



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO  
rs28418396 DEL GEN AVPR1B CON EL DESARROLLO DE  
LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS PACIENTES CON  
CHOQUE SÉPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO”**

**Tesis**

Presentada por:

**Luisa Fernanda Carbonell Montes**

Para obtener el grado de especialista en:  
**Medicina del Enfermo en Estado Crítico**

**Asesores**

**Dr. Irving Santiago Félix Fraire  
Dra. Blanca Estela Tovar Cruz**

**Aguascalientes, Ags. 04 febrero del 2025**



# COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/072/23  
Aguascalientes, Ags., a 07 de Julio de 2023

**DRA. LUISA FERNANDA CARBONELL MONTES**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 20 de Abril del presente año, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2023-R-17 y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"ASOCIACION DEL POLIMORFISMO GNÉTICO DEL GEN (rs28418396) CON EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASÁEL LÓPEZ VALDEZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C. DR. FEUER DE JESUS FLORES PARKMAN S.- JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHNH.



449 9 14 62 20



www.chnh.gob.mx



Av. Manuel Gómez Morán S/N  
Fracc. Alameda, C.P. 20259





Dr. Sergio Ramírez González  
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

**PRESENTE**

Por medio del presente como TUTOR designado de la estudiante *LUISA FERNANDA CARBONELL MONTES* con ID 362651 quien realizó la tesis titulada: *ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO RS29418398 DEL GEN AVPR1B CON EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO*, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el VOTO APROBATORIO, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

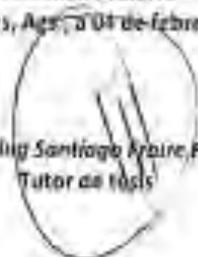
Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

*"Se Lumen Proferre"*

Aguascalientes, Ags., 04 de febrero de 2025

*Dr. Iván Santiago Araiza Félix*  
Tutor de tesis



C. P. - 190346280  
C. T. D. - Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



Dr. Sergio Ramirez González  
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

**PRESENTE**

Por medio del presente como **ASESORA** designado de la estudiante **LUISA FERNANDA CARBONELL MONTES** con ID 362651 quien realizó la tesis titulada: **ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO RS28418396 DEL GEN AVPR1B CON EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

*"Se Lumen Profere"*

Aguascalientes, Ags., a 04 de febrero de 2025

Dr(a) Blanca Estela Fovar Cruz  
Asesora de tesis

C.c.p. - Interesado  
c.c.p. - Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



**DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL  
EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 06/02/25

**NOMBRE:** CARBONELL MONTES LUISA FERNANDA **ID** 362651

**ESPECIALIDAD:** EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO **LGAC (del**  
**posgrado):** SOPORTE VENTILATORIO

**TIPO DE TRABAJO:**  Tesis  Trabajo práctico

**TÍTULO:** ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL GEN AVPR1B (RS28418396) CON EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** FACTORES GENÉTICOS, ESPECÍFICAMENTE LOS POLIMORFISMOS EN AVPR1B, PODRÍAN DESEMPEÑAR UN PAPEL CRUCIAL EN LA PREDISPOSICIÓN A URA EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE

**INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:**

*Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:*

- NO El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

*El egresado cumple con lo siguiente:*

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar voto al tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (a) jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- SI Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI X  
No \_\_\_\_\_

**FIRMAS**

**Revisó:**

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

**Autorizó:**

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

**Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado**

En cumplimiento con el ART. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala para las funciones del Consejo Académico: ...Cultivar la eficiencia operativa del programa de posgrado y el ART. 105F las funciones del Secretario Técnico, leer el reglamento de los alumnos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

# CERTIFICADO DE APROBACIÓN:

03/06/2024

Por el presente se certifica la publicación del capítulo de libro titulado:

**Caracterización de Síndrome Confusional Agudo en un Hospital de 2do nivel:  
Incidencia y Etiologías comunes**

Nombre de autor/es:

María del Rayo Ramírez Galindo, María Félix Basurto Pérez, Gloria Beatriz  
Torres García, Luisa Fernanda Carbonell Montes

cumple con los cánones requeridos para su publicación, por lo que se aprueba a propuesta y  
previa evaluación del Comité Científico.

La edición, y publicación será procesado desde el mes de mayo del 2024.

Verificable en nuestra plataforma: <https://libros.cienclatina.org>.

Dr. Francisco Hernández García  
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor [editor@ciencia latina.org](mailto:editor@ciencia latina.org)



Crossref

ORCID



Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

## Certificate of Reviewing

Awarded for 2 reviews between April 2024 and January 2025  
presented to

**LUISA FERNANDA CARBONELL MONTES**

in recognition of the review contributed to the journal

The Editors of Acta Colombiana de Cuidado Intensivo





**Ciencia Latina**  
Revista Multidisciplinar

Fecha: 03/06/2024

**Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea)

Asociación Latinoamericana para el Avance de las Ciencias, ALAC

Editorial

Ciudad de México, México

Código postal 06000

**CERTIFICADO DE APROBACIÓN  
PARA PUBLICACIÓN**

Por la presente se certifica que el artículo titulado:

**Caracterización de Síndrome Confusional Agudo en un Hospital de 2do nivel:  
Incidencia y Etiologías comunes**

De los autores:

**María del Rayo Ramírez Galindo, María Félix Basurto Pérez, Gloria Beatriz Torres García,  
Luisa Fernanda Carbonell Montes**

Ha sido

Arbitrado por pares Académicos mediante el sistema doble ciego y aprobado para su  
publicación.

El artículo será publicado en la edición Mayo-Junio, 2024,

Volumen 8, Número 2.

Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>

Dr. Francisco Hernández García,  
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista [editor@ciencialatina.org](mailto:editor@ciencialatina.org)  
o al correo: [postulaciones@ciencialatina.org](mailto:postulaciones@ciencialatina.org)



## **AGRADECIMIENTOS**

Desarrollar este trabajo surge de la necesidad de ahondar en el conocimiento de las implicaciones de los polimorfismos genéticos en el desarrollo de complicaciones de los pacientes que se encuentran críticamente enfermos.

Por ello, quiero agradecer a mis asesores el Dr. Irving Santiago y la Dra. Blanca Tovar, por su apoyo incondicional en este tema poco estudiado, que más que una tesis se convirtió en un desafío para nosotros.

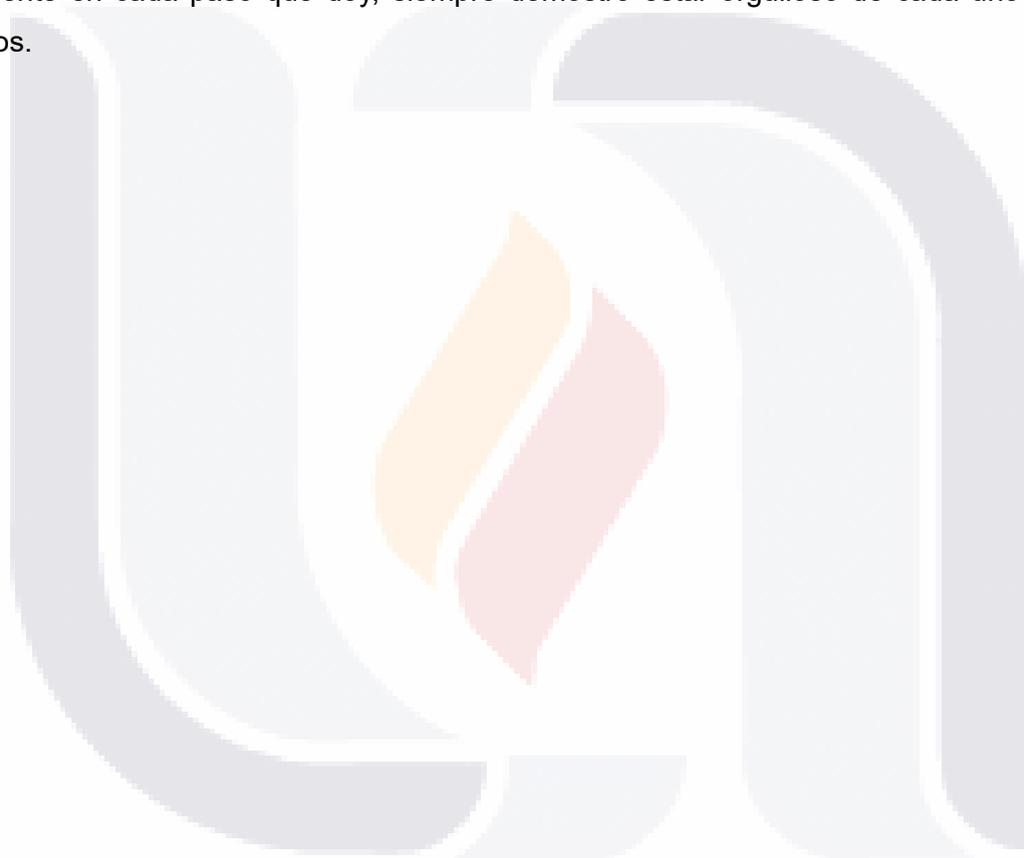
Al DC Fernando Vázquez Alanís, que vio en mí el potencial para sacar este proyecto adelante y que confió en mí para llevarlo a cabo, así como su asesoría y apoyo tanto en los aspectos metodológicos de este estudio, así como en la extracción de material genético y procesamiento de las muestras.

Agradezco también a mi familia, por guiarme, apoyarme y animarme a sacar la mejor versión de mí en lo personal y en lo profesional; porque pese a la distancia estuvieron ahí en todo momento, son el motivo y el valor para seguir adelante en esta etapa y mi inspiración para nunca rendirme pese a las adversidades.

Finalmente, GRACIAS A todas aquellas personas que me han acompañado y apoyado durante el proceso. A todos Ustedes, mil gracias.

**DEDICATORIA**

Quiero dedicarle los resultados de mi esfuerzo a mi familia, a mis hijos Charlotte y Lestat que fueron el motor para seguir adelante, al incondicional apoyo de mi esposo Pipo que estuvo velando por la seguridad y salud de ellos ahora que me encuentro lejos, a mi madre que siempre estuvo apoyándome y dándome fuerzas en los días que sentía que ya no quedaban, a mi madrina que siempre ha estado conmigo desde que era niña y siempre me ha tenido como una segunda hija, a mi padre que a pesar de su partida siempre está presente en cada paso que doy, siempre demostró estar orgulloso de cada uno de mis logros.



## Índice

INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO I.....	9
<i>Planteamiento del problema</i> .....	9
<i>Justificación</i> .....	10
<i>Marco teórico</i> .....	12
<i>Definición de sepsis</i> .....	12
<i>Fisiopatología</i> .....	14
<i>Epidemiología</i> .....	16
<i>Diagnóstico de sepsis y choque séptico</i> .....	18
<i>Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</i> .....	20
<i>Tratamiento</i> .....	21
<i>Reanimación inicial</i> .....	22
<i>Presión arterial media</i> .....	23
<i>Agentes vasoactivos</i> .....	23
<i>Corticoesteroides para el manejo de choque séptico</i> .....	25
<i>Lesión renal en el choque séptico</i> .....	26
<i>Lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-S)</i> .....	27
<i>Fisiopatología de la LRA-S</i> .....	27
<i>Antecedentes investigativos</i> .....	29
<i>Polimorfismos genéticos en LRA y sepsis</i> .....	29
<i>Hipótesis general</i> .....	32
<i>Hipótesis alterna (H1):</i> .....	32
<i>Hipótesis nula (H0):</i> .....	32
Objetivos 32	
<i>Objetivo general</i> .....	32
<i>Objetivos específicos</i> .....	32
CAPITULO II.....	33
<i>Metodología</i> .....	33
<i>Tipo de investigación:</i> .....	33
<i>Nivel de investigación:</i> .....	33
<i>Diseño:</i> .....	33
<i>Universo de estudio:</i> .....	33
<i>Población de estudio:</i> .....	33
<i>Unidad de estudio:</i> .....	33

<i>Tamaño de la muestra:</i> .....	33
<i>Criterios de selección</i> .....	34
<i>Criterios de inclusión</i> .....	34
<i>Criterios de exclusión</i> .....	34
<i>Criterios de eliminación</i> .....	34
<i>Variables</i> 35	
<i>Procedimiento</i> .....	36
<i>Análisis estadístico</i> .....	36
<i>Consideraciones Éticas</i> .....	37
<i>Instrumento</i> .....	38
<i>Recursos Humanos, Materiales y Económicos</i> .....	39
<i>Recursos materiales</i> .....	39
<i>Recursos económicos</i> .....	39
<i>Cronograma de Actividades</i> .....	40
<i>CAPITULO III</i> .....	41
<i>Resultados</i> .....	41
<i>CAPÍTULO IV</i> .....	55
<i>Discusión</i> .....	55
<i>Conclusiones</i> .....	57
<i>Glosario</i> 58	
<i>Bibliografía</i> .....	59
<i>Anexos</i> 65	
<i>Anexo A. Hoja de recolección de datos</i> .....	65
<i>Anexo B. Clasificación AKIN para la lesión renal aguda</i> .....	66
<i>Anexo C. Clasificación KDIGO</i> .....	66
<i>Anexo D. Escala SOFA</i> .....	67

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución según sexo.....	41
Figura 2. Distribucion según la presencia de lesión renal aguda.....	43
Figura 3. Distribucion de lesión renal aguda según el sexo.....	43
Figura 4. Clasificación de la lesión renal aguda según AKIN.....	44
Figura 5. Clasificación de la lesión renal aguda según KDIGO.....	45

Figura 6. Distribución según presencia del polimorfismo.....46  
 Figura 7. Distribución de la presencia del polimorfismo según el sexo.....46  
 Figura 8. Distribución según el uso de corticoide. ....47  
 Figura 9. Distribución según el uso de antibióticos nefrotóxicos. ATB: antibiótico .....48  
 Figura 10. Distribucion según el tipo de vasopresor utilizado.....49  
 Figura 11. Distribucion según el tipo de alta médica. ....50

### ÍNDICE DE TABLAS

*Tabla 1. Valores de Talla, Peso, Edad, SOFA e índice de choque de los pacientes. ....42*  
*Tabla 2. Resumen de niveles de lactato, creatinina, Tasa de filtrado glomerular, presión arterial media, así como, dosis de vasopresores. ....51*  
*Tabla 3. Resumen de presión arterial media, así como dosis de vasopresores según el desarrollo de lesión renal aguda y la presencia del polimorfismo.....52*  
*Tabla 4. Correlación entre lesión renal aguda y la presencia del polimorfismo. LRA: lesión renal aguda.....53*  
*Tabla 5. Correlación entre el desarrollo de lesión renal aguda y el uso de antibióticos nefrotóxicos. LRA: lesión renal aguda; ATB: antibiótico. ....53*  
*Tabla 6. Correlación entre lesión renal aguda y tipo de vasopresor utilizado. LRA: lesión renal aguda.....54*

## ACRONIMOS

<b>ACCM/SCCM</b>	American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AKIN</b>	Acute Kidney Injury Network
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>AVPR1B</b>	Gen del receptor de arginina vasopresina 1b
<b>CARS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria compensatoria
<b>CETP</b>	Gen de la proteína de transferencia de éster de colesterol
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>DAMPs</b>	Patrones moleculares asociados a daño
<b>DOM</b>	Disfunción orgánica múltiple
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EDGT</b>	Terapia temprana dirigida por objetivo
<b>EE.UU</b>	Estados Unidos
<b>ESICM</b>	European Society of Intensive Care Medicine
<b>GC</b>	Gasto cardíaco
<b>GWAS</b>	Estudios de Asociación del genoma completo
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>LODS</b>	Logistic organ dysfunction score
<b>LRA</b>	Lesión renal aguda
<b>LRA-AS</b>	Lesión renal aguda asociada a sepsis
<b>MARS</b>	Síndrome de respuesta antagónica mixta
<b>MODS</b>	Multiple organ dysfunction score
<b>NADH</b>	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
<b>NGAL</b>	Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAMPs</b>	Patrones moleculares asociados a patógenos

<b>PaO2</b>	Presion arterial de oxígeno
<b>PaO2/FiO2</b>	Relacion Presion arterial de Oxígeno y Fracción inspirada de Oxígeno
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>qSOFA</b>	Quick-SOFA
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SCCM</b>	Society of Critical Care Medicine
<b>SIRS</b>	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNPs</b>	Polimorfismos de un solo nucleótido
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>SPSS 21</b>	Statistical Package for the Social Sciences versión 21.0
<b>SvO2</b>	Saturación venosa de oxígeno
<b>TFG</b>	Tasa de filtrado glomerular
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TRR</b>	Terapia de reemplazo renal
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos

## RESUMEN

La sepsis a menudo induce la disfunción de órganos, siendo más frecuente la disfunción pulmonar y renal, siendo esta última de mayor prevalencia entre los pacientes críticamente enfermos; la mitad de los casos de lesión renal aguda son pacientes que cursan con sepsis o choque séptico. En las campañas de sobrevivir a la sepsis, se ha evidenciado que la norepinefrina es el vasopresor de elección, en casos donde no se logran cifras tensionales objetivas se puede agregar la vasopresina como segundo soporte vasopresor; el papel de los polimorfismos genéticos ha cobrado gran interés, como determinantes potenciales de la susceptibilidad a peores resultados clínicos. **Objetivo general:** Determinar la asociación del polimorfismo genético del gen AVPR1B (rs28418396) con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. **Materiales y métodos:** estudio prospectivo de casos y controles, 200 pacientes con choque séptico, se extrajo material genético para identificar la presencia del polimorfismo mencionado, se realizó análisis estadístico de las variables cualitativas se les calculó frecuencia y fueron representadas en gráficos de barra o pastel, las variables cuantitativas fueron representadas por medio de tablas, la correlación de variables se realizó mediante la Correlación de Pearson. **Resultados:** fue igual hombre y mujeres con el 50%, edad media de 45.1 años, el 65.5% requirió de doble soporte vasopresor, 48.5% presentó el polimorfismo, 71% recibió fármacos nefrotóxicos, 64% corticoides, mortalidad del 29.5%, la presencia del polimorfismo y la LRA demostró una correlación positiva muy alta ( $r=0,850$ ), con un valor de  $p=0.00$  lo que indica una fuerte asociación entre las variables. **Conclusión:** La correlación observada entre polimorfismos genéticos y LRA respalda lo descrito en la literatura sobre la importancia de la genética en la susceptibilidad a la lesión renal. Estos resultados subrayan la necesidad de continuar investigando las interacciones entre factores genéticos y terapéuticos para optimizar el manejo de pacientes críticos y personalizar las intervenciones en función de la predisposición genética.

**Palabras clave:** Choque séptico, polimorfismo genético, AVPR1B (rs28418396), vasopresina, lesión renal aguda.

## ABSTRACT

Sepsis often induces organ dysfunction, with pulmonary and renal dysfunction being more common, the latter being more prevalent among critically ill patients; Half of the cases of acute kidney injury are patients who present with sepsis or septic shock. In sepsis survival campaigns, it has been shown that norepinephrine is the vasopressor of choice. In cases where objective blood pressure levels are not achieved, vasopressin can be added as a second vasopressor support; The role of genetic polymorphisms has gained great interest as potential determinants of susceptibility to worse clinical outcomes. **General objective:** Determine the association of the genetic polymorphism of the AVPR1B gene (rs28418396) with the development of acute kidney injury in patients with septic shock in the intensive care unit of the Centenario Hospital Miguel Hidalgo. **Materials and methods:** prospective cases and controls study, 200 patients with septic shock, genetic material was extracted to identify the presence of the aforementioned polymorphism, statistical analysis of the qualitative variables was performed, their frequency was calculated and they were represented in bar or pie graphs. Quantitative variables were represented through tables, the correlation of variables was carried out using Pearson Correlation. **Results:** 50% were men and women, mean age of 45.1 years, 65.5% required double vasopressor support, 48.5% presented the polymorphism, 71% received nephrotoxic drugs, 64% corticosteroids, mortality of 29.5%, the presence of the polymorphism and AKI demonstrated a very high positive correlation ( $r=0.850$ ), with a value of  $p=0.00$  indicating a strong association between the variables. **Conclusion:** The correlation observed between genetic polymorphisms and AKI supports what has been described in the literature about the importance of genetics in susceptibility to kidney injury. These results underline the need to continue investigating the interactions between genetic and therapeutic factors to optimize the management of critically ill patients and personalize interventions based on genetic predisposition.

**Keywords:** Septic shock, genetic polymorphism, AVPR1B (rs28418396), vasopressin, acute kidney injury.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis representa un problema significativo de salud pública y suele provocar disfunción orgánica, siendo los pulmones y los riñones los órganos más afectados. La lesión renal aguda (LRA) es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de cuidados intensivos, donde aproximadamente la mitad de los casos de LRA ocurren en pacientes con sepsis o choque séptico (1).

Las campañas recientes de "Sobreviviendo a la Sepsis" han confirmado que la norepinefrina continúa siendo el vasopresor de primera elección. En situaciones donde no se alcanzan los niveles de presión arterial deseados a pesar de una dosis óptima, se recomienda la adición de vasopresina como un segundo vasopresor para elevar la presión arterial media y reducir la cantidad de norepinefrina administrada (2). No obstante, el uso de estos vasopresores se asocia con eventos adversos graves en un rango del 10% al 72% de los casos (3), incluyendo complicaciones cardiovasculares, renales, accidente cerebrovascular e isquemia mesentérica.

En los últimos años, los polimorfismos genéticos han despertado un creciente interés debido a su posible influencia en la susceptibilidad a desenlaces clínicos más desfavorables en pacientes con sepsis y lesión renal aguda (4).

## CAPÍTULO I.

### Planteamiento del problema

La sepsis suele provocar disfunción orgánica, afectando con mayor frecuencia los pulmones y los riñones (1). La lesión renal aguda es una de las complicaciones más comunes en pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de cuidados intensivos, donde aproximadamente la mitad de los casos se presentan en pacientes con sepsis o choque séptico (63).

La lesión renal aguda secundaria a la sepsis tiene un impacto clínico considerable, ya que se asocia con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad (1). Además, contribuye al incremento de los días de ventilación mecánica y hospitalización, lo que a su vez genera un aumento en los costos hospitalarios.

Diversos mecanismos pueden estar implicados en la patogénesis de la lesión renal aguda, entre ellos la vasodilatación, alteraciones en el flujo sanguíneo microvascular, obstrucción tubular, disfunción inmunológica y el uso de fármacos nefrotóxicos.

El riesgo y los desenlaces clínicos de la sepsis y el choque séptico dependen, en parte, de la predisposición genética del paciente. Cada vez se identifican más variantes genéticas que podrían estar relacionadas con la evolución clínica de los pacientes con sepsis y choque séptico.

Es por esto por lo que se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre polimorfismo genético rs28418396 del gen **AVPR1B** con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

## Justificación

**Magnitud e impacto.** El estado de choque representa un punto crítico en la evolución hacia la muerte. La lesión renal aguda (LRA) inducida por sepsis es la manifestación más frecuente en pacientes en estado crítico y se asocia con una elevada mortalidad, a pesar de las estrategias terapéuticas existentes. Esto se debe, en gran parte, a la comprensión limitada de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta condición.

Investigaciones experimentales han indicado que la patogénesis de la LRA inducida por sepsis es más compleja que una simple hipoperfusión. Además de la reducción del gasto cardíaco y la hipotensión, se ha observado que esta afección puede desarrollarse incluso en un contexto de hiperemia renal, sin que necesariamente exista hipoperfusión o isquemia renal. También se ha identificado el papel de las alteraciones micro circulatorias en la aparición y progresión de la LRA, así como la influencia de la predisposición genética del paciente, incluyendo diversos polimorfismos genéticos.

El uso exclusivo de la creatinina plasmática como biomarcador podría retrasar el diagnóstico de la LRA. Por ello, se ha propuesto la utilización de otros marcadores biológicos como el NGAL y citocinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa, para permitir una detección más temprana (64).

En los últimos años, ha aumentado el interés en el estudio de los polimorfismos genéticos, particularmente en moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica e inflamatoria, como las citoquinas y moduladores de la inflamación, debido a su posible impacto en la susceptibilidad a desenlaces clínicos adversos en pacientes con sepsis y LRA (4).

**Trascendencia.** En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo no se cuenta con registros estadísticos precisos sobre la incidencia de LRA en pacientes con sepsis o choque séptico en la unidad de cuidados intensivos, ni sobre los polimorfismos genéticos asociados al desarrollo de esta complicación. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo determinar la relación entre el polimorfismo genético del gen AVPR1B (rs28418396) y la aparición de LRA en pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos de dicho hospital.

Los resultados obtenidos contribuirán a la implementación de estrategias efectivas para la identificación temprana de los factores predisponentes al desarrollo de LRA en estos pacientes. Esto permitirá optimizar la toma de decisiones en el tratamiento y manejo clínico de la sepsis y el choque séptico, con el fin de reducir la incidencia de lesión renal, disminuir los costos hospitalarios y acortar la estancia intrahospitalaria.

**Factibilidad.** Para llevar a cabo este proyecto de investigación, se contó con la aprobación del comité de investigación y del comité de ética en investigación institucionales. Así mismo, se obtuvo la autorización de la dirección del hospital y del jefe del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos para acceder a los pacientes, recopilar información, tomar muestras y realizar un análisis riguroso y confiable.

El estudio fue desarrollado por un equipo de profesionales altamente capacitados con experiencia en investigación y laboratorio clínico. Los recursos económicos y materiales fueron provistos por los mismos investigadores.

## **Marco teórico**

### ***Definición de sepsis***

En 1991, se llevó a cabo la primera conferencia de consenso organizada por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (ACCM/SCCM) para unificar criterios relacionados con las definiciones de sepsis. Durante este encuentro, se presentaron nuevas definiciones sobre la sepsis y sus procesos relacionados (5). Al año siguiente, en 1992, Bone y sus colaboradores propusieron definir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como las manifestaciones clínicas que resultan de una respuesta inflamatoria a causas infecciosas y no infecciosas (5). Esta condición se manifiesta como una reacción sistémica ante la infección, que puede desencadenar una inflamación generalizada en órganos distantes y provocar disfunción multiorgánica, lo que produce secuelas en la mayoría de los pacientes. Los criterios para diagnosticar SIRS se basaron en parámetros como la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento de leucocitos (6).

En 2001, se convocó nuevamente una conferencia de consenso ACCM/SCCM, en la que se revisaron los criterios de sepsis. Se concluyó que no existía un solo parámetro clínico o de laboratorio que fuera suficientemente sensible o específico para diagnosticar sepsis (6). Se reconoció que las definiciones de sepsis grave y shock séptico eran útiles, y se recomendó mantener el concepto de SIRS, a pesar de su baja especificidad, ya que hasta el 90% de los pacientes críticos cumplen con los criterios de SIRS sin estar en sepsis (7). En este consenso, se llegó a la conclusión de que para diagnosticar sepsis se debía verificar la presencia de una infección sospechada o documentada junto con algunos de los siguientes criterios:

- Parámetros generales: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración del estado mental, edema o balance hídrico positivo, hiperglucemia.
- Parámetros inflamatorios: leucocitosis o leucopenia, elevación de proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina (PCT).
- Parámetros hemodinámicos: hipotensión arterial, saturación venosa mixta de oxígeno baja, índice cardiaco elevado.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Parámetros de disfunción orgánica: hipotensión inducida por sepsis, hiperlactatemia, diuresis baja, lesión pulmonar, aumento de creatinina, bilirrubina elevada, recuento plaquetario bajo, coagulopatía (8).

Los criterios para sepsis grave se mantuvieron sin cambios, definiéndose como sepsis asociada a disfunción multiorgánica. A pesar de la existencia de varios métodos para evaluar la disfunción orgánica durante la sepsis, se recomendó el uso de la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de Vincent y colaboradores. También se propuso una definición más clara para el shock séptico, caracterizado por hipotensión persistente que no responde adecuadamente a la reanimación con líquidos (6).

En 2014, la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) formaron un grupo de trabajo para revisar las definiciones de sepsis, con el objetivo de actualizar los conceptos de sepsis y shock séptico en base a los avances en la bio-patología (9). Los resultados se publicaron en el Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) en 2016, que recomendó el uso de los índices SOFA y quick-SOFA (qSOFA), este último más sencillo para identificar a pacientes con infección y mayor riesgo de muerte o mal pronóstico, considerándose positivo cuando se cumplen al menos dos de los siguientes tres criterios: frecuencia respiratoria  $>22$ , alteración en el estado mental y presión arterial sistólica  $<100$  mm Hg (9).

Entre los otros cambios introducidos en este consenso de 2016, se definió la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta de la huésped alterada frente a la infección. Se subrayó que la respuesta del huésped a la infección podría causar una mortalidad superior a la de una infección común y requiere una intervención rápida. También se redujo la relevancia del concepto de SIRS, dada su baja especificidad, aunque se mantuvo útil para diagnosticar procesos infecciosos, complementado con la identificación del foco infeccioso y aislamiento del germen causal. Además, el concepto de sepsis grave fue eliminado, ya que se considera que el diagnóstico de sepsis ya implica la presencia de al menos una disfunción orgánica (9).

Este consenso también reafirmó que no existe un parámetro clínico único para medir la respuesta anormal del huésped a la infección, pero sí se pueden utilizar datos clínicos y analíticos sugestivos de inflamación o disfunción orgánica. No existe una prueba de oro

estándar para diagnosticar este síndrome, lo que subraya la necesidad de establecer una definición unificada que contemple todos los criterios relevantes de sepsis (infección, respuesta del huésped y disfunción orgánica secundaria), que sea fácil de implementar y validar. Esto tiene como objetivo identificar de forma precoz a los pacientes en riesgo de deteriorarse hasta llegar a una situación que amenace su vida (10).

Finalmente, el shock séptico se define como un subtipo de sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad. Para ser diagnosticado, se deben cumplir ciertos criterios clínicos, como hipotensión refractaria al tratamiento con líquidos intravenosos, necesidad de soporte vasopresor para mantener una presión arterial media  $>65$  mm Hg y lactato sérico superior a 2 mmol/L después de la reanimación con líquidos (11, 12).

### ***Fisiopatología***

La sepsis se describe como una respuesta exagerada y dañina del organismo ante una fuente de infección, mediada por una excesiva liberación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios (9, 13). Es un proceso fisiopatológico complejo y dinámico, que involucra interacciones entre el patógeno y el huésped. Aunque hay evidencia de que esta respuesta puede estar influenciada por polimorfismos genéticos, factores como los virulentos del patógeno, la cantidad del inóculo y las respuestas neuroendocrinas, inflamatorias, apoptósicas y de coagulación del huésped juegan un papel crucial (13, 14).

La respuesta inmunitaria frente a una infección depende del tipo de linfocito T cooperador activado:

- Si se activa el linfocito Th1, se produce el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).
- Si se activa el linfocito Th2, predomina el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Compensatoria (CARS).
- Un equilibrio entre las respuestas inflamatorias y antiinflamatorias da lugar al Síndrome de Respuesta Antagónica Mixta (MARS), en el que participan mediadores proinflamatorios, antiinflamatorios, componentes celulares, de coagulación y de la microcirculación, y puede llevar a daño orgánico múltiple y muerte (9, 12).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

La manifestación clínica está directamente vinculada con la interacción entre el huésped y el microorganismo infectante. En general, el organismo busca mantener la homeostasis entre las respuestas inflamatorias y antiinflamatorias, es decir, un balance entre CARS y SIRS. Sin embargo, generalmente no se logra mantener esta homeostasis, predominando la respuesta SIRS, que afecta al sistema cardiovascular, puede progresar a shock y desencadenar el síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM). Si predomina el CARS, la característica principal es la supresión del sistema inmune, lo que provoca apoptosis o muerte celular programada (15).

A medida que la sepsis progresa de una infección local a una inflamación sistémica leve y finalmente a shock séptico, el sistema cardiovascular experimenta alteraciones importantes. El shock séptico, junto con la infección y los mediadores inducidos por la misma, genera hipovolemia, insuficiencia vascular e insuficiencia cardíaca (16).

En la sepsis severa y el shock séptico, hay un desequilibrio entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno, lo que interrumpe el metabolismo celular (17, 18). Esto lleva a la hipoxia tisular, bloqueando la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduciendo la síntesis de ATP y la reoxidación de NADH. Como resultado, se incrementa la producción de lactato debido a un estado anaeróbico y la acumulación de piruvato que se convierte en lactato, producto de alteraciones en el potencial redox (13). En sepsis, la aceleración de la glucólisis aeróbica se activa por catecolaminas y el estado inflamatorio, lo que lleva a una sobreproducción de lactato y su subutilización (15, 18). El lactato arterial refleja el equilibrio entre su producción y consumo; normalmente, sus niveles son inferiores a 2 mmol/L, pero su producción diaria es de 1,500 mmol/L, proveniente de tejidos como los músculos, la piel, el cerebro, el intestino y los glóbulos rojos, que no tienen mitocondrias. El lactato se metaboliza en el hígado y los riñones (17).

En sepsis severa y shock séptico, las alteraciones hemodinámicas y de perfusión son resultado de la activación y liberación excesiva de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6, entre otros (19, 20). Esto provoca cambios hemodinámicos, como un gasto cardíaco conservado o elevado, resistencia vascular disminuida y baja precarga en las etapas iniciales. En la década de 1980, el uso extendido de catéteres arteriales demostró que, tras restablecer la volemia, la mayoría de los pacientes con sepsis tienen un gasto cardíaco normal o elevado con baja resistencia vascular sistémica (21).

El shock séptico se clasifica en dos etapas: la hipovolémica temprana y la tardía, que implica disfunción circulatoria vascular y miocárdica. En el shock séptico, debido a una perfusión cardíaca deficiente, los niveles de troponina I y péptido natriurético tipo B aumentan, y la función cardíaca disminuye, lo que se observa en la fase hiperdinámica mediante ecocardiografía. En la fase final, el choque irreversible muestra características hipodinámicas, como la falta de respuesta a catecolaminas, disminución del metabolismo, hipotermia y reducción del consumo de oxígeno. En este punto, las arteriolas, capilares y mitocondrias celulares dejan de funcionar, resultando en una falla generalizada (16).

Una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis son las alteraciones de la coagulación. Estas alteraciones resultan en la formación y depósito de coágulos de fibrina en la microcirculación, lo que compromete la perfusión tisular y lleva a insuficiencia orgánica múltiple. La sepsis genera un desorden en la microcirculación, que incluye la arteriola terminal, el lecho capilar y la vénula poscapilar. En la arteriola terminal ocurren vasodilatación y respuesta a vasopresores (14). El lecho capilar es donde la disfunción de las células endoteliales es más pronunciada y donde ocurre trombosis microvascular. En la vénula poscapilar, el tráfico leucocitario es desordenado, lo que perpetúa la alteración del flujo en la microcirculación. Estas alteraciones generan un cortocircuito, aumentando el lactato. Este concepto se denomina la “esquina letal”, donde el aporte insuficiente de oxígeno a la vénula poscapilar resulta en una baja saturación venosa mixta de oxígeno (SvO<sub>2</sub>), mientras que la sangre arterial solo perfunde la parte proximal de los tejidos, lo que lleva a disoxia (15).

Las citosinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-6, promueven la expresión de factor tisular, lo que activa la vía extrínseca de la coagulación y lleva a la formación de trombina. La vía extrínseca se estimula por el factor XI, y la disminución de la antitrombina III y de las proteínas C y S genera el consumo de factores de coagulación, lo que provoca coagulación intravascular diseminada (CID). Esta condición aumenta el riesgo de sangrado, trombosis y la formación de micro trombos (10).

### ***Epidemiología***

La sepsis es una grave afección de salud pública, caracterizada por una respuesta anormal y descontrolada del cuerpo a una infección, lo que lleva a disfunción orgánica. Es una de las principales causas de mortalidad y enfermedad crítica en todo el mundo, aunque aún

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

es difícil precisar con exactitud la carga epidemiológica. A continuación, se resume la situación global y algunos datos relevantes sobre la sepsis:

#### **Estadísticas globales sobre sepsis:**

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay entre 15 a 19 millones de casos de sepsis anualmente en todo el mundo. Además, se registran 31 millones de casos de septicemia y 24 millones de casos de choque séptico cada año, con aproximadamente 6 millones de muertes asociadas a estas afecciones (22).
- En Estados Unidos, en 2008, más de 1.1 millones de pacientes fueron hospitalizados debido a septicemia, lo que representa una incidencia de 32.7 por cada 10,000 pacientes. Esta cifra aumentó un 70% en comparación con el año 2000. Además, entre 2004 y 2009, la tasa de letalidad por septicemia pasó del 14.7% al 29.9%.
- En 2017, la incidencia de sepsis aumentó, probablemente debido al envejecimiento de la población y la presencia de más comorbilidades, así como a su mayor reconocimiento (22).

#### **Estudios y datos sobre sepsis en Europa:**

En un estudio de cohorte multicéntrico realizado por un grupo de investigación francés (EPISS), que incluyó 10,941 pacientes, se observó lo siguiente:

- 13.7% (1,498) de los pacientes cumplían con los criterios de choque séptico.
- 89% de estos pacientes requirieron ventilación mecánica.
- 27.7% necesitaron tratamiento con inotrópicos.
- 32.5% requirieron terapia de reemplazo renal continua.
- La mortalidad a los 28 días fue del 42% (23).

#### **Estudios sobre sepsis en América Latina:**

En Brasil, el estudio BASES evaluó a 1,383 pacientes en cinco unidades de cuidados intensivos. Los resultados mostraron:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- 61.4% de los pacientes tuvieron sepsis.
  - La mortalidad general a los 28 días fue del 21.8%.
  - La incidencia de choque séptico fue del 30% por cada 1000 pacientes.
  - La principal fuente de infección fue pulmonar (24).

En México, se estiman alrededor de 40,957 casos de sepsis por año, con una mortalidad del 30% (25). Un estudio multicéntrico realizado en 135 unidades de cuidados intensivos reveló:

- El 27.3% de los pacientes tenían diagnóstico de sepsis.
- La mortalidad en estos pacientes fue del 30.4%.
- Las principales fuentes de infección fueron abdominal (47%), pulmonar (33%), tejidos blandos (8%), vías urinarias (7%) y otras causas misceláneas (5%).
- Las bacterias aisladas fueron Gram negativas (52%), Gram positivas (38%) y hongos (10%) (26).

#### **Impacto en los costos hospitalarios:**

La sepsis no solo tiene un impacto significativo en la mortalidad, sino también en los costos hospitalarios. En los EE. UU., se estima que la sepsis representa más de 20,000 millones de dólares (5.2%) del costo total de los hospitales.

#### ***Diagnóstico de sepsis y choque séptico***

La sepsis es una afección compleja y su diagnóstico y manejo son desafiantes debido a la variedad de herramientas y escalas disponibles para evaluar tanto la gravedad como la disfunción orgánica. A continuación, se detallan algunos puntos clave en la evaluación y diagnóstico de la sepsis (27):

#### **Escalas pronósticas y diagnósticas en sepsis:**

Existen varias escalas de pronóstico y diagnóstico para valorar la afección fisiológica de los pacientes con sepsis. Entre estas, las más destacadas incluyen (28):

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Logistic Organ Dysfunction Score (LODS)
  - Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)
  - Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA)

De todas estas, el índice SOFA es el que ha ganado más aceptación, siendo ampliamente utilizado en la evaluación de la disfunción de órganos en pacientes con sepsis (28). La puntuación en SOFA permite monitorizar la evolución de la insuficiencia orgánica en tiempo real.

### **Biomarcadores en el diagnóstico de sepsis:**

Se han identificado varios biomarcadores útiles en el diagnóstico de sepsis, tales como:

- Leucocitosis
- Proteína C Reactiva (PCR)
- Procalcitonina (PCT)
- Lactato

Aunque estos biomarcadores son útiles, su rendimiento diagnóstico es moderado, y su rol se limita a complementar la evaluación clínica. Las directrices internacionales para el diagnóstico de sepsis recalcan que el diagnóstico definitivo debe basarse en la evaluación clínica del paciente, y los biomarcadores deben ser considerados como herramientas complementarias (29).

### **Determinación del agente causal de la sepsis:**

El diagnóstico microbiológico del agente causal de la infección en sepsis es un desafío, ya que los antibióticos generalmente se administran antes de obtener los resultados del diagnóstico microbiológico. La tasa de aislamiento del agente infeccioso varía entre estudios, con valores reportados entre 40.5% y 71.7%.

Las bacterias Gram positivas son las más frecuentemente implicadas, representando alrededor del 26.3% de los casos de sepsis cada año, alcanzando hasta un 52.1% en el año 2000.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En cuanto a la edad y género, se observa que la incidencia es mayor en hombres, con una edad media de 56.9 años frente a las mujeres, que tienen una edad media de 62.1 años. Los pacientes mayores de 65 años representan el 64.9% de los casos de sepsis, con una tasa de letalidad notablemente más alta en este grupo (30).

#### **Hemocultivos y marcadores de severidad:**

Aunque los hemocultivos son fundamentales para confirmar el diagnóstico, solo son positivos en el 70% de los casos. Es crucial cultivar sitios adicionales de infección, como la punta de los catéteres, para aumentar las tasas de detección.

Marcadores de severidad incluyen:

- SvO<sub>2</sub> mixta < 70%
- Lactato sérico > 4 mmol/L

Un nivel de lactato por encima de 4 mmol/L está fuertemente asociado con una mayor mortalidad (31). La medición del lactato es un indicador importante no solo para diagnóstico precoz, sino también para evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento.

En resumen, la identificación rápida y el tratamiento temprano de la sepsis son fundamentales para mejorar los resultados clínicos, y la combinación de herramientas diagnósticas como los biomarcadores, las escalas pronósticas, y los hemocultivos desempeñan un papel importante en el manejo adecuado del paciente.

#### ***Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)***

La escala SOFA es una herramienta clínica utilizada para evaluar la insuficiencia orgánica en seis sistemas del cuerpo: respiratorio, cardiovascular, hepático, hematológico, renal y neurológico (32). Esta escala ha demostrado ser valiosa para predecir la evolución y la mortalidad en diversos grupos de pacientes, especialmente en los quirúrgicos (33).

#### **Componentes de la Escala SOFA:**

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Sistema respiratorio (evaluado a través de la relación entre la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).
  - Sistema cardiovascular (basado en la presión arterial media y la necesidad de vasopresores).
  - Función hepática (medida por los niveles de bilirrubina).
  - Función renal (medida por la creatinina sérica o la producción urinaria).
  - Sistema nervioso central (evaluado con la escala de Glasgow).
  - Sistema hemostático (medido por el recuento de plaquetas).

Cada uno de estos sistemas recibe una puntuación que varía de 0 a 4, donde 0 indica función normal y 4 indica un deterioro severo. Se considera disfunción orgánica cuando un sistema recibe entre 1 y 2 puntos, y fallo orgánico cuando recibe entre 3 y 4 puntos (Anexo 4).

#### **Interpretación de la Puntuación:**

- Puntuación de SOFA mayor a 2 puntos: Se asocia con una mortalidad superior al 10% en la población general.
- En pacientes críticos, se han sugerido como puntos de corte de 6 a 15 para predecir la mortalidad, con una puntuación más alta indicando un mayor riesgo de fallecimiento (34).

La escala SOFA es un indicador fundamental en la monitorización de pacientes en unidades de cuidados intensivos, ya que permite evaluar de manera objetiva el estado de la insuficiencia orgánica y predecir los posibles desenlaces.

#### **Tratamiento**

##### **Tratamiento Inicial en Sepsis y Choque Séptico (Campaña “Sobreviviendo a la Sepsis”, 2021)**

De acuerdo con la campaña "Sobreviviendo a la Sepsis" en 2021, los principios fundamentales para el tratamiento inicial de la sepsis y el choque séptico incluyen (2):

- Reconocimiento rápido de la sepsis.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Administración temprana de antibióticos, preferiblemente dentro de la primera hora de ingreso.
  - Obtención de cultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
  - Control de la fuente de infección, ya sea mediante drenaje o cirugía, según corresponda.

### **Estudio ProCESS (2014)**

El ensayo ProCESS (Atención basada en el protocolo para el choque séptico temprano) realizado en 2014 analizó tres enfoques de tratamiento en pacientes con choque séptico. Este estudio encontró que la mortalidad hospitalaria a los 60 días para los siguientes enfoques de atención fue similar:

- Atención estandarizada: 18.2%
- Atención habitual: 18.9%
- Terapia dirigida al objetivo temprano protocolizada (EDGT): 21%

El estudio involucró a 1,341 pacientes en 31 departamentos de emergencias de Estados Unidos (35). Sin embargo, la nueva evidencia sugiere que la terapia temprana dirigida por objetivos (EDGT) basada en protocolos puede ofrecer poca ventaja de supervivencia en comparación con una evaluación clínica de la perfusión y manejo de órganos sin un protocolo estricto (36).

Este hallazgo resalta la importancia de un diagnóstico temprano y eficaz de sepsis y choque séptico, que permita iniciar el tratamiento de forma adecuada, sin necesariamente seguir un protocolo estricto de objetivos.

### ***Reanimación inicial***

La reanimación con líquidos es fundamental para estabilizar la hipoperfusión tisular en pacientes con sepsis. Sin embargo, persiste controversia sobre el volumen adecuado de líquidos en la fase inicial de la reanimación. Las directrices SSC de 2016 recomendaron un volumen fijo de 30 mL/kg en las primeras 3 horas, y los ensayos PROCESS (37), ARISE (38) y PROMISE (39) confirmaron que el volumen promedio recibido antes de la aleatorización también se encontraba en ese rango (40). Sin embargo, en las directrices de

2021, esta recomendación fue rebajada a una recomendación débil, debido a la calidad de la evidencia disponible (2).

### **Manejo Posterior de Líquidos**

Tras la fase inicial de reanimación, el manejo de líquidos se convierte en un desafío, ya que la sobrecarga hídrica está asociada con peores resultados. Por lo tanto, es necesario adoptar un enfoque más cauteloso, guiado por el manejo dinámico de líquidos. El objetivo es mejorar el gasto cardíaco (GC) y el suministro de oxígeno a los tejidos. Para predecir la respuesta a los líquidos, se pueden utilizar medidas dinámicas, como:

- Elevación pasiva de piernas
- Volumen sistólico
- Variación del volumen sistólico
- Variación de la presión de pulso
- Ecocardiografía (41, 42).

Este enfoque ayuda a personalizar la terapia y optimizar la reanimación sin incurrir en los riesgos de una sobrecarga de líquidos.

### ***Presión arterial media***

La presión arterial media (PAM) es una determinante clave en la presión de llenado sistémico, que a su vez es el principal impulsor del retorno venoso y del gasto cardíaco (43). Según las nuevas directrices para adultos con choque séptico que requieren el uso de vasopresores, se recomienda un objetivo inicial de PAM de 65 mm Hg. Este enfoque se fundamenta en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparó a pacientes que recibieron vasopresores para alcanzar una PAM de 65-70 mm Hg frente a aquellos con objetivos de 80-85 mm Hg (44). La recomendación se realiza con evidencia de calidad moderada.

### ***Agentes vasoactivos***

En las directrices tanto de 2016 como de 2021, la norepinefrina sigue siendo el agente vasoactivo de elección en pacientes adultos con choque séptico. Este fármaco actúa como

agonista de los receptores  $\alpha$ -1 y  $\beta$ -1, lo que provoca vasoconstricción y aumento de la PAM, con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca (2). En centros donde no se dispone de norepinefrina, se pueden considerar alternativas como epinefrina o dopamina, aunque la norepinefrina es más potente como vasoconstrictor.

Un metaanálisis de 11 ECA demostró que la norepinefrina se asocia con una mortalidad más baja (RR: 0.89; IC 95%: 0.81–0.98) y un menor riesgo de arritmias (RR: 0.48; IC 95%: 0.34–0.70). Aunque la dopamina puede ser útil en pacientes con disfunción miocárdica, su mayor riesgo de arritmias limita su uso (45).

### **Uso de Vasopresina**

Para los pacientes en choque séptico que reciben norepinefrina, pero no alcanzan los niveles adecuados de PAM, se sugiere añadir vasopresina en lugar de aumentar la dosis de norepinefrina. La vasopresina generalmente se inicia cuando la dosis de norepinefrina es de 0.25 a 0.5  $\mu$ g/kg/min (2).

La vasopresina es una hormona peptídica producida en el hipotálamo y almacenada en la glándula pituitaria. Su mecanismo de acción incluye la unión a receptores V1 en el músculo liso vascular, lo que genera vasoconstricción y aumento de la presión arterial. En el choque séptico temprano, la concentración de vasopresina se encuentra elevada, pero generalmente regresa a niveles normales en 24-48 horas (46). La vasopresina no se titula de manera dinámica como otros agentes vasoactivos, sino que se administra a una dosis fija de 0.03 unidades/min para tratar el choque séptico (47). Sin embargo, dosis altas de vasopresina se han asociado con isquemia cardíaca, digital y esplácnica (48).

### **Terapia Combinada**

En cuanto a la combinación de vasopresores, el ensayo VASST comparó el uso de norepinefrina sola con norepinefrina más vasopresina (0.01-0.03 U/min). Este estudio no mostró mejoras en la mortalidad a los 28 días (39.3 % frente a 35.4 %,  $p = 0.26$ ) (3). Asimismo, el ensayo VANISH, que evaluó el uso de vasopresina versus norepinefrina en pacientes con choque séptico, no encontró diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días (30.9 % frente a 27.5 %; RR, 1.13 [IC 95%, 0.85–1.51]). Sin embargo, el uso de

vasopresina redujo el riesgo de terapia de reemplazo renal (TRS) (RR: 0.71; IC 95%: 0.53–0.97) (47).

Este análisis resalta la importancia de una estrategia individualizada en el manejo del choque séptico, considerando las características específicas de cada paciente.

### ***Corticoesteroides para el manejo de choque séptico***

En la guía de 2016, la evidencia no respaldó el uso rutinario de corticoides en el choque séptico, siempre que la reposición adecuada de líquidos y la terapia vasopresora logran restaurar la estabilidad hemodinámica (9).

Desde entonces, se han publicado tres grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (47, 49, 50). Un metaanálisis realizado por Rygard et al. (51) encontró que los corticosteroides sistémicos aceleran la resolución del shock con una diferencia media de 1.52 días (IC 95%: 1.71 a 1.32).

### **Dosis, duración e inicio del tratamiento con corticosteroides**

Aún no se ha determinado la dosis óptima, el momento ideal de inicio ni la duración del tratamiento. Sin embargo, los ensayos recientes han utilizado hidrocortisona IV a 200 mg/día en dosis divididas.

### **Principales ensayos clínicos y criterios de inclusión**

Los tres ensayos utilizaron distintos criterios de inclusión:

- **ADRENAL (50):** Se incluyeron pacientes que recibieron cualquier dosis de vasopresor o inotrópico por  $\geq 4$  horas para mantener una PAM  $>60$  mmHg, con una duración máxima de siete días, hasta el alta de la UCI o la muerte.
- **APROCCHSS (49):** Administró hidrocortisona durante siete días.
- **VANISH (47):** Administró 200 mg/día de hidrocortisona durante 5 días, seguido de una reducción progresiva durante 6 días adicionales.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Estos estudios han aportado evidencia sobre el papel de los corticoides en el choque séptico, pero aún persisten interrogantes sobre su uso óptimo.

### ***Lesión renal en el choque séptico***

La lesión renal aguda (LRA) se define como una reducción súbita de la función renal dentro de un período de 48 horas, caracterizada por:

- Un incremento absoluto de creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dL.
- Un aumento de creatinina  $\geq 50$  % respecto al valor basal.
- Una reducción del volumen urinario  $< 0.5$  mL/kg/h por más de seis horas (52).

### **Criterios KDIGO 2012 para LRA**

Las guías KDIGO 2012 establecen los siguientes criterios diagnósticos:

- Elevación de la creatinina  $> 0.3$  mg/dL en 48 h.
- Incremento de la creatinina  $> 1.5$  veces el valor basal en 1 semana.
- Gasto urinario  $< 0.5$  mL/kg/h por más de 6 horas.
- Exclusión de causas obstructivas, ya que su manejo y pronóstico son diferentes.

### **Clasificación por estadios según KDIGO**

- La LRA se clasifica en tres estadios, según los valores de creatinina sérica y/o gasto urinario:
- Estadio I: Creatinina 1.5 – 1.9 veces el valor basal o aumento  $> 0.3$  mg/dL y/o gasto urinario  $< 0.5$  mL/kg/h por 6-12 h.
- Estadio II: Creatinina 2 – 3 veces el valor basal y/o gasto urinario  $< 0.5$  mL/kg/h por  $> 12$  h.
- Estadio III: Creatinina  $> 3$  veces el valor basal o incremento a  $> 4$  mg/dL (siempre que aumente  $> 0.3$  mg/dL), inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) o, en menores de 18 años, disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 35$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (53).

La LRA representa entre 26 - 50 % de todas las lesiones renales en países desarrollados, en contraste con el 7 - 10 % de las asociadas a enfermedad renal primaria (54). Se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, tanto en adultos como en niños. Un estudio multinacional realizado en 97 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con más de 1,800 pacientes, encontró que: La LRA en cualquier estadio se desarrolló dentro de la primera semana de ingreso en el 57 % de los pacientes. Se reportó LRA grave (estadios 2 o 3) en el 39 %. El 13.5 % de los pacientes requirió terapia de reemplazo renal (TRR) (55).

### ***Lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-S)***

La lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-AS) se define como la aparición de AKI dentro de los siete días posteriores al inicio de la sepsis. Es una condición frecuente en pacientes críticos y se asocia con complicaciones a largo plazo, como enfermedad renal crónica (ERC), eventos cardiovasculares y mayor riesgo de mortalidad. La gravedad de la lesión aguda y la reserva funcional renal previa influyen en su reversibilidad y en la posibilidad de recuperación. Sin embargo, la extensión del daño y la capacidad de regeneración del riñón pueden condicionar la restauración de su función. Debido a esto, la lesión renal séptica se considera un diagnóstico clínico basado en definiciones específicas, en las que la azoemia y la oliguria son criterios clave para su identificación (56).

En presencia de comorbilidades, gravedad de la enfermedad o su evolución aguda, la LRA-AS se desarrolla como consecuencia de la alteración de la perfusión renal, inflamación, disfunción endotelial, daño celular y activación neuro-hormonal (57). Aunque su fisiopatología no está completamente dilucidada, se ha identificado que la LRA-AS de origen séptico presenta diferencias significativas con la LRA isquémica, tanto en modelos experimentales como en el contexto clínico (58).

### ***Fisiopatología de la LRA-S***

La liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) provenientes de células y tejidos lesionados puede provocar una activación desregulada del sistema inmunológico. La susceptibilidad individual a la lesión de tejidos y órganos varía en función de factores no modificables, como comorbilidades, estilos de vida, polimorfismos genéticos y uso de medicamentos, así como de factores modificables, como el empleo de vasopresores, ventilación mecánica o

la presencia de bacteriemia. Las vías activadas en respuesta a la sepsis están moduladas por la susceptibilidad de base y determinan los mecanismos fisiopatológicos que configuran el fenotipo de la lesión renal aguda asociada a sepsis (LRA-AS) en estos pacientes (59).

La LRA-AS incluye tanto casos en los que la respuesta a la sepsis provoca directamente una lesión renal como aquellos en los que otros factores relacionados con la sepsis, incluidas intervenciones terapéuticas, contribuyen indirectamente a la lesión renal. Por ejemplo, el uso de vasopresores puede reducir el flujo sanguíneo microvascular, exacerbando la disfunción microvascular inducida por la sepsis. Sin embargo, diversos mecanismos de tolerancia tisular, como la activación de la hemo-oxigenasa 1 o la mitofagia, pueden proteger a las células y tejidos del daño ocasionado por los PAMPs y DAMPs (59).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado alrededor de 100 loci genéticos relacionados con la tasa de filtración glomerular, determinada a partir de los niveles de creatinina sérica. No obstante, determinar los genes causales y los mecanismos moleculares involucrados sigue representando un desafío significativo. Algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) pueden influir en la función celular, mientras que otros predisponen a enfermedades o afectan la respuesta a ciertos fármacos (67).

En un metaanálisis transancestral sobre la tasa de filtración glomerular, Wuttke y colaboradores identificaron 264 loci genéticos asociados, de los cuales 147 mostraron relevancia para la función renal debido a su relación con los niveles de nitrógeno ureico en sangre (65).

Dado que la sepsis y el choque séptico son las principales causas de LRA en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, los estudios sobre polimorfismos genéticos asociados a esta condición son limitados. Sin embargo, una investigación de Frank y colaboradores mediante genotipado a gran escala identificó dos SNPs en el gen BCL-2 y un SNP en el gen SERPINA4, ambos asociados con un menor riesgo de desarrollar LRA (66).

El factor de necrosis tumoral (TNF) desempeña un papel clave en la LRA inducida por sepsis, particularmente en la respuesta a endotoxinas. En el riñón, las endotoxinas

estimulan la liberación de TNF por las células mesangiales glomerulares, lo que activa una cascada inflamatoria que contribuye a la lesión endotelial y tisular. El gen TNF está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (67).

Por otro lado, la interleucina 10 (IL-10) forma parte de la red de citocinas antiinflamatorias en la sepsis. Su gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 y presenta tres SNPs principales: -592 C/A, +734 G/T y +3367 G/A, con cuatro haplotipos predominantes: CGG, AGG, CTA y CTG. En un estudio realizado por Wattanathum y colaboradores (68), se encontró que el haplotipo CGG del gen IL-10 (592C/734G/3367G) estaba asociado con una mayor mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis secundaria a neumonía.

### **Antecedentes investigativos**

#### **Polimorfismos genéticos en LRA y sepsis.**

En 2014, Nattachai y su equipo (60) llevaron a cabo un estudio con 597 pacientes en choque séptico con el propósito de analizar la frecuencia de los factores de riesgo y las tasas de mortalidad relacionadas con eventos adversos graves debido al uso de vasopresina y norepinefrina. Para ello, realizaron un genotipado de 268 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la vía vasopresora, utilizando ADN extraído de la capa leucocitaria de muestras sanguíneas mediante el kit QIAmp DNA maxi y genotipado con el ensayo Illumina Golden Gate. En su análisis, identificaron cuatro etiquetas SNP (AGTRAP) y 16 etiquetas SNP (ADR) en la vía de la norepinefrina, mientras que en la vía de la vasopresina encontraron tres etiquetas SNP (AVPR1a), cinco etiquetas SNP (AVPR1b), 237 etiquetas SNP (LNPEP) y tres etiquetas SNP (OXTR).

Al comparar a los pacientes que experimentaron eventos adversos con aquellos que no los presentaron, se identificó que el genotipo AA del polimorfismo rs28418396 en el gen del receptor de arginina vasopresina 1b (AVPR1B) estaba significativamente asociado con efectos adversos graves, incluyendo lesiones cardíacas, accidente cerebrovascular, lesión renal aguda, isquemia digital y mesentérica, e hiponatremia. De los pacientes con este polimorfismo, el 52.4% eran hombres, el 81% pertenecía a la raza caucásica y el 34% recibió una dosis máxima de norepinefrina de 1 µg/min, con una presión arterial media de 56 mmHg. En cuanto a la frecuencia del gen AVPR1B, se reportó un 12.7% con el genotipo TT/TA y un 87.3% con el genotipo AA, el cual mostró una asociación significativa con eventos adversos en las cohortes de descubrimiento y validación ( $p= 0.001$  y  $p= 0.04$ ,

respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la concentración plasmática de vasopresina entre los pacientes con y sin eventos adversos graves ( $p= 0.1$ ) (60).

Por otro lado, Genga et al. (2017) (61) llevaron a cabo un análisis retrospectivo en dos cohortes: una de derivación, con 202 pacientes con sepsis atendidos en el Departamento de Emergencias de Vancouver (Canadá) entre 2011 y 2014, y otra de validación, con 604 pacientes del ensayo clínico VASST sobre vasopresina en choque séptico. Su objetivo fue evaluar la relación entre polimorfismos genéticos vinculados con los niveles de HDL-C y el riesgo de desarrollar lesión renal aguda (LRA) en sepsis, considerando los estadios 2 y 3 de la clasificación KDIGO. En la cohorte de derivación, identificaron que la variante rs1800777 (alelo A) en el gen de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) se asociaba con niveles más bajos de HDL-C (17.4 mg/dL frente a 32.9 mg/dL,  $p= 0.002$ ), mayor concentración de CETP (3.43  $\mu\text{g/mL}$  frente a 1.32  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p= 0.034$ ) y un incremento en el riesgo de desarrollar LRA clínicamente significativa asociada a sepsis (OR: 8.28,  $p= 0.013$ ). Esta asociación también se confirmó en la cohorte de validación (OR: 2.38,  $p= 0.020$ ), lo que sugiere que el CETP podría influir en los niveles de HDL-C durante la sepsis y servir como un biomarcador de riesgo para el desarrollo de LRA en estos pacientes (61).

En 2018, Fatani y colaboradores (62) realizaron un estudio prospectivo en 200 pacientes adultos críticos sin antecedentes de LRA, quienes ingresaron a una unidad de cuidados intensivos entre mayo de 2016 y junio de 2017. Su objetivo fue evaluar la asociación entre el polimorfismo rs361525 del TNF- $\alpha$  y el desarrollo de LRA en sepsis. Se encontró que el 56% de los pacientes presentaba choque séptico y el 44% sepsis, con una mayor prevalencia en hombres (58.5%) y una edad media de  $54.66 \pm 11.1$  años. Los pacientes en choque séptico tenían una mayor incidencia de comorbilidades preexistentes, como diabetes mellitus (43.8% vs. 18.8%,  $p<0.0001$ ). En total, 127 pacientes sépticos (63.5%) desarrollaron LRA, con una mayor proporción de hombres (55.1%) y una edad promedio de  $54.2 \pm 10.67$  años, en comparación con los 73 pacientes sin LRA (36.5%), quienes presentaron una edad media de  $55.5 \pm 11.8$  años ( $p=0.4$ ) y una distribución similar por sexo ( $p=0.200$ ). Se observó que los pacientes con LRA habían estado más expuestos a fármacos nefrotóxicos (56.7% vs. 9.6%,  $p<0.001$ ) y presentaban una concentración sérica final de creatinina más elevada (2 [0.5 - 7] frente a 1.6 [0.24-5.4],  $p=0.024$ ). Los niveles de NAG urinario y TNF- $\alpha$  sérico se asociaron significativamente con la presencia de choque séptico

( $p= 0.035$  y  $p= 0.001$ , respectivamente) y con el desarrollo de LRA asociada a sepsis ( $p<0.0001$ ). Además, ambos biomarcadores mostraron una correlación significativa entre sí ( $p=0.015$ ), y el TNF- $\alpha$  sérico se vinculó con el genotipo heterocigoto del polimorfismo rs361525 de TNF- $\alpha$ . Con base en estos hallazgos, concluyeron que, en pacientes críticos con LRA inducida por sepsis, la medición de TNF- $\alpha$  sérico y NAG urinario al ingreso podría predecir la gravedad de la sepsis y la aparición de LRA, especialmente en presencia de enfermedades preexistentes como diabetes y enfermedad renal crónica, independientemente del agente infeccioso involucrado (62).



## Hipótesis general

**Hipótesis alterna (H1):** Existe asociación entre el polimorfismo genético rs28418396 del gen AVPR1B con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Hipótesis nula (H0):** No existe asociación entre el polimorfismo genético rs28418396 del gen AVPR1B con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar la asociación del polimorfismo genético rs28418396 del gen AVPR1B con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población.
- Identificar el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con choque séptico mediante la relación entre el nitrógeno ureico sérico, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular.
- Conocer la clasificación KDIGO y AKIN
- Documentar el manejo farmacológico del paciente séptico.
- Obtener ADN de los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
- Identificar la presencia de polimorfismos genéticos en los pacientes con choque séptico y desarrollo de lesión renal aguda
- Establecer la asociación del polimorfismo genético rs28418396 del gen AVPR1B con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

## CAPITULO II.

### Metodología

**Tipo de investigación:** Descriptivo, prospectivo.

**Nivel de investigación:** Asociación.

**Diseño:** Clínico y epidemiológico de casos y controles.

**Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico de choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Población de estudio:**

**Casos:** Pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de choque séptico y que cursaron con lesión renal.

**Controles:** Pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de choque séptico sin lesión renal.

**Unidad de estudio:** Pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de choque séptico y que cursaron con lesión renal.

**Unidad de análisis:** ADN de pacientes con diagnóstico de choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Tamaño de la muestra:** Para calcular el tamaño de muestra, se utilizó el software QUANTO®, el cual permite calcular el tamaño de la muestra y la potencia necesarios para los estudios genéticos en un estudio de casos y controles pareados 1:1 y utilizando un valor predictivo ( $OR=2.8$ ), una frecuencia alélica del alelo dominante de 0.178. y una prevalencia de LRA en pacientes con sepsis de 40%, obteniendo un tamaño de muestra de 97 casos y 97 controles.

Quanto - Untitled

File Parameters Wizards View Help

Outcome: Disease  
 Design: Matched case-control  
 Hypothesis: Gene only  
 Desired power: 0.800000  
 Significance: 0.050000, 2-sided

Gene  
 Mode of inheritance: Dominant  
 Allele frequency: 0.1780

Disease model  
 Summary parameters  
 \*P<sub>0</sub> 0.331932 k<sub>p</sub> 0.400000  
 R<sub>G</sub><sup>-</sup> 2.3800 (\*indicates calculated value)

Parameter	N	Null	Full	Reduced
Gene	97	$\beta_G=0$	$\beta_G$	—

**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años sin distinción de sexo.
- Pacientes con diagnóstico de choque séptico de cualquier causa
- Pacientes que acepten ser parte del estudio

**Criterios de exclusión**

- Pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica
- Pacientes con lesión renal aguda por cualquier otra causa preexistente

**Criterios de eliminación**

- Pacientes que fallezcan antes de la toma de muestras sanguíneas u obtención de parámetros clínicos y farmacológicos
- Pacientes o representante legal que indiquen deseos del retiro del estudio

## VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa De razón	18-99 años
<b>Sexo</b>	conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<b>SOFA Sepsis related Organ Failure Assessment</b>	Escala que valora la disfunción orgánica.	Cuantitativo Continua	0 – 24 puntos
<b>Origen de la sepsis</b>	Lugar de origen de foco infeccioso que conlleva a sepsis y choque séptico	Cualitativa Nominal Politémica	Pulmonar Abdominal Tejidos blandos Urinario Neurológico
<b>Lactato</b>	Compuesto orgánico, metabolito aeróbico intermediario del glucolisis	Cuantitativo Continua	0.1 - >15 mmol/L
<b>Índice de choque</b>	Frecuencia cardiaca dividida por la presión arterial sistólica	Cuantitativo Continua	0.1 – 5.0 Puntos
<b>Creatinina</b>	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cuantitativo Continua	mg/dl
<b>BUN</b>	Es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Cuantitativo Continua	mg/dl
<b>Urea</b>	Es una sustancia secretada por el hígado, producto del metabolismo proteico, a su vez, es eliminada a través de los riñones	Cuantitativo Continua	mg/dl
<b>Tasa de filtración glomerular</b>	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Cuantitativo Continua	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
<b>KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)</b>	Clasificación de la función renal en cuanto a los niveles de tasa de filtrado glomerular	Cualitativa Ordinal Politémica	Grado 1 Grado 2 Grado 3 a Grado 3 b Grado 4 Grado 5
<b>AKIN</b>	Clasificación de la función renal en cuanto al aumento de los niveles de creatinina y diuresis del paciente	Cualitativa Ordinal Politémica	AKIN 1 AKIN 2 AKIN 3
<b>Tipo de vasopresor utilizado</b>	Fármaco utilizado para el aumento de las presiones sanguíneas por medio de la vasoconstricción	Cualitativa Nominal Politémica	Norepinefrina Vasopresina Ambos
<b>Dosis de norepinefrina</b>	Cantidad de norepinefrina utilizada en el paciente	Cuantitativo Continua	mcg/kg/min
<b>Dosis de vasopresina</b>	Cantidad de vasopresina utilizada en el paciente	Cuantitativo Continua	U/min
<b>Uso de corticoesteroide</b>	Presencia de uso de medicamento tipo corticoesteroide en el manejo del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
<b>Uso de medicamentos nefrotóxicos</b>	Presencia de uso de agentes que de por sí pueden generar lesión del riñón	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
<b>Balance hídrico</b>	La diferencia entre los líquidos administrados y los líquidos eliminados	Cuantitativa Continua	ml
<b>Polimorfismo rs28418396 del gen AVPR1B</b>	Presencia de polimorfismo rs28418396 del gen AVPR1B	Cualitativa Nominal Politémica	1= T/T 2= T/A 3= A/A
<b>Tipo de alta</b>	Motivo por el cual el paciente es egresado de la unidad de cuidados intensivos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Fallece Mejoría clínica Pase a otro hospital

## Procedimiento

Una vez aceptado el protocolo de investigación por el comité de investigación y ética en investigación del CHMH se procedió a:

- Identificar los pacientes con diagnóstico de choque séptico
- Todos los pacientes que cursaron con diagnóstico de choque séptico y que contaron con criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio y se obtuvo su consentimiento informado por escrito o en algunos casos la autorización del representante legal
- Se realizó el registro de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del CHMH que cumplieron con los criterios de inclusión y que presentaron un SOFA mayor de 4 puntos.
- Los datos se recabaron en la hoja de recolección de datos diseñada en la plataforma REDCap para tal fin
- Se extrajo muestra sanguínea para determinación de función renal (creatinina, BUN, urea), se realizó gasometría arterial o venosa según lo indicado por médico tratante de donde se extrajo los niveles de lactato.
- De igual manera se extrajo muestra sanguínea de 5 mL en tubo al vacío con EDTA para la extracción y el aislamiento de ADN genómico de acuerdo con las instrucciones del kit de extracción de ADN genómico.  
Se elaboró una matriz de datos en el sistema REDcap la cual contenía todas las variables.
- Los datos posteriormente se extrajeron de la matriz de datos de REDcap para ser analizados en el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas y demográficas de los participantes, donde las variables cualitativas se les calculó la frecuencia y rangos y se representaron como gráficos de barra o de pastel; las variables cuantitativas y continuas se les calculó la media o mediana y su desviación o error estándar, dependiendo de su distribución y se representaron mediante tablas.

La correlación de variables se realizó por medio de pruebas de correlación de Pearson, donde la significancia estadística se establecerá con un valor de  $p \leq 0.05$ , de igual manera se realizaron tablas de contingencia.

## Consideraciones Éticas

Esta investigación se llevará a cabo en estricto cumplimiento de la Declaración de Helsinki de 1975, el Código Internacional de Ética Médica y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En particular, se seguirá lo establecido en el Título Primero, referente a las Disposiciones Generales (Capítulo Único, Artículos 1 al 12), así como en el Título Segundo, que aborda los aspectos éticos de la investigación en seres humanos (Capítulo I, Artículos 13 al 17 y 18 al 23).

Todos los procedimientos realizados en este estudio estarán sujetos a dicho reglamento, asegurando el cumplimiento del artículo 13, que enfatiza el respeto a la dignidad humana y la protección de los derechos y el bienestar de los pacientes. Esto incluye la obtención de un consentimiento informado voluntario, sin coacción, por parte de cada participante o de su representante legal.

Dado que la investigación se realizará en el contexto de un manejo estándar, no existe riesgo alguno para la integridad física o mental de los participantes. Según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como de riesgo mínimo, ya que no implica modificaciones en el tratamiento habitual de los pacientes.

**Balance riesgo/beneficio:** El riesgo asociado a la investigación es mínimo, mientras que los beneficios potenciales son significativos tanto para los participantes como para la sociedad. En el caso de los pacientes, el estudio podría facilitar un diagnóstico temprano del riesgo de lesión renal aguda en aquellos con choque séptico, lo que permitiría instaurar un tratamiento oportuno y reducir la progresión y las complicaciones de la enfermedad. A nivel social, los hallazgos contribuirán con evidencia clínica valiosa sobre la relación entre ciertos polimorfismos genéticos y el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes sépticos.

**Confidencialidad:** Se garantizará la confidencialidad de la información de los participantes mediante el resguardo seguro de los datos clínicos recopilados, protegiendo la identidad y privacidad de los pacientes en todo momento.

**Condiciones para la obtención del consentimiento informado:** El consentimiento informado será un requisito indispensable para la inclusión de los pacientes en el estudio. Sin embargo, debido a la naturaleza de la urgencia médica y la condición de vulnerabilidad de estos pacientes, se plantea reclutar únicamente a aquellos que cuenten con un representante legal autorizado para proporcionar la información clínica necesaria relacionada con su manejo médico.

### Instrumento

El instrumento utilizado para la recolección de datos fue elaborado por los mismos investigadores.

"Asociación del polimorfismo genético del gen AVPR1B (rs28418396) con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo"

Expediente	Fecha:	Edad	Sexo
Talla: Peso:	<del>SOFA</del>	IC	
Niveles de lactato: Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Niveles de creatinina Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Niveles de <del>BUN</del> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
Niveles de Urea Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	TFG Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Clasificación <del>KIDGO</del> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
Clasificación de <del>AKIN</del> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Tipo de vasopresor utilizado Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Dosis de norepinefrina Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
Dosis de vasopresina Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	Balance hidrico Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<del>PAM</del> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
Uso de antibiótico nefrotóxico Si 2. No	Tipo de alta 1. Fallece 2. Mejoría clínica 3. Pase a otro hospital	Uso de corticoesteroide	

## Recursos Humanos, Materiales y Económicos

<b>NOMBRE PARTICIPANTE</b>	<b>DEL</b>	<b>FUNCIONES DENTRO DEL PROTOCOLO</b>
<b>Irving Santiago Félix Fraire</b>		Director de tesis: asesoramiento del aspecto clínico de la investigación
<b>Blanca Estela Tovar Cruz</b>		Codirector de tesis: se encargará del asesoramiento en el ámbito metodológico del estudio
<b>Luisa Fernanda Carbonell Montes</b>		Tesista: se encargará de la recolección de datos, y revisión de expedientes clínicos
<b>Fernando Vázquez Alanís</b>		Asesora colaboradora: se encargará del apoyo económico derivado del estudio

### Recursos materiales

Los recursos materiales de papelería y administrativos fueron suministrados por los propios investigadores.

Los recursos de laboratorio fueron utilizados de la propia unidad de investigación.

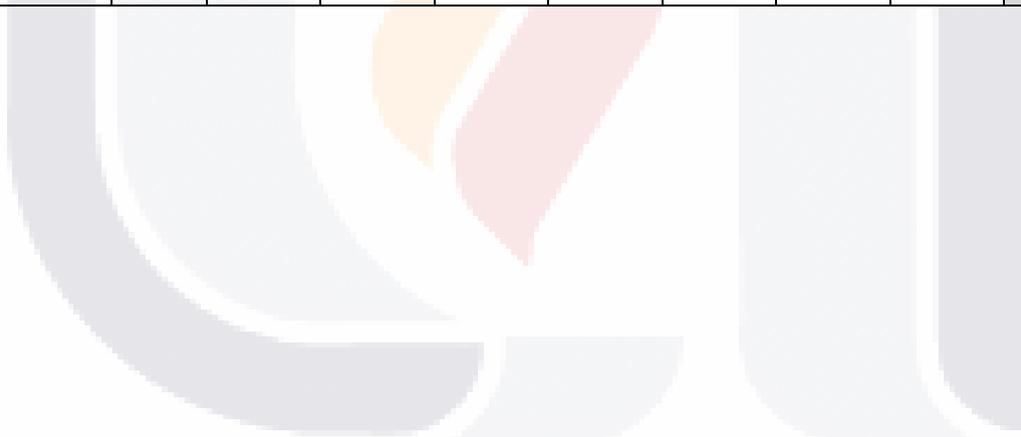
La extracción de material genético y la identificación de los polimorfismos se llevó a cabo en la Unidad de Investigación del Hospital General 450 de la ciudad de Durango.

### Recursos económicos

Los recursos económicos fueron suministrados por los propios investigadores.

### Cronograma de Actividades

Actividad / Fecha	Abr-Jun 2023	Jul-Sep 2023	Oct-Dic 2023	Ene-Abr 2024	May-Jul 2024	Ago-Oct 2024	Nov-Dic 2024	Ene 2025	Feb 2025
Revisión de la bibliografía									
Diseño del Protocolo									
Presentación del Protocolo al comité									
Recolección de datos									
Análisis de resultados									
Escritura de tesis									
Presentación y defensa de tesis									



## CAPITULO III.

### Resultados

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, transversal de casos y controles, en el que se ingresaron un total de 200 pacientes con diagnóstico de choque séptico, de los cuales se tomaron como casos 100 pacientes con choque séptico que desarrollaron lesión renal aguda y como controles 100 pacientes con choque séptico sin desarrollo de lesión renal aguda, se analizaron las variables a estudiar en donde se encontró:

Que con respecto al sexo el 50% (n= 100) fueron hombres y el 50% (n= 100) fueron mujeres (Figura 1).

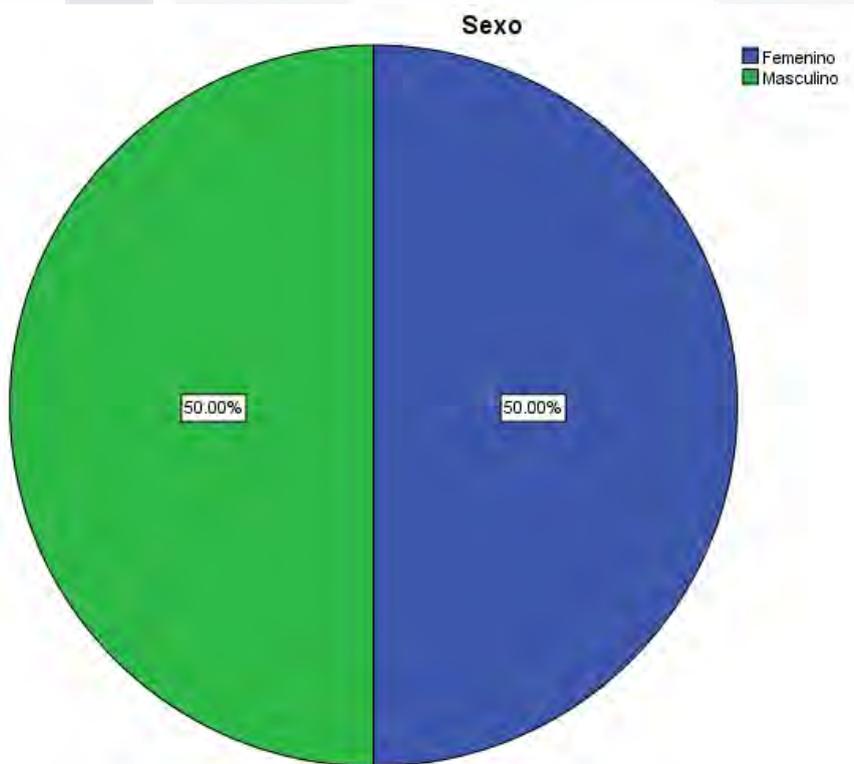


Figura 1. Distribución según sexo.

Se realiza un análisis de las variables cuantitativas en donde se evidencia que con respecto a la talla de los pacientes la mínima fue de 149cm, máxima de 192cm con una media de  $165.6 \pm 0.63$  cm; peso mínimo de 47kg, máximo 138kg, media  $75.5 \pm 1.09$ kg; Edad mínima 18 años, máxima 87 años media de  $45.1 \pm 1.3$  años; un valor de escala de SOFA mínimo de 3, máximo 14, media  $7.19 \pm 0.21$  puntos; índice de choque mínimo de 0.3, máximo 2., media de  $1.2 \pm 0.3$  (Tabla 1).

Estadísticos					
	Talla	Peso	Edad	SOFA	IC
<b>Media</b>	165.675	75.590	45.10	7.19	1.210
<b>Error típ. de la media</b>	.6336	1.0971	1.362	.216	.0334
<b>Mínimo</b>	149.0	47.0	18	3	.3
<b>Máximo</b>	192.0	138.0	87	14	2.8

Tabla 1. Valores de Talla, Peso, Edad, SOFA e índice de choque de los pacientes.

La mitad de los pacientes cursaron con lesión renal aguda 50% (n= 100) y 50% (n= 100) no la desarrollaron (Figura 2). De los hombres se encontró que 48 presentaban lesión renal aguda y 52 no la presentaban; en cuanto a las mujeres se encontró que 52 presentaban lesión renal aguda y 48 no la presentaban (Figura 3).

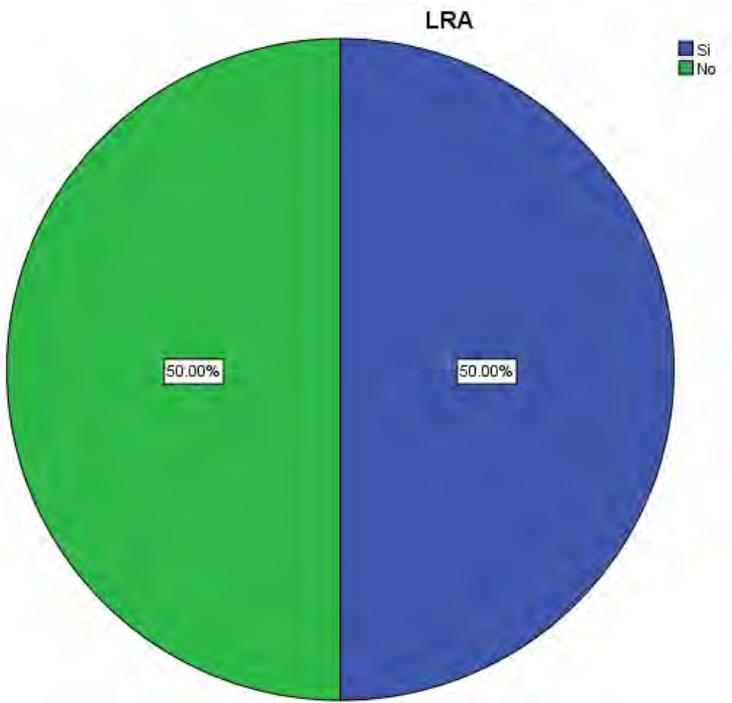


Figura 2. Distribucion según la presencia de lesión renal aguda.

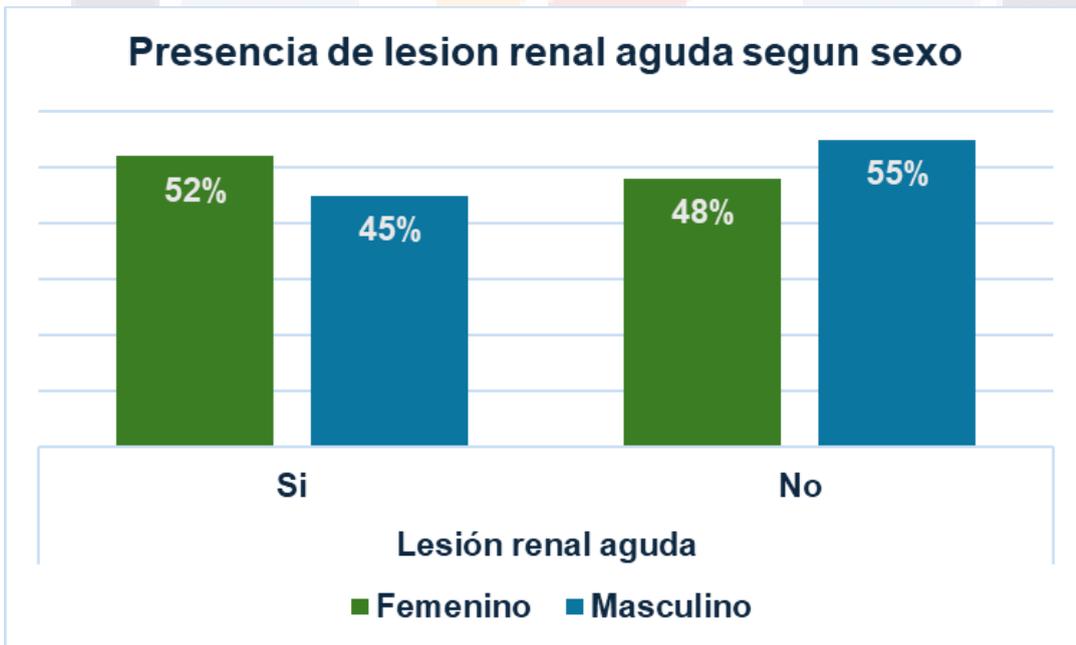


Figura 3. Distribucion de lesión renal aguda según el sexo.

Con respecto a la clasificación de la lesión renal aguda se encontró que según la clasificación de AKIN al ingreso el 84.5% (n= 169) cursaron con AKIN 1, el 15.5% (n= 31) curso con AKIN 2, a las 24 horas el 59.5% (n= 119) curso con AKIN 1, 37.5% (n= 75) AKIN 2, el 3% (n= 6) AKIN 3; a las 48 horas 14.5% (n= 29) curso con AKIN 1, el 57.5% (n= 115) AKIN 2, 28% (n= 56) AKIN 3; a las 72 horas 26.5% (n= 53) AKIN 1, 57.5% (n= 115) AKIN 2, el 16% (n= 32); con respecto al alta se evidenció que el 59.5% (n= 119) AKIN 1, 37.5% (n= 75) AKIN 2, 3% (n= 6) AKIN 3 (Figura 4).

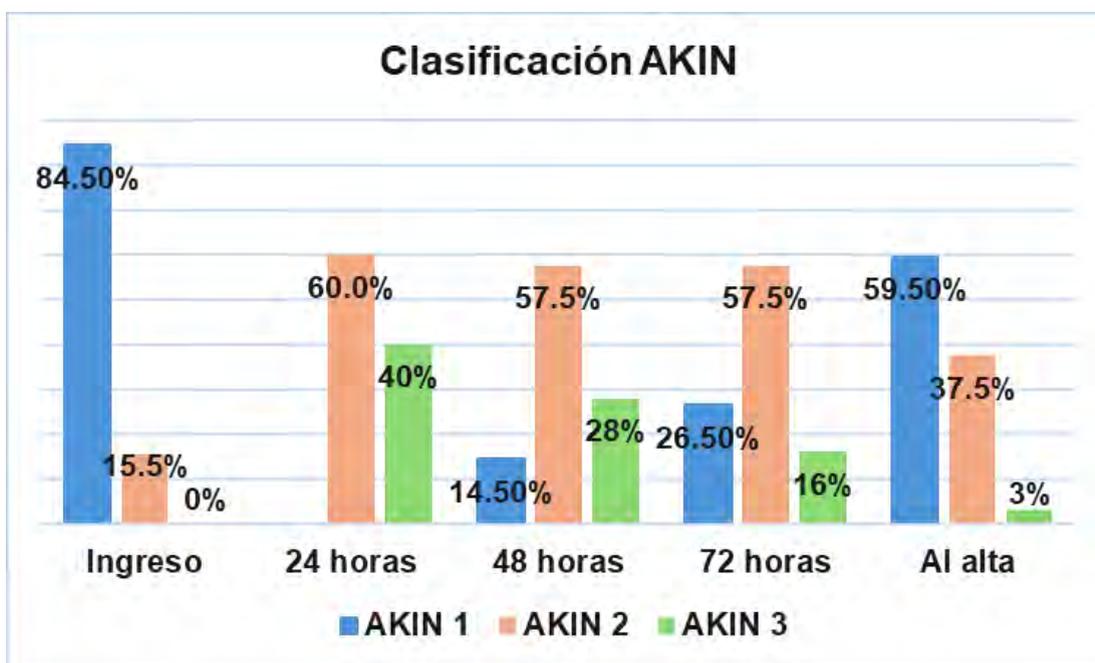


Figura 4. Clasificación de la lesión renal aguda según AKIN

Con respecto a la clasificación de la lesión renal aguda se encontró que según la clasificación de KDIGO al ingreso el 87.5% (n= 175) cursaron con KDIGO 1, el 12.5% (n= 25) curso con KDIGO 2, a las 24 horas el 60% (n= 120) curso con KDIGO 4, 40% (n= 80) KDIGO 5; a las 48 horas 24% (n= 48) curso con KDIGO 3, el 44% (n= 88) KDIGO 4, 32% (n= 64) KDIGO 5; a las 72 horas 16.5% (n= 33) KDIGO 1, 12.5% (n= 25) KDIGO 2, el 8% (n= 16) KDIGO 3, el 34% (n= 68) KDIGO 4, el 29% (n= 58) KDIGO 5; con respecto al alta se evidenció que el 48% (n= 96) KDIGO 1, 24% (n= 48) KDIGO 2, 17.5% (n= 35) KDIGO 4, el 10.5% (n= 21) KDIGO 5 (Figura 5).

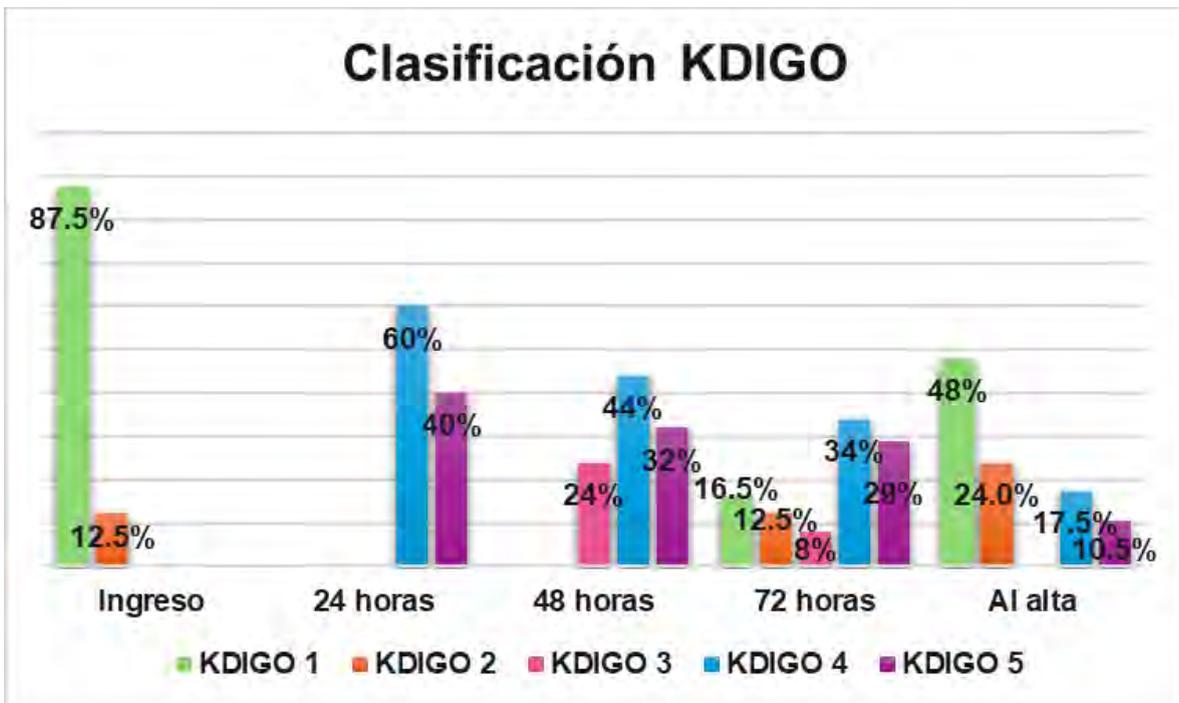


Figura 5. Clasificación de la lesión renal aguda según KDIGO.

Con respecto a la presencia de polimorfismo se encontró que el 51.5% (n= 103) no presentaba el polimorfismo y el 48.5% (n= 97) lo presentaba (Figura 6); de los hombres se encontró que 45 presentaban el polimorfismo y 55 no lo presentaban; en cuanto a las mujeres se encontró que 52 presentaban el polimorfismo y 48 no lo presentaban (Figura 7).

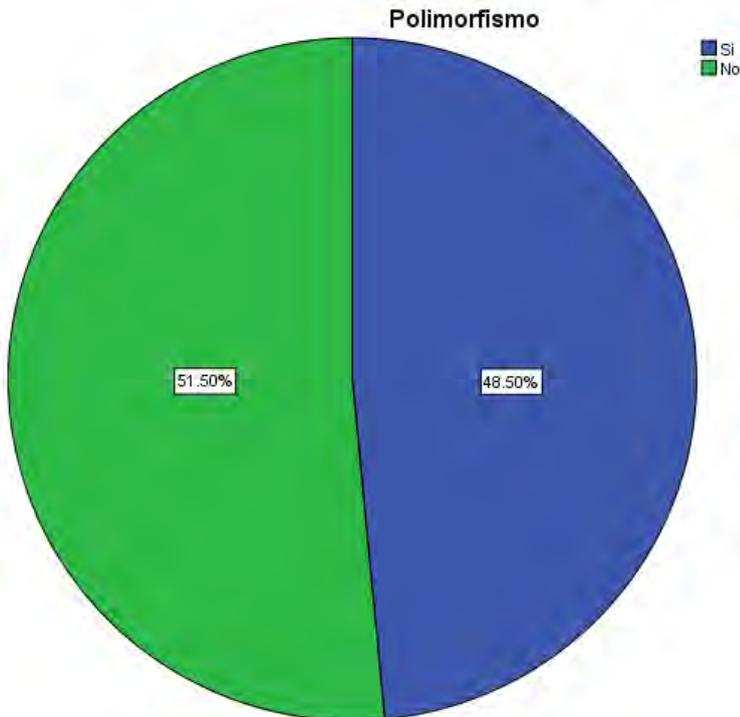


Figura 6. Distribución según presencia del polimorfismo.

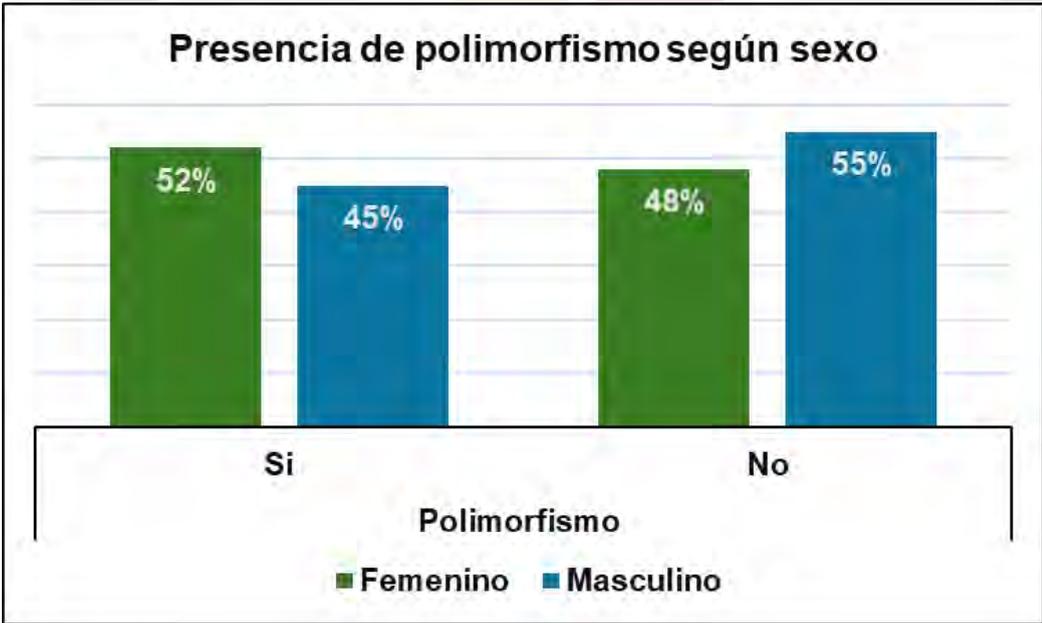


Figura 7. Distribución de la presencia del polimorfismo según el sexo.

Con respecto al uso de corticoide se encontró que el 64% (n= 128) requirió de manejo con corticoterapia mientras que el 36% (n= 72) no requirió del uso de este (Figura 8).

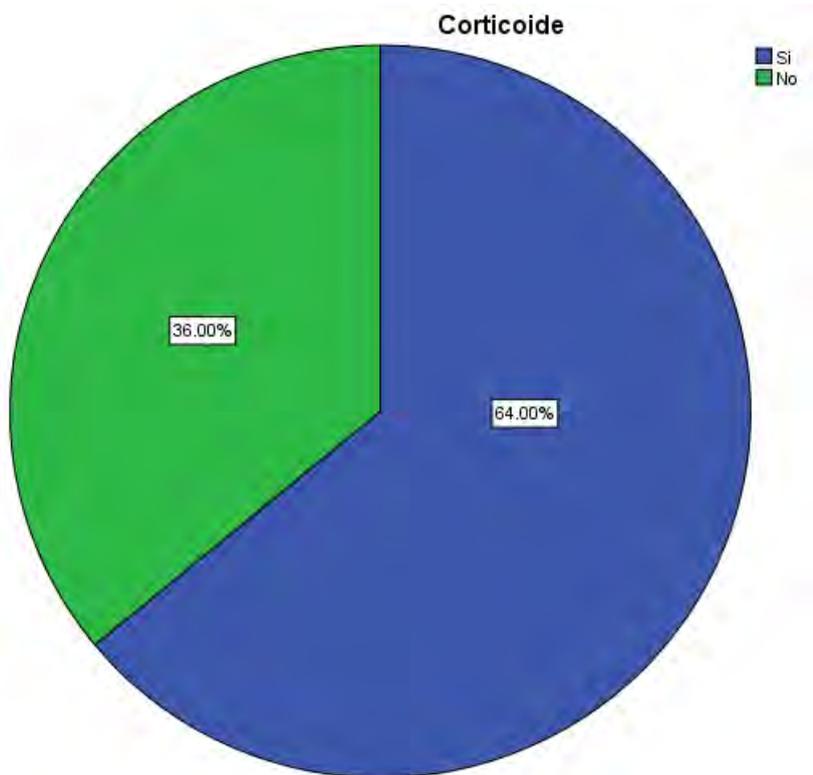


Figura 8. Distribución según el uso de corticoide.

Con respecto al uso de antibiótico nefrotóxico se encontró que el 71% (n= 142) de los pacientes se les suministro algún tipo de antibiótico nefrotóxico mientras que el 29% (n= 58) no requirió del uso de este tipo de fármacos (Figura 9).

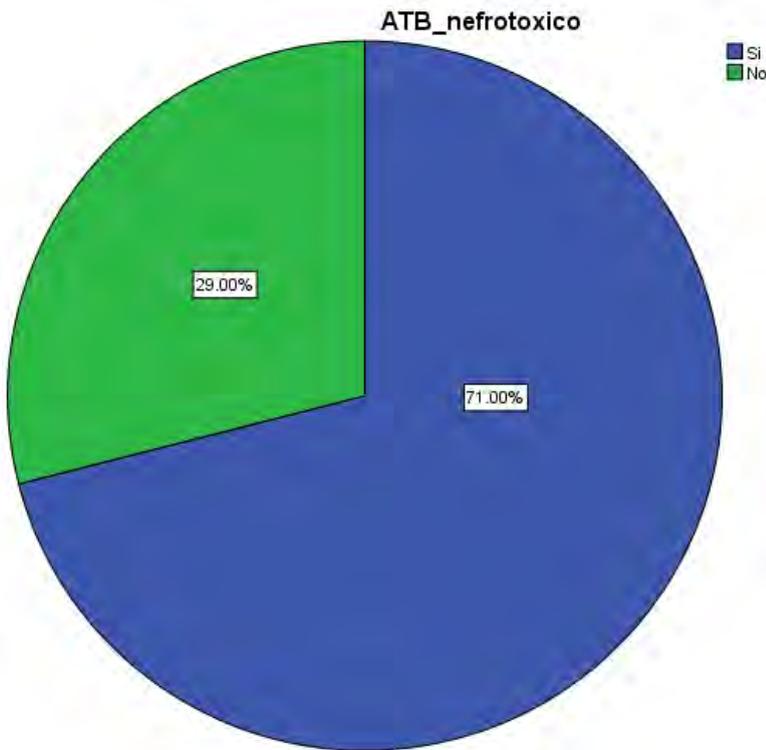


Figura 9. Distribución según el uso de antibióticos nefrotóxicos. ATB: antibiótico

Con respecto al tipo de vasopresor utilizado se encontró que el 34.5% (n= 69) de los pacientes requirió de manejo con vasopresina únicamente, mientras que el 65.5% (n= 131) requirió de manejo con doble soporte vasopresor (Figura 10).

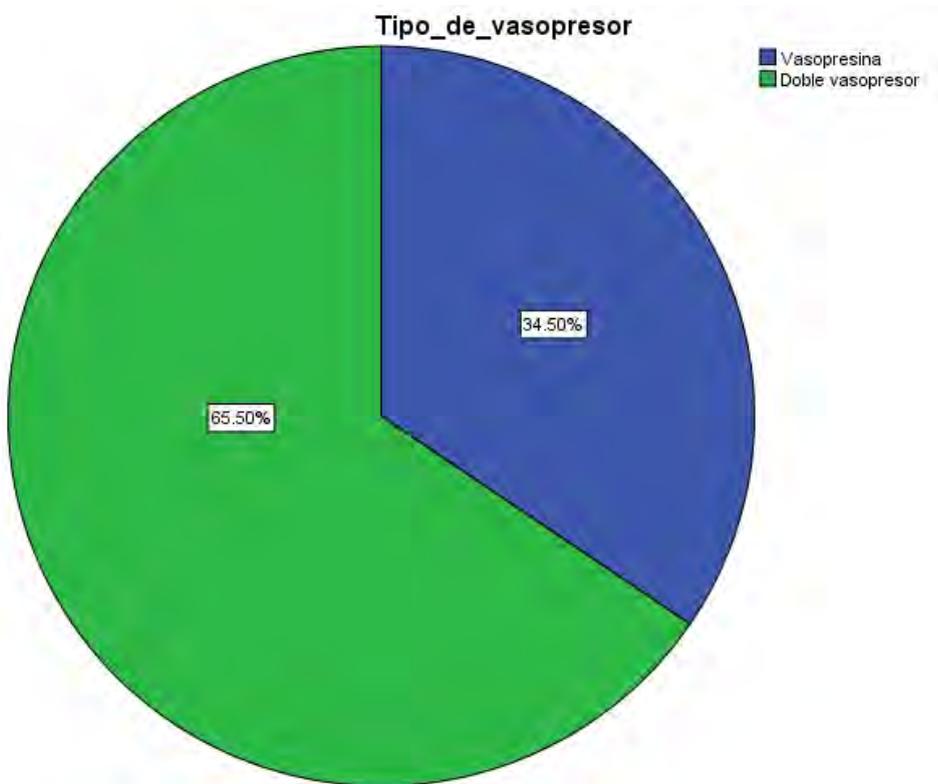


Figura 10. Distribucion según el tipo de vasopresor utilizado.

En cuanto al motivo de alta médica se encontró que el 62.5% (n= 125) pacientes fueron egresados por mejoría, el 29.5% (n= 59) por defunción; el 4.5% (n= 9) por máximo beneficio y el 3.5% (n= 7) fueron trasladados a otro hospital (Figura 11).

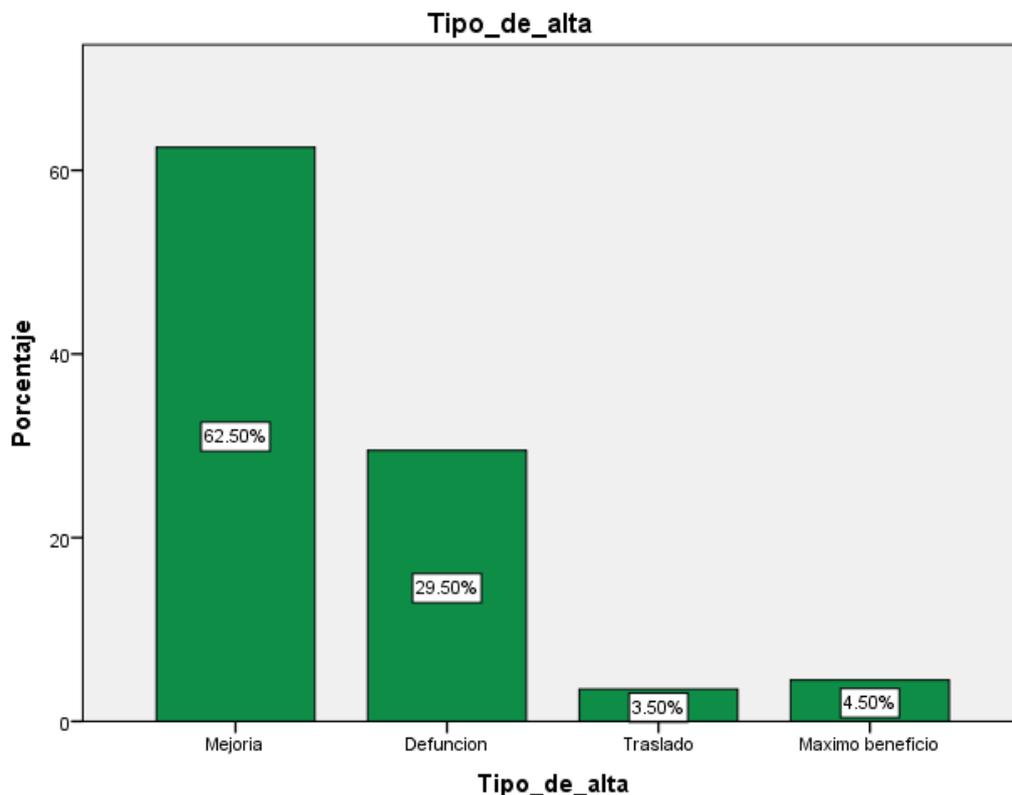


Figura 11. Distribucion según el tipo de alta médica.

Se presenta una tabla (Tabla 2) con un resumen de los valores de nivel de lactato, creatinina, tasa de filtrado glomerular y presión arterial media, así como las dosis de norepinefrina y vasopresina al ingreso, a las 24 horas, 48 horas, 72 horas y al alta.

Niveles de lactato					
	Al ingreso	A las 24hr	A las 48hr	A las 72hr	Al alta
<b>Media</b>	6.299	3.207	1.955	1.957	2.005
<b>Error típ. de la media</b>	.2253	.1106	.0518	.1189	.1365
<b>Mínimo</b>	1.6	.9	1.2	.9	.5
<b>Máximo</b>	12.0	8.0	7.0	14.0	14.0
Niveles de creatinina					
	Al ingreso	A las 24hr	A las 48hr	A las 72hr	Al alta
<b>Media</b>	1.334	2.239	2.253	1.873	1.965
<b>Error típ. de la media</b>	.0257	.0795	.0689	.0543	.0467
<b>Mínimo</b>	.7	.7	.7	.7	1.2

<b>Máximo</b>	1.9	5.6	5.6	5.6	3.5
<b>Tasa de filtrado glomerular</b>					
	<b>Al ingreso</b>	<b>A las 24hr</b>	<b>A las 48hr</b>	<b>A las 72hr</b>	<b>Al alta</b>
<b>Media</b>	62.133	17.949	19.123	19.012	36.653
<b>Error típ. de la media</b>	1.5584	.3950	.4997	.5022	1.7215
<b>Mínimo</b>	33.4	9.2	9.2	9.2	9.2
<b>Máximo</b>	115.8	24.8	50.5	50.5	115.8
<b>Dosis de norepinefrina</b>					
	<b>Al ingreso</b>	<b>A las 24hr</b>	<b>A las 48hr</b>	<b>A las 72hr</b>	<b>Al alta</b>
<b>Media</b>	.2145	.1653	.1831	.1652	.0170
<b>Error típ. de la media</b>	.00458	.00194	.00357	.00194	.00247
<b>Mínimo</b>	.13	.13	.13	.13	.00
<b>Máximo</b>	.34	.21	.34	.21	.12
<b>Dosis de vasopresina</b>					
	<b>Al ingreso</b>	<b>A las 24hr</b>	<b>A las 48hr</b>	<b>A las 72hr</b>	<b>Al alta</b>
<b>Media</b>	.0400	.0358	.0230	.0165	.0092
<b>Error típ. de la media</b>	.00000	.00060	.00086	.00105	.00119
<b>Mínimo</b>	.04	.01	.00	.00	.00
<b>Máximo</b>	.04	.04	.04	.04	.04
<b>Niveles de presión arterial media</b>					
	<b>Al ingreso</b>	<b>A las 24hr</b>	<b>A las 48hr</b>	<b>A las 72hr</b>	<b>Al alta</b>
<b>Media</b>	54.010	71.865	71.775	64.835	50.560
<b>Error típ. de la media</b>	.5533	.3254	.3240	.8789	2.3338
<b>Mínimo</b>	40.0	65.0	65.0	27.0	.0
<b>Máximo</b>	65.0	79.0	79.0	79.0	79.0

Tabla 2. Resumen de niveles de lactato, creatinina, Tasa de filtrado glomerular, presión arterial media, así como, dosis de vasopresores.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se presenta un resumen de los valores de presión arterial media, así como las dosis de norepinefrina y vasopresina al ingreso, a las 24 horas, 48 horas, 72 horas y al alta según el desarrollo de lesión renal, así como la presencia del polimorfismo genético.

	<b>LRA</b>			
	<b>Si</b>		<b>No</b>	
	<b>Polimorfismo</b>		<b>Polimorfismo</b>	
	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<b>Media</b>	<b>Media</b>	<b>Media</b>	<b>Media</b>
<b>NE al ingreso</b>	.21	.23	.24	.22

NE a las 24hr	.17	.16	.16	.17
NE a las 48hr	.17	.16	.23	.20
NE a las 72hr	.16	.16	.17	.17
NE al alta	.01	.01	.04	.03
Vasopresina al ingreso	.04	.04	.04	.04
Vasopresina a las 24hr	.03	.03	.04	.04
Vasopresina a las 48hr	.02	.02	.03	.03
Vasopresina a las 72hr	.01	.02	.02	.02
Vasopresina al alta	.01	.01	.01	.01
PAM al ingreso	54.3	52.0	52.5	54.0
PAM a las 24hr	71.7	68.8	75.0	72.1
PAM a las 48hr	71.6	69.8	73.5	72.0
PAM a las 72hr	65.4	65.2	64.5	64.2
PAM al alta	51.2	54.6	50.8	49.5

Tabla 3. Resumen de presión arterial media, así como dosis de vasopresores según el desarrollo de lesión renal aguda y la presencia del polimorfismo.

Se realizan análisis de correlación de Pearson entre las variables lesión renal aguda y la presencia de polimorfismo genético en donde se evidencia que por medio del coeficiente de correlación de Pearson existe una correlación positiva fuerte entre las dos variables con un valor de  $r = 0.850$ ; el valor de la significación p valor es de 0.000 lo que significa que esta correlación observada es altamente significativa desde el punto de vista estadístico (Tabla 4).

Correlaciones			
		LRA	Polimorfismo
LRA	Correlación de Pearson	1	.850**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	200	200

<b>Polimorfismo</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	.850**	1
	<b>Sig. (bilateral)</b>	.000	
	<b>N</b>	200	200

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 4. Correlación entre lesión renal aguda y la presencia del polimorfismo. LRA: lesión renal aguda.

La correlación de Pearson entre las variables lesión renal aguda y uso de antibióticos nefrotóxicos evidenció que por medio del coeficiente de correlación de Pearson existe una correlación negativa moderada las dos variables con un valor de  $r = -0.353$ ; el valor de la significación p valor es de 0.00 lo que indica que es altamente significativo desde el punto de vista estadístico (Tabla 5).

<b>Correlaciones</b>			
		<b>LRA</b>	<b>ATB nefrotóxico</b>
<b>LRA</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	1	-.353**
	<b>Sig. (bilateral)</b>		.000
	<b>N</b>	200	200
<b>ATB nefrotóxico</b>	<b>Correlación de Pearson</b>	-.353**	1
	<b>Sig. (bilateral)</b>	.000	
	<b>N</b>	200	200

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 5. Correlación entre el desarrollo de lesión renal aguda y el uso de antibióticos nefrotóxicos. LRA: lesión renal aguda; ATB: antibiótico.

La correlación de Pearson entre las variables lesión renal aguda y vasopresor utilizado se evidenció que no existe una relación significativa entre estas dos variables con un valor  $r = 0.032$ , con una significación con un p valor de 0.657 lo que indica que esta correlación no es estadísticamente significativa como para afirmar que existe una relación real entre las dos variables (Tabla 6).

Correlaciones			
		LRA	Tipo de vasopresor
LRA	Correlación de Pearson	1	.032
	Sig. (bilateral)		.657
	N	200	200
Tipo de vasopresor	Correlación de Pearson	.032	1
	Sig. (bilateral)	.657	
	N	200	200

Tabla 6. Correlación entre lesión renal aguda y tipo de vasopresor utilizado. LRA: lesión renal aguda



## CAPÍTULO IV.

### Discusión

El polimorfismo genético del gen AVPR1B ha sido estudiado en diversas patologías inflamatorias y en enfermedades críticas, incluyendo la sepsis y sus complicaciones, como la lesión renal aguda (LRA). Se ha propuesto que variaciones en este gen pueden modular la respuesta neuroendocrina al estrés y la homeostasis de fluidos, lo que podría influir en la susceptibilidad a LRA en pacientes con sepsis grave (69, 70)

Los resultados de la correlación de Pearson entre LRA y el polimorfismo genético muestran un coeficiente de correlación de  $r = 0.850$  ( $p < 0.01$ ), lo que indica una fuerte asociación positiva y estadísticamente significativa. Este hallazgo sugiere que la presencia de ciertos polimorfismos en AVPR1B podría estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar LRA en pacientes críticos. Estos resultados concuerdan con estudios previos que han señalado la influencia de variantes genéticas en la susceptibilidad a LRA, particularmente en genes relacionados con la regulación hemodinámica y la respuesta inflamatoria (53, 71).

Estudios recientes han identificado que ciertos polimorfismos del gen AVPR1B pueden modificar la respuesta vasopresora y la regulación del equilibrio hidroelectrolítico en estados de choque séptico, lo que podría comprometer la perfusión renal y aumentar el riesgo de LRA (72, 73). Además, se ha reportado que la disfunción de la vía de la vasopresina puede exacerbar la hipoperfusión renal y contribuir a la persistencia del daño tubular en pacientes con sepsis severa (74).

En contraste, la correlación entre LRA y el uso de antibióticos nefrotóxicos muestra un coeficiente de  $r = -0.353$  ( $p < 0.01$ ), lo que indica una relación negativa de moderada intensidad. Esto sugiere que la administración de antibióticos nefrotóxicos no es el principal determinante de la aparición de LRA en esta población, aunque sigue siendo un factor de riesgo relevante (75). Finalmente, la correlación entre LRA y el tipo de vasopresor utilizado resultó no significativa ( $r = 0.032$ ,  $p = 0.657$ ), lo que indica que la elección del vasopresor no tiene un impacto directo en el desarrollo de LRA en este estudio, lo que difiere de algunas investigaciones previas que han sugerido un papel de la vasopresina y sus receptores en la fisiopatología de la lesión renal en sepsis (47, 48).

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que los factores genéticos, específicamente los polimorfismos en AVPR1B, podrían desempeñar un papel crucial en la predisposición a LRA en pacientes con sepsis grave. No obstante, se requieren estudios adicionales, preferiblemente con metodologías de análisis multivariado y cohortes más amplias, para validar esta asociación y determinar la posible aplicabilidad clínica de estos marcadores genéticos en la estratificación del riesgo de LRA.



## Conclusiones

**Asociación significativa entre el polimorfismo del gen AVPR1B y la lesión renal aguda (LRA):** Se encontró una correlación positiva y significativa entre la presencia del polimorfismo del gen AVPR1B y el desarrollo de LRA, lo que sugiere que esta variación genética podría influir en la susceptibilidad a la disfunción renal en pacientes con sepsis o condiciones críticas.

**Efecto negativo del uso de antibióticos nefrotóxicos sobre la función renal:** Se observó una correlación negativa moderada entre la administración de antibióticos nefrotóxicos y la presencia de LRA, lo que indica que el uso de estos fármacos podría estar asociado con un mayor riesgo de daño renal, reforzando la necesidad de monitoreo y ajuste en pacientes vulnerables.

**Ausencia de una asociación significativa entre el tipo de vasopresor y la lesión renal aguda:** No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el tipo de vasopresor administrado y la incidencia de LRA, lo que sugiere que otros factores, como el estado hemodinámico basal del paciente o la dosis administrada, podrían jugar un papel más determinante en el desarrollo de disfunción renal.

Los resultados sugieren que la identificación de polimorfismos en el gen AVPR1B podría ayudar a predecir la susceptibilidad a LRA en pacientes críticos, lo que podría permitir una estrategia de manejo más personalizada, enfocada en minimizar factores de riesgo adicionales como el uso de antibióticos nefrotóxicos.

Aunque se encontró una fuerte asociación entre el polimorfismo del gen AVPR1B y la LRA, se requieren estudios adicionales con un mayor tamaño muestral y análisis funcionales para confirmar estos hallazgos y explorar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

## Glosario

<b>Choque séptico</b>	Presencia de sepsis asociada a niveles de presión arterial media bajas con requerimiento de aminas vasoactivas
<b>Gen</b>	Unidad de información que se encuentra en un locus de ácido desoxirribonucleico encargado de codificar un producto génico.
<b>Lesión renal aguda</b>	Reducción de la capacidad funcional renal
<b>Polimorfismo</b>	Presencia de variantes de una secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN).
<b>Sepsis</b>	Respuesta desregulada del organismo ante un proceso infeccioso
<b>Unidad de Cuidados Intensivos</b>	Sección hospitalaria en la que se proporciona atención y monitorización de los pacientes críticamente enfermos.
<b>Vasopresina</b>	Hormona que ayuda a regular la presión arterial y la cantidad de orina que el cuerpo produce.

## Bibliografía

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. 2006;34(2):344-53.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical care medicine*. 2021;49(11):e1063-e143.
3. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. 2008;358(9):877-87.
4. Pappachan JV, Coulson TG, Child NJ, Markham DJ, Nour SM, Pulletz MC, et al. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF- 238A polymorphism. 2009;61:657-62.
5. Briceño IJM. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. 2005;2(8):164-78.
6. Mayr FB, Yende S, Angus DCJV. Epidemiology of severe sepsis. 2014;5(1):4-11.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. 2003;29:530-8.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. 2013;39:165-228.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801-10.
10. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van Der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36-44.
11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):775-87.
12. Dugar S, Choudhary C, Duggal AJCCJM. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. 2020;87(1):53-64.
13. Moreno-Eutimio MA. Inflamación y sepsis. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2017;83(3):86-91.

14. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Medicina interna de México*. 2017;33(3):381-91.
15. Carrillo E, Peña P, Sosa J. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. *Acad Nac Med*. 2015.
16. Sharawy N, Lehmann C. New directions for sepsis and septic shock research. *Journal of surgical research*. 2015;194(2):520-7.
17. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Current opinion in critical care*. 2006;12(4):315-21.
18. Acuña-Nieto O, Russi-Hernández M, Esquivel-Chávez A. Correlación de niveles séricos de lactato con la saturación venosa central de oxígeno como marcador de perfusión en pacientes con sepsis, sepsis severa y choque séptico. *Archivos de Medicina de Urgencia de México*. 2009;1(1):12-7.
19. Durán Giménez-Rico H, Reyero A, Lorente Ruigómez L, Durán Giménez-Rico L, Arias Pérez J, Durán Sacristán H, editors. *Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores inflamatorios de difícil manejo terapéutico*. Anales de Medicina Interna; 2002: SciELO Espana.
20. Gomez Gomez HG, Rugeles López MT, Jaimes Barragán FA. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio*. 2015.
21. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj*. 2016;353.
22. de la Salud AM. Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia: informe de la Secretaría. Organización Mundial de la Salud; 2017.
23. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MRJ. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. 2001;29(7):1303-10.
24. Silva E, Pedro MdA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). 2004;8:1-10.
25. Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgúa AJ. Sepsis. 2014;30(2):159-75.
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*. 2009;77(4):301-8.
27. Claessens Y-E, Dhainaut J-F. Diagnosis and treatment of severe sepsis. 2007;11:1-8.

28. Kleinpell RM, Schorr CA, Balk RAJAJoCC. The new sepsis definitions: implications for critical care practitioners. 2016;25(5):457-64.
29. McLean AS, Tang B, Huang SJJ. Investigating sepsis with biomarkers. 2015;350.
30. Wheeler AP, Bernard GRJNEJoM. Treating patients with severe sepsis. 1999;340(3):207-14.
31. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-LJCcm. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. 2004;32(9):1825-31.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
33. Laukontaus S, Lepäntalo M, Hynninen M, Kantonen I, Pettilä VJEjov, surgery e. Prediction of survival after 48-h of intensive care following open surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. 2005;30(5):509-15.
34. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S, Domenech-Asensi P, Sansano-Sánchez T, Acosta-Villegas FJMI. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis. 2012;37(7):461-7.
35. Angus DC, Yealy DM, Kellum JAJTNEjom. Protocol-based care for early septic shock. 2014;371(4):386-.
36. Seymour CW, Rosengart MR. Septic shock: advances in diagnosis and treatment. *Jama*. 2015;314(7):708-17.
37. Sharma NJAJoR, Medicine CC. ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-based Care for Early Septic Shock. 2014;190(7):827.
38. Peake SL, Delaney A, Bellomo RJTNEjom. Goal-directed resuscitation in septic shock. 2015;372(2):190-1.
39. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. 2015;372(14):1301-11.
40. Angus DCJTNEjom. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock-A Patient-Level Meta-Analysis. 2017;377(10):995-.
41. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK, Akers KG, Malik AN, Harrison NE, et al. Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a meta-analysis. 2019;1(5).
42. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. 2017;318(13):1233-40.

43. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow ECJ. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. 2000;28(8):2729-32.
44. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. 2014;370:1583-93.
45. Martin C, Viviani X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. 1999;27(9):1708-13.
46. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. 2001;120(3):989-1002.
47. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. 2016;316(5):509-18.
48. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. 2003;31(5):1394-8.
49. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. 2018;378(9):809-18.
50. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. 2018;378(9):797-808.
51. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. 2018;44:1003-16.
52. Chávez-Hernández BH, Alcántara-Gress TD, Juárez-Pichardo JS, Ulibarri-Hernández AJRMdA. Lineamientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con lesión renal aguda. Revisión basada en evidencia. 2017;40(3):195-206.
53. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. 2019;364.
54. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. 2014;311(13):1308-16.
55. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical care nephrology: core curriculum 2020. 2020;75(3):435-52.
56. KDIGO Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
57. Kirklin JK, Rogers JG. *Mechanical Circulatory Support: A Companion to Braunwald's Heart Disease Ebook*: Elsevier Health Sciences; 2019.

58. Yin L, Zhang X, Huang Y, Sun X. Catecholamine pathway polymorphisms and antidepressant response. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2016;8(2):109-17.
59. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. 2023:1-17.
60. Anantasit N, Boyd JH, Walley KR, Russell JA. Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Critical care medicine*. 2014;42(8):1812-20.
61. Genga KR, Trinder M, Kong HJ, Li X, Leung AK, Shimada T, et al. CETP genetic variant rs1800777 (allele A) is associated with abnormally low HDL-C levels and increased risk of AKI during sepsis. 2018;8(1):16764.
62. Fatani SH, Alrefai AA, Al-Amodi HS, Kamel HF, Al-Khatieb K, Bader HJMbr. Assessment of tumor necrosis factor alpha polymorphism TNF- $\alpha$ - 238 (rs 361525) as a risk factor for development of acute kidney injury in critically ill patients. 2018;45:839-47.
63. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. 2005;294(7):813-8.
64. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJJ, JoP-RP. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). 2011;301(4):F697-F707.
65. Wuttke M. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet*. 2019 Jun;51(6):957-972. doi: 10.1038/s41588-019-0407-x. Epub 2019 May 31. PMID: 31152163; PMCID: PMC6698888.
66. Frank, A. J., Sheu, C. C., Zhao, Y., Chen, F., Su, L., Gong, M. N., Christiani, D. C. (2012). BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Critical care medicine*, 40(7), 2116.
67. Haase-Fielitz, A., Haase, M., Bellomo, R., & Dragun, D. (2007). Genetic polymorphisms in sepsis-and cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Acute Kidney Injury*, 156, 75-91.

68. Wattanathum, A., Manocha, S., Groshaus, H., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2005). Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest*, 128(3), 1690-1698.
69. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased vasopressin responsiveness in septic shock: from animal research to clinical practice. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1139-49.
70. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011;15(4):226.
71. Figtree GA, Collins SP, Mebazaa A, et al. Role of genetics in sepsis: a clinical perspective. *Eur Heart J*. 2021;42(4):336-44.
72. Charles JF, Hsu CY. Genetics and susceptibility to acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(3):91-107.
73. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute kidney injury in sepsis: where genetics meets physiology. *Chest*. 2021;159(1):163-77.
74. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
75. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.

## Anexos

### Anexo A. Hoja de recolección de datos

**“Asociación del polimorfismo genético del gen AVPR1B (rs28418396) con el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con choque séptico de la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”**

<b>Expediente</b>	<b>Fecha:</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>
<b>Talla:</b> <b>Peso:</b>	<b>SOFA</b>	<b>IC</b>	
<b>Niveles de lactato:</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Niveles de creatinina</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Niveles de BUN</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
<b>Niveles de Urea</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>TFG</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Clasificación KDIGO</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
<b>Clasificación de AKIN</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Tipo de vasopresor utilizado</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Dosis de norepinefrina</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
<b>Dosis de vasopresina</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>Balance hídrico</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	<b>PAM</b> Ingreso: A las 24 horas: A las 48 horas: A las 72 horas Al egreso de la UCI:	
<b>Uso de antibiótico nefrotóxico</b> Si      2. No	<b>Tipo de alta</b> 1. Fallece 2. Mejoría clínica 3. Pase a otro hospital	<b>Uso de corticoesteroide</b>	

Elaborado por:

---

**INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DRA. LUISA FERNANDA CARBONELL MONTES**

## Anexo B. Clasificación AKIN para la lesión renal aguda

Estadio	Criterios
<b>Estadio 1</b>	Incremento de la creatinina en 1.5-1.9 veces del valor basal Incremento en la creatinina >0.3mg/dl Gasto urinario de 0.5cc/kg/hora por 6 a 12 horas
<b>Estadio 2</b>	Incremento de la creatinina en 2-2.9 veces del valor basal Gasto urinario de <0.5cc/kg/hora por >12 horas
<b>Estadio 3</b>	Aumento de la creatinina >3 veces del valor basal Aumento de la creatinina >4mg/dl Inicio de terapia sustitutiva renal Gasto urinario 0.3cc/kg/hora por 24 horas Anuria por 12 horas <18 años con una disminución de la TFG 35ml/min/1.73m <sup>2</sup>

Tomado de: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.2012

## Anexo C. Clasificación KDIGO

Categorías del FG		
Categoría	TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Descripción
<b>G 1</b>	>90	Normal o elevado
<b>G 2</b>	60-89	Ligeramente disminuido
<b>G 3 a</b>	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
<b>G 3 b</b>	30-44	Moderado a gravemente disminuido
<b>G 4</b>	15-29	Gravemente disminuido
<b>G 5</b>	<15	Fallo renal

Tomado de: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.2012

## Anexo D. Escala SOFA

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
criterios	0	1	2	3	4
<b>SNC</b> (escala de Glasgow)	15	12-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Diuresis (mL/día) Creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o <500	>5 o <200
<b>Hepático</b> Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Coagulación</b> Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	$\geq 150$	<150	<100	<50	<20
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$\geq 400$	<400	<300	<200 y soporte ventilatorio	<100 y soporte ventilatorio
<b>Cardiovascular</b> TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (mcg/kg/min)	$\geq 70$	<70	Dopamina <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Norepinefrina o adrenalina $\leq 0.1$	Dopamina >15 Norepinefrina o adrenalina >0.1

Tomado de: Vincent, J. L., Moreno, et al., (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine