



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

ESCUELA DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA.

***RELACIÓN ENTRE LACTATO ARTERIAL Y LA INJURIA RENAL AGUDA, EN
PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN A LA UCI DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO
DE LA CIUDAD DE QUITO, POR TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO AGUDO, DURANTE
EL PERIODO DE UN AÑO.***

***DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA.***

AUTORES:

- ***CARLOS RAMIRO PARREÑO BALAREZO.***
- ***SEGUNDO FERNANDO MORALES QUILLIGANA***

DIRECTOR DE TESIS: DR. FABRICIO PICOITA.

DIRECTOR METODOLOGICO: CARLOS CARRERA M.Sc..

QUITO, 2019.

DEDICATORIA.

Definitivamente la culminación de esta especialidad, no se pudo haber realizado sin ustedes, Sandra, Aide, Andrés, Aida, Ermel, Norma, Jorge, Marcelo, Carmen, Pamela, José y Clara, cada uno de ustedes, forman parte de mi vida, y por eso, esta victoria no es solo mía, es nuestra. *(CARLOS RAMIRO PARREÑO BALAREZO).*

Dedico este gran triunfo a toda mi familia en especial a mi MADRE BLANCA por enseñarme el valor de la perseverancia, a mi ESPOSA MARCELA por enseñarme el poder de la esperanza, a mis HIJOS KAREN y ARIEL por ser la luz que guía mi camino y la fuerza que me permite luchar cada día. Y en especial a DIOS por haberme dado tanta alegría. *(SEGUNDO FERNANDO MORALES QUILLIGANA)*

AGRADECIMIENTO.

Queremos agradecer a la Universidad Pontificia Católica del Ecuador, no solo por formarnos como especialistas, sino por engrandecer nuestro sentido de compromiso con nuestros pacientes.

De forma especial, agradecemos a nuestro *director de tesis, el Dr. Fabricio Picoita, a nuestro director metodológico, el Carlos Carrera M.Sc* y a la tercera lectora de esta investigación, la Dra.

Vanessa Ramírez, por ser nuestros guías en el desarrollo de este arduo trabajo y al Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” con su servicio de Terapia Intensiva, que nos permitieron llevar a cabo esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE GRÁFICOS	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
CAPÍTULO 1	11
1. Introducción	11
CAPITULO II	14
2. Marco Teórico	14
2.1.La lesión renal aguda.....	14
2.1.1 Definición	14
2.1.2. Diagnóstico.....	14
2.1.3. Estrés renal agudo.....	16
2.1.4. Angina renal	17
2.1.5. Injuria renal subclínica	17
2.1.6. Biomarcadores de lesión renal aguda.....	18
2.2. El riñón y la hipoperfusión.....	22
2.3. El trauma craneoencefálico y la lesión renal aguda	24
2.4. Lactato	25
2.5. Lactato y trauma craneoencefálico	27
2.6. Lactato sérico y lesión renal aguda	28
CAPÍTULO III.....	30
3. Metodología	30
3.1. Línea de investigación.....	30
3.2. Universo – selección de muestra	30
3.3. Tipo de estudio	30

3.4. Procedimiento de recolección de la información	30
3.5. Aspectos bioéticos	31
CAPÍTULO IV	33
4. RESULTADOS	33
4.1. Información descriptiva.....	33
4.2. Asociación de variables.....	42
CAPÍTULO V.....	46
5. DISCUSIÓN	46
5.1. Discusión.....	46
CAPÍTULO VI.....	48
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	48
6.1. Conclusiones	48
6.2. Recomendaciones	49
BIBLIOGRAFÍA.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

LRA: Lesión renal aguda

TCE: Trauma craneoencefálico

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ABC: Área bajo la curva

ADQI: Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda

ATP: Trifosfato de adenosina

ERA: Estrés renal agudo

IGFBP7: Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7.

IL 18: Interleuquina 18

KIM-1: Molécula de lesión renal 1

L-FABP): Proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático

NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos

pO₂: Presión parcial de oxígeno.

ROC: Receiver Operating Characteristic

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease

TFG: tasa de filtrado glomerular

TRR: Terapia de reemplazo renal

TIMP2: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Género clasificado como masculino o femenino	33
Gráfico 2. Variable demográfica Edad	34
Gráfico 3. Valor porcentual de la severidad de la lesión.	34
Gráfico 4. Tipo de lesión intracraneal.....	35
Gráfico 5. Clasificación de la IRA según la escala de AKIN	35
Gráfico 6. Niveles séricos de lactato al ingreso a UCI	36
Gráfico 7. Hiperlactatemia al ingreso a UCI.....	36
Gráfico 8. Niveles de creatinina sérica a las 48 horas	37
Gráfico 9. Curva ROC y AUC	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lesión renal aguda.....	15
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de pacientes que desarrollaron injuria renal aguda y relación con las variables estudiadas según la prueba de Chi cuadrado (X^2).	41
Tabla 3. Tabla de contingencia para hiperlactatemia e injuria renal aguda	42
Tabla 4. Regresión binaria múltiple	44

RESUMEN

Introducción: La lesión renal aguda (LRA), es un diagnóstico común en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Su presencia se asocia con mayor morbilidad y mortalidad e incremento de costos. Es la complicación no neurológica más frecuente en el trauma craneoencefálico severo. El monitoreo de la diuresis y la creatinina tiene varias limitaciones, mientras, el lactato sérico es un buen candidato predictor de LRA. **Objetivo:** Relacionar el lactato sérico y la injuria renal aguda, en pacientes adultos que ingresan a la UCI del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, por trauma craneoencefálico agudo, durante el periodo de un año. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de trauma craneoencefálico, que ingresaron a UCI, del Hospital Eugenio Espejo, desde septiembre de 2018 a septiembre de 2019, se los observó desde el ingreso hasta 48 horas. **Resultados:** Un total de 95 pacientes fueron incluidos, de los cuales 60% presentó TCE grave, 29,5% desarrollaron hiperlactatemia. 19 casos cumplieron criterios de LRA (KDIGO). 65,3% desarrollaron hipotensión. 70,5% presentaron hipovolemia. 97,9% recibieron resucitación. 55,79% recibieron vasopresor. 41% requirieron hemoderivados. La acidosis se presentó en 58,9%, 7,4% presentaron comorbilidades. La sedoanalgesia se utilizó en 96,8%. 40 pacientes recibieron antibióticos. 18,9%, presentaron fiebre, 8 pacientes presentaron coagulopatía. Se evidenció 3,2% de hiperglicemia. 13 casos presentaron rabdomiólisis. La regresión logística encontró que el lactato de ingreso, la hipovolemia y la acidosis presentaron p menor de 0.05. El cruce de variables con Chi cuadrado encontró correlación entre lactato y LRA. La curva ROC para el lactato sérico como predictor de LRA fue de 0,730 (p 0,002). **Conclusiones:** Existe una relación estadísticamente significativa entre la hiperlactacidemia y la LRA. **Palabras clave:** Lesión renal aguda, lactato, trauma craneoencefálico.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common diagnosis in the intensive care unit (ICU). Its presence is associated with greater morbidity and mortality and increased costs. It is the most frequent non-neurological complication in severe craniocerebral trauma. The monitoring of diuresis and creatinine has several limitations, while serum lactate is a good candidate predictor of LRA. **Objective:** To relate the serum lactate and acute renal injury in adult patients admitted to the ICU of the Eugenio Espejo Hospital in the city of Quito, due to acute cranioencephalic trauma, during the period of one year. **Methodology:** A prospective, descriptive observational study was carried out. Patients with a diagnosis of cranioencephalic trauma were included, admitted to the ICU, of the Eugenio Espejo Hospital, from September 2018 to September 2019, they were observed from admission to 48 hours. **Results:** 95 patients were included, of which 60% had severe TBI, 29.5% developed hyperlactatemia. 19 cases met the AKI criteria (KDIGO). 65.3% developed hypotension. 70.5% of hypovolemia observed. 97.9% received resuscitation. 55.79% received vasopressor. 41% required blood products. Acidosis was presented in 58.9%, 7.4% of comorbidities presented. Sedoanalgesia was considered in 96.8%. 40 patients received antibiotics. 18.9%, fever fever, 8 patients with coagulopathy. 3.2% of hyperglycemia was evident. 13 cases exposed rhabdomyolysis. Logistic regression found that admission lactate, hypovolemia and acidosis manifestation p less than 0.05. The crossing of variables with Chi square found a correlation between lactate and AKI. The ROC curve for serum lactate as a predictor of AKI was 0.730 (p 0.002). **Conclusions:** There is a statistically significant relationship between hyperlactacidemia and LRA. **Keywords:** Acute kidney injury, lactate, head trauma.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN.

La lesión renal aguda (LRA), afecta a más de 13 millones de personas por año en todo el mundo, resultando en 1.7 millones de muertes (ElHafeez, 2017), es un diagnóstico común en cuidados intensivos, (Moore P. K., 2018) y al hablar específicamente, de pacientes con trauma craneoencefálico (TCE), que también es una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, afectando alrededor de 1,5 millones de personas en los EE. UU, con 275000 hospitalizaciones y 52000 muertes anuales (Kisser, 2017), la situación es igual y hasta mucho, peor, porque, la presencia de LRA, aumento 7.5 veces el riesgo de muerte en pacientes con TCE, (Baitello A, Marcatto G, 2013).

En nuestro medio, para el diagnóstico de LRA, solamente disponemos, del monitoreo de la diuresis y la creatinina, de acuerdo con las escalas RIFLE, AKIN o AKI-KDIGO, las que requieren la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: un aumento en la creatinina de 0.3mg / dl por encima del valor de referencia en menos de 48h; un aumento en la creatinina 1.5 veces superior al valor de referencia en menos de 7 días; o diuresis de menos de 0.5ml / kg / h para 6h (volumen de orina 0.5ml / kg / h para 6h), (Ostermann, 2016) notando que, para diagnosticar de LRA, en el mejor de los casos, necesitamos 6 horas, y en el peor, 48 horas, sin embargo existen varias limitaciones con respecto, a estos dos parámetros, ya que la creatinina sérica es un marcador que es positivo cuando se ha perdido más del 50% de la tasa de filtración glomerular y solo es útil después de que se ha alcanzado un estado estacionario, que en pacientes críticos es de hasta 48 h, mientras tanto, la oliguria, no es ni sensible ni específica, ya que podría ocurrir como resultado de una lesión renal, pero también puede reflejar una respuesta fisiológica adaptativa a la deshidratación intracelular o la hipovolemia; de hecho, solo una pequeña

proporción de pacientes oligúricos en UCI, tiene una caída sostenida en la TFG, que se refleja en un aumento de la creatinina (Lombi et al., 2016).

En vista de la necesidad de diagnosticar tempranamente la LRA para mejorar el pronóstico de los pacientes, reducir los costos sanitarios (Somma, 2017), (Mas-font et al., 2017), se han creado nuevos biomarcadores de daño renal agudo, los cuales permiten la detección de cambios sutiles en la función renal, es decir, "LRA subclínica" (Ostermann, 2016), sin embargo, aun necesitan validaciones más rigurosas y todavía no están disponibles para su uso en la práctica clínica habitual (Malhotra, 2017), siendo, esta una de las causas del requerimiento de un marcador sensible, de fácil acceso, rápido, de bajo costo y que se encuentre al alcance en cualquier UCI, proponiendo al lactato sérico, como un muy buen candidato, porque no solamente es predictor de gravedad, marcador de eficacia del tratamiento e indicador de hipoperfusión tisular (Andersen et al., 2014), si no también se lo ha relacionado con LRA, (Ruan et al., 2016), sin embargo no hay investigaciones que evalúen las variables mencionadas anteriormente, (Bakker et al., 2013).

En este contexto se planteó como Objetivo General Relacionar el lactato arterial y la injuria renal aguda, en pacientes adultos que ingresan a la uci del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, por trauma craneoencefálico agudo, durante el periodo de un año; teniendo como objetivos específicos: 1. Observar los niveles de lactato en los pacientes adultos que ingresan a UCI por trauma craneoencefálico agudo. 2. Establecer los niveles de creatinina sérica a las 48 horas desde su ingreso a UCI, en los pacientes adultos con trauma craneoencefálico agudo. 3. Identificar a los pacientes que ingresaron a UCI por trauma craneoencefálico agudo que desarrollaron injuria renal aguda de acuerdo a los criterios KDIGO. 4. Identificar los factores de riesgo para desarrollo de injuria renal aguda en los pacientes con trauma craneoencefálico. 5.

Correlacionar los niveles de lactato sérico e injuria renal aguda en los pacientes que ingresaron a UCI por trauma craneoencefálico agudo.

Una vez planteados los objetivos se genera la pregunta de investigación la misma que se detalla como:

¿Cuál es la relación entre lactato arterial y la injuria renal aguda, en pacientes adultos que ingresan a UCI por trauma cráneo encefálico agudo?

CAPÍTULO II

2. Marco teórico

2.1. La lesión renal aguda (LRA).

2.1.1. Definición: La **LRA** es un síndrome heterogéneo, caracterizado por el rápido declive (de horas a días) de la tasa de filtrado glomerular (TFG) que resulta en la retención de metabolismo productos de desecho, incluyendo urea y creatinina, además de alteración de la homeostasis de líquidos, electrolitos y del equilibrio ácido-base (Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN, 2016).

2.1.2. Diagnóstico: El diagnostico ha ido evolucionando, desde el concepto de falla renal aguda, hasta el de injuria renal aguda, así, en 2004, la Segunda Conferencia de Consenso Internacional del Grupo de la Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda (ADQI)(Bellomo, Ronco, Kellum, Mehta, & Palevsky, 2004), promulgó la primera definición de falla renal aguda, estableciendo el acrónimo RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease), que en español corresponde a riesgo, injuria o lesión, falla, pérdida, enfermedad renal en etapa terminal, utilizando signos clínicos como la producción de orina y marcadores serológicos como creatinina sérica. Posteriormente, en 2007, la Red de lesiones renales agudas (AKIN) cambia de término a lesión renal aguda, enfocándose en la lesión inicial previamente considerada como riesgo, injuria y falla de la clasificación RIFLE, estratificándolas en 1,2 y 3, cambiando también el valor de creatinina sérica ($> 0,3$ mg/dL de aumento en 48 horas), de la definición anterior (Mehta et al., 2007).

Actualmente, la definición de KDIGO hace hincapié en la evaluación de riesgo de AKI y en la extensión de los criterios para incluir un aumento en la creatinina sérica del 50% o más con respecto a la presunta línea de base dentro de los siete días de la evaluación (Journal, The, Society, & Nephrology, 2012).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lesión renal aguda (IRA): RIFLE, AKIN y KDIGO

Puesta en escena	Suero de creatinina			Gasto urinario (todas)
	RIFLE	PARECIDO	KDIGO	
Definición de AKI	Aumento de SCr $\geq 50\%$ en 7 días	Aumento de SCr $\geq 50\%$ o ≥ 0.3 mg / dL dentro de las 48 h	Aumento de SCr $\geq 50\%$ en 7 días o ≥ 0.3 mg / dL dentro de las 48 h	-
RIFLE-riesgo; AKIN etapa 1; KDIGO etapa 1	Aumento de SCr $\geq 50\%$ o disminución de GFR $> 25\%$ en 7 días	Aumento de SCr $\geq 50\%$ o ≥ 0.3 mg / dL dentro de las 48 h	Aumento de SCr $\geq 50\%$ en 7 días o ≥ 0.3 mg / dL dentro de las 48 h	< 0.5 mL / kg / h durante 6-12 h
RIFLE-lesión; AKIN etapa 2; KDIGO etapa 2	Aumento de SCr $\geq 100\%$ o disminución de GFR $> 50\%$ en 7 días	Aumento de SCr $\geq 100\%$	Aumento de SCr $\geq 100\%$	< 0.5 mL / kg / h durante ≥ 12 h
Falla del rifle; AKIN etapa 3; KDIGO etapa 3	Aumento de SCr $\geq 200\%$ o disminución de GFR $> 75\%$ o aumento de SCr ≥ 4 mg / dL (con aumento agudo ≥ 0.5 mg / dL)	Aumento de SCr $\geq 200\%$ o ≥ 4 mg / dL (con aumento agudo ≥ 0.5 mg / dL) o necesidad de TRR	Aumento de SCr $\geq 200\%$ o ≥ 4 mg / dL o necesidad de TRR	$< 0,3$ ml / kg / h durante ≥ 24 h o anuria durante 12 h
Pérdida de rifle	Necesidad de TRR > 4 semanas	-	-	-
Etapas final de rifle	Necesidad de TRR > 3 meses	-	-	-

GFR = tasa de filtración glomerular; TRR = terapia de reemplazo renal; SCR = creatinina sérica.

Fuente: (Poston & Koyner, 2019)

2.1.3. Estrés renal agudo (ERA). Los médicos de cuidados críticos han propuesto a este término, como una fase clínica que precede a la LRA, aunque aún no se sabe si es una condición de lesión muy temprana o una condición de mayor susceptibilidad a las exposiciones que conducen a LRA. Los criterios potenciales para su diagnóstico incluyen índices de perfusión renal, como la producción de orina por minuto, los cambios en la función de las células renales y la detección de biomarcadores que reflejan insuficiencia metabólica o la "detención del ciclo celular" del riñón (Katz & Ronco, 2016).

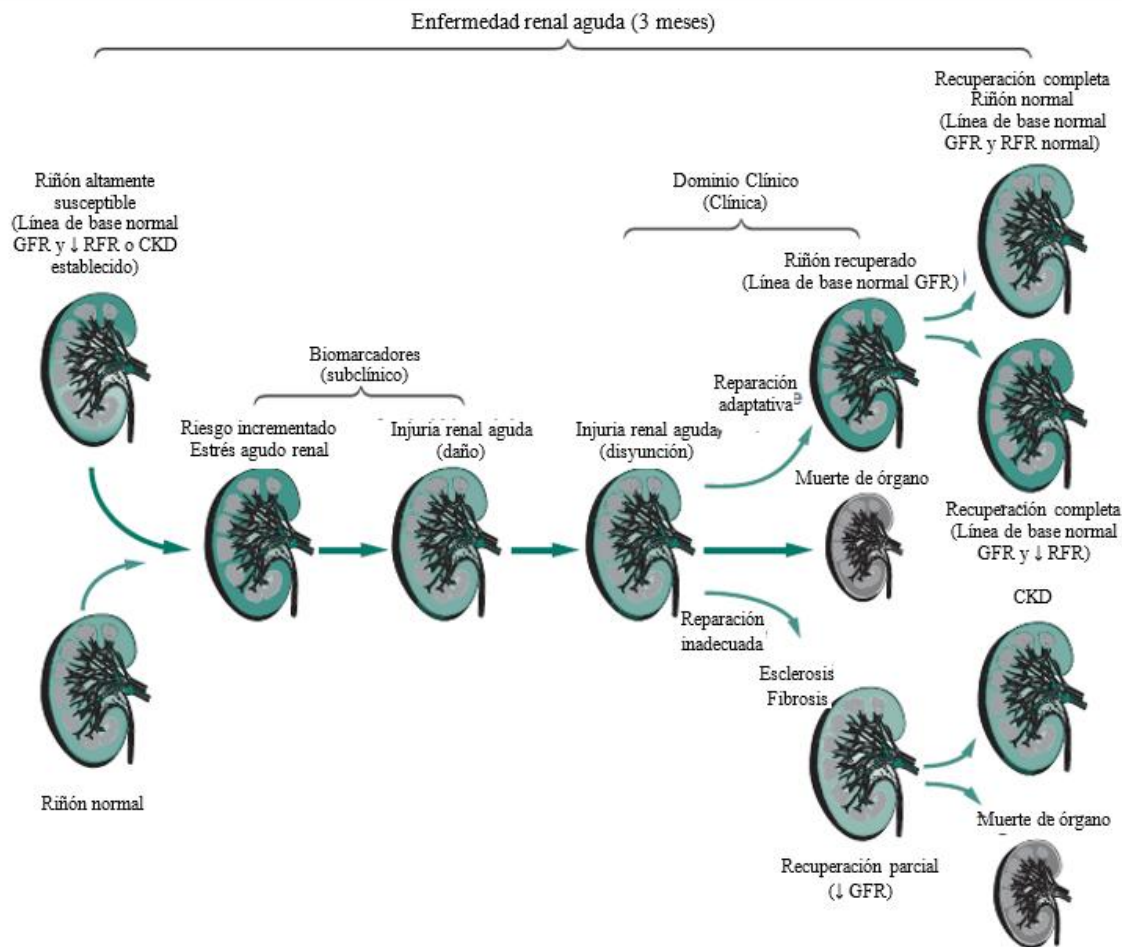


Ilustración 1. Enfermedad renal aguda. Tomado de Claudio Ronco, 2019.)

2.1.4. Angina renal: Al igual que la troponina se emplea para el diagnóstico del síndrome coronario agudo, los biomarcadores, tendrían el mismo papel en LRA. Chawla y Goldstein, en 2010, propusieron un puntaje de riesgo de LRA, para asignar el uso de biomarcadores; identificando a los pacientes en riesgo a quienes presentaron criterios de LRA(oliguria, cualquier aumento de CrS, sobrecarga de fluidos)(Feature, 2010). Es decir, que los pacientes con más riesgo, tendrán mayor posibilidad de tener un resultado positivo con el biomarcador, con esto, los médicos deberían ser capaces de aumentar el estado de alerta. Se debe mencionar, que la AR tiene un excelente rendimiento en pediatría, faltando aun su validación en adultos(Chawla, Goldstein, Kellum, & Ronco, 2015).

2.1.5. Injuría renal subclínica.

La disfunción de la filtración glomerular se manifiesta clínicamente cuando se compromete más del 50% de la masa renal, esto explica porque, la elevación de creatinina es un signo de daño renal severo, aun cuando esta elevación sea mínima, por lo tanto, la LRA, subclínica, es aquella que no se manifiesta clínicamente (según los criterios RIFLE /AKIN / KDIGO), el que puede develarse por la elevación de biomarcadores tempranos de daño. (Claudio Ronco, 2019)

El daño renal se basa en un aumento de la excreción urinaria de biomarcadores de "lesión", mientras la pérdida de función se basa en un aumento de la CrS y/o disminución de la salida urinaria.(Pickering, Frampton, Walker, Shaw, & Endre, 2012). Según lo anterior, se identifica dos tipos de LRA subclínica, el primero, es el que puede ser detectado en pacientes que nunca desarrollan LRA "funcional", donde los biomarcadores desaparecen después de la exposición ha cesado, como sucede con nefrotóxicos tales como aminoglucósidos, AINE, medios de contraste. El segundo es probablemente, el más frecuente y existe sólo en el período relativamente corto

que el CrS, aún no está suficientemente elevado para cumplir con la definición de AKI, KDIGO.
(Vanmassenhove, Biesen, Vanholder, & Lameire, 2018)

	Sin lesión	Lesión presente
	A	B
Sin cambios funcionales	Sin cambios funcionales o lesión	Lesión sin pérdida de función
	C	D
Cambios funcionales	Pérdida de función sin lesión	Lesión con pérdida de función

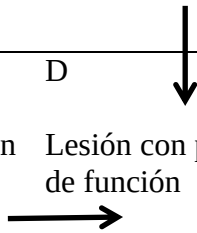


Ilustración 2. Injuria renal subclínica. Tomado de (Vanmassenhove et al., 2018)

2.1.6 Biomarcadores de LRA.

El biomarcador ideal de LRA no solo debe tener alta sensibilidad y especificidad, sino que debe ser medido con una prueba rápida, utilizando muestras fácilmente disponibles (orina o sangre), con niveles que se correlacionen con el grado de enfermedad y deben tener valor pronóstico (Makris & Spanou, 2016). Es así, que describiremos los siguientes:

Ilustración 3. Biomarcadores recientemente descubiertos.

Categoría de biomarcador	Ejemplo
Biomarcador funcional	Cistatina C, Proenkephalin
Proteína urinaria de bajo peso molecular^a	Microglobulina α_1 , microglobulina β_2 , proteína de unión a retinol, proteína de unión a la desaminasa de adenosina, cistatina C
Lesión celular / proteína asociada al estrés	Lipocalina asociada a gelatinasa neutrófila, lesión de riñón molécula 1, proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático, inhibidor tisular de la metaloproteínasa 2 y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7
Enzima tubular urinaria	Antígeno epitelial tubular renal proximal, α -glutación S-transferasa, pi-glutación S-transferasa, γ -glutamyltranspeptidasa, alanina aminopeptidasa, lactato deshidrogenasa, N-acetil-beta-glucosaminidasa, alcalina fosfatasa
Mediador inflamatorio^b	Interleucina-18

^a Se somete a filtración glomerular y se reabsorbe sin secreción.

^b Liberado por las células renales

Tomado de (Makris & Spanou, 2016)

Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos.

Se la llama también siderocalina o lipocalina-2, es un polipéptido de 25 kDa, inicialmente identificado en neutrófilos humanos. Se expresa en diversos epitelios, incluyendo riñón, tráquea, pulmones, estómago y colon (W. R. Zhang & Parikh, 2019). Se lo propuso como biomarcador, después que un estudio murino mostro aumento de NGAL al inicio de la isquemia renal. El AUC-ROC varía entre 0.99 (suero) y 0.90 (orina), con IC de 0.74–0.91(Makris & Spanou, 2016).

El NGAL se obtiene de muestra de orina o plasma, expresandose dentro de 1 a 3 h de lesión renal y 36–72 h antes del aumento de creatinina, aumentando proporcionalmente a la gravedad y duración de la lesión renal. Hay estudios que sugieren que la edad, la raza/etnia, la enfermedad renal preexistente y la fuente de la muestra (orina frente a plasma), inflamación o malignidad colonica, asma, EPOC y sepsis pueden afectar la precisión diagnóstica (Dai et al., 2015). Actualmente está aprobado en Canadá y Europa para uso clínico (Vijayan et al., 2016).

Molécula de lesión renal 1 (KIM-1): es una glicoproteína transmembrana que se expresa significativamente en los riñones, específicamente en células tubulares proximales del riñón, ante presencia de isquemia (Beker, Corleto, Fieiras, & Musso, 2018). Se ha explorado su utilidad, encontrando AUC-ROC para LRA de 0,69 a 0,86, con sensibilidad de 74%, IC 61% -84% y especificidad de 86%, con IC DE 74% -93% (Rizvi & Kashani, 2017).

Los resultados pueden variar con la edad del paciente, el tiempo de medición y otros factores (Shao et al., 2014). Los valores de corte óptimos para uso clínico actualmente no están determinados, aunque ha sido aprobado para estudios preclínicos, por la FDA (Parikh et al., 2013) .

Interleuquina 18 (IL 18).

Es una citoquina proinflamatoria, miembro de la super familia IL-1, sintetizada como un precursor inactivo por algunas células, como monocitos, macrófagos y células epiteliales tubulares proximales, este a su vez se procesa en una citoquina activa por la caspasa-1 (Lin, Yuan, & Zhao, 2015). Se puede medir en la orina mediante el uso de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Sus niveles aumentan en LRA isquémica. Su AUC-ROC, para LRA es de 0.64 a 0.70 (Rizvi & Kashani, 2017), la sensibilidad y especificidad es de 0.58 y

0.75, respectivamente. Su precisión predictiva puede variar según la edad, el momento, obtención y el rango de referencia, requiriéndose estudios adicionales.

Proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP).

Es una proteína de 15 kDa que selectivamente se une a los ácidos grasos libres y los transporta a las mitocondrias o peroxisomas, donde los ácidos grasos libres son oxidados y participan en la homeostasis de ácidos grasos intracelulares. Está altamente expresado en el hígado, pero también se expresa en los riñones, pulmón, páncreas e intestino (W. R. Zhang & Parikh, 2019). Un aumento en los niveles de L-FABP en la orina refleja el estrés de las células tubulares proximales. Su AUC-ROC para LRA, fluctúa entre 0,83 y 0,77 (Rizvi & Kashani, 2017). A pesar de esto, sus concentraciones séricas también aumentan con obesidad, resistencia a la insulina y presión arterial alta, en ausencia de lesión tisular aguda (Beker et al., 2018), por lo que esta prueba necesita validación con más ensayos clínicos.

Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2 (TIMP2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7(IGFBP7).

Son proteínas de detención del ciclo celular expresadas en células tubulares renales durante el estrés celular(Vijayan et al., 2016). La TIMP2 no solo inhibe la metaloproteinasa de la matriz, sino que regula el ciclo celular estimulando directamente la división celular, induciendo la detención del ciclo celular G1. La proteína IGFBP7 se ha implicado en la fase de detención del ciclo celular G1, que ocurre rápidamente con el estrés celular. Estas fueron los primeros biomarcadores para LRA, aprobados por la FDA.

Tienen una AUC-ROC de 0,75 y 0,77, respectivamente. En pacientes críticamente enfermos hospitalizados, un valor de $0,3 \text{ (ng / ml)}^2 / 1000$ se asocia con 7 veces el riesgo de desarrollar moderada a severa AKI dentro de las 12 h de evaluación (Rizvi & Kashani, 2017).

En 2014, fueron aprobados por la FDA, saliendo al mercado, el dispositivo NephroCheck, cuyo costo es de alrededor de \$ 5000 y el cartucho para 1 prueba \$ 85. Sin embargo, actualmente aún se necesitan más estudios para generalizar su uso en la práctica clínica habitual (Rizvi & Kashani, 2017).

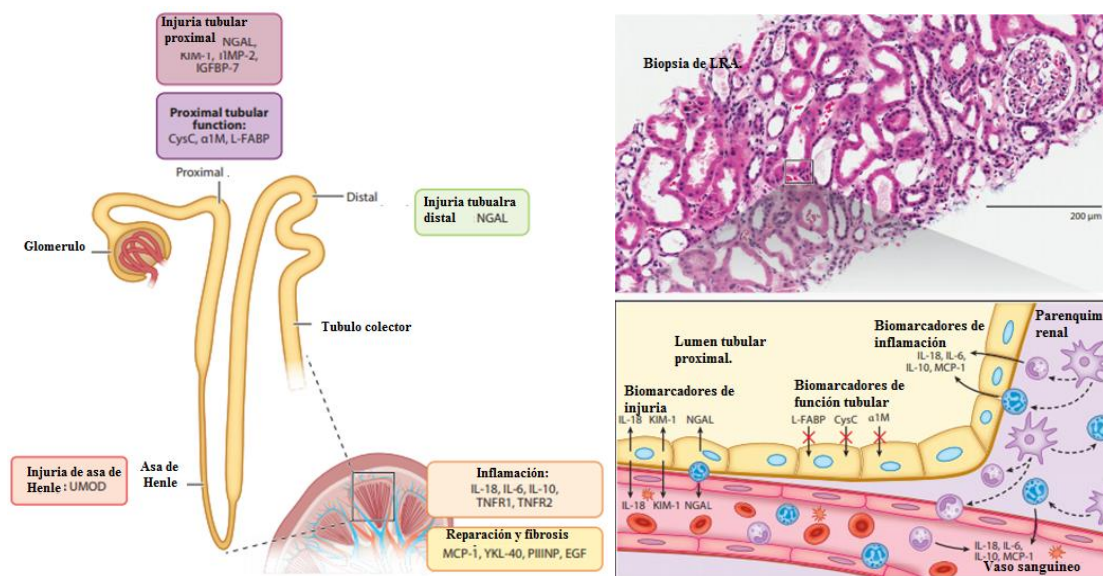


Ilustración4. Sitios diana de principales biomarcadores de LRA. Tomado de (Rizvi & Kashani, 2017)

2.2 El riñón e hipoperfusión.

El flujo sanguíneo renal es de aproximadamente 1 l/min. Esto constituye alrededor del 20 al 25% del gasto cardíaco en reposo a través del tejido que constituye menos del 0,5% de la masa corporal y ya que el volumen de cada riñón es inferior a 150 ml, esto significa que cada riñón se perfunde con más de 3 veces su volumen total cada minuto. *Toda* esta sangre se entrega a la corteza. Aproximadamente el 10% del flujo sanguíneo cortical se dirige a la médula(Eaton, 2018) .

La interacción entre el flujo sanguíneo renal, la TFG, el consumo de O_2 y la derivación arteriovenosa de O_2 , mantienen la pO_2 en el riñón en niveles relativamente estables.

La fragilidad de esta interacción hace que el riñón sea susceptible a la lesión hipóxica (Haase, More, & Just, 2013). Es así, que al presentar un estado de hipoperfusión renal debido a un volumen arterial efectivo reducido y por lo tanto O_2 arterial también bajo, se le conoce como azotemia prerrenal, siendo la causa más común de LRA, representando el 40–55% de todos los casos y se la clasifica según la respuesta que tenga al volumen (Sharfuddin & Molitoris, 2011). Varios factores están involucrados en el control de la hipoxia, sobresaliendo la vía del factor inducible por hipoxia (FIH) y enzimas que detectan O_2 celular, como las oxigenasas dependientes de Fe (II) y 2-oxoglutarato (2OG). Las últimas controlan la señalización hipóxica catalizando la hidroxilación de residuos específicos de prolina dentro del dominio de degradación dependiente de oxígeno de FIH- α , bajo normoxia. Ante hipoxia, se inhibe la hidroxilación y se activa la señalización de HIF que cambia el metabolismo de la fosforilación oxidativa a la glucólisis anaeróbica y suprime la respiración mitocondrial y la generación de ROS. Lo hace aumentando la expresión de enzimas glucolíticas, como la hexoquinasa, fosfofructoquinasa, aldolasa, fosfoglicerato quinasa 1, enolasa y lactato deshidrogenasa, al bloquear la conversión de piruvato a acetil CoA. Debido a que la producción de lactato aumenta cuando aumenta el flujo glucolítico, el FIH también está involucrado en la prevención de la acidificación celular mediante la regulación de la expresión del intercambiador de sodio / hidrógeno -1 y el transportador de ácido monocarboxílico-4, lo que facilita la excreción de protones y lactato (Haase et al., 2013).

La hipoperfusión renal también activa a barorreceptores, desencadenando respuestas neurales y humorales, la activación del sistema nervioso simpático y un aumento en la producción de catecolaminas, especialmente norepinefrina, liberación de vasopresina y activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona reduciendo el flujo plasmático renal, la TFG y la fracción de

filtración. Al mismo tiempo, los mecanismos compensatorios de la autorregulación renal preservan la perfusión glomerular. La isquemia aumenta la producción renal de prostaglandinas, calicreína, cininas y óxido nítrico, contribuyendo a la vasodilatación, empeorando la lesión(Sharfuddin & Molitoris, 2011).

Tras la reducción de la perfusión renal, las células epiteliales no pueden mantener el ATP intracelular adecuado para los procesos esenciales, produciendo lesión celular y, si es lo suficientemente grave, a la muerte celular por necrosis o apoptosis. A nivel estructural, se altera el citoesqueleto de la F-actina, aumentando la permeabilidad paracelular y el filtrado glomerular, además de cambian la polaridad y función de las bombas de electrolitos. A nivel endotelial, la isquemia tiene efectos tanto en el tono como en la permeabilidad vascular. Se suma a esto la migración leucocitaria al endotelio vascular activado, seguida de transmigración hacia el intersticio, aumentando la respuesta inflamatoria(Sharfuddin & Molitoris, 2011).

2.3. El trauma craneoencefálico (TCE) y la LRA.

El TCE, es una lesión producida por una fuerza externa que interrumpe la función normal del cerebro. A nivel mundial, la mayor causa de TCE son los accidentes de tránsito y el Ecuador no escapa a esa realidad, ya que el número de muertes atribuidos a accidentes de transporte terrestre en el periodo 1997 – 2014, ha aumentado de 2007 a 3059, respectivamente (INEC , Ecuador, 2014), con una tasa de mortalidad por esta causa de 16,9 por cada 100000 habitantes. (Zavala, 2014), por lo tanto, esta patología, es un verdadero problema de salud. El TCE posee muchas complicaciones, de las cuales, las no neurológicas y específicamente, la LRA se presenta en el alrededor del 10% (Moore, 2010) (Avila, 2015), hasta el 20% (Civiletti et al., 2019) y es el principal factor que interviene en el pronóstico de los pacientes con TCE. Particularmente, una investigación demostró que los pacientes con TCE que desarrollaron LRA eran mayores, tenían

puntuaciones más altas de gravedad de la enfermedad y una escala de coma de Glasgow más baja, sin embargo lo que llamo la atención fue que el 42,1% de los pacientes que desarrollaron LRA, fallecieron en el hospital, en comparación con el 18,1% de los pacientes sin LRA (Moore et al., 2010). En otro estudio reciente, en el que se tomó un grupo de pacientes con TCE, a los que se les midió lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos y mediadores inflamatorios al ingreso y después de 24, 48 y 72 horas, luego se los comparo con voluntarios sanos como controles, encontrándose que todos los pacientes con creatinina sérica normal mostraron un aumento de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos plasmática y un aumento de la proteína de unión al retinol en orina y la microglobulina $\alpha 1$, correlacionandose significativamente con daño tubular renal (Civiletti et al., 2019).

Existen algunos mecanismos similares a la sepsis, por los cuales el TEC desarrolla LRA, a saber:

- a. Neuroinflamación, en el cual la lesión cerebral activa una respuesta inflamatoria que produce y activa al complemento, citosinas, moléculas de adhesión y otros, que reclutan neutrófilos y monocitos a través de la barrera hematoencefálica (BHE), estos pasan a la circulación sistémica a través de un BBB disfuncional. El eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el sistema nervioso autónomo también median esta inflamación, empeorando la inmunodepresión asociada.
- b. Aumento de la actividad simpática con el consiguiente aumento de catecolaminas plasmáticas, provocando una perfusión glomerular renal reducida.
- c. Alteración del eje hipotálamo-hipofisario que provoca cambios agudos en el manejo renal de sodio (Kulkarni, 2016).

2.4. Lactato.

Es el producto final del metabolismo anaeróbico, y se obtiene a través del ciclo de Cori, en el citosol celular, se mide fácilmente en sangre (Kjelland & Djogovic, 2010). Como la glucosa, es fundamental para casi todos lo relacionado a la obtención de energía, se oxida como

biocombustible en algunos tejidos como el músculo esquelético, cerebro, corazón, riñón e hígado. El aumento de la concentración de lactato en sangre (hyperlactaemia) es típico durante el ejercicio, enfermedad crítica, más notablemente sepsis, shock cardiogénico, insuficiencia hepática y durante la cirugía a corazón abierto, aunque tradicionalmente se lo ha relacionado con la presencia de hipoxia tisular global o hipoperfusión tisular con glucólisis anaeróbica.

Actualmente se lo postula como un regulador hormonal y de respuesta intracelular al estrés (Hernandez, Bellomo, & Bakker, 2019).

El valor normal de la concentración de lactato en sangre es menor de 2 mmol/L. La producción diaria de lactato en seres humanos en reposo se estima en aproximadamente 20 mmol/kg por día, a partir del músculo esquelético, tejido adiposo, cerebro, pulmón, corazón e intestino, (Hall, 2010), luego se conduce a las mitocondrias a través de membranas lipídicas por una familia de proteínas de transporte de monocarboxilato (MCT), convirtiéndose en piruvato dentro de las mismas, con ayuda de la lactato deshidrogenasa y finalmente se oxida en el hígado y riñón (Gladden, 2004), siendo este último quien se encarga del 30% de su metabolismo. Se estima una eliminación de entre 800 y 1800 mL/min. Otra parte de lactato, se exporta a otras células (músculo esquelético, miocitos, hepatocitos y neuronas) para que sirvan como sustrato energético. Por ejemplo, a nivel cerebral, en condiciones basales, el lactato representa alrededor del 7% del requerimiento de energía cerebral, llegando hasta un 25% durante el ejercicio (Garcia-alvarez, Marik, & Bellomo, 2014). Por otro lado, otros estudios confirman que la corteza renal es el principal consumidor de lactato seguido del hígado, lo cual justificaría que la nefrectomía aumenta la vida media de eliminación de lactato y disminuye su aclaramiento (Kjelland & Djogovic, 2010).

Hoy en día, hay evidencia abrumadora de que las enfermedades críticas se asocian con hiperlactaemia, incluso se lo ha utilizado como un predictor de mortalidad, (Garcia-alvarez et al., 2014), pero su mayor uso se lo ha dado como marcador de hipoperfusión o hipoxia tisular, pese a las discrepancias con respecto al tema, algunas guías internacionales, como The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), utilizan al lactato como un criterio para definir el diagnóstico de shock séptico, mencionando que un nivel elevado de lactato refleja la disfunción celular, sin desconocer otros factores que también contribuyen a la hiperlactatemia, como la entrega insuficiente de oxígeno en los tejidos, la respiración aeróbica deteriorada, la glucólisis aeróbica acelerada y la depuración hepática reducida (Opal, Rubenfeld, Poll, Vincent, & Angus, 2016). Incluso la Campaña de Sobrevida a la Sepsis, incluye la medición del lactato en su paquete de atención al paciente séptico en las 3 primeras horas.

2.5. Lactato y trauma craneoencefálico.

Las investigaciones sobre la relación de estas dos variables, han propuesto al lactato como un marcador de gravedad del trauma craneoencefálico e incluso se ha establecido al lactato como un factor pronóstico en estos pacientes, es así que se ha planteado, que, cuando las neuronas están demasiado dañadas para utilizar el lactato, este se acumula, de ahí, que en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas, la elevación de la concentración del lactato extracelular cerebral y la relación lactato/piruvato están bien reconocidas y se asocian estadísticamente con un resultado clínico desfavorable (Carpenter, Jalloh, & Hutchinson, 2015).

Incluso hay trabajos que han buscado diferencias entre el lactato cerebral y lactato sérico, encontrado que el aumento del primero se correlaciona con el aumento del segundo, como lo demostró un estudio realizado en 20 pacientes con TCE severo, quienes fueron evaluados retrospectivamente, en donde se obtuvieron datos de muestras que fueron recogidas cada 60

minutos, de microdiálisis cerebral, lactato y glucosa séricas, de acuerdo al protocolo de atención de esa UCI, concluyendo que el aumento de lactato arterial ≥ 2 mmol se asoció con un aumento significativo del lactato cerebral (Meierhans, Brandi, Fasshauer, Sommerfeld, & Stover, 2012). Otro estudio que se realizó en pacientes menores de 16 años, que ingresaron a UCI, con el diagnóstico de con TCE moderado a severo, durante un período de 11 años, encontró que los niveles de lactato y exceso de base en el día 2 de la estadía en la UCI, fueron predictores de mortalidad, además los niveles de lactato se correlacionaron con la duración de la ventilación mecánica y duración de la estadía en UCIP (Ng et al., 2017).

En una investigación retrospectiva, de pacientes con heridas cerebrales por arma de fuego, durante 5 años, sugiere que un nivel elevado de lactato sérico es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria, con un OR para mortalidad con un nivel de lactato de 4-5.9 mmol/L, fue de 67, con intervalo de confianza del 95% 1.7 - 2 674.2) (Kong et al., 2018).

En el artículo, Una visión diferente del lactato en pacientes traumatizados: protección del cerebro lesionado. Realizado Elizabeth Cureton y col, publicado en la revista Journal of Surgical Reserch, en el 2010, identificaron 555 pacientes adultos con trauma cráneo encefálico, normotensos durante un período de 6 años, en un centro de trauma urbano, encontrando una relación entre el aumento de lactato con la gravedad del traumatismo craneoencefálico ($P < 0,0001$).

2.6. Lactato sérico y LRA

Se han analizado en varias patologías críticas, por ejemplo, en el estudio Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury, realizado por Sergio Pinto de Souza y cols, publicado en la revista Scielo, en el año 2014, entre otros resultados, identificaron que el lactato sérico > 2.5 mmol fue un factor predictivo de necesidad de diálisis.

Otros estudios han confirmado que hiperlactatemia postoperatoria se relacionó con la incidencia de la LRA en pacientes con cirugía cardíaca, sepsis etc. De hecho, en un estudio que demostró que la hiperlactatemia postoperatoria está relacionada con la lesión renal aguda después de la cirugía de disección aórtica tipo A, se encontró que el área bajo la curva del lactato para predecir LRA fue de 0,76 (Ruan et al., 2016) en comparación con el área bajo la curva de la interleucina-18 (nuevo biomarcador temprano de LRA) con 0.74, infiriendo que el lactato, se encuentra al mismo nivel que otros biomarcadores de LRA de difícil acceso en la práctica clínica diaria.

Otro estudio más reciente, estudio, Serum lactates and acute kidney injury in patients with sepsis: A cohort analysis, realizado por Miguel Gonçalves y col, publicado en NEPHROLOGY & UROLOGY, en el 2017, cuyo objetivo fue analizar la asociación de lactatos sérico en la admisión en UCI, con el desarrollo de LRA en una cohorte de pacientes sépticos críticamente enfermos, en esta investigación retrospectiva se incluyeron 457 pacientes adultos con sepsis en el centro hospitalario Lisboa Norte en Portugal, entre enero de 2008 y diciembre de 2014. Encontraron que la LRA, sucedió en 87.5% de los pacientes. El valor de lactato sérico fue más altos entre los pacientes con desarrollo LRA comparado con pacientes sin LRA y fueron progresivamente más altos según la severidad de la LRA, concluyendo que el lactato sérico al ingreso a la UCI se asoció independientemente con la aparición de LRA en pacientes críticamente enfermos con sepsis.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. Línea de investigación.

La presente investigación tiene como campo de conocimiento, salud y bienestar y como sub línea, aspectos epidemiológicos y diagnóstico clínico. (PUCE, 2018)

3.2. Universo – selección de la muestra

Debido a que el Hospital Eugenio Espejo es una institución de referencia nacional, que cuenta con una unidad de cuidados intensivos, que presenta una prevalencia importante de trauma de cráneo agudo, por lo que se analizó la base de datos de dicha unidad, en donde se evidencia una prevalencia de 89 casos por año y permitiéndonos calcular una muestra 95 casos, para obtener un nivel de confianza del 95%, con p de 0.5 y un error del 5%.

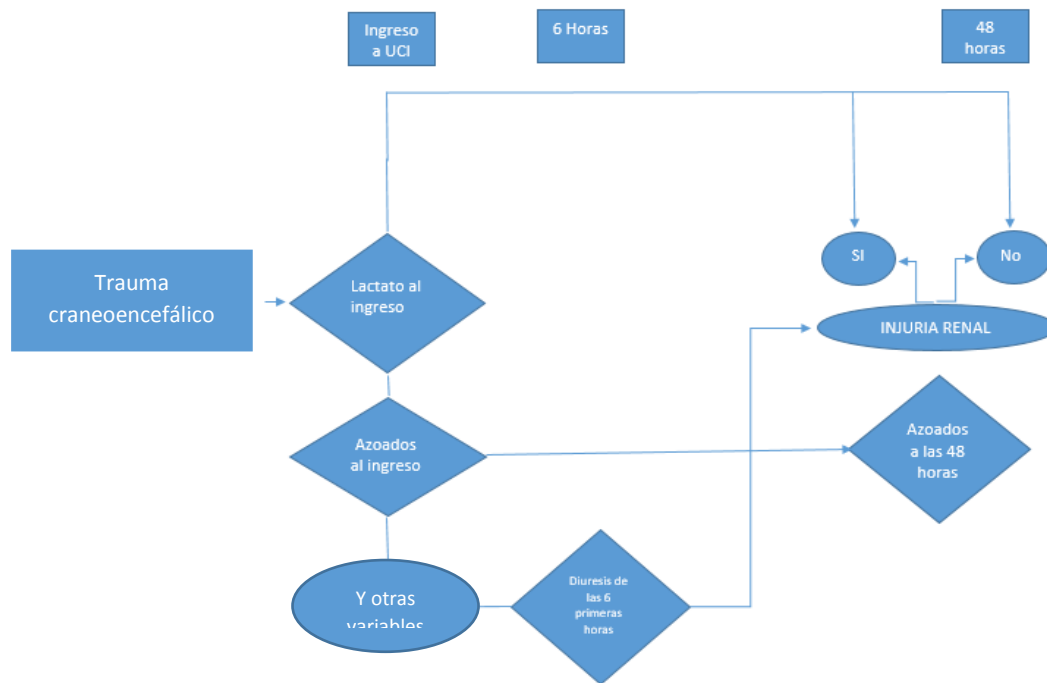
3.3. Tipo de Estudio

Este es un estudio observacional, analítico transversal y prospectivo.

3.4. Procedimiento de Recolección de la Información

La recolección de los datos se realizó desde el ingreso del paciente seleccionado hasta las 48 horas de su estancia en uci, los datos fueron tomados secuencialmente a la par de su manejo en UCI, sin ninguna intervención por parte del investigador, las variables seleccionadas se tomaron de la bitácora diaria de cada paciente, en donde se encuentran datos de diuresis horaria, resultados de exámenes realizados entre otros. Al ser un estudio observacional, no es necesario el consentimiento informado del paciente.

Ilustración 4. Procedimiento de Recolección de Información



Elaborado por: Carlos Parreño y Fernando Morales

3.5. Aspectos Bioéticos

Esta investigación se enmarcó en los principios éticos fundamentales que guían las investigaciones biomédicas en seres humanos, tal como se estableció en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a que la presente investigación fue observacional, el paciente no necesitó manifestar su conformidad con la participación en el estudio, por lo tanto no fue necesario el consentimiento informado, porque no se le realizó ninguna intervención, en coherencia con el principio de autonomía.

Se recogió los datos de las variables propuestas, sin tomar nombres o cualquier otro aspecto personal de los individuos que participaron en este estudio, además, los datos de este estudio, sólo será accesible a pocas personas que se encuentran directamente involucrados con

este trabajo, garantizando de esta manera, que la información personal de los pacientes será protegida, y que no sea divulgada sin consentimiento previo, asegurándonos que la información personal de estas personas continúe siendo confidencial.

La comisión de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y el Comité de Bioética e Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, fueron los entes que revisaron y brindaron su autorización antes de que sea llevada a cabo.

CAPÍTULO IV.

4. RESULTADOS

La muestra poblacional del presente estudio se recopiló en función de la base de datos del Hospital “Eugenio Espejo”, evidenciándose una prevalencia de 89 casos por año de trauma craneoencefálico agudo, con lo cual se calculó una muestra de 72 casos, para realizar el estudio con un nivel de confianza de 95%, con un valor de p de 0.5 y un error del 5%. Se recolectó la muestra durante doce meses, logrando identificar un total de 95 pacientes con trauma craneoencefálico agudo y descartando aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o que presentaban criterios excluyentes. La población identificada se describe a continuación.

4.1. Información descriptiva

Género: Del total de sujetos que ingresaron con trauma craneoencefálico agudo se determinó que 75 individuos correspondían al género masculino y 20 eran de género femenino, con un valor porcentual de 78.9% y 21,1% respectivamente. (Gráfico1).

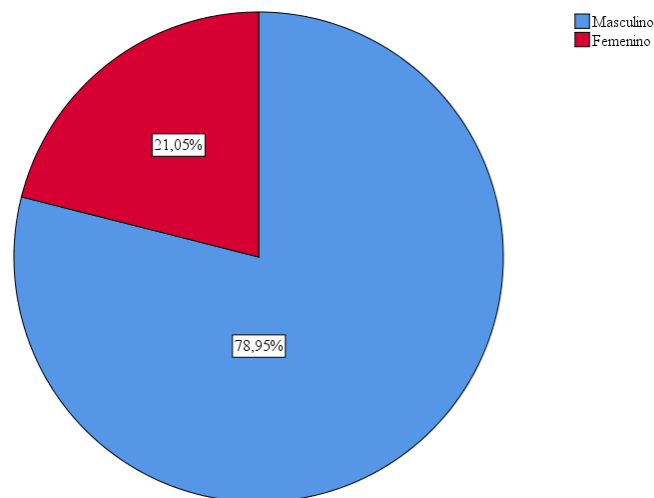


Grafico 1. Género, clasificado como masculino o femenino

Edad: de los pacientes seleccionados para el estudio la media de edad fue de 33,37 años con una desviación estándar (DE) de 12,32 años, con un rango de edad entre 18 a 79 años.

(Gráfico 2)

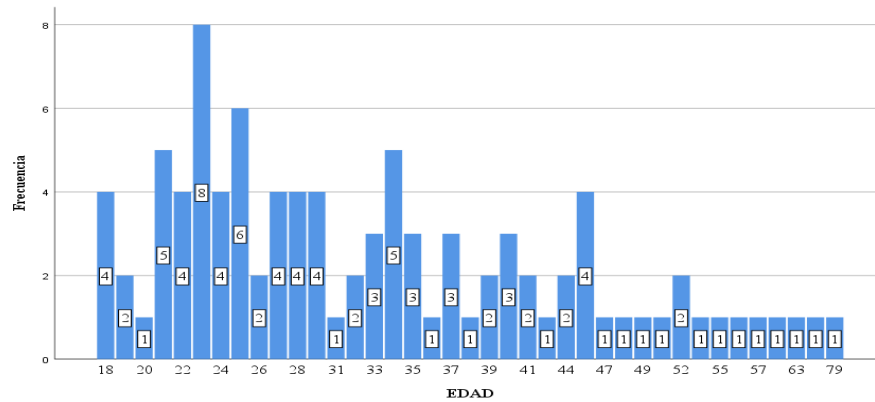


Gráfico 2. Edad, el rango de edad fluctúa entre 18 a 79 años, (DE) de 12,32 años.

Severidad: el traumatismo craneoencefálico agudo se clasifica en tres grupos según la gravedad de la lesión: leve, moderado y severo, con un valor porcentual para la presente muestra de 8,4%, 31,5% y 60% respectivamente, siendo esta variable un factor asociado a mal pronóstico de los pacientes por el aumento de la morbilidad y mortalidad que determinan.

(Gráfico 3)

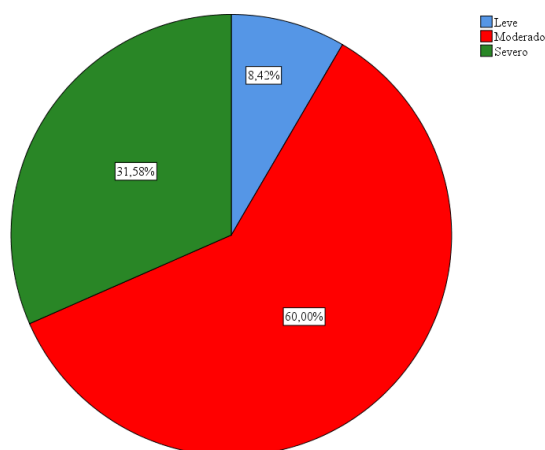


Gráfico 3. Severidad de la lesión clasificada en leve, moderada y severa.

Tipo de lesión producida por el trauma craneoencefálico: De los 95 pacientes que presentaron trauma craneoencefálico agudo se asoció las siguientes lesiones intracraneales: hemorragia intracerebral 13 casos, hemorragia subaracnoidea 29 casos, hematoma subdural 38 casos y hematoma epidural 15 casos, con un valor porcentual de 13,7%, 30,5%, 40% y 15,8% respectivamente. (Gráfico 4)

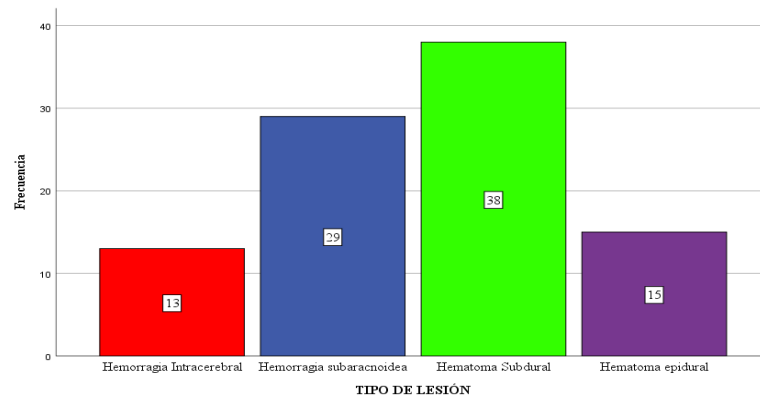


Gráfico 4. Tipo de lesión intracraneal descrito como frecuencia.

Clasificación de injuria renal aguda según escala de AKIN: De los 95 pacientes con TCE, el 20% desarrolló falla renal aguda es decir hubieron 19 casos, que se clasificaron como AKIN 1 el 1,05% (1 caso), AKIN 2 el 7,3% (7 casos) y AKIN 3 el 11,5% (11 casos) como se muestra en el Gráfico 5.

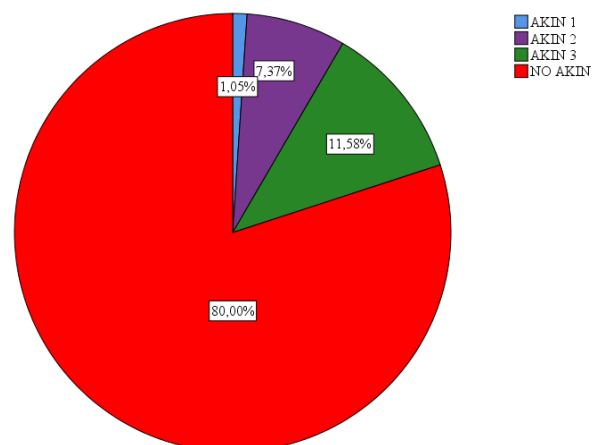


Gráfico 5. Clasificación de la IRA según la escala de AKIN en valor porcentual.

Niveles séricos de lactato: en los 95 pacientes de la presente muestra, los valores de lactato fluctuaron entre 0,6 mmol/l a 5,2 mmol/l, con una media de 1,77 y una desviación estándar de 1,04, como se muestra en el Gráfico 6.

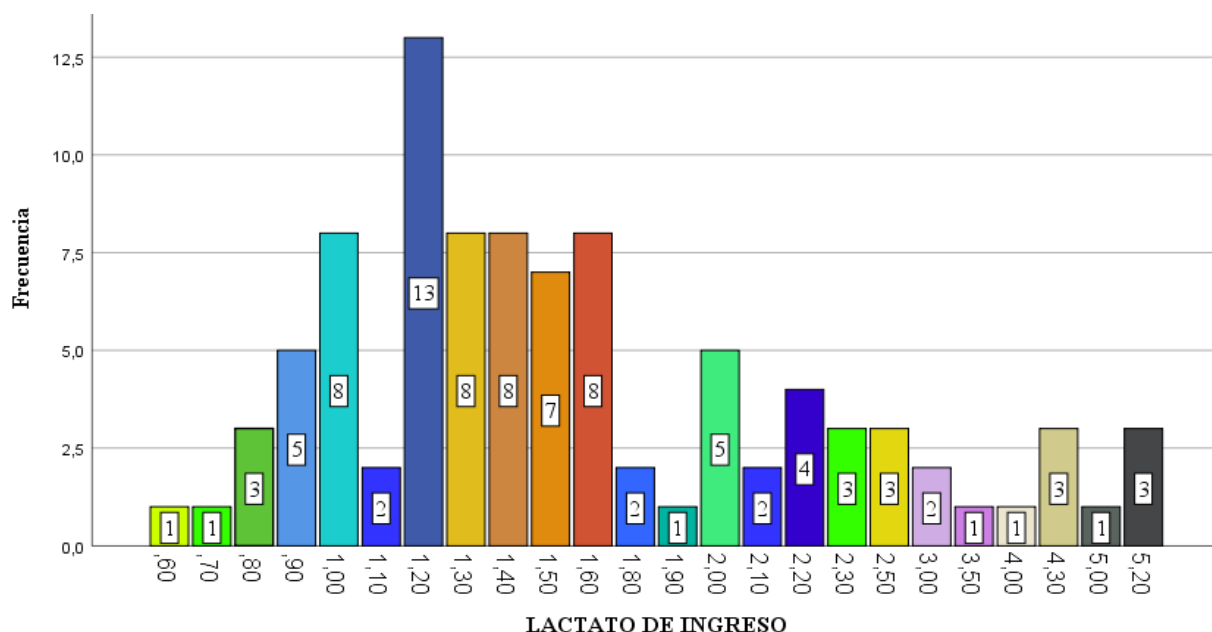


Gráfico 6. Niveles séricos de lactato al ingreso a UCI, presentan DE de 1,04.

Hiperlactatemia: del total de la muestra estudiada 28 pacientes (29,5%) desarrollaron hiperlactatemia, con un valor de lactato sérico mayor o igual a 2 mmol/l, en contraste con 67 pacientes (70,5%) que no presentaron hiperlactatemia, como se describe en el Gráfico 7 y en la Tabla 2.

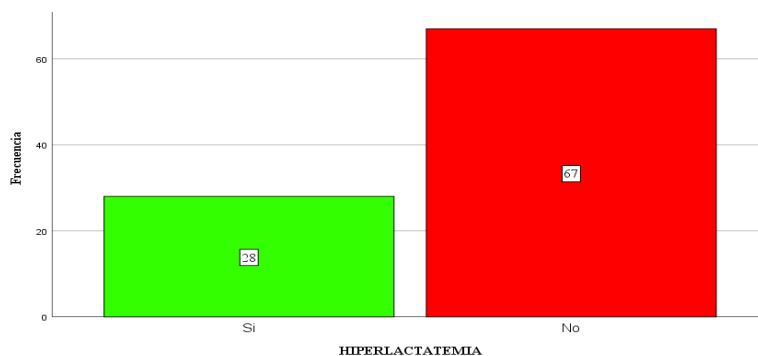


Gráfico 7. Hiperlactatemia al ingreso a UCI.

Niveles de creatinina sérica a las 48 horas: los valores de creatinina sérica en la muestra analizada variaron entre 0,39 mg/dl hasta 9,33 mg/dl, con una media de 1,37 mg/dl y una desviación estándar de 1,48. Se presentaron 19 casos de falla renal aguda (20%) de la población estudiada con valores de creatinina fuera de los rangos de normalidad. En el Gráfico 8 se muestran la frecuencia y los valores de creatinina que se presentaron en la muestra poblacional.

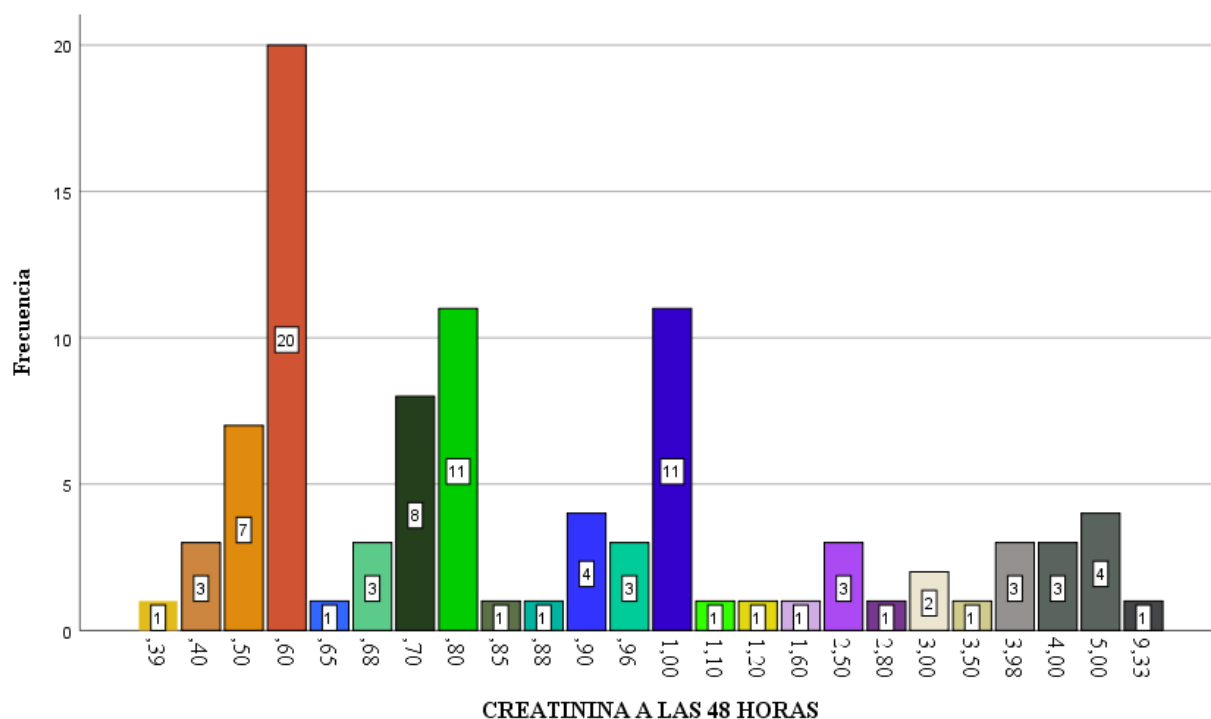


Gráfico 8. Niveles de creatinina sérica a las 48 horas, en el gráfico se muestran la frecuencia y los valores de creatinina que se presentaron en la muestra poblacional.

Hipotensión: del total de la muestra estudiada 62 pacientes desarrollaron hipotensión es decir el 65,3% y 33 pacientes no desarrollaron hipotensión con un valor porcentual de 34,7%.teniendo en cuenta que esta hipotensión es de causa multifactorial y su presencia es un potencial factor desencadenante de injuria renal aguda sino es revertida de manera adecuada, como se describe en la Tabla 2.

Hipovolemia: esta variable describe como el estado intravascular depletado por hemorragia o deshidratación, se identificaron 67 pacientes (70,5%) con hipovolemia y 28 pacientes (29,5%) que no la presentaron como se evidencia en la Tabla 2.

Resucitación: esta variable hace referencia al uso de fluido terapia como medida para mejorar la perfusión tisular sobre todo para mejorar la tensión arterial en el caso de hipotensión, pero como todo tratamiento su uso incorrecto puede determinar sobrecarga hídrica que se traduce en edema y otros problemas que pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad. En la presente muestra recibieron resucitación el 97,9% de los pacientes es decir 93 individuos y solo el 2,1% no la recibieron como se observa en la Tabla 2.

Vasopresor: el uso de fármacos vasopresores fue necesario cuando pese a recibir una adecuada reanimación hídrica persistía la hipotensión, instaurando el uso del mismo en 53 pacientes con un valor porcentual del 55,79%, en contraste con 42 pacientes que no lo requirieron que representa el 44,21% de la muestra poblacional. Tabla 2.

Uso de hemoderivados: en el caso de comprobar que existía hipovolemia se requirió el uso de hemoderivados en el 41% de los pacientes, 39 casos, en contraste con el 59% de pacientes que no lo requirieron es decir en 56 pacientes. Tabla 2.

Acidosis: la presencia de acidosis no solamente está relacionada con los niveles altos de lactato sérico, sino que existen otros factores que determinan este estado, se registraron 56 pacientes que presentaron acidosis es decir el 58,9% frente a 39 pacientes que no presentaron acidosis con un valor porcentual del 41,1% como se describe en la Tabla 2.

Comorbilidades: el antecedente de otras enfermedades concomitantes fue registrado en 7 pacientes que representa el 7,4% de la muestra poblacional mientras que el restante 92,6% no presentaban patologías asociadas con un total de 88 pacientes. Gráfico 15

Sedoanalgesia: como parte de la estrategia del tratamiento para el TCE agudo se utiliza la sedoanalgesia con el fin de reducir las noxas secundarias que pueden aumentar los índices de mortalidad y morbilidad, por lo que esta fue utilizada en el 96,8% de pacientes es decir en 92 de ellos. Tabla 2.

Antibióticos: el uso concomitante de antibiótico por el desarrollo de algún proceso infeccioso fue necesario en 40 pacientes que corresponde al 42,1% de la población y 55 pacientes es decir el 57,9% no requirieron este tratamiento. Tabla 2.

Fiebre: se considera fiebre a la medición de la temperatura corporal igual o mayor a 38,3°C, la misma que es de causa multifactorial, esta variable fue considerada puesto que aumenta el metabolismo y puede determinar alteración del equilibrio ácido base. Del total de la muestra analizada 18 individuos (18,9%), presentaron fiebre y 77 individuos (81,1%) no la presentaron. Tabla 2.

Coagulopatía: el desequilibrio del proceso normal de coagulación se puede presentar en casos de traumatismos severos lo que aumenta la tasa morbilidad y mortalidad, en la muestra presente se determinaron que 8 pacientes presentaron coagulopatía en contraste con 87

pacientes que no la desarrollaron con un valor porcentual de 8,4% y 91,6% respectivamente como se representa en la Tabla 2.

Hiperglicemia: los valores fuera del rango de normalidad para la glicemia pueden determinar trastornos metabólicos múltiples, por lo que se consideró a la variable hiperglicemia para el análisis respectivo, se evidenciaron 3 casos (3,2%) que presentaron hiperglicemia y 92 casos (96,8%) que no la presentaron. Tabla 2.

Rabdomiólisis: dependiendo de la severidad del traumatismo se puede producir daño muscular severo lo que conduce a la liberación de componentes intracelulares hacia la circulación lo que puede asociarse a injuria renal aguda, se presentaron 13 casos de rabdomiólisis que corresponde al 13,7% de la población y 82 casos no presentaron esta condición con un valor porcentual de 86.3%. Tabla 2.

Hipotermia: la variable hipotermia está asociada a acidosis metabólica por lo que se consideró como un factor que influye sobre la alteración del equilibrio ácido base, catalogándose a la misma como una medición de la temperatura corporal menos de 35 grados centígrados al ingreso a la unidad de cuidados intensivos. No se reportaron casos de hipotermia.

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de pacientes que desarrollaron injuria renal aguda y relación con las variables estudiadas según la prueba de Chi cuadrado (X^2).

Variable	Frecuencia		Porcentaje		X^2
	Si	No	Si	No	
Hiperlactatemia	28	67	29.5	67	0.00
Hipovolemia	67	28	70.5	29.5	0.000
Rabdomiólisis	13	13.7	82	86.3	0.000
Coagulopatía	8	87	8.4	91.6	0.002
Fiebre	18	77	18.9	81.1	0.18
Hemoderivados	39	56	41	59	0.95
Comorbilidades	7	82	7,3	92.7	0.169
Sedoanalgesia	92	3	96.8	3.2	0.379
Hiperglicemia	3	92	3.2	96.8	0.379
Hipotensión	62	33	65.3	34.7	0.451
Resucitación	93	2	97.9	2.1	0.475
Vasopresor	53	42	55.8	44.2	0.836
Acidosis	56	39	58.9	41.1	0.917

Fuente: Base de datos del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”

Elaborado por Morales Quilligana Segundo Fernando y Parreño Balarezo Carlos Ramiro, 2019

4.2. Asociación de variables

Para determinar la relación existente entre las diferentes variables prescritas se realizó la asociación de variables de manera univariada y de manera multivariada para determinar su intervención en el desarrollo de la injuria renal aguda.

Niveles séricos de lactato al ingreso: Se realizó el análisis estadístico respectivo encontrando una Sensibilidad del Lactato para determinar IRA con un valor porcentual del 63,2%, con una Especificidad del 78,9%, con un Valor predictivo positivo del 42,9%, con un Valor predictivo negativo del 89,6%, con Cociente de probabilidad positiva del 2,99 y un Cociente de probabilidad negativa del 0,46. Tabla 3.

Tabla 3. Tabla de contingencia de Hiperlactatemia / injuria renal aguda

		INJURIA RENAL			
		AGUDA			
			Si	No	Total
Hiperlactatemia	Si	Recuento	12	16	28
		% dentro de INJURIA	63,2%	21,1%	29,5%
		RENAL AGUDA			
	No	Recuento	7	60	67
		% dentro de INJURIA	36,8%	78,9%	70,5%
		RENAL AGUDA			
Total		Recuento	19	76	95
		% dentro de INJURIA	100,0%	100,0%	100,0%
		RENAL AGUDA			

Fuente: Base de datos del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”

Elaborado por Morales Quilligana Segundo Fernando y Parreño Balarezo Carlos Ramiro, 2019

Asociación entre injuria renal aguda e hiperlactatemia

Al realizar el análisis estadístico de las variables Injuria Renal Aguda e Hiperlactatemia encontramos un valor p es de 0,000 ($<0,05$), lo cual es un resultado estadísticamente significativo.

Asociación entre Hiperlactatemia / Severidad de la lesión / Clasificación de AKIN.

Se realizó la asociación entre Hiperlactatemia, Clasificación de AKIN y Severidad de la lesión para determinar la dependencia de las variables obteniéndose un valor de p de 0,001 ($<0,05$), el cual es un valor estadísticamente significativo.

Asociación entre injuria renal aguda / lactato sérico de ingreso

Se realizó la asociación entre Injuria Renal Aguda frente al valor de Lactato de Ingreso, evidenciando que el promedio del valor del lactato de ingreso en el grupo que presentó IRA fue de 2,48 mientras que el valor promedio del lactato de ingreso en el grupo que no presentó falla renal fue de 1,60, obteniendo una diferencia de 0.88 en el promedio del valor del lactato de ingreso entre el grupo con IRA frente al grupo sin IRA, obteniendo un valor de 0.001 que es estadísticamente significativo.

Asociación entre Injuria renal aguda y Valores séricos de lactato.

En la asociación entre IRA y los valores séricos del lactato se obtuvo un valor de 389,500 y con un valor de p de 0,002 con lo que se rechaza la hipótesis nula, con un nivel de significación del 5%.

Análisis de la variable creatinina

Los niveles elevados de creatinina de su línea basal, presentan una sensibilidad y especificidad del 100% para determinar injuria renal aguda a las 48 horas.

Regresión logística binaria múltiple.

En la asociación multivariable realizada se determinó que el valor sérico del lactato de ingreso, la hipovolemia y la acidosis tienen un valor de p menor de 0.05, con un valor que es estadísticamente significativo y se asocian con injuria renal aguda, las otras variables carecen de significancia estadística, por lo que todas ellas fueron descartadas del modelo al no estar asociadas con la variable dependiente.

Tabla 4. Regresión logística binaria múltiple.

	Error estándar	Wald	Sig.	Exp(B)
Acidosis	13664,089	,000	,049	,000
Hipovolemia	11442,836	,000	,048	,000
Hiperlactatemia	4994,851	,000	,048	,000
Coagulopatía	35888,368	,000	1,000	,001
Fiebre	15653,574	,000	1,000	16258,103
Sedoanalgesia	15056,212	,000	,998	3166491640896,661
Diurético	9818,461	,000	,998	4875130712327,271
Hemoderivados	9811,800	,000	,998	4915286210130,498
Hiperglicemia	37978,475	,000	,999	1245219950123515000 000,000
Constante	46167,740	,000	1,000	144878655,028

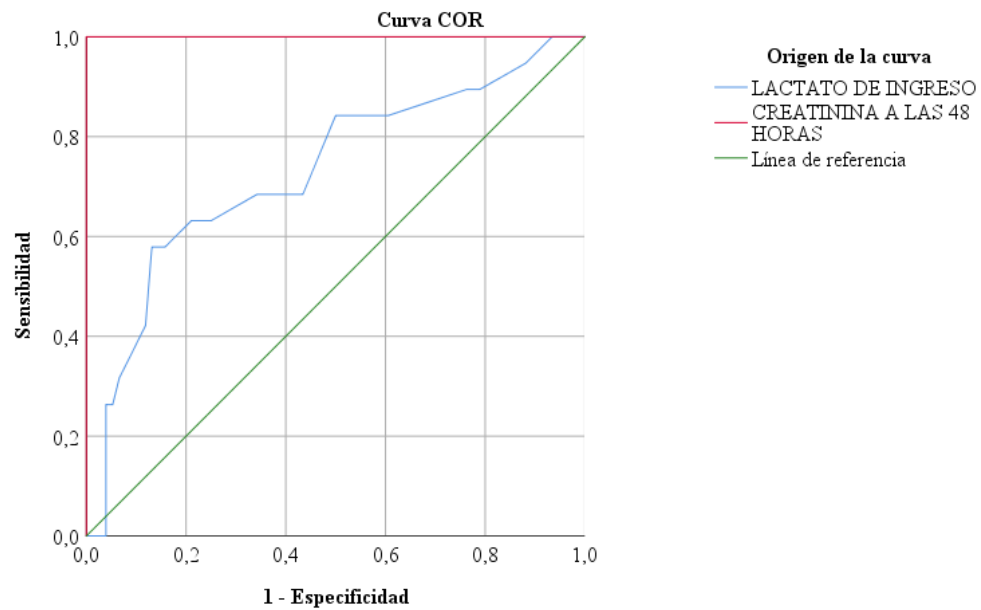
Fuente: Base de datos del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”

Elaborado por Morales Quilligana Segundo Fernando y Parreño Balarezo Carlos Ramiro, 2019

Puntos de corte de la asociación entre Creatinina sérica / Niveles séricos de lactato

Al elaborar la curva ROC para determinar los puntos de corte para el lactato sérico de ingreso se obtuvo un valor de 0,730, con una significación asintomática de 0,002 ($p < 0,05$), es decir, existe un 73% de probabilidad de que el diagnóstico de injuria renal aguda sea más correcto con el uso del lactato sérico de ingreso que el de una persona sana escogida al azar.

Gráfico 9.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Grafico 9. Curva ROC y AUC para niveles séricos de lactato, con un valor de 0,73

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

La mayor parte de la investigación sobre predicción de LRA se centra en pacientes en el posoperatorio de cirugía cardíaca y sepsis, es decir en pacientes con alto riesgo. Sin embargo, en trauma craneoencefálico, no se han encontrado trabajos acerca de este tema, pese a que, la LRA, también ocurre en estos pacientes y hasta en aquellos catalogados como de bajo riesgo (Niskorizi, Kardiohirur, & Bolesnika, 2019), llegando a presentar altas incidencias de hasta el 20%, tal como lo demuestra el presente estudio, que concuerda con cifras de otras bibliografías. Este hecho, fue fundamental para establecer que al tener, un punto de corte de lactato inicial, de más de 2 mmol/L, tenemos un OR 6.43, valor predictivo positivo (VPP) de 0.42 y valor predictivo negativo (VPN) de 0.89, con un ABC ROC de 0,73, para identificar a los pacientes que van a desarrollar LRA, mientras que los nuevos marcadores, tienen un ABC ROC que fluctúa entre 0,69 y 0,75 (Ho et al., 2015), evidenciando que la bondad diagnóstica del lactato está a la misma altura que los nuevos biomarcadores de LRA, sin mencionar que estos son mucho más caros y prácticamente no se encuentran a la disposición de los intensivistas en la práctica clínica diaria, sin embargo, lo ideal, en el presente trabajo, hubiese sido, haber medido dichos biomarcadores a la par con el lactato y observar su comportamiento, en pacientes con TCE.

Al comparar los valores de lactato, se observa que en otros estudios, el punto de corte fue más alto que en esta investigación, justificándose porque los otros estudios fueron realizados en pacientes de cirugía cardíaca, en donde se utilizó circulación extracorpórea, la misma que produce un gran desequilibrio hemodinámico similar al choque, a diferencia de los pacientes de este estudio, en donde solo el 65,3%, presentó choque.

Otros autores realizaron mediciones seriadas de lactato, encontrando que la ABC ROC , mejoraba con las tomas posteriores al ingreso del paciente a UCI (0.63 al ingreso y a las 28 horas de 0.88) postulando que el lactato medido temprano puede ser lo suficientemente oportuno, pero con carencia de precisión, mientras, el lactato medido horas después, puede ser preciso pero demasiado tardío (Z. Zhang & Ni, 2015) y ya que en este trabajo, solamente se observó el lactato al ingreso a UCI, nos deja la incertidumbre de qué manera se hubiese podido mejorar la precisión de este test, tomando muestras seriadas.

Al realizar la regresión logística con las variables seleccionadas, observamos, que no solo el lactato de ingreso a UCI modificaba a la variable injuria renal, sino también la hipovolemia y la acidosis, lo cual se podría explicar desde el punto de vista fisiopatológico, tomando en cuenta que el desarrollo de lesión renal aguda, en pacientes con trauma cráneo encefálico no depende únicamente de mecanismos neurológicos, sino también de factores hemodinámicos (Kulkarni, 2016)(Hernandez et al., 2019).

El hecho de ser un estudio observacional y no experimental, realizado con un pequeño número de pacientes, en un período de relativamente corto y presentar elementos confusores del uso clínico del lactato (Hernandez et al., 2019), como el empleo de propofol, que se lo relaciona con hiperlactatemia (Kraut & Madias, 2014), hacen que los resultados de este trabajo, sean limitados, requiriendo que sean confirmados por otras investigaciones.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. Existe una relación estadísticamente significativa entre el valor elevado del lactato sérico fuera de los rangos de normalidad y la lesión renal aguda, esto demostrado luego de realizar el análisis estadístico y el cruce de variables.
2. Los valores de lactato sérico de ingreso a UCI, con los valores séricos de creatinina a las 48 horas, se correlacionaron en cuanto al desarrollo de injuria renal aguda.
3. La injuria renal aguda está asociada a otros factores causales, pero la principal asociación se da con la hiperlactatemia, en este estudio.
4. La hipovolemia y la acidosis también fueron factores de riesgo para desarrollar LRA, por lo que deben ser considerados en pacientes con TCE.

6.2. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los hallazgos encontrados, recomendamos la medición del lactato arterial al ingreso a UCI, en los pacientes con TCE, sean de forma rutinaria y obligatoria, para identificar a quienes potencialmente puedan desarrollar LRA.

Se sugiere, que aquellos pacientes con TCE, que ingresan a UCI, que presenten un valor de lactato mayor o igual a 2, sean tratados con algoritmos encaminados a preservar la función renal, teniendo como objetivo primordial disminuir los efectos adversos que causa esta patología, pero sobre todo, mejorar el pronóstico de estas personas.

Se recomienda concientizar a los médicos intensivistas, que los parámetros habituales para establecer el estado de la función renal, como la creatinina y el gasto urinario, en el paciente crítico, son poco confiables y además demasiado tardíos.

Se recomienda, que en los pacientes con TCE, que presenten hipovolemia y acidosis al ingreso a UCI, reciban una reanimación inicial óptima para superar el daño tisular secundario, ya que estos dos factores también van a identificar tempranamente a quienes desarrollaran LRA.

Se recomienda para futuras investigaciones que tengan un diseño experimental, que se las realice con una muestra mucho más grande que la del presente estudio, que se desarrollen estudios multicéntricos, que se lleven a cabo en lugares de igual complejidad, en los que se disponga de protocolos de atención estandarizados, que se controlen todas las variables confusoras, en especial, la medicación para sedación, con lo cual se garantizara resultados de mayor validez.

BIBLIOGRAFÍA

- Abd ElHafeez, S., Tripepi, G., Quinn, R., Naga, Y., Abdelmonem, S., AbdelHady, M., ... Ravani, P. (2017). Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Scientific reports*, 7(1), 1-8. doi:10.1038/s41598-017-17264-7.
- Avila, R., Carrizo, N., Fernandez, A., & Filippi, M. M. (2015). The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3(Suppl 1), A263. doi:10.1186/2197-425X-3-S1-A263.
- Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., & Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers : their characteristics, utility and concerns. *International Urology and Nephrology*, 50(4):705-713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>.
- Bellomo, R., Ronco, C., Mehta, R. L., Asfar, P., Boisramé-Helms, J., Darmon, M., ... Laterre, P. F. (2017). Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Annals of intensive care*, 7(1), 49. doi:10.1186/s13613-017-0260-y.
- Carpenter, K. L., Jalloh, I., & Hutchinson, P. J. (2015). Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury. *Frontiers in neuroscience*, 9, 112. doi:10.3389/fnins.2015.00112.
- Civiletti, F., Assenzio, B., Mazzeo, A. T., Medica, D., Giaretta, F., Deambrosis, I., ... Mascia, L. (2019). Acute tubular injury is associated with severe traumatic brain injury: in vitro study on human tubular epithelial cells. *Scientific reports*, 9(1), 1-11. doi:10.1038/s41598-019-42147-4.
- Centers for Disease Control and Prevention . (2015). Traumatic brain injury in the United States: epidemiology and rehabilitation. *Report to congress*, 20(3):187-8.
- Dai, X., Zeng, Z., Fu, C., Zhang, S., Cai, Y., & Chen, Z. (2015). Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 19(1), 1-10. doi:10.1186/s13054-015-0941-6.
- Devarajan P. (2011). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Current opinion in pediatrics*, 23(2), 194–200. doi:10.1097/MOP.0b013e328343f4dd
- Declaración de Alma-Ata. (1978). *Conferencia internacional sobre atención primaria de salud*. Alma Ata, 1-3.
- Eaton, D. C. (2018). *Vander's renal physiology*, 9th Edition.

- Fiorentino, M., Tohme, A., Murugan, R., & Kellum, A. (2019). Plasma biomarkers in predicting renal recovery from acute kidney injury in critically ill patients.1-9, <https://doi.org/10.1159/000500423>.
- Garcia-alvarez, M., Marik, P., & Bellomo, R. (2014). Stress hyperlactataemia : present understanding and controversy. *The lancet diabetes & endocrinology*, 2(4), 339–347. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism : a new paradigm for the third millennium, 1, 5–30. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>
- Haase, V. H., More, K., & Just, T. (2013). Mechanisms of hypoxia responses in renal tissue, 537–541. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080855>
- Amir Emami, Fatemeh Javanmardi, Mahrokh Rajaei, Neda Pirbonyeh, Abdolkhalegh Keshavarzi, Maryam Fotouhi, Seyed Mohammad Hosseini, (2019). Predictive Biomarkers for Acute kidney injury in burn patients, *Journal of burn care & research*, 40(5), 601–605, <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz065>.
- Hashemian, S. M., Jamaati, H., Farzanegan Bidgoli, B., Farrokhi, F. R., Malekmohammad, M., Roozdar, S., ... Chitsazan, M. (2016). Outcome of Acute Kidney Injury in Critical Care Unit, Based on AKI Network. *Tanaffos*, 15(2), 89–95.
- Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 45(1), 82–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>.
- Hall, G. Van. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise, 499–508. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x>.
- INEC , Ecuador. (2014). Anuario de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 2014.
- Jalloh, I., Helmy, A., Shannon, R. J., Gallagher, C. N., Menon, D. K., Carpenter, K. L., & Hutchinson, P. J. (2013). Lactate uptake by the injured human brain: evidence from an arteriovenous gradient and cerebral microdialysis study. *Journal of neurotrauma*, 30(24), 2031–2037. doi:10.1089/neu.2013.2947.
- Kisser, J., Waldstein, S. R., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2017). Lifetime prevalence of traumatic brain injury in a demographically diverse community sample. *Brain injury*, 31(5), 620–623. doi:10.1080/02699052.2017.1283057.
- Kjelland, C. B., & Djogovic, D. (2010). The role of serum lactate in the acute care setting. *Intensive care Medicine*. 25(5):286-300, <https://doi.org/10.1177/0885066610371191>.
- Kong, V. Y., Chb, M. B., Ed, M., Weale, R. D., Laing, G. L., Chb, M. B., Mandela, N. R. (2018). A raised serum lactate level is an independent predictor of in-hospital mortality in

- patients with isolated cerebral gunshot wounds, 108(5), 413–417. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i5.12837>
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 Update, 997–1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
- Levy MM, Evans LE, R. A. (2018). The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care Medicine*. 44(6):925-928. <https://doi: 10.1007/s00134-018-5085-0>.
- Lin, X., Yuan, J., & Zhao, Y. (2015). Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury : a systemic review and meta-analysis, 7–16. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0113-9>
- Macinko, James, Montenegro, Hernán, Nebot Adell, Carme, Etienne, Carissa (2007). La renovación de la atención primaria de salud en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*;21(2/3), 1-14, http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892007000200003&lng=pt&nrm=iso&tlng=es.
- Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute kidney injury : diagnostic approaches and controversies. *Critical care*, 37(4), 153–175.
- Malhotra, R., & Siew, E. D. (2017). Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(1), 149–173. doi:10.2215/CJN.01300216.
- Moore, E. M., Bellomo, R., Nichol, A., Harley, N., Macisaac, C., Cooper, D. J., ... Cooper, D. J. (2010). The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury, 6049. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.510234>
- Moore, E. M. (2010). The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Renal Failure Journal*. 32(9):1060-5. doi: 10.3109/0886022X.2010.510234
- Moore, P. K. (2018). Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *AJKD*, 72(1):136-148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
- MSP. (2013). Modelo de atención integral , Ecuador. In *MAIS* (p. 10). Quito.
- Nisha, R. (2017). Biochemical evaluation of creatinine and urea in patients with renal failure. *Journal of clinical pathology and laboratory medicine*. (2):1-5.
- Ng, Z. M., Hong, W. J., Chong, S., Jr, J. C. A., Loh, L. E., Chyi, D., ... Lee, J. H. (2017). Correlation of arterial blood gas markers and lactate levels with outcomes in pediatric traumatic brain injury. 26 (4), 246-252, <https://doi.org/10.1177/2010105817704208>
- Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Van Der, Vincent, J., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3), 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

- Ostermann, M., & Joannidis, M. (2016). Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical care*, 20(1), 299. doi:10.1186/s13054-016-1478-z
- Parikh, C. R., Thiessen-philbrook, H., Garg, A. X., Kadiyala, D., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., ... Consortium, T. (2013). Article performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery, 1079–1088. <https://doi.org/10.2215/CJN.10971012>.
- PUCE. (2018). Dominios académicos y líneas de investigación, PUCE . 44.
- Ronco C. (2018)., *Critical care nephrology*, 3 edition (p. 65)
- Seclén-Palacin, Juan, & Darras, Christian. (2005). Satisfacción de usuarios de los servicios de salud: factores sociodemográficos y de accesibilidad asociados: Perú, 2000. *Anales de la Facultad de Medicina*, 66(2), 127-141. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000200007&lng=es&tlng=es
- Sharfuddin, A. A., & Molitoris, B. A. (2011). Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nature publishing group*, 7(4), 189–200. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.16>
- Shao, X., Tian, L., Xu, W., Zhang, Z., Wang, C., Qi, C., ... Mou, S. (2014). Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PloS one*, 9(1), e84131. doi:10.1371/journal.pone.0084131.
- Somma, S. D. (2017). The importance of early detection in stopping acute kidney injury. *medical laboratory observer*.
- Vijayan, A., Faubel, S., Askenazi, D. J., Cerda, J., Fissell, W. H., Heung, M., ... Liu, K. D. (2016). Perspective clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] 3 [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment, 19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
- Zavala, L. E. (2014). *Comparación de normo e hiperglucemia en sangre como factor pronóstico clinico de mortalidad en trauma craneoencefalico. Tesis de grado*. Quito: UCE
- Zhang, W. R., & Parikh, C. R. (2019). Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annual reviews*, 81, 309-333. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114605.