de LRA en pacientes con sepsis severa en función de algunas variables hemodinámicas (18). En este estudio fueron incluidos 423 pacientes de los cuales 153 (36.2%) se presentaron con LRA. De estos, 102 (24.1%) presentó LRA de novo y 51 (12.1%) presentó progresión en el deterioro de la lesión renal, lo cual se definió mediante la clasificación de RIFLE. Entre varios factores más, evaluaron los balances hídricos de estos pacientes. Se encontró que en pacientes que desarrollaron y presentaron progresión de la LRA, el balance hídrico era significativamente mayor al de aquellos que no presentaron lesión renal aguda (112.8ml/hr vs 51.7ml/hr $p < 0.001$) (18).

Recientemente, han surgido diversos descubrimientos destacando la compleja interacción entre el riñón y otros órganos en estados fisiológicos, así como patológicos. Una de las interacciones más importantes en el contexto de pacientes críticamente enfermos es la que sucede entre riñón y pulmón, especialmente en aquellos pacientes con ventilación mecánica invasiva. El barotrauma, volutrauma, ateletrauma y biotrauma, son mecanismos de daño pulmonar plenamente identificados en estos pacientes. Estos insultos pueden también reflejarse en deterioro de la función renal mediante diversos mecanismos como la producción y liberación de mediadores inflamatorios (Interleucinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico sintetasa, etc.), inducción de apoptosis celular renal y alteraciones en la regulación del tono vascular a nivel renal. Esta producción, liberación y efecto de los mediadores inflamatorios origina un círculo vicioso, donde ambos órganos producen y liberan sustancias que afectarán

directamente al otro órgano lo que provocará nueva producción y liberación de más mediadores por su contraparte, perpetuando así los mecanismos de daño (20).

1.2.5 SIRA e Influenza

Desde el siglo XVI, varias pandemias de infección por virus de la influenza han sido descritas en diferentes partes del mundo. En 2009, el virus de la influenza A(H1N1) pdm09 causó una gran epidemia a nivel mundial, la cual inició en nuestro país y se esparció rápidamente hacia otras latitudes. La mortalidad asociada a esta infección fue mayor a la reportada en pandemias anteriores, así mismo, los pacientes mayormente afectados fueron niños y adultos jóvenes. El virus de la influenza, en especial el serotipo A(H1N1) pdm09, actúa principalmente sobre el tracto respiratorio inferior provocando lesión alveolar difusa caracterizada por edema, membranas hialinas, inflamación y fibrosis. Esto se traduce clínicamente en SIRA grave, con hipoxemia refractaria y altas tasas de complicaciones pulmonares y no pulmonares (21).

El SIRA se caracteriza por una reacción global del parénquima pulmonar secundaria a insultos pulmonares y extra pulmonares que resulta en la extravasación de fluidos ricos en proteínas hacia el espacio intersticial. En pacientes críticamente enfermos y con ventilación mecánica, la administración liberal de fluidos ha sido asociada a empeoramiento de la función pulmonar con disminución de la oxigenación, menos días libres de ventilación, y estancias en terapia intensiva mayores (20). En el contexto de pacientes con infección por influenza, algunas de las complicaciones más frecuentemente encontradas fueron neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria, SIRA, choque séptico, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y lesión renal aguda (21).

Siendo los pacientes con SIRA un subtipo de pacientes sépticos, la reanimación hídrica adecuada es una de las piedras angulares para su tratamiento. En la última década, se han dado grandes avances en el entendimiento del volumen de líquidos a utilizar en estos pacientes. La evidencia sugiere una estrategia conservadora de administración, tratando de evitar la sobrecarga hídrica. Esto resulta en una mejor oxigenación y menores días de internamiento en unidades de cuidados intensivos (23).

1.2.6 Influenza y LRA

Desde 2009, y especialmente en nuestro país, la infección por virus de influenza se ha convertido en una de las causas emergentes de neumonía y SIRA. Los pacientes afectados, generalmente requieren internamiento en unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y reanimación hídrica como pacientes sépticos. La mortalidad asociada a SIRA por influenza se reporta en alrededor del 20% y las comorbilidades más frecuentemente reportadas son obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus (23).

Una de las complicaciones que se presentan con alta frecuencia en este tipo de pacientes y que confieren un aumento en la tasa de mortalidad, es la LRA. Martin-Loeches et.al. analizaron una corte de 661 pacientes con infección por influenza AH1N1 de 148 unidades de cuidados intensivos en España. La media de edad en la corte fue de 43.8 ± 14.2 años. Identificaron una incidencia de LRA del 17.7%. La mortalidad global fue del 18.7%. Entre los pacientes sin desarrollo de LRA la mortalidad fue del 13.3% comparada con un 44.1% en aquellos que desarrollaron LRA ($p < 0.01$, OR 5.1, 95% CI 3.3 a 7.9) (24).

En 2016, Hernández-Cárdenas et.al. analizaron una corte prospectiva de 70 pacientes mexicanos con diagnóstico de SIRA e infección por influenza AH1N1. Los pacientes presentaron una media de edad de 43 ± 11 años, el 61% era de sexo masculino. La mortalidad global durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 14% y 20% al alta hospitalaria. El 27.1% de los pacientes desarrollaron LRA. La mortalidad entre pacientes sin LRA fue del 13.7% y en aquellos que desarrollaron LRA fue de 36.8%. La mortalidad se asoció a la severidad de la LRA encontrando mortalidades de 0%, 28.5% y 55.5% en estadios 1,2 y 3 respectivamente. En el análisis univariado, los estadios 2 y 3 fueron asociados a mortalidad ($p < 0.01$, OR: 5.2, 95% CI 1.4-18.5) (23).

Ya en 2018, Tignanelli et.al. examinaron los desenlaces a largo plazo entre 57 pacientes con SIRA por influenza AH1N1. La media de edad fue de 41.6 ± 12.4 años. El 100% de los pacientes desarrollaron LRA con un 53% de pacientes en estadio 3. 66.6% de los pacientes requirió inicio de terapia de reemplazo renal (TRR), mientras que el 33.3% se mantuvo libre de TRR. El 65% de los pacientes sobrevivió de manera global. La mortalidad entre aquellos que no recibieron TRR fue de 0%, comparada con 53% en aquellos que requirieron TRR ($p < 0.001$). El 94% de los pacientes que requirieron TRR y sobrevivieron, presentaron recuperación renal, definida como independencia de TRR (25).

2. Justificación

El adecuado tratamiento de pacientes críticamente enfermos con SIRA secundario a infección por virus de la influenza quienes presentan complicaciones graves como choque séptico y LRA, presenta un gran reto para todo el personal involucrado en el mismo, especialmente médicos intensivistas y nefrólogos. El manejo de líquidos en este tipo de pacientes es una de las piedras angulares del tratamiento. Es imperativo el restablecimiento de una adecuada perfusión orgánica tratando de evitar, al mismo tiempo, la administración excesiva de fluidos lo que consecuentemente genera sobrecarga hídrica. La evidencia más actual en cuanto al manejo de líquidos en este tipo de pacientes sugiere que una terapia restrictiva podría ser benéfica. Sin embargo, la interacción entre sobrecarga hídrica, lesión renal aguda y mortalidad en pacientes críticamente enfermos con SIRA por influenza aún precisa ser establecida.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

1. Evaluar el impacto de la sobrecarga hídrica como factor de riesgo independiente para el desarrollo lesión renal aguda y aumento de mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por virus de la influenza.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la relación entre el grado de sobrecarga hídrica y la aparición de lesión renal aguda en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por virus de la influenza.
2. Determinar la relación entre el grado de sobrecarga hídrica y la mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por virus de la influenza.
3. Determinar la relación entre el grado de sobrecarga hídrica y la necesidad de terapia de reemplazo renal.

4. Hipótesis

La sobrecarga hídrica es un factor de riesgo clínica y estadísticamente significativo para el desarrollo de lesión renal aguda y aumento de mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por virus de la influenza.

5. Material y Métodos

5.1 Diseño del Estudio

Observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal, de cohorte

5.2 Universo del Estudio

Expedientes de pacientes que hayan ingresado a las unidades de cuidados intensivos del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" durante las temporadas de influenza (septiembre-abril) 2016-2017 y 2017-2018.

5.3 Población Objetivo y Elegible

Expedientes de pacientes mayores de 18 años que hayan ingresado a las unidades de cuidados intensivos del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" durante las temporadas de influenza (septiembre-abril) 2016-2017 y 2017-2018 con el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la sospecha clínica de infección por el virus de la influenza.

5.4 Criterios de Inclusión

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años
2. Expedientes de pacientes de cualquier género
3. Expedientes de pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en los periodos de septiembre-

abril 2016-2017 y 2017-2018 con diagnóstico de SIRA y sospecha de infección por influenza.

4. Expedientes de pacientes que cuenten con evaluación basal y subsecuente de la función renal hasta el momento de su defunción/egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos
5. Expedientes de pacientes con estancia mínima de 48 hrs en la unidad de terapia intensiva

5.5 Criterios de exclusión.

1. Expedientes de pacientes quien al momento del ingreso hospitalario cuenten con diagnóstico previo de Enfermedad Renal Crónica etapa 5 (TFG < 15ml/min).
2. Expedientes de pacientes que no cuenten con los datos a recabar.

5.6 Definición de Variables

1. Lesión renal aguda: síndrome clínico caracterizado por un descenso rápido (horas o días) de la función renal, con disminución de volúmenes urinarios y la consiguiente acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno como la urea, la creatinina y otros productos clínicamente incuantificables.
2. Balance hídrico global: La diferencia entre los fluidos administrados y los fluidos perdidos en los pacientes durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.
3. Sobrecarga Hídrica: El balance hídrico global en la unidad de cuidados intensivos expresado en porcentaje en función del peso corporal de ingreso de cada paciente.

4. Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda: Síndrome clínico de inicio agudo (menos de 1 semana) caracterizado por presencia de opacidades bilaterales en la radiografía o tomografía de tórax consistentes con edema pulmonar y que no puedan ser explicados por derrame pleural, masas o atelectasias. Con presencia de hipoxia determinada por una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ o $< 300\text{mmHg}$ con $\text{PEEP} > 5\text{cmH}_2\text{O}$
5. Mortalidad: tasa de muertes en la población estudiada durante su estancia en la unidad de cuidado intensivos o su estancia hospitalaria.
6. Infección por influenza: Positividad de prueba rápida para influenza o PCR para influenza (cualquier serotipo).
7. Tasa de filtrado glomerular: volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo en la nefrona expresado en ml/min. Marcador de función renal.
8. Edad: Años cumplidos al momento de ingreso a la unidad de cuidados intensivos
9. Sexo: sexo masculino o femenino
10. APACHE II: Sistema de clasificación de la severidad de la enfermedad usado en pacientes de las unidades de cuidados intensivos. El nombre de la escala es debido a sus siglas en inglés (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II).
11. Diagnóstico de ingreso: Enfermedad o enfermedades presentes en los pacientes al momento de ingreso a la unidad de terapia intensiva.
12. Administración de fármacos nefrotóxicos: Administración de por lo menos una dosis durante la estancia en la unidad de terapia intensiva de agentes de radiocontraste, aminoglucósidos, anfotericina, anti-inflamatorios no esteroideos, beta lactámicos,

- sulfonamidas, aciclovir, metotrexate, cisplatino, ciclosporina, tacrolimus, IECA'S, ARA'S o cualquier otro fármaco con toxicidad renal reportada en la literatura.
13. Diabetes Mellitus: contar con diagnóstico previo de diabetes mellitus o haber identificado durante la estancia en UTI un valor sérico de hemoglobina glucosilada > 6.5.
 14. Hipertensión arterial: Contar con diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica o presentar durante su estancia en UTI cifras tensionales sistólicas > 140mmHg o diastólicas > 90mmHg o ambas.
 15. Falla Cardíaca: Síndrome clínico complejo con signos y síntomas sugestivos de imposibilidad del corazón para cumplir las funciones de bomba de la circulación fisiológica.
 16. Obesidad: Presencia de IMC > 30 kg/m²
 17. Sepsis: Disfunción orgánica aguda secundaria a un foco infeccioso documentado o sospechado.
 18. Choque: Disfunción orgánica aguda acompañada de cifras tensión arterial media < 65mmHg que no se revierte tras la resucitación hídrica.
 19. Vasopresores/inotrópicos: Uso de norepinefrina, adrenalina, dobutamina o dopamina.
 20. Cirugía de urgencia: Procedimiento quirúrgico secundario a cualquier padecimiento que pone en peligro la vida.
 21. Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos: cantidad de días desde el ingreso hasta el egreso por cualquier causa de la unidad de cuidados intensivos.

22. Inicio de Terapia de Reemplazo Renal: Uso de cualquier modalidad de terapia de reemplazo renal (hemodiálisis convencional, hemodiálisis continua, hemodiálisis de sostenida de baja eficacia o diálisis peritoneal) en pacientes con Lesión renal aguda.

5.7 Descripción de Procedimientos

1. Una vez aprobado el proyecto por los Comités respectivos, se comenzará con la revisión de expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión
2. Se revisará la cifra basal de creatinina con la finalidad de efectuar la clasificación del paciente acorde con la escala KDIGO (Ver tabla 2)
3. Se revisarán las siguientes determinaciones de creatinina con la finalidad de efectuar la clasificación del paciente acorde a la escala de KDIGO (ver tabla 2) por lo menos una vez posterior a la toma basal y al egreso de cada paciente.
4. Se documentarán las variables generales en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
5. Se evaluará el balance hídrico de cada paciente tomando en cuenta la diferencia entre los fluidos administrados y los fluidos perdidos.
6. Se realizará la suma de los balances hídricos diarios de todos los pacientes para obtener el balance hídrico global.
7. Se realizará el cálculo de la sobrecarga hídrica mediante la siguiente fórmula: (balance hídrico global en litros/peso inicial del paciente en kilogramos) x 100.
8. Se vaciarán datos en hojas estadísticas y se realizará análisis estadístico de los mismos.
9. Se elaborará reporte técnico final y se procederá a publicación de resultados.

5.8 Análisis Estadístico

El método de muestreo será no probabilístico, consecutivo y de conveniencia.

Se reportarán las variables categóricas mediante porcentaje o proporciones. Se efectuará un análisis de Kolmogorv-Smirnoff para la evaluación de la distribución normal de las variables numéricas. Las variables numéricas con distribución gaussiana se reportarán mediante promedio \pm desviación estándar, mientras que las variables sesgadas se reportarán mediante medianas (mínimos-máximos).

Se efectuará un cálculo bivariado de riesgos a través de riesgos relativos con su respectivo intervalo de confianza al 95%. De las variables identificadas con significancia estadística en el análisis bivariado se incluirán en dos modelos de regresión logística múltiple politómica teniendo como variables dependientes la aparición de lesión renal aguda acorde con la clasificación KDIGO y la muerte hospitalaria. Para el análisis bivariado se tomará como valor significativo una $p < 0.05$, mientras que para el análisis multivariado se tomará un valor de $p < 0.10$. Todos los análisis descriptivos, bivariados y multivariados se efectuarán a través del programa SPSS v.20.

5.9 Reporte de Resultados

Se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos).

5.10 Consideraciones Éticas

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud."

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

6. Cronograma de Actividades

	Elaboración de protocolo	Sometimiento Y probable aprobación	Recolección de datos	Análisis de datos	Presentación de resultados	Publicación de documento
Abril-Mayo 2018						
Junio 2018						
Julio 2018						
Agosto 2018						
Septiembre 2018						
Octubre 2018						

7. Recursos

Se realizará un proyecto Autofinanciado. Los recursos humanos y materiales para la realización de este estudio serán aportados por el Servicio de Nefrología de Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.

8. Resultados

Se revisaron un total de 46 expedientes, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron datos demográficos y se registraron las variables a evaluar. Se registraron las características de la población general, así como dividido en los grupos a evaluar (tabla 5).

Variables	N=40	>10% (15)	<10% (25)	p
Edad, años, mediana (q25-q75)	43.5(38.5-53.75)	41(36-46)	48(42-59.5)	0.577
Genero masculino, n (%)	24 (60.0)	11 (73.3)	13 (52.0)	0.182
Obesidad, n (%)	15 (37.5)	6 (40.0)	9 (36.0)	0.8
Tabaquismo, n (%)	15 (37.5)	3 (20.0)	12 (48.0)	0.077
DMT2, n (%)	13 (32.5)	4 (26.7)	9 (36.0)	0.542
HTA, n (%)	11 (27.5)	4 (26.7)	7 (28.0)	0.927
ERC, n (%)	4 (10.0)	1 (6.7)	3 (12.0)	0.586
Otras comorbilidades, n (%)	33 (82.5)	11 (73.3)	22 (88.0)	0.237
IMC, mediana (q25-q75)	27.68(25.42-32.77)	27.55(25.47-35.16)	27.68(24.96-32.15)	0.016
APACHE score, mediana (q25-q75)	24(18.5-29)	27(23-33)	22(17-27)	<0.001
Vasopresores, n (%)	27(67.5)	12(80.0)	14(56)	0.128
Pao2/FIO2, mediana (q25-q75)	118.57(78.13-165.63)	110.91(77.5-150)	120(73.75-223.75)	0.005
Prueba rápida positiva, n (%)	14 (35.0)	6 (46.2)	8 (38.1)	0.643
Influenza confirmada, n (%)	22 (55.0)	10 (66.7)	12 (48.0)	0.251
aH1N1, n (%)	5 (12.5)	3 (30.0)	2 (16.7)	0.457
Otros tipos Influenza, n (%)	17 (42.5)	7 (70.0)	10 (83.3)	0.457
Balance hídrico máximo en UCI (ml), mediana (q25-q75)	5.1(3.47-11.59)	16.12(10.04-22.6)	3.93(2.41-4.69)	0.009
Balance hídrico final UCI (ml), mediana (q25-q75)	4551(2291.5-9838.25)	15721(8314-22598)	3442(1317.5-4693)	0.001
% sobrecarga hídrica (%), mediana (q25-q75)	7.03(4.59-13.32)	16.73(12.61-24.42)	4.92(2.84-6.68)	0.032
> 10% sobrecarga hídrica, n (%)	15 (37.5)	15 (100.0)	0 (0.0)	-
LRA, n (%)	24 (60.0)	11 (73.3)	13 (52.0)	0.182
TRR, n (%)	13 (32.5)	7 (46.7)	6 (24.0)	0.138
Duración de estancia (días), (q25-q75)	13.5(9-21.75)	14(11-28)	13(8.5-19.5)	0.022
Choque séptico, n (%)	18 (45.0)	8 (53.3)	10 (41.7)	0.477
Defunción, n (%)	22 (55.0)	12 (80.0)	10 (40.0)	0.014

Tabla 5. Características generales

El diagnóstico de influenza se confirmó en el 22 (55%) de los pacientes. En 5 de ellos (12.5%) se confirmó el serotipo AH1N1 (figura 1).

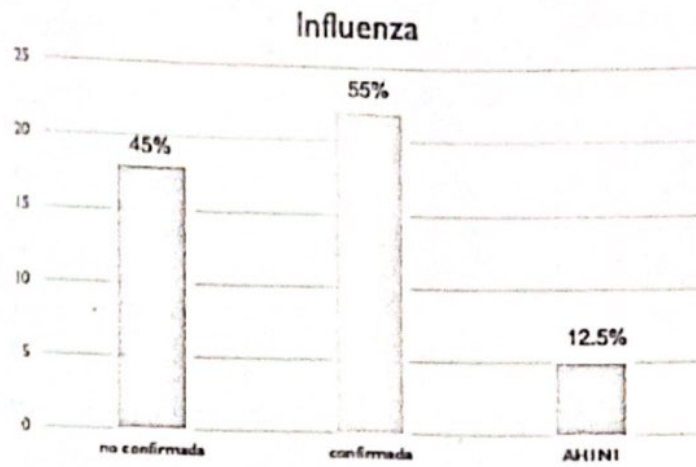


Figura 1. Diagnóstico de influenza

Un total de 24 pacientes desarrollaron lesión renal aguda (figura 2). El grado más prevalente fue el KDIGO3 (40%), seguido de KDIGO 1 (12.5%) y KDIGO 2 (7.5%) (figura 3).

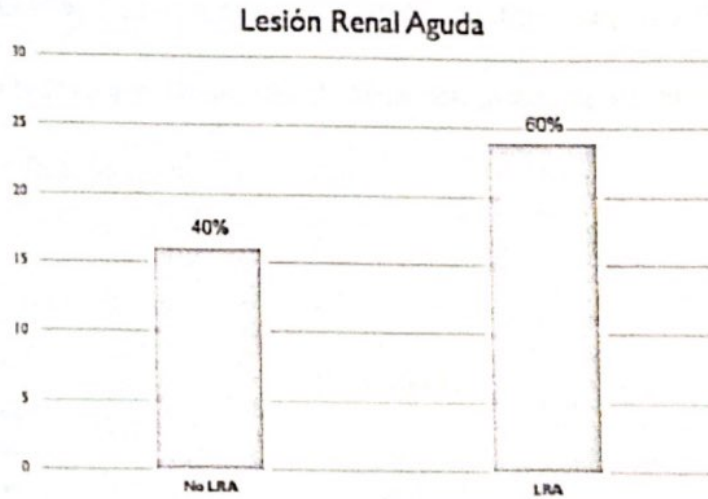


Figura 2. Prevalencia de LRA

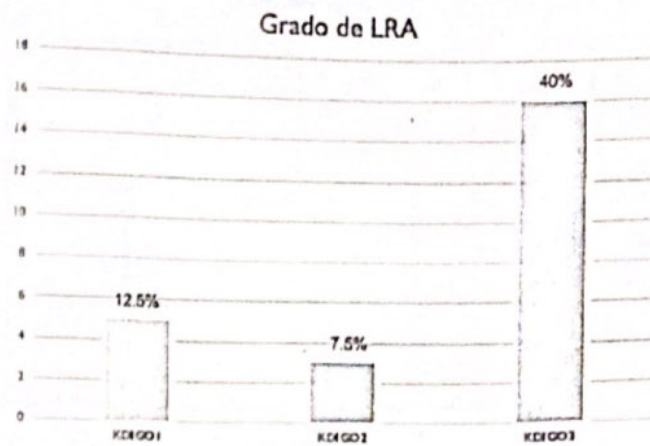


Figura 3. Grado de LRA

La incidencia de lesión renal aguda de acuerdo a los grupos de sobrecarga hídrica fue de 52% en el grupo de <10%, comparada con 73.3% en el grupo de >10% con una $p = 0.182$ (figura 4.) El OR para desarrollo de lesión renal aguda en el grupo de pacientes con >10% de sobrecarga hídrica fue de 2.53 (CI 95% 0.634-10.166) $p=0.182$. Se identificó una asociación positiva entre el grado de sobrecarga hídrica y el desarrollo de lesión renal aguda, sin embargo, esta no resultó estadísticamente significativa (figura 5).

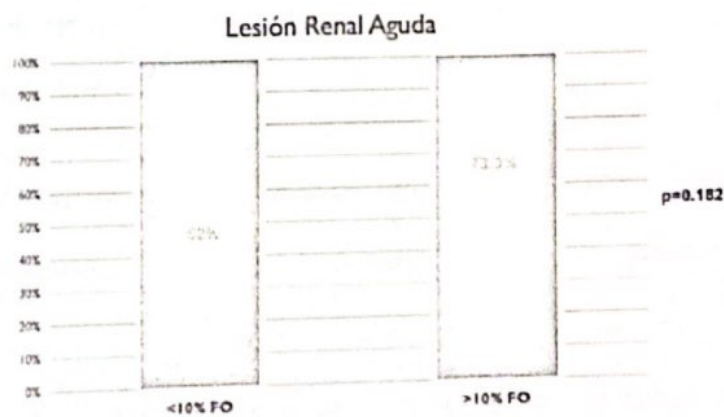


Figura 4. Incidencia de LRA

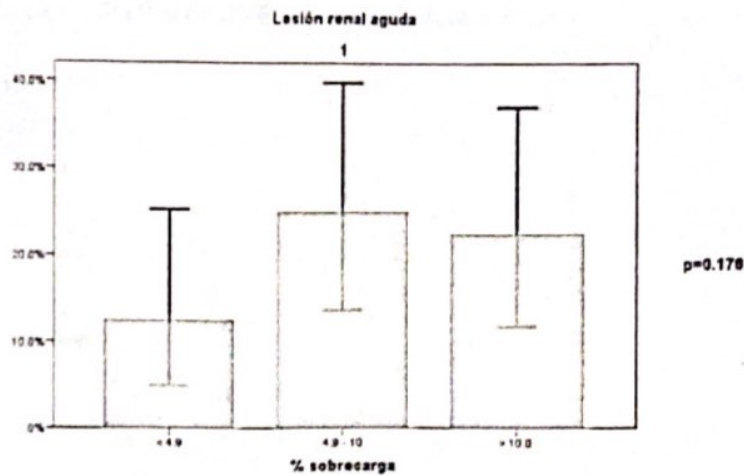


Figura 5. Riesgo de desarrollo de LRA

Se inició terapia de reemplazo renal en el 54.1% de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda. De estos pacientes, el 69.2% recibió terapia convencional y el 30.8% terapia de reemplazo renal continua (figura 6).

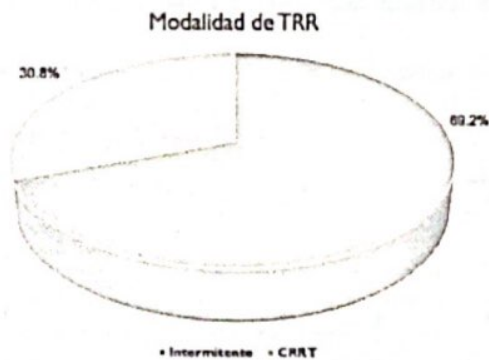


Figura 6. Modalidad de terapia de reemplazo renal.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 55% (figura 7). Se realizó un análisis de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes para identificar factores de riesgo asociados a mortalidad (tabla 6).

La confirmación de diagnóstico de influenza del serotipo AH1N1 confirió una mortalidad del 100%. Otros de los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron coque séptico, desarrollo de lesión renal aguda, inicio de terapia de reemplazo renal, uso de vasopresores, presencia de puntuación alta de APACHE II y balance hídrico máximo. La mortalidad de pacientes con

sobrecarga hídrica de > 10% fue de 80%, comparada con 40% de aquellos con sobrecarga hídrica <10%, p = 0.014 (figura 8).



Figura 7. Moralidad global

El OR para mortalidad en pacientes con sobrecarga de >10% fue de 6.0, (CI 95% 1.34-26.8), p= 0.014. En el análisis multivariado, ajustado para factores de riesgo antes descritos, el OR: 5.06 (CI 95% 0.514-50.01), p=0.160. Se asoció positivamente la presencia de mayor sobrecarga hídrica y mortalidad, encontrando que un porcentaje mayor de sobrecarga confiere una mayor mortalidad en nuestros pacientes (figura 9).

Variables	Muerto	Sobreviviente	p
Genero m, n (%)	14 (63.6)	10 (55.6)	0.604
Choque septico, n (%)	15 (71.4)	3 (16.7)	0.001
DMT2, n (%)	8 (36.4)	5 (27.8)	0.564
HTA, n (%)	6 (27.3)	5 (27.8)	0.972
ERC, n (%)	2 (9.1)	2 (11.1)	0.832
Prueba, n (%)	6 (31.6)	8 (53.3)	0.201
aH1N1, n (%)	5 (38.5)	0 (0.0)	0.034
LRA, n (%)	17 (77.3)	7 (38.9)	0.014
TRR, n (%)	11 (50.0)	2 (11.1)	0.009
> 10%	12 (54.5)	3 (16.7)	0.014
Presores, n (%)	20 (90.9)	7 (38.9)	0.001
EDAD	44(37.5-51.5)	43(40-59.25)	0.577
IMC	30.38(26.02-41.13)	26.95(24.46-29.65)	0.016
ESTANCIA HOSPITAL	11.5(6.75-17)	17(11.5-30.5)	0.022
APACHE	28.5(24.5-33.5)	18(11.75-23)	0.001
Pao2/FIO2	96.95(67.88-141.43)	163.75(102.92-298.21)	0.005
BALANCE-HIDRICO-MAXIMO-UCIA	8.37(4.48-16.5)	3.81(2.13-7.28)	0.009
BALANCE-HIDRICO-FINAL-UCIA	8036.5(4283.5-16202.75)	2328(326-4849.75)	0.001
SOBRECARGA-HIDRICA%	10.61(5.68-16.25)	4.8(3.02-9.7)	0.032

Tabla 6. Pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes.

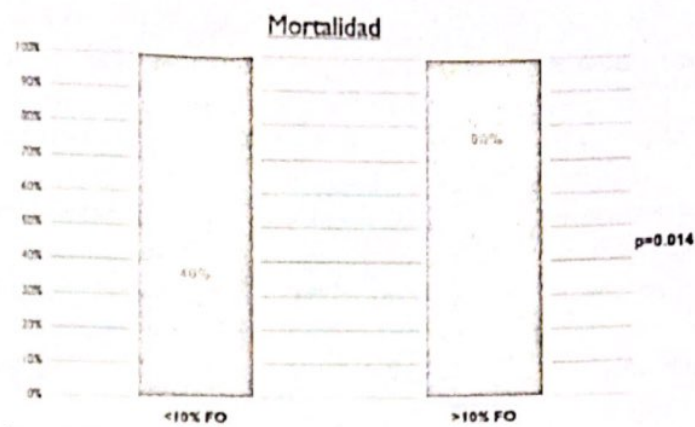


Figura 8. Mortalidad de acuerdo a sobrecarga hidrica

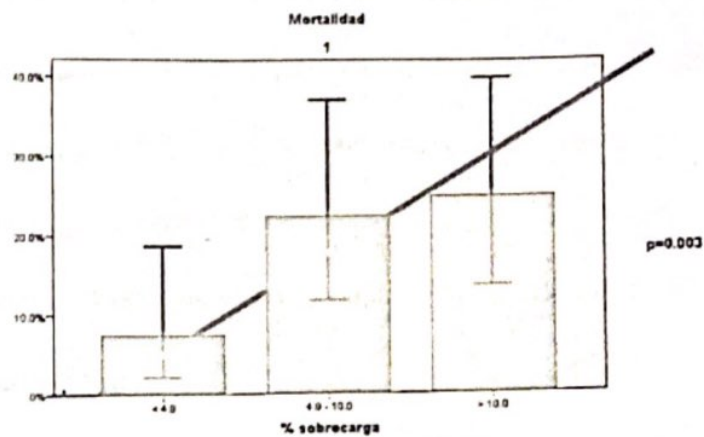


Figura 9. Riesgo de mortalidad por sobrecarga hidrica

9. Discusión

Como hemos establecido previamente, los factores que influyen en el desarrollo de lesión renal aguda y mortalidad en pacientes críticos son muy diversos. Ciertamente, el fenómeno de hipoperfusión/hipoxia se encuentra involucrado en la patogénesis de la LRA en muchos de los casos. Debido a esto, el manejo con líquidos sigue siendo una de las piedras angulares en el tratamiento de este tipo de pacientes. Los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda pueden en su mayoría ser catalogados como pacientes sépticos. Específicamente aquellos en donde el síndrome se desarrolló debido a la infección por virus de la influenza. Debido a esto,

el manejo de este tipo de pacientes se basa en la reanimación hídrica intensiva tratando de romper el círculo vicioso de la hipoperfusión/hipoxia. Sin embargo, este abordaje en el manejo requiere de un balance muy delicado entre aporte y gasto de líquido, lo que lo hace muy susceptible a fallar y a promover el desarrollo de efectos adversos y peores desenlaces. Durante la última década, se ha generado evidencia creciente indicando los riesgos de la terapia hídrica liberal y los beneficios de mantener un balance hídrico adecuado. Uno de los estudios más importantes en este tema fue el realizado por el grupo "RENAL" en Nueva Zelanda. Este grupo analizó los datos procedentes de 35 unidades de cuidados intensivos y concluyeron que un balance hídrico diario negativo se asoció a mejores desenlaces clínicos. En este estudio se reportó una mortalidad global de 57.2% en pacientes con balance hídrico positivo en comparación con 32.3% en pacientes con balance hídrico negativo. Estas cifras fueron reproducidas muy similarmente en nuestro estudio, encontrando una mortalidad global del 80% en pacientes con sobrecarga hídrica de >10% contra 40% en pacientes con sobrecarga <10%. Nuestro estudio fue dirigido a aumentar la evidencia existente en cuanto a la correlación de sobrecarga hídrica y peores desenlaces. Sobre todo, en pacientes críticamente enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En nuestra cohorte, el 37.5% de los pacientes presentó sobrecarga hídrica >10%, esta fue un poco mayor que la reportada en estudios previos (20.2%). Es necesario realizar un sub-análisis de los datos, bajando el punto de corte para sobrecarga hídrica hasta el 5% y así tratar de demostrar que la sobrecarga hídrica es deletérea incluso a niveles más bajos.

Una de las causas de mayor morbi/mortalidad en pacientes con influenza es el desarrollo de lesión renal aguda. Esta asociación se evidenció de manera más clara tras la pandemia de

infección por influenza AH1N1 en 2009. Una de los estudios más importantes de esta época se realizó en nuestro país. Dicho estudio identificó la presencia de lesión renal aguda en este tipo de pacientes como un factor de riesgo significativo para mortalidad. Sin embargo no se reportaron las causas de la aparición de la LRA. Otro estudio realizado en ese mismo año identificó una incidencia de LRA del 17.8% en este tipo de pacientes, la cual resulta muy inferior a la reportada por nosotros (60%).

Nuestra hipótesis principal no fue confirmada, ya que no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la sobrecarga hídrica de >10% y el desarrollo de lesión renal aguda. Sin embargo, esta asociación si resultó estadísticamente significativa cuando se analizó la mortalidad. El OR para mortalidad fue de 6 en el análisis univariado y 5.06 cuando se ajustó a otros factores. Es muy importante reconocer la utilidad clínica del estudio. Es importante reconocer que los pacientes en los cuales se encontró sobrecarga hídrica de >10% tenían un mayor índice de gravedad y mayores comorbilidades lo cual pudo afectar la asociación entre estos y el desarrollo de lesión renal aguda. Sin embargo, en cuanto a mortalidad, aún con estas diferencias, la asociación resultó estadísticamente significativa cuando se ajustó para las variables confusoras.

Nuestro estudio presenta varias debilidades. En primer lugar, es un estudio en un solo centro, el cual se realizó de manera retrospectiva. Así mismo la forma de evaluar el balance hídrico no es la más confiable ya que las hojas de enfermería pueden presentar ciertos errores en los cálculos. No se tomaron en cuenta las pérdidas insensibles. Como fortalezas, creemos que este estudio es uno de los primeros en evaluar el impacto de la sobrecarga hídrica en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria aguda. La fortaleza mayor, es que este estudio amplía la

evidencia existente en cuanto a la asociación de sobrecarga hídrica con peores desenlaces para los pacientes.

10. Conclusiones

En nuestro estudio, logramos identificar una asociación postvia entre la presencia de sobrecarga hídrica >10% y el desarrollo de LRA en pacientes en estado crítico con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda debido a infección por influenza. Esta misma asociación se presentó con mortalidad, siendo esta última estadísticamente significativa en el análisis univariado. Así mismo, ambas asociaciones demostraron ser clínicamente significativas. La sobrecarga hídrica >10% no resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA y mortalidad en nuestra cohorte de pacientes en estado crítico. Es necesaria la realización de estudios prospectivos en este tipo de paciente

11. Bibliografía

(1). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.

(2). Padala S. et.al. Accuracy of a GFR Estimating Equation Over Time in People with a Wide Range of Kidney Function. *Am J Kidney Dis.* 2012 ;60(2): 217-224.

(3). Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1597–1605.

(4). Lattanzio M. Kopyt N. Acute Kidney Injury: New Concepts in Definition, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109(1): 13-19.

(5). Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514.

(6). Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, 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: R204–212.

(7). Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor D, Gajic O, Casey T. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;69:1013.

(8). Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute Kidney Injury. *Lancet.* 2012; 380: 756-766.

(9). Hsu CY, McCullough CE, Fan D, Ordonez JD, Cherow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208–12.

(10). Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107–15.

(11). Brochard L, Abroug F, et.al. Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 :1128-1155.

(12). The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med.* 2012; 40(6): 1753-1760

(13). Ricci Z. Acute Kidney Injury in ICU. *Trends in Anesthesia and Critical Care.* 2013; 3: 62-67.

(14). Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 1072-1083.

(15). Payen D, de Pont A, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent J. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*. 2008; 12(3): 1-7.

(16). Vaara S, et. Al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical Care*. 2012; 16: 1-11.

(17). Silva J, Ribas AM, et. Al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Critical Care*. 2013; 17: 1-7.

(18). Poukkanen M, et. Al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care*. 2013. 17: 1-11.

(19). Samoni S, Vigo V, Bonilla-Reséndiz LI, et. Al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Critical Care*. 2016. 20:95.

- (20). Husain-Syed F, Slutsky A, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit care Med*. 2016. 194; 4: 402-414.
- (21). Viasus D, Oteo-Revuelta J, Martínez-Montauti J, et. Al. Influenza A(H1N1)p dm09-related pneumonia and other complications. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(supl4):43-48.
- (22). Gattinoni L, Cressoni M, Brazzi L. Fluids in ARDS: from onset to recovery. *Curr Opin Crit Care*. 2014. 20: 373-377.
- (23). Hernández-Cárdenas M, Serna-Secundino H, García-Olzarán JG, et. Al. Acute respiratory distress syndrome secondary to influenza A (H1N1) PDM09: clinical characteristics and mortality predictors. *Rev Inves Clin*. 2016. 68; 235-244.
- (24). Martin-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, et. Al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Critical Care*. 2011. 15: R66.
- (25). Tignanelli C, Arek J, Vatsaas C, et. Al. Outcomes of acute kidney injury in patients with severe ARDS due to influenza A (H1N1) PDM09 virus. *Am J Crit Care*. 2018. 27; 1: 67-73

12. Agradecimientos

A MIS PADRES Y HERMANA POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MIS MAESTROS, POR SU GUÍA EN EL DIFÍCIL CAMINO DE LA NEFROLOGÍA

**A LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN POR CONTRIBUIR
CON LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS DE EXCELENCIA EN MEDICINA.**