

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

“CORRELACIÓN DE LA DELTA DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”.

TESIS QUE PRESENTA
DRA ROCIO GUADALUPE GONZALEZ RAMIREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA CRÍTICA

ASESORES

DR MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ
DRA LEONOR SERRANO CUEVAS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

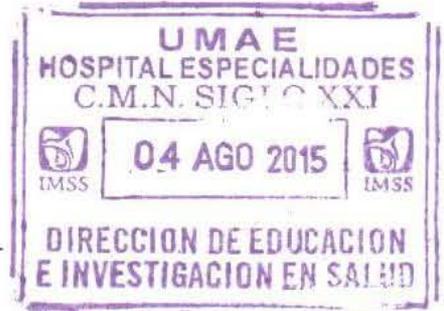


DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ"**

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS



DR. MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRITICA

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ"**

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

ASESOR



DRA LEONOR SERRANO CUEVAS

MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ"**

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **19/12/2014**

DRA. LEONOR SERRANO CUEVAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"CORRELACIÓN DE LA DELTA DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL".

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-221

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

		Pág.
I.	Resumen.....	5
II.	Marco teórico.....	8
III.	Justificación.....	17
IV.	Planteamiento del problema.....	18
V.	Objetivo general.....	18
VI.	Hipótesis.....	18
VII.	Pacientes y métodos.....	19
VIII.	Análisis estadístico.....	25
IX.	Aspectos éticos.....	26
X.	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	28
XI.	Resultados.....	29
XII.	Discusión.....	34
XIII.	Conclusiones.....	37
XIV.	Bibliografía.....	39
XV.	Anexos.....	42

I. RESUMEN

Leonor Serrano Cuevas, Marco Antonio León Gutiérrez, Rocío González Ramírez.

“CORRELACIÓN DE LA DELTA DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”.

Antecedentes: La sepsis es una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con una mortalidad que abarca desde un 20% hasta 60% dependiente de la gravedad de la misma, actualmente se proponen marcadores de disfunción endotelial para ayudar a determinar la evolución y el pronóstico clínico de los pacientes con sepsis, uno de los biomarcadores es la microalbuminuria.

Objetivo: Determinar la asociación de la delta de microalbuminuria y la mortalidad en pacientes con sepsis de una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel.

Pacientes y métodos: Estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prospectivo y analítico en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de noviembre del 2014 a mayo del 2015. Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de sepsis en las primeras 24 horas de evolución, de cualquier género, mayores de 18 años, que ingresaron a la UCI de un hospital de tercer nivel previo consentimiento informado. Se definió a la cohorte expuesta aquellos con albumina en orina en una muestra aislada a su ingreso >20 mg/L, se tomó una segunda muestra a las 6 hrs, a las 24 horas y a los siete días, se determinó la relación albumina urinaria/creatinina urinaria (ACR) para determinar la \square entre cada una de las muestras realizadas, se tomó en consideración la escala de APACHE Y SOFA al ingreso a la UCI y se dio seguimiento a los 28 días registrando la presentación de desenlaces como disfunción orgánica y muerte.

Análisis estadístico: se estimó un promedio de 90 pacientes, se utilizaron proporciones para las variables cualitativas; para los datos cuantitativos se analizó la distribución con prueba de Shapiro Wilk, observando una distribución que no es semejante a la normal, por lo que se resumió con mediana y rangos intercuartílicos. Para determinar el punto de cohorte que prediga mortalidad se realizó análisis de sensibilidad y tasa de falsos positivos con curva ROC. Las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante prueba Log Rank. Todas las pruebas estadísticas fueron probadas bajo un nivel crítico de 95 (alfa 0.05).

Resultados: Se incluyeron 34 pacientes con diagnósticos de sepsis y sepsis severa, de los cuales 29.4% no presentaron microalbuminuria y 70.6% presentaron microalbuminuria, sin diferencias significativas entre grupos, entre las causas más frecuentes de sepsis en la UCI se encontraron los abscesos profundos de cuello, se realizó la medición de la relación ACR al ingreso, 24 horas y a la semana los cuales se reportaron en valores similares, se observó una mayor proporción de desenlace a choque séptico, FOM y muerte en los pacientes con microalbuminuria, se realizó una curva ROC para comparar ACR 1, 3 y 4, observando que la medición de ACR1 es el mejor para predicción de muerte, en cuanto a la supervivencia encontramos mayor mortalidad en pacientes con microalbuminuria.

Conclusiones: la medición de ACR1 predice la mortalidad en nuestra población pudiendo considerarse como una herramienta para valorar el pronóstico del paciente y definir conductas terapéuticas, es una herramienta útil, barata y sencilla de realizar, predice el desarrollo de lesión renal aguda AKIN 2.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	González
Apellido materno	Ramírez
Nombre	Rocío Guadalupe
Teléfono	5518022845
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Critica
No. de Cuenta	302096530
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	León
Apellido materno	Gutiérrez
Nombre	Marco Antonio
Apellido paterno	Serrano
Apellido materno	Cuevas
Nombre	Leonor
DATOS DE LA TESIS	
Título	“CORRELACIÓN DE LA DELTA DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”.
No. de páginas	59
Año	2015
No. de Registro	R-2014-3601-221

II.MARCO TEÓRICO.

DEFINICION.

La sepsis es la respuesta que presenta el huésped ante un agente infeccioso, que envuelve potentes cascadas inflamatorias y moléculas proinflamatorias en la circulación, por lo tanto es un síndrome complejo que resulta de la respuesta innata del huésped ante la invasión de un agente patógeno (1).

EPIDEMIOLOGÍA.

La sepsis es una de las causas más frecuente de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), responsable de 65,000 ingresos anuales en la Gran Bretaña, mientras que en los Estados Unidos se han reportado cerca de 750, 000 con una mortalidad que abarca entre 28% y 50%, representando costos elevados, en Europa se estima que de 10 a 14% de los pacientes en la UCI con sepsis severa abarcan hasta un 24-32% del presupuesto total de la UCI. (2)

La decimotercera causa de muerte en Estados Unidos y la causa principal de muerte en Unidades de Terapia Intensiva en todo el mundo es la sepsis y sus complicaciones. Esta elevada mortalidad es influida por el diagnóstico, el tratamiento tardío y la gravedad de la enfermedad, a pesar de contar con tratamientos óptimos la mortalidad en sepsis alcanza según la gravedad hasta el 60%.(1,2)

En nuestro país no se dispone de datos fidedignos por lo que desconocemos la epidemiología sin embargo se comenta que cada 2.6 horas un paciente fallece por sepsis. (3)

FISIOPATOLOGIA.

La sepsis se caracteriza por una respuesta inmune innata del huésped con activación de mediadores inflamatorios con activación de la cascada inflamatoria, coagulación y metabolismo, con liberación de moléculas proinflamatorias en la circulación sistémica. La respuesta inicial del huésped a esta invasión es la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa -FNT □, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interferón alfa, óxido nítrico) con efectos como la neutralización del lipopolisacárido, al favorecer su unión con lipoproteínas y la opsonización para la fagocitosis. (4,5)

En las Tablas 1 y 2, se resumen los criterios diagnósticos de Sepsis y de Sepsis Grave, de acuerdo a los consensos internacionales.

En el 2001 se realizó la Segunda Conferencia Internacional de Definiciones en Sepsis, patrocinada por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva Crítica (ESICM), el Colegio Americano de Médicos de Tórax, (ACCP), la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) en donde se unifican los conceptos para definición de sepsis, mismos que se han actualizado siendo la última modificación en el año 2013.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Sepsis. (5)

Definición de Sepsis: Infección, documentada o sospechada y alguno de los siguientes:

Variables generales

Fiebre (> 38.3°C)

Hipotermia (< 36°C)

Frecuencia cardiaca > 90/min o más de dos desviaciones estándar arriba de lo normal para la edad

Taquipnea

Alteraciones del estado mental

Edema significativo o balance positivo de líquidos (> 20 mL/kg en 24hrs)

Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140 mg/dl ó 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias.

Leucocitosis >12,000 ul

Leucopenia <4,000 ul

Leucocitos normales pero con más del 10% de formas inmaduras (bandas)

Proteína C reactiva mayor a dos desviaciones estándar del valor normal

Procalcitonina plasmática mayor a dos desviaciones estándar del valor normal.

Variables hemodinámicas.

Hipotensión arterial (SBP < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg o una disminución de la SBP > 40 mmHg en adultos o menos de dos desviaciones estándar debajo de lo normal para la edad.

Variables de disfunción orgánica.

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300)

Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 ml/k/hr por lo menos 2 hrs después de una reanimación adecuada).

Incremento de creatinina >0.5 mg/dL o 44.2 umol/L

Anormalidades de la coagulación (INR >1.5 o un TTP >60 s)

Íleo (ausencia de sonidos intestinales)

Trombocitopenia (conteo plaquetario <100,000 uL)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma >4 mg/dl o 70 umol/L)

Variables de perfusión tisular.

Hiperlactatemia (>1 mmol/L)

Disminución del llenado capilar

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Sepsis Grave. (5)

Definición de Sepsis Grave: Hipoperfusión tisular inducida por sepsis con disfunción de un órgano. (uno de los siguientes que se piense que es debido a la infección)

Hipotensión inducida por sepsis.

Niveles de lactato por arriba de los límites normales del laboratorio.

Gasto urinario >0.5 ml/kg por más de dos horas, después de una adecuada reanimación con líquidos.

Lesión pulmonar aguda con una $PaO_2/FiO_2 <250$ en ausencia de una neumonía como fuente de infección.

Lesión pulmonar aguda con una $PaO_2/FiO_2 <200$ en presencia de una neumonía como fuente de infección.

Creatinina >2.0 mg/dl ($176.8 \mu\text{mol/L}$)

Bilirrubina >2 mg/dl ($34.2 \mu\text{mol/L}$)

Conteo plaquetario $<100,000$ ul

Coagulopatía (INR >1.5)

BIOMARCADORES EN SEPSIS.

En la sepsis, el endotelio es uno de los primeros sistemas afectados debido a que se modifica el tono vasomotor, hay aumento de los leucocitos y adhesión plaquetario se han tratado de describir varios marcadores de disfunción endotelial para determinar la evolución y pronóstico clínicos de los pacientes con sepsis, tal es el caso del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y algunas otras moléculas de adhesión como las selectinas, las sICAM-1, sVCAM-1 que incrementan la adhesión leucocitaria al endotelio, el factor de Von Willebrand que incrementa la actividad trombótica y la microalbuminuria que se ha propuesto como un marcador que incrementa la permeabilidad endotelial. (6,7)

La determinación de TREM1 (receptor de activación de células mieloide), un biomarcador miembro de la familia de inmunoglobulinas, se relaciona directamente con la concentración sérica de productos bacterianos, la procalcitonina es otro marcador temprano de sepsis, sin embargo no debe ser considerado como un indicador aislado de infección (8).

MICROALBUMINURIA:

El endotelio se vuelve disfuncional debido a la acción sostenida de las moléculas inflamatorias y el estrés oxidativo, de manera temprana en la sepsis se pierde la integridad de la barrera endotelial aumentando la permeabilidad vascular con fuga capilar sistémica, hay pérdida de proteínas plasmáticas, volumen plasmático, aumento del agua pulmonar extravascular, hipotensión, disfunción orgánica, choque y muerte, a nivel renal se manifiesta con un incremento de la excreción de albumina urinaria, la microalbuminuria (MA) se ha asociado con la presencia de lesión renal aguda (LRA), cuando esta complicación se presenta eleva la mortalidad siete veces más. (9)

La MA, se produce rápidamente después de una lesión inflamatoria aguda (sepsis, trauma, hemorragia intracraneal), varía de acuerdo al género, la edad, la diabetes, la hipertensión, la fiebre, el embarazo entre otros, en los últimos años se ha asociado la MA con inflamación y daño endotelial. (10).

La albúmina normalmente es filtrada por los glomérulos en cantidades de 1-2 mg/minuto, y la gran mayoría (99%) son reabsorbidos por el túbulo proximal, dejando <5 mg/minuto para ser excretada. En condiciones patológicas, una lesión inflamatoria conduce a un aumento en la permeabilidad glomerular de la albúmina y una reducción en la reabsorción tubular, lo que contribuye al desarrollo de la microalbuminuria. Una de las hipótesis es que la microalbuminuria se produce poco después del daño renal

inflamatorio y que la detección de esta podría predecir el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes sépticos, por lo tanto la disfunción endotelial en sepsis conduce a un incremento en la permeabilidad capilar sistémica manifestándose a nivel renal como microalbuminuria, el grado de microalbuminuria se correlaciona con la severidad del daño agudo y su cuantificación puede servir para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis (11,12).

Viberti y colaboradores fueron los primeros en describir a la MA como un predictor de la nefropatía en pacientes con Diabetes Mellitus 1 (DM1) en 1982, la definición de la MA ha sido redefinida por la Fundación Internacional Renal, definiendo como microalbuminuria valores $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$ (punto de corte) y $200 \mu\text{g}/\text{min}$ como proteinuria, algunos otros mencionan que puede ser una muestra aislada de microalbuminuria $> 20\text{mg}/\text{L}$ pero menor a $200 \text{mg}/\text{L}$, o bien una albumina urinaria entre $30 \text{mg}/24 \text{hrs}$ de albumina a $300 \text{mg}/24 \text{hrs}$ (10).

Una definición de microalbuminuria es la propuesta a partir del índice albumina urinaria /creatinina urinaria conocida como (ACR) considerando un $\text{ACR} < 300 \text{mg}/\text{g}$ como proteinuria clínica y $< 30 \text{mg}/\text{g}$ como normal. (9)

La microalbuminuria tiene un valor predictivo en condiciones agudas en pacientes con trauma, cirugía, isquemia reperfusión y pancreatitis aguda, en algunos estudios observacionales la microalbuminuria dentro de los primeros 15 minutos de ingreso a la UCI fue un buen predictor de muerte medido por APACHE II o por la Escala Fisiológica Aguda Simplificada (SAPS II) dentro de las primeras 24 horas. (12, 13, 14,15)

Los mecanismos de desarrollo de microalbuminuria se han estudiado ampliamente se han propuesto diversas hipótesis por el cual la microalbuminuria ocasiona daño:

1. Incrementa en la permeabilidad endotelial renal, puede ser un marcador fácilmente medible reflejan el daño micro y macrovascular, por lo tanto de disfunción endotelial.
2. Hay alteración de la matriz extracelular, hay incremento de la presión microvascular ocasionando daño endotelial, hay depósito de proteínas que aumentan la matriz extracelular, la membrana basal del capilar sufre esclerosis, se activa el complemento, los macrófagos, neutrófilos y la estimulación de la células endoteliales que son dañadas por la inflamación.
3. La albumina daña directamente a las células epiteliales de las membranas glomerulares, a las células musculares de los vasos, células mesangiales, de manera que aumenta la capacidad de filtración del glomérulo para las proteínas y por consiguiente se incrementa la producción de albumina.

La microalbuminuria medida en el tercer día de admisión es un predictor fuerte de morbi mortalidad intrahospitalaria en pacientes no diabéticos, se encuentran mayores alteraciones como la falla cardiaca y/o hemodinámicas, esto puede ser una manera de determinar el porcentaje de excreción urinaria de la albumina asociada a la disfunción endotelial e inflamación que puede estar presente dentro de los primeros tres días. (16)

Se ha relacionado a la microalbuminuria con la severidad de la enfermedad dentro de las primeras 48 horas de ingreso a la UCI, algunos estudios indican que la microalbuminuria en las primeras 6 horas de ingreso a la UCI identifica a los pacientes que tienen riesgo de desarrollar sepsis y falla orgánica múltiple, por lo tanto la microalbuminuria puede ser un marcador de inflamación y disfunción orgánica. (17)

Hay métodos diferentes para la medición de microalbuminuria desde la recolección de orina de 24 horas o bien la determinación de una muestra aislada de orina, la excreción urinaria de albúmina puede medirse con distintos métodos dentro de los que se encuentra la inmunoturbidimetría, inmunofeimetría, y la cromatografía líquida de alta resolución, las técnicas varían al equipo con el que se disponga por ejemplo se compararon dos técnicas para la determinación de microalbuminuria en 9043 pacientes la mitad fueron medidos por radioinmunoanálisis (Europa y Norteamérica) e inmunoturbidimetría (Sudamérica) y las mediciones de creatinina urinaria fueron medidas por método de Jaffe, siendo estas mediciones similares. (18).

Se cuenta hoy en día con técnicas para poder medir MA a través de equipos portátiles como el utilizado en Europa que tiene la ventaja de ser fácil de usar, rápido, exacto y preciso utilizando el método de inmunoturbidimetría como el que se utiliza con el aparato de Hemocue a través de anticuerpo específico de conejo que se unen a la albumina humana para la detección de la microalbuminuria.

ESCALAS PRONÓSTICAS.

Como parte de la evaluación clínica de los pacientes con sepsis se utilizan los modelos pronósticos conocidos como escalas de severidad que ayudan a estratificar a los pacientes en función a la gravedad de su enfermedad y el daño a órganos específicos basados en parámetros bioquímicos y clínicos. Esta evaluación se hace de forma rutinaria en los servicios clínicos de forma internacional.

Las escalas de severidad del enfermo crítico actualmente utilizadas se componen usualmente en dos partes: la escala por sí misma y un modelo de probabilidad. La escala por sí misma es numérica (al número más alto le corresponde la severidad más alta) y el modelo de probabilidad es una ecuación que determina la probabilidad de muerte hospitalaria de los pacientes. El principal punto final de la mayoría de estas

escalas es usualmente la *mortalidad a corto plazo* dado que la secuencia de hechos biológicos en las enfermedades críticas amerita seguimiento a plazos que generalmente no son mayores a 30 días. Los principales modelos de predicción para evaluar la severidad de la enfermedad en los pacientes adultos críticamente enfermos, son la *escala APACHE II* (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), la *escala SAPS* (Simplified Acute Physiological Score) y la *escala de MODS (Escala de Disfunción Orgánica Múltiple)* (19,20,21).

III.JUSTIFICACION.

Se ha investigado la microalbuminuria como un predictor pronóstico en las Unidades de Cuidados Intensivos tanto en pacientes médicos, quirúrgicos, posoperados de cirugía cardíaca, pancreatitis aguda y hemorragia subaracnoidea, en los pacientes con sepsis se propone como un biomarcador de disfunción endotelial.

En nuestra unidad en los últimos nueve meses han ingresado un total de 102 pacientes con diagnóstico de choque séptico y sepsis grave, de los cuales 77 pacientes fueron egresados, la microalbuminuria como biomarcador indica la presencia de disfunción endotelial de manera temprana en este tipo de pacientes, consideramos que su determinación es útil, rápida y no costoso para pacientes críticos.

La medición de la microalbuminuria es accesible y fácil, nos puede ayudar a identificar aquellos pacientes cuya evolución clínica no sea adecuada y a evidenciar un pobre pronóstico, en un futuro puede ser parte de los biomarcadores que nos ayuden a determinar la terapéutica empleada e incluso proponer medidas para impedir mayor disfunción endotelial o lesión renal aguda.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En las unidades de cuidados intensivos la sepsis sigue siendo una de los principales causas de ingreso y el choque séptico representa incluso un 40 a 50% de muerte, por lo que se ha tratado de buscar métodos sencillos, fáciles y rápidos para determinar si la evolución del paciente es adecuada a través de escalas pronósticos y hoy en día por medio de algunos biomarcadores, por lo que nos planteamos las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la asociación entre la Δ de microalbuminuria y la mortalidad en pacientes con sepsis de una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel?

V. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la Δ de microalbuminuria y mortalidad en pacientes con sepsis de una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel

VI. HIPOTESIS.

Los pacientes con sepsis que presenten una Δ de microalbuminuria mayor se asociarán con al menos 20% más de presentar muerte que en aquellos que no lo tengan.

VII. PACIENTES Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Cohorte,
- Observacional,
- Longitudinal,
- Prospectivo,
- Analítico.

Se definió a la cohorte expuesta como aquellos con albumina en orina en una muestra aislada a su ingreso >20 mg/L y se realizó la ACR (relacion albumina creatinina urinaria) con valores de corte mayor de 30 para considerar microalbuminuria.

ÁMBITO GEOGRÁFICO:

Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE "Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F, cuenta con 20 camas.

PERIODO DE ESTUDIO.

De Noviembre del 2014 a Mayo del 2015.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico, todos los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron a la UCI durante el periodo de estudio que no se encuentren en otro protocolo que incluya alguna maniobra de intervención.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se calculó el tamaño muestral en base a los antecedentes de la literatura, con fórmula para diferencia de proporciones, con un poder estimado *a priori* de 0.80 y un valor de alfa 0.05.

Se determinó al ingreso 35 pacientes con un 20% por potenciales perdida en el seguimiento se ha calculado un tamaño muestral de 40 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años.

Cualquier género.

Diagnóstico de sepsis.

Estancia menor de 24 horas en la UCI.

Pacientes que cuenten con consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

Mujeres embarazadas

Pacientes con muerte cerebral

Insuficiencia hepática aguda o crónica.

Insuficiencia renal aguda AKIN III.

Enfermedades neoplásicas

Choque séptico

Disfunción orgánica múltiple

Hematuria

Coluria

Anuria

Criterios de eliminación.

Pacientes que no cuenten con los registros clínicos completos.

Deserción voluntaria.

CRITERIOS DE AKIN.

ESTADIO	CREATININA	GASTO URINARIO
1	Incremento de Cr más de 1.5 o > 3 mg/dl	< 0.5 mg/kg/ hr por 6 hrs
2	Incremento de Cr x 2	<0.5 ml/ Kg/ hr
3	Incremento de Cr x 3 ó Cr > 4 mg/dl	< 0.3 l/ kg / hr por 24 hrs ó anuria x 12 hrs

VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTE					
MICROALBU MINURIA	Excreción de albumina urinaria en una muestra aislada	20-200 mg/L	Independiente	Cuantitativa discreta	mg/L
INDICE ACR	Relación entre albumina urinaria /creatinina urinaria	30-300 mg/gr	Independiente	Cuantitativa discreta	mg/gr
DEPENDIENTES					
DISFUNCIÓN ORGÁNICA MULTIPLE	Es la disfunción de dos o más órganos, de acuerdo a la escala de SOFA.	Es la disfunción de dos o más órganos, de acuerdo a la escala de SOFA.	Dependiente o de desenlace		0-20 Números entero.
MUERTE	Abolición irreversible de las funciones vitales del organismo	Muerte corroborada por exploración física y electrocardiograma.	Dependiente o de desenlace	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. Dentro de las primeras 24 horas de ingreso a UCI.	Escala de severidad dentro de las primeras 24 horas Ver anexos.	Demográfica	Cuantitativa discreta	Números entero 0-71.
SOFA	Sequential organ failure assessment	Escala de severidad que se toma diariamente	Demográfica	Cuantitativa discreta	Números entero. 0-24

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se incluyeron a los pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI que contaron con el diagnóstico de sepsis, de acuerdo a la Segunda Conferencia Internacional de Definiciones en Sepsis, solo se incluyeron a los pacientes que tuvieron menos de 24 horas de diagnóstico de sepsis.

A los familiares de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se les explicó el protocolo y se les invitó a participar en el estudio, la carta de consentimiento cumplió con todos los puntos requeridos por el comité de investigación y ética.

El médico encargado del estudio obtuvo en una hoja de captura los datos demográficos como edad, sexo, factores de riesgo, historia cardiovascular, características clínicas, diagnóstico de ingreso y se utilizaron escalas pronósticas de mortalidad dentro de las que se encuentra el APACHE II , SOFA Y SAPS III.

Toma de muestras biológicas:

Los pacientes que ingresaron al estudio con los diagnósticos de sepsis se les tomaron laboratorios generales que incluyeron biometría hemática, química sanguínea de 27 elementos, tiempos de coagulación, examen general de orina, pruebas de función hepática completa.

Microalbuminuria:

La determinación de microalbuminuria fue realizada con material donado. Se determinó la albumina en orina a través de un sistema cuantitativo, con el sistema Hemo Cue Albumina 201, analizador portátil que utiliza el método de inmunoturbidimetría con un volumen de muestra de 18 ul; con sensibilidad de 92% y una especificidad del 98% con un VPP 92% y un VPN 98%. El análisis se pudo realizar con una sola muestra de orina preferentemente por la mañana o en orina de 24 horas, el resultado se obtuvo en 90 segundos, para el control de calidad, el sistema se pudo verificar usando controles líquidos. El analizador estaba calibrado de fábrica contra un método turbidimétrico trazable a CRM 470 y no necesita calibración, se debe

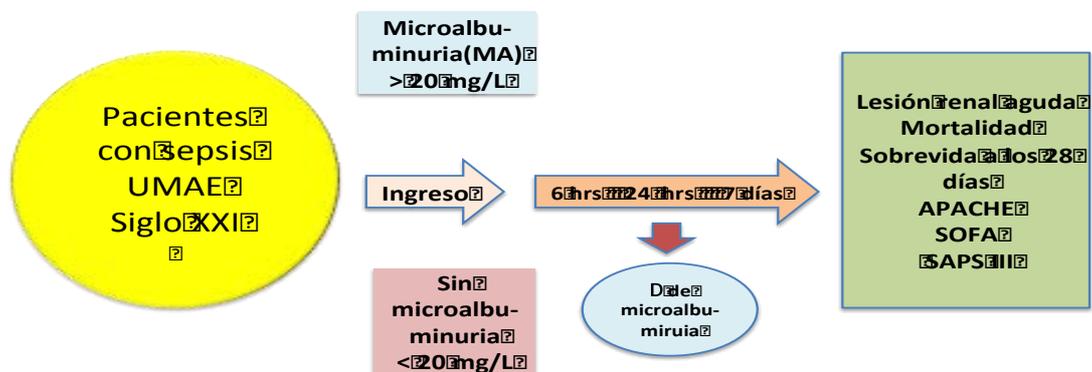
almacenar el analizador a temperaturas de 0-50 ° C (32-122 ° F). Se contó con microcubetas envasadas individualmente para cada muestra de orina procesada. y se pudo almacenar a temperatura ambiente durante un máximo de 3 días.

Método: Se realizó a través de un anticuerpo de conejo específico para el reconocimiento del anticuerpo policlonal (albumina- humano). La aglutinación se ve reforzada por polímeros. La turbidez de la aglutinación, una vez formado, se mide fotométricamente a 610 nm.

Principio: Cuando la reacción inmunoquímica se completa la turbidez se mide fotométricamente a 610 nm. La concentración de albúmina es proporcional a la turbidez y el resultado se muestra en la pantalla en mg / L. (22)

Al ingreso del estudio se le tomó al paciente la determinación de albumina urinaria en una muestra aislada si fue mayor de 20 mg/L se consideró con presencia de microalbuminuria, se determinó además creatinina urinaria en la misma muestra de orina que se usó para la determinación de albumina urinaria, de esa manera se realizó el índice ACR.

Se tomaron albumina urinaria y creatinina urinaria al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días, las cuales nombramos ACR1, ACR2 y ACR3 respectivamente, (teniendo un total de tres determinaciones de albumina y creatinina) para hacer la Δ se tomó solo la ACR1 y ACR2, en cada una de las determinaciones de microalbuminuria y se correlacionó con las diferentes escalas de gravedad como SOFA, APACHE y los desenlaces clínicos como disfunción orgánica y muerte, se continuó en seguimiento a los pacientes por espacio de 28 días para determinar la sobrevida en este tiempo.



VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron proporciones para las variables cualitativas; para los datos cuantitativos se analizó la distribución con prueba de Shapiro Wilk, distribución no fue por lo que se resumió con mediana y rangos intercuartílicos.

Se ha estimado un promedio de 90 pacientes. Para determinar el punto de cohorte que predijo mortalidad se realizó análisis de sensibilidad y tasa de falsos positivos con curva ROC. Las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante prueba Log Rank. Todas las pruebas estadísticas fueron probadas bajo un nivel crítico de 95 (alfa 0.05).

Para determinar el punto de corte que prediga mortalidad se realizó análisis de sensibilidad y tasa de falsos positivos con curva ROC.

Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un valor alfa de 0.05.

IX. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con la declaración de Helsinki (1964) que establece estándares de protección para las personas que participan en investigaciones y los principios éticos que deben regir la investigación clínica, junto con otros códigos referidos al mismo tema como en Código de Nuremberg de 1947 y las Recomendaciones del CIOMS (Council for International Organization for Medical Sciences) promulgada en 1982 y las Guías de Buenas Prácticas de Investigación Clínica adoptadas por la Reunión Internacional de Armonización el 1996. Por lo tanto de acuerdo con la última modificación final adoptada fue de la Asamblea Médica Mundial de octubre de 2000 siendo las modificaciones más importantes las siguientes:

1. Se tiene en cuenta las poblaciones en las cuales se realizan las investigaciones, en defensa de los países en desarrollo y de los vulnerables. En el punto 19 se afirma “la investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población se beneficie de los resultados”.
2. Se enfatiza la necesidad de comparar los procedimientos nuevos con los mejores métodos probados y no se amplía el uso de placebo.
3. El investigador debe presentar al comité de ética independiente la información financiera, patrocinadores, posibles conflictos de interés e incentivos para sujetos.
4. El participante en la investigación deber ser informado acerca de las fuentes de financiamiento y de posibles conflictos de interés, y el investigador debe asegurarse que el individuo comprendió la información brindada en el consentimiento informado.

Riesgo de la Investigación: De acuerdo a estos principios se les solicitó a los participantes la firma del consentimiento informado. Basados en la Ley General de Salud , Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículo 17 esta investigación se clasifica como una categoría II con riesgo mínimo.

El balance riesgo-beneficio: No existe un beneficio directo para el participante sin embargo el estudiar a estos pacientes será de gran ayuda para la sociedad ya que nos proporcionó información valiosa que puede llegar a influir en decisiones futuras para el manejo.

Mecanismo a través de los cuales se garantizara la confidencialidad: una vez obtenido el consentimiento informado se asignó una clave numérica a cada hoja de recolección de datos, solo tuvo acceso el investigador y el tutor. El uso de los mismos quedó restringido al investigador y el tutor para su análisis, interpretación y publicación de las conclusiones.

El consentimiento informado, fue solicitado al familiar, ya que por la patología propia no se pidió al paciente, se evitó cualquier influencia externa indebida. El consentimiento fue solicitado por personal que no está involucrado en la atención del paciente.

Selección de los potenciales participantes: los pacientes incluidos fueron derechohabientes del IMSS con diagnóstico de sepsis, previamente valorados por los investigadores participantes y que aceptaron participar en el estudio.

X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

El universo de trabajo se realizó con los pacientes con diagnóstico de sepsis admitidos en la Unidad de Medicina Crítica.

Se solicitó apoyo al laboratorio Tecnología Médica Interamericana.

Se contó con el apoyo de los siguientes recursos humanos:

Residente de Medicina Crítica

Médicos de Base (dos).

RECURSOS HUMANOS

En referencia a la captura de los pacientes se recabaron los datos a través del investigador principal e investigadores asociados.

RECURSOS FÍSICOS.

La captura de los pacientes se realizó a través del archivo clínico del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Se contó con un formato para la recolección de datos, bolígrafos, lápiz, computadora. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes con diagnósticos de sepsis y sepsis grave, 10 (29.4%) sin microalbuminuria y 24 (70.5%) con microalbuminuria. La edad y el género fueron similares entre los dos grupos, al igual que el resto de los antecedentes de importancia con valores de $p = NS$ (no significativo).

La estratificación de acuerdo a las escalas pronósticas de APACHE y SOFA tampoco fueron diferentes en ambos grupos. En cuanto al daño renal AKIN 1 no hubo diferencia entre los dos grupos, sin embargo en aquellos con AKIN 2 presentaron más microalbuminuria con una $p < 0.05$.

TABLA 1. Características basales de los pacientes estudiados			
Características	Sin microalbuminuria (N=10)	Con microalbuminuria (N=24)	p
Demográficas			
Edad	54.50 (39-69)	56 (46.50-62)	0.98
Género – no. (%)			
Mujer	5(50)	8(33.3)	0.52
Hombre	5 (50)	8(33.3)	0.62
Comorbilidades no. (%)			
DM2	2 (20)	9(37.5)	0.068
HbA1c	6.1(5.57-9)	7.7(5.8-9.5)	0.852
HAS	3 (30)	7(29)	0.06
Tabaquismo	2(20)	4(16.6)	0.55
Alcoholismo	1(10)	3 (12.5)	0.735
Cardiopatía isq.	1(10)	1 (4.16)	0.41
APACHE II	15 (12-20)	17(13-20)	0.400
SOFA	6 (4-8)	6(4-8)	0.352
AKIN I	1(10)	2(8.3)	0.23
AKIN 2	1(10)	7(29)	0.05
Admisión – no. (%)			
Médico	2 (20)	12 (50)	0.035
Quirúrgico	8 (80)	12 (50)	0.06
Diagnóstico de ingreso no. (%)			
Sepsis	0(0)	1(4.16)	0.58
Sepsis grave	10(100)	23(95.8)	0.05

Los pacientes con microalbuminuria tenían diagnóstico de sepsis grave en un (95.8%).

La causa de infecciones más frecuentes fueron los abscesos de cuello (38.23%), seguido de las neumonías (35) %. Tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes estudiados

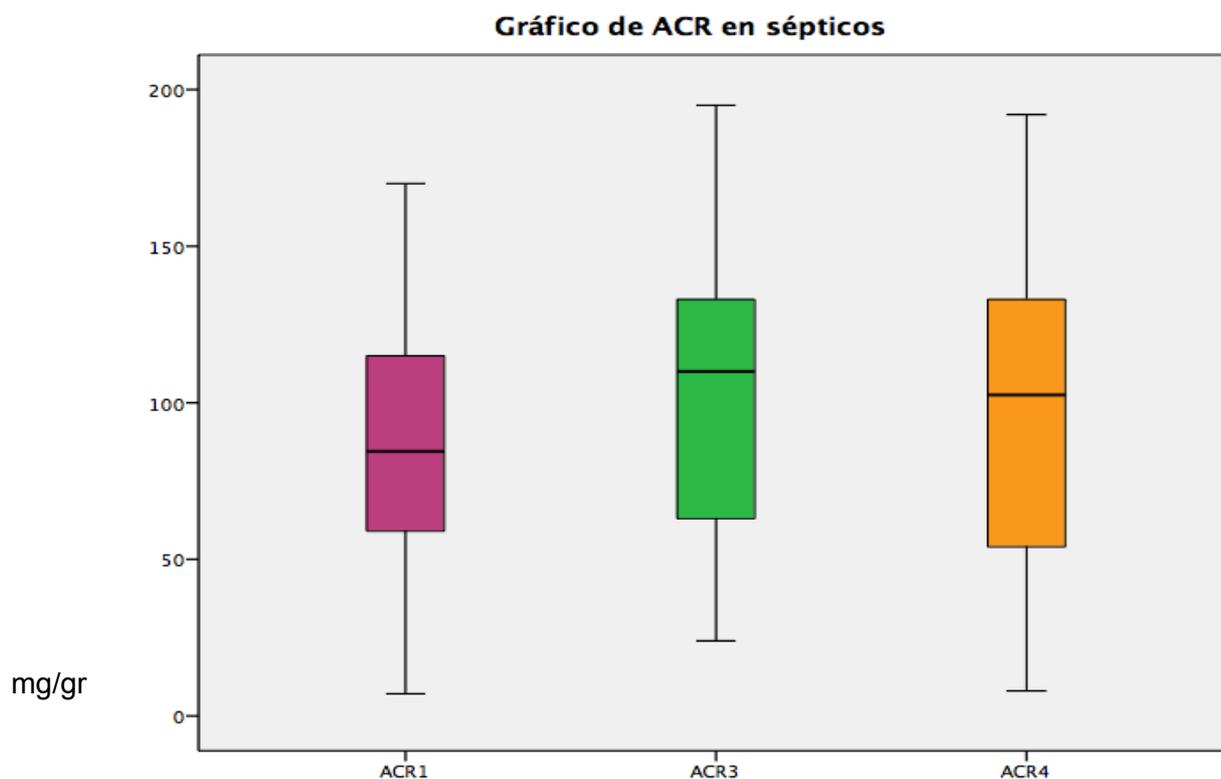
Causas de ingreso a UCI	
No (%)	
Absceso de cuello	13(38.23)
Absceso de cuello + mediastinitis	3(8.8)
Absceso temporal + mandibular izquierdo	2(5.8)
Urosepsis	1(2.9)
Neumonía	12(35)
Neuroinfección	3(8.8)

En cuanto a los grupos ACR1, ACR2 y AC3 (relación albumina/creatinina urinaria) fueron similares entre ellos, sin SE. Tabla 3 y gráfico.

Tabla 3.

Mediana de ACR	
ACR 1 (ingreso)	84.5(58.25-115.5)
ACR 2 (24 hrs)	87.5(72.75-122)
ACR 3 (7 días)	102.5(52.5-134)
Δ microalbuminuria (ACR1-ACR2)	-12 (-23-3.5)

Gráfico 1.



De los pacientes con microalbuminuria aquellos que presentaron choque séptico, disfunción orgánica y muerte tuvieron valores de p significativos de 0.047, 0.032 y 0.04 respectivamente.

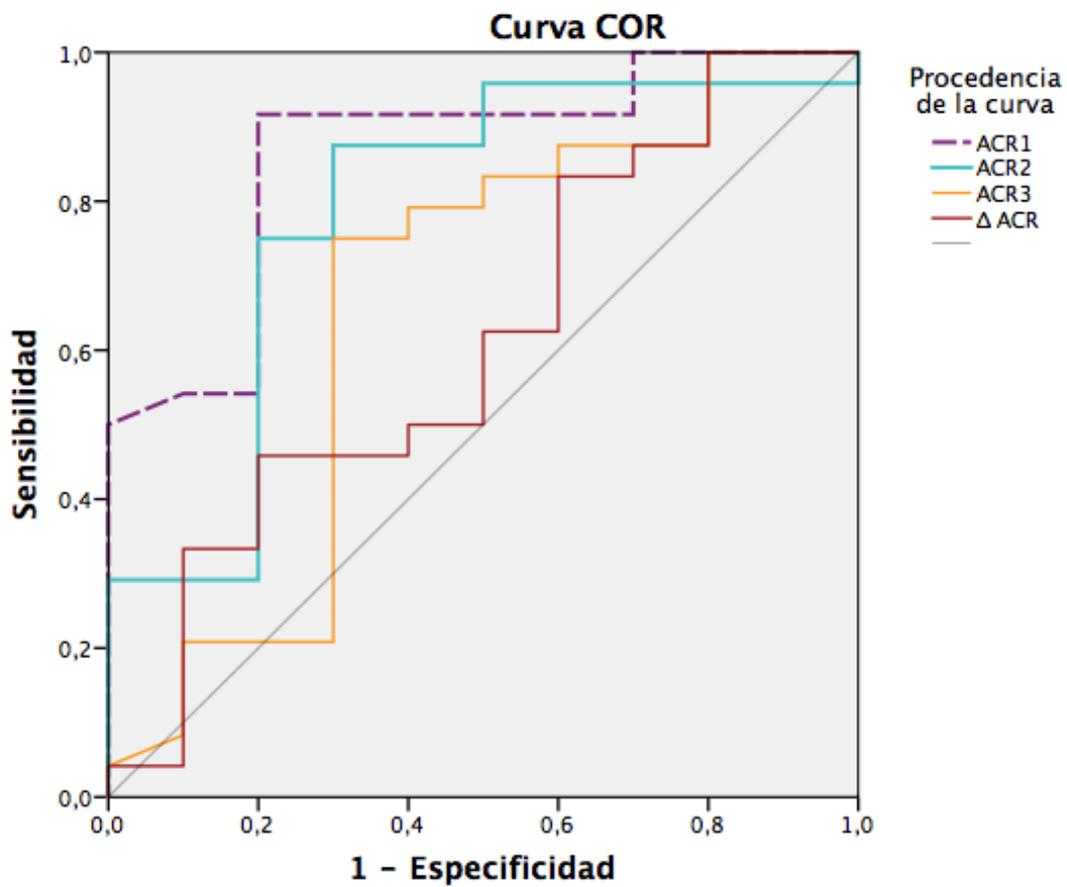
Tabla 4. Desenlaces de los pacientes estudiados.

Desenlaces	Sin Microalbuminuria (N =10)	Con Microalbuminuria (N = 24)	p
Clínicos (%)			
Choque séptico	1(0)	4(100)	0.047
DOM	0(0)	4(100)	0.032
Muerte a los 28 días – no. %	1(0)	7(100)	0.04

Se realizó comparación de curvas ROC para predicción de mortalidad para los grupos ACR1, ACR2, ACR3 y Δ de microalbuminuria en relación a la mortalidad, encontrando solo significancia en el grupo de ACR1 y ACR2.

Gráfico 2.

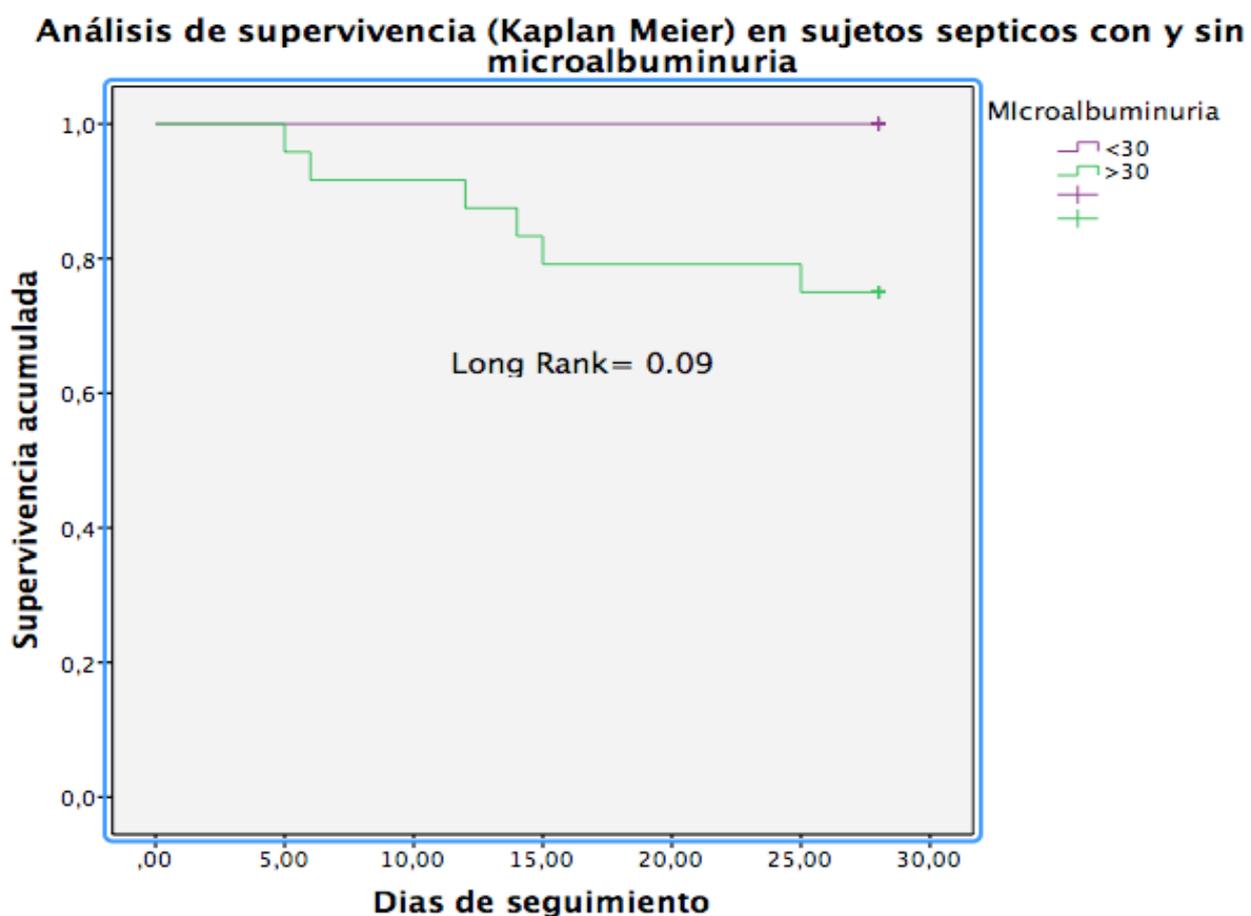
Comparación de la curva ROC de ACR1,ACR2,ACR3 y Δ - ACR en los pacientes con sepsis.



Variable	AUC	Error estándar	95% (intervalo de confianza)	Valor de p
ACR1	0.865	.068	(0.73- 0.99)	0.001
ACR2	0.788	0.093	(0.60-0.97)	0.001
ACR3	0.613	.117	(0.43-0.88)	0.43
Delta microalbuminuria ACR1-ACR2	0.613	.110	(0.39-0.82)	0.30

En la curva de supervivencia a los 28 días observamos mayor mortalidad en los pacientes con microalbuminuria, con un Long Rank= 0.09.

Gráfico 3.



XII. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la microalbuminuria puede ser una herramienta en los pacientes sépticos cuando se mide en las primeras 24 horas, para el desarrollo de choque séptico, disfunción orgánica múltiple y AKIN2. Se han estudiado biomarcadores para determinar pronóstico, evolución e intervenciones en los pacientes con esta patológica se correlacionado que durante las primeras seis horas el endotelio es dañado por la inflamación secundaria a sepsis, la disminución de la microalbuminuria también se ve reflejado por el tratamiento que ayuda a disminuir la inflamación. La microalbuminuria ha tratado de ser utilizada como un marcador para intervenciones como en el tratamiento con dosis altas de N acetilcisteína y dosis bajas de hidrocortisona (24).

Nuestra población estudiada se compone de 32% de diabéticos y 29% de hipertensos, las características demográficas son parecidas a las reportadas por Zhang (9).

En relación a las escalas de gravedad como APACHE y SOFA se encuentran muy similares a las descritas por Bhadade y Basu sin embargo el incluyo pacientes con choque séptico y disfunción orgánica múltiple (23,24).

Se han buscado marcadores y escalas que predigan el daño a nivel renal dentro de los biomarcadores se encuentra la cistatina C, el NGAL (gelatinada de neutrófilos asociada a lipocalina), e interleucinas. La microalbuminuria se ha establecido como una biomarcador de daño temprano a nivel renal, Zhang demuestra que es un buen predictor de desarrollo de lesión renal aguda en pacientes sépticos, nuestro estudio fue significativo solo para el desarrollo de AKIN 2. (9) recordando que los riñones reciben 25% del gasto cardiaco y cambios pequeños se ven reflejados en la

permeabilidad glomerular y por lo tanto en la microalbuminuria ya que los riñones son sensibles a estos cambios.

La población estudiada fue de 60% pacientes quirúrgicos en comparación por la descrita por Basu donde el 95% fueron pacientes médicos.

Todos los estudios hasta el momento incluyen pacientes con choque séptico y disfunción orgánica múltiple diferente al nuestro que solo se incluyó sepsis grave en un 97%, por los criterios estrictos de inclusión.

Los abscesos de cuello en nuestro estudio representaron el principal diagnóstico con un porcentaje de 52%, en segundo lugar se encuentran los pacientes con neumonía con 35% y en tercer lugar neuroinfección con 8% del total.

Para la determinación de microalbuminuria se utilizó la relación albumina /creatinina urinaria > 30 , para el grupo de ACR1, ACR2 (relación albumina/creatinina urinaria), delta de microalbuminuria tuvimos una mediana de 84.5, 87.5, -12, la reportada por Badu fue de 90.4, 68.2, y 22.4 respectivamente, cabe mencionar que ellos tuvieron 238 pacientes cifra superior a la nuestra, por lo que no puede ser comparada.

Los desenlaces fueron choque séptico, disfunción orgánica múltiple y muerte en aquellos que presentaron microalbuminuria con significancia estadística similar a los reportados por Zhang, Basu y Bhadade, por lo que la microalbuminuria puede ser un buen marcador en la predicción de muerte, es un método no invasivo, no costoso y que puede determinarse inmediatamente cuando el paciente ingresa a nuestra unidad y que tiene un valor predictivo positivo de 88% con una sensibilidad de 93% y especificidad de 71% durante las primeras 6 horas, comparado con otros estudios más costosos como procalcitonina con sensibilidad de 85%, especificidad de 83% y con la

proteína C reactiva de 69% y 61% respectivamente en pacientes infectados, por lo que se puede utilizar el ACR en los primeros 30 minutos según lo demostró también Gosling (13,14).

Se realiza curvas ROC de ACR1, ACR2, ACR3 y delta de ACR donde ACR1 parece que es el mejor para la predicción de muerte, diferente al reportado por Basu donde ACR2 fue mejor, mientras que para la población de Gosling fue el ACR1, como nuestro estudio. Uno de los objetivos fue determinar la relación de delta de ACR con muerte sin embargo en nuestro no hubo tal correlación, atribuimos al tamaño de muestra pequeño.

Para determinar mortalidad a los 28 días, se utilizó la curva de supervivencia de Kaplan Meier, se observa una tendencia en la disminución de la muerte en aquellos pacientes con microalbuminuria, sin embargo no es estadísticamente significativa muy probablemente por el tamaño de muestra, ningún estudio hasta el momento reporta días de seguimiento de los pacientes solo lo dividen en supervivientes o no supervivientes, como nosotros lo realizamos, que puede ser una diferencia con el resto de los estudios en pacientes sépticos hasta el momento publicados.

XIII. CONCLUSIONES

- Este estudio demuestra que los sujetos con sepsis y microalbuminuria pueden tener un mal pronóstico y se asocia con la presencia de choque séptico, disfunción orgánica múltiple y muerte, no se relaciona con la gravedad por APACHE II y SOFA, probablemente se deba a que la población incluida en este estudio solo tenían sepsis grave a diferencia del resto de los estudios donde se incluyen pacientes con choque y disfunción orgánica.
- El ACR1 predice la mortalidad en nuestra población a diferencia del reportado por otros autores, lo que sugiere que puede ser una herramienta útil, barata y que se realiza a la cabecera del paciente de manera casi inmediata, comparándose con el resto de biomarcadores de sepsis en etapas iniciales como proteína C reactiva y procalcitonina. No encontramos asociación entre la delta de microalbuminuria y muerte.
- Este estudio demostró que la microalbuminuria predice el desarrollo de AKIN 2 en pacientes sépticos.
- La supervivencia a 28 días en estos sujetos no fue significativa.
- Proponemos que la microalbuminuria sea parte de la evaluación inicial en todo paciente con sepsis ya que puede predecir la morbi-mortalidad y ayudar al tratamiento temprano y oportuno en la reanimación de estos pacientes.
- Este estudio se ve limitado ya que la población es pequeña, no se incluyen pacientes con choque séptico y disfunción orgánica múltiple lo que limita el

ingreso de pacientes al estudio, ya que la principal causa de ingresos a nuestra UCI es el choque séptico.

- Este estudio apoya al uso de la microalbuminuria para identificar pacientes con lesión renal aguda AKIN 2 y morbi-mortalidad asociada

XIV. BIBLIOGRAFIA.

1. O'Brien J, Ali N, Aberegg S, Abraham E. Sepsis. *JAMA*. 2007; **120**:1012-22.
2. Gupta S, Jonas M. Sepsis, septic shock and multiple organ failure. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2006; 7: 143-146.
3. Carrillo ER, Carrillo CR, Carrillo CL. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009; **77**:301-308.
4. Marshall J, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009; **37**:2290-8.
5. Dellinger P, Levy M, Rodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;**41**:580-637.
6. Angus D, Van der Poll. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; **369**:840-51.
7. Kotsovolis G, Kallaras K. The role of endothelium and endogenous vasoactive substances in sepsis. *Hippokratia*. 2010; **14**: 88-93.
8. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;**36**:1286–1298.
9. Zhang Z, Lu B, Ni H, Sheng X, Jin N. Microalbuminuria can predict the development of acute kidney injury in critically ill septic patients *J Nephrol* 2013; 26: 724- 730.
10. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1982; 1(8287):1430-2.
11. Khosla N, Sarafidis P, Bakris G. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 26 (2006) 635-653.
12. Abid O, Sun Q, Sugimoto K, Mercan D and Vincet JL. Predictive value of microalbuminuria in medical ICU patients. *CHEST* 2001;**120**:1984-1988.

13. Gosling P, Path D, Brudney S. Mortality prediction at admission to intensive care: A comparison of microalbuminuria with acute physiology score after 24 hrs. *Crit Care Med* 2003;31: 98-103.
14. Gosling P, Czyz J, Nightingale P, Manji M. Microalbuminuria in the intensive care unit: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients. *Crit Care Med* 2006; 34:2158–2166.
15. Gopal S, Carr B, Nelson P, Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. *Crit Care Med* 2006; 34:1805–1810
16. Zeeuw D, Parving H, Henning R. Microalbuminuria as an Early Marker for Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 2100–2105, 2006
17. Singh S, Evans T. Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med.* 2006;**32**:349-360
18. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers.* 2011; **16**:11–21.
19. Aldamiz EL , Andrade F. Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Dysfunction and Renal Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;**13**: 11288-11311.
20. Grion C, Cardoso L, Carrilho C, et al. Microalbuminuria evaluated as a biomarker in patients with septic shock. *Critical Care.* 2010;**14** (Suppl 1): P30.
21. Terao Y, Takada M, Tanabe T, Ando Y. Microalbuminuria is a prognostic predictor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* .2007;**33**:1000-1006.
22. Schiele F, Meneveau N, Chopard M, Descotes-Genon V. Prognostic value of albuminuria on 1-month mortality in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009;**157**:327-338.
23. Knaus W, Zimmerman J, Wagner D, Draper EA, Lawrence DE. APACHE –

- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; **9**: 591-597.
24. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; **13**: 818-829.
 25. Lemonnier E, Landais P, Loirat P, Kleinknecht D, Brivet F. Evaluation of severity scoring systems in ICUs –translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in APACHE II SAPS and OSF. *Intensive Care Med* 1995;**21**:356-360
 26. Florvall G, Basu S, Helmersson J, Larsson A. Hemocue urine albumin point-of-care test shows strong agreement with the results obtained with a large nephelometer. *Diabetes*. 2006;**29**:422-423.
 27. Badade RR, DeSouza R, Harde MJ, et al. Microalbuminuria: a biomarker of sepsis and efficacy of treatment in patients admitted to a medical intensive care unit of a tertiary referral center. *J Postgrad Med*. 2014; 60:145-150.
 28. Basu S, Chaudhuri S, Todi S, et al. Microalbuminuria: an inexpensive, non invasive bedside tool to predict outcome in critically ill patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010; 25:146-152.

XV. ANEXO

ANEXO 1

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DE LOS PACIENTES.

“CORRELACIÓN DE LA Δ DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”

1. Diagnóstico: _____

2. Fecha de ingreso: _____ 3. Fecha de egreso _____
4. Nombre: _____
5. Afiliación: _____ 6. Edad: _____ 7. Teléfono: _____
8. Peso _____ kg 9. Talla _____ 10. IMC _____
11. Perimetro abdominal _____ 12. Sexo: femenino (1) masculino (2)
13. Antecedentes heredofamiliares: Si (1) No (2)
- Antecedentes personales patológicos
14. DM2 si (1) no (2)
15. HAS si (1) no (2)
16. Dislipidemia si (1) no (2)
17. Tabaquismo si (1) no (2)
18. Ágora previo Si (1) No (2)
19. IM previo si (1) No (2)
20. ICC si (1) no (2)
21. Revascularización previa si (1) no (2)
22. TAS _____ TAD _____
23. Taller AV ingreso: E%(1) _____ Qs/Qt (2) _____ Sat ven 02%(3) _____ DAV _____
21. Taller AV egreso: E%(1) _____ Qs/Qt (2) _____ Sat ven 02% (3) _____ DAV _____

22. ESCALAS:

APACHE II	
SOFA /MODS/SAPS III	

24. Manejo					
				Días inicio	Retiro
	Esteroides	Si (1)	No(2)		
	Metilprednisolona	Si (1)	No(2)		
	Inmunoglobulina	Si (1)	No(2)		
	Vasopresina	Si (1)	No(2)		
	Norepinefrina	Si (1)	No(2)		
	Dopamina	Si (1)	No(2)		
	Dobutamina	Si (1)	No(2)		
	Furosemide	Si (1)	No(2)		
	HDFVVC	Si (1)	No(2)		
	Hemodiálisis convencional	Si (1)	No(2)		

25. Glucosa 1 (80-110) 2 (110-150) 3 (150-250) 4 (>250) _____

26. Laboratorio

CPK 1 ingreso	
CPK 2 máximo	
DHL	
Creatinina 1 ingreso	
Creatinina 2 máximo	
Acido úrico	
Albumina	
Triglicéridos	
Colesterol	

LDL	
HDL	
PCR	
Leucocitos totales	
Neutrófilos	
Lactato	
Sat venosa 0%.	
Fibrinógeno	48 hrs:
Microalbuminuria	
TP	
TPT	
Plaquetas	
Hb	
Hto	

Muerte si () no ()

Sobrevida a los 28 días: _____

ANEXO 2

Escala APACHE II (acute physiologic and chronic health evaluation).

A) Escala fisiológica aguda.

Variable	Puntos									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
Temperatura	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9	
Presión arterial media	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Frecuencia cardíaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Frecuencia respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
A-aPO₂ (si FiO₂ >0.5)	≥500	350-499	200-349		< 200					
PaO₂ (si FiO₂ <0.5)					> 70	61-70		55-60	<55	
pH arterial	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
¹ HCO₃⁻ sérico.	≥52	41-51.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Na⁺ sérico.	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	
K⁺ sérico.	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5	
Creatinina sérica	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematocrito	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
Cuenta leucocitos	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Escala de coma de Glasgow (ECG) = 15 - ECG actual.										
¹ Utilizar sólo si no se cuenta con gases arteriales.										

B) Ajuste para edad.

Edad (años)	Puntos
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

C) Ajuste para enfermedades crónicas.

Si el paciente tiene historia de las siguientes condiciones se agregan 2 puntos:

- Cirrosis hepática demostrada por biopsia.
- Insuficiencia cardíaca (clase funcional IV de la New York Heart Association).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (hipercapnia, uso domiciliario de oxígeno, hipertensión pulmonar).
- Diálisis crónica.
- Inmunocompromiso.

Si el paciente es quirúrgico electivo o no quirúrgico, se agregan 2 puntos.

Si el paciente es quirúrgico de urgencia, se agregan 5 puntos.

A () + B () + C () = _____ Calificación APACHE II

ANEXO 3

Escala SOFA (sequential organ failure assessment).

Variable	Puntos				
	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	>400	400	300	200	100
Plaquetas (10 ³ /μL)	>150	150	100	50	20
Bilirubinas (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Hipotensión	Ningún fármaco	PAM <70 mmHg	Dopamina <5	Dopamina >5	Dopamina >15
				Dobutamina >5	Dobutamina >15
				Dopexamina >5	Dopexamina >15
				Epinefrina 0.1	Epinefrina >0.1
				Norepinefrina 0.1	Norepinefrina >0.1
				Vasopresina cualquier dosis	
Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5
Dosis del fármaco en mcg/kg/min					

Se suman los puntos de cada uno de los sistemas evaluados y se obtiene la calificación SOFA

ANEXO 4.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD.

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD. “CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN” (ADULTOS).

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”

México D.F. a _____

Se le hace una atenta invitación para que su familiar

participe en el proyecto de investigación titulado “CORRELACIÓN DE LA □ DE MICROALBUMINURIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”, mismo que ya fue registrado ante el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” con número de registro _____.

La sepsis (infección grave), tiene un alto índice de muerte, de tal manera que se han propuesto biomarcadores (moléculas en sangre y orina que reflejan un daño en el cuerpo) que ayuden a predecir la gravedad de la enfermedad y que sean fácilmente medibles.

Este trabajo tiene como objetivo determinar si la microalbuminuria (albumina en orina) es un biomarcador útil en este tipo de pacientes, por lo cual se incluirán en este estudio a 90 pacientes con diagnóstico de sepsis.

Se les tomara a los pacientes muestras de orina a su ingreso, a las 6 horas, 24 horas y a los 7 días mismas que no ocasionan molestia o riesgo alguno. Se realizara un seguimiento vía telefónica en caso de no continuar en el hospital a los 28 días de haber aceptado la participación en el estudio.

Es probable que su familiar no reciba un beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados del estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la sepsis.

El ingreso al estudio es voluntario, si decide no participar, el manejo y atención médica de su paciente continuará como hasta ahora. Si decide que su familiar participe y por algún motivo ya no desea continuar, puede solicitar se suspenda la participación de su familiar a este estudio.

La información obtenida estará bajo estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Cuando hayan sido resueltas sus dudas, y se sienta seguro de la participación de su familiar, firme esta Carta de Consentimiento Informado.

Si tiene usted alguna inquietud sobre el estudio contacte por favor a la Dra. Rocío González Ramírez o a la Dra. Leonor Serrano Cuevas, en un horario de 9:00 a.m. a 18:00 p.m. al Tel: 56276900 Ext: 21445, localizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores, C, P 06725 México D.F.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330.4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congreso, Colonia Doctores, México D.F, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del familiar responsable

Nombre y firma del investigador

Nombre, dirección, relación y firma del testigo

Nombre, dirección, relación y firma del testigo

Este documento no deberá tener tachaduras o enmendaduras.