

**Seguimiento diario a la excreción urinaria de sodio
(nefrograma urinario) en pacientes de cuidado crítico: Un
método de monitorización renal original y de bajo costo
para la detección temprana de falla renal aguda**

Nombre del estudiante

Norbey Octavio Lopez Bernal

Trabajo de Investigación o Tesis Doctoral como requisito para optar el título de

Medicina Interna

RESUMEN

El diagnóstico precoz de la lesión renal aguda (AKI por sus palabras en inglés) es crucial para lograr su manejo rápido y así poder optimizar su evolución y pronóstico. Sin embargo, los biomarcadores clásicos, tales como urea y creatinina en suero y la disminución en la producción de orina, logran un diagnóstico de lesión renal aguda relativamente tardío (1).

Debido a esto, la medición de novedosos y tempranos biomarcadores (subclínicos) se han propuesto recientemente para este propósito (2–11). Sin embargo, estos nuevos biomarcadores no sólo son caros y no están disponibles en todos los centros de salud, sino también que no garantizan la detección inmediata de la lesión renal aguda, ya que su solicitud también depende de la sospecha clínica de esta condición por el médico tratante (3–11).

Es conocido que los cambios fisiológicos renales normalmente preceden daño estructural parenquimatoso renal, y que este fenómeno se puede detectar por los cambios en los índices urinarios (1). Sin embargo, a pesar de que ya se ha documentado que los valores estándar de los índices urinarios clásicos tales como: la excreción urinaria de sodio (UNa), la fracción de excreción de sodio (FENa), la fracción de excreción de urea (FEU), la fracción de excreción de potasio (FEK) y la fracción de excreción de cloruro (FECl), no eran absolutamente fiables para distinguir entre la lesión renal aguda pre-renal (funcional) de la lesión

renal aguda renal (estructural), a nuestro conocimiento no ha sido evaluado si estos índices urinarios, independientemente de sus valores absolutos, podrían detectar la aparición de la lesión renal aguda subclínica, mostrando un cambio repentino y significativo en sus valores basales, cuando se están monitoreando desde el ingreso del paciente.

En este sentido, un temprano monitoreo de los índices urinarios podrían ser muy útil en los pacientes de cuidados intensivos, con el fin de lograr un diagnóstico precoz de la lesión renal aguda ya que los índices urinarios tienen un menor costo y mayor disponibilidad comparada con los nuevos biomarcadores de lesión renal aguda (por ejemplo: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, midkina urinaria, microRNA, Proteína de unión a ácidos grasos tipo L, etc.) (1,11–13). Por lo tanto, tuvimos la idea de llevar a cabo un estudio prospectivo con el fin de evaluar si el seguimiento diario de los índices urinarios en todos los pacientes de cuidados críticos en una clínica de alta complejidad, que no sufrían de lesión renal aguda desde su admisión, podrían mostrar un cambio abrupto significativa antes de la aparición de la lesión renal aguda y contribuir al diagnóstico de esta condición subclínica.

Con todo lo anterior, lo que pretendimos es obtener una herramienta fisiológica y lo suficientemente sensible que permitiera a medico clínico instaurar medidas activas para evitar la instauración de la lesión renal aguda (en forma de monitoreo preventivo) y con ello favorecer el pronóstico del paciente de por sí ya comprometido con alguna condición de base, y ampliamente disponible que fuera aplicable a futuro en otros escenarios clínicos fuera de las unidades de cuidados intensivos.

Antecedentes: La lesión renal aguda (AKI) es un cuadro clínico grave, que ocurre en un porcentaje importante de pacientes (hasta en un 50 a 70% de los pacientes en la UCI), sin signos o síntomas de advertencia inicialmente, permanece clínicamente silenciosa hasta que se produce una disminución abrupta de la función renal (1,2,14).

En esta búsqueda de identificación temprana de la lesión renal aguda, ha llevado al desarrollo de múltiples biomarcadores predictivos capaces de detectar lesión renal aguda instaurada casi en tiempo real; sin embargo son de alto costo y su solicitud esta dependiente de la sospecha que tenga el clínico de la presencia de lesión renal aguda. Dados que los cambios fisiológicos anteceden a los estructurales, estos cambios fisiológicos pueden ser monitorizados mediante los índices urinarios (12,13).

Por lo anterior, existe una necesidad de hallar marcadores que nos permitan realizar una monitorización preclínica para realizar un diagnóstico temprano de la lesión renal aguda; actualmente no existen estudios que aprueben el uso de los índices urinarios para que puedan ser utilizados para el diagnóstico preclínico de la lesión renal aguda.

Objetivos: Evaluar si el monitoreo diario de los índices urinarios en pacientes admitidos en la UCI desde el momento de su ingreso podría llegar a mostrar un patrón de comportamiento capaz de correlacionar significativamente con la

instalación temprana de fracaso renal agudo, en una clínica de cuarto nivel de complejidad en la ciudad de Barranquilla comprendido del 1 de mayo de 2018 hasta el 31 de Octubre del mismo año.

Materiales y Métodos: Nuestro estudio fue un estudio clínico longitudinal, prospectivo, observacional, descriptivo, nomotético, de tipo no experimental. Este se llevó a cabo durante 6 meses en las unidades de cuidados críticos coronaria y polivalente en la Clínica de la Costa ubicada en Barranquilla, Colombia.

La población se caracterizó en 2 grupos: Pacientes con lesión renal aguda sin variación de índices urinarios y pacientes con lesión renal aguda con variación en los índices urinarios. Todos los días se obtuvo medición de índices urinarios llevados a cabo en todos los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, desde su ingreso hasta su alta de la UCI o la muerte. Esta monitorización renal consistió en la obtención de muestras matinales de orina y de la sangre para la medición de la creatinina, urea, sodio, cloruro y potasio, con el fin de obtener las excreciones urinarias de sodio (UNa) y cloruro (UCI) calcular la fracción de excreción de sodio (FENa), cloruro (FECl), urea (FEU) y potasio (FEK). De cada paciente se documentaron la edad, el sexo, la causa de la admisión a la UCI y si se administraron sustancias administradas, particularmente diuréticos, agentes inotrópicos, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA II), contraste intravenoso y/o antibióticos nefrotóxicos. La presencia de estos fármacos se evaluó debido a su potencial influencia en las funciones glomerulares y tubulares del paciente y, en consecuencia, en los valores de sus índices urinarios.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: La presencia de lesión renal aguda reciente antes del ingreso a la UCI, la presencia de ictericia o cetoacidosis por interferencia en la medición adecuada de orina y electrolitos (15,16) y la presencia en el paciente de hemodiálisis o la diálisis peritoneal al momento de la admisión en la UCI. El diagnóstico clínico de lesión renal aguda se basó en los criterios aceptados actualmente de la organización KDIGO (14): a) detección de oliguria persistente (diuresis ≤ 500 ml/min), y/o b) elevación de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl en comparación con su valor del día anterior.

El día del hallazgo de la lesión renal aguda fue denominado como el día cero, y se evaluó si había una diferencia estadísticamente significativa entre todos los valores de índices urinarios obtenidos un día antes del diagnóstico clínico de la lesión renal aguda (denominado como día -1) y los valores de dos días antes del diagnóstico clínico de lesión renal aguda (denominado como día -2).

Los datos fueron acopiados en una matriz de análisis y la prueba estadística aplicada fue la prueba de rango único, tomando como límite de significancia un valor $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité Bioético Institucional y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio.

Resultados: Este estudio prospectivo se basó en 61 pacientes, (34 hombres) de 203 pacientes de las Unidades de Cuidado Crítico, que desarrollaron lesión renal

aguda persistente después de su ingreso, y cuya edad promedio era de 60 años (rango: 46-72).

Con respecto a la etiología de la lesión renal aguda, se documentaron las siguientes causas: postoperatorio (30%), cardiogénico (29%), sepsis (26%), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (9%) y shock hipovolémico (6%); aunque todos estos pacientes estaban al menos con dos fármacos nefrotóxicos potenciales, por lo tanto su etiología de lesión renal aguda podría considerarse mixta. Ninguno de estos pacientes tuvo una evolución fatal, requerimiento de diálisis, ni resolvió su lesión renal aguda antes de su alta de la UCI.

En este estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la diferencia (valor delta) entre los valores de urea sérica y creatinina sérica del día 0 (el día de los diagnósticos clínicos de la lesión renal aguda) y el día -1 (un día antes del diagnóstico clínico de AKI). Además, se evaluó si había una diferencia significativa (positiva o negativa) en el valor de los índices urinarios estudiados (UNa, UCI, FENa, FECl, FEU y FEK) y la diuresis de volumen entre el día -1 (un día antes Diagnóstico clínico de lesión renal aguda) y el día -2 (dos días antes del diagnóstico clínico de lesión renal aguda), y se encontró que solo hubo una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la UNa y la FENa entre estos dos días.

Conclusiones: El seguimiento diario de la excreción urinaria de Sodio (UNa) y de la fracción de excreción de Sodio (FENa), detecta un cambio significativo en sus valores basales 24 horas antes de realizar el diagnóstico clínico de lesión renal aguda (AKI).

Palabras clave: Monitorización renal, lesión renal aguda, unidad de cuidados intensivos, índices urinarios, diagnostico.

ABSTRACT

Early diagnosis of acute kidney injury (AKI) is crucial in order to achieve its prompt management, and optimize its evolution and prognosis. However, classical biomarkers, such as serum urea and creatinine, achieve AKI diagnosis relatively late (1).

Because of that, the measurement of novel and earlier (subclinical) biomarkers has recently been proposed for this purpose (2–11). However, these novel biomarkers are not only expensive and unavailable in all healthcare centers, but also they do not guarantee the immediate detection of AKI since their request also depends on the clinical suspicion of this condition by the attending physician (3–11).

It is known that renal physiological changes usually precede renal parenchymal structural damage, and that this phenomenon can be detected by urinary indices changes (1). However, even though it has already been documented that the standard values of classical urinary indices such as: sodium urinary excretion (UNa), fractional excretion of sodium (FENa), fractional excretion of urea (FEU), fractional excretion of potassium (FEK), fractional excretion of chloride (FECl) were not absolutely reliable for distinguishing between acute renal injury pre-renal (functional) from acute renal injury renal (structural), to our knowledge it has not

been evaluated yet whether these urinary indices, independently of their absolute values, could detect the appearance of subclinical AKI by showing an abrupt and significant change in their basal values when they are monitoring since patient's admission.

In this sense, an early urinary indices monitoring could be very useful in critical care patients in order to achieve an early diagnosis of AKI since the urinary indices have a lower cost and higher availability compare to the novel AKI biomarkers (eg: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, urinary midkine, microRNA, L-type fatty acid-binding protein, etc.) (1,11–13). Therefore, we had the idea of carrying out a prospective study in order to evaluate whether the daily monitoring of urinary indices in all critically ill patients in a high complexity clinic, who did not suffer from acute kidney injury since his/her admission, could show a significant abrupt change before the appearance of AKI, and contribute to the diagnosis of this subclinical condition.

With all of the above, what we intended is to obtain a physiological and sensitive enough tool that would allow the clinician to establish active measures to prevent the establishment of acute renal injury (in the form of preventive monitoring) and thereby favor the prognosis of the patient's already committed to some basic condition, and widely available that would be applicable in the future in other clinical settings outside intensive care units.

Background: Acute renal injury (AKI) is a serious clinical picture, which occurs in a significant percentage of patients (up to 50 to 70% of patients in the ICU), without warning signs or symptoms initially, remains clinically silent until there is an abrupt decrease in renal function (1,2,14).

In this search for early identification of acute renal injury, it has led to the development of multiple predictive biomarkers capable of detecting acute renal injury established almost in real time; however, they are expensive and your request is dependent on the clinician's suspicion of the presence of acute kidney injury. Given that physiological changes precede structural ones, these physiological changes can be monitored using urinary indexes (12,13).

Therefore, there is a need to find markers that allow us to perform a preclinical monitoring to make an early diagnosis of acute kidney injury; there are currently no studies that approve the use of urinary indexes so that they can be used for preclinical diagnosis of acute kidney injury.

Objective: To assess whether the daily monitoring of urinary indexes in patients admitted to the ICU from the moment they were admitted could show a pattern of behavior that could correlate significantly with the early installation of acute renal failure, in a fourth level complexity clinic in the city of Barranquilla from May 1, 2018 until October 31 of the same year.

Materials and Methods: Our study was a longitudinal, prospective, observational, descriptive, nomothetic, non-experimental clinical study. This was carried out for 6 months in the coronary and multi-purpose critical care units at the Clínica de la Costa located in Barranquilla, Colombia.

The population was characterized in 2 groups: Patients with acute renal injury without variation of urinary indexes and patients with acute renal injury with variation in urinary indexes. Every day a measurement of urinary indexes was carried out in all patients admitted to intensive care units, from admission to discharge from the ICU or death. This renal monitoring consisted of obtaining morning urine and blood samples for the measurement of creatinine, urea, sodium, chloride and potassium, in order to obtain urinary excretions of sodium (UNa) and chloride (UCI) to calculate the excretion fraction of sodium (FENa), chloride (FECl), urea (FEU) and potassium (FEK).

Age, sex, the cause of admission to the ICU, and whether administered substances, particularly diuretics, inotropic agents, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), blockers were documented for each patient of angiotensin II (BRA II) receptors, intravenous contrast and / or nephrotoxic antibiotics. The presence of these drugs was evaluated due to their potential influence on the glomerular and tubular functions of the patient and, consequently, on the values of their urinary indexes.

The exclusion criteria of the study were: The presence of recent acute renal injury before admission to the ICU, the presence of jaundice or ketoacidosis due to interference in the adequate measurement of urine and electrolytes (15,16), and the presence in the patient of hemodialysis or peritoneal dialysis at the time of admission to the ICU. The clinical diagnosis of acute renal injury was based on the currently accepted criteria of the KDIGO organization (14): a) detection of persistent oliguria (diuresis ≤ 500 ml / min), and / or b) elevation of serum creatinine ≥ 0.3 mg / dl compared to its value from the previous day.

The day of the finding of the acute renal injury was referred to as day zero, and it was evaluated whether there was a statistically significant difference between all the urinary index values obtained one day before the clinical diagnosis of the acute renal injury (referred to as day -1) and values two days before the clinical diagnosis of acute kidney injury (referred to as day -2).

The data were collected in an analysis matrix and the statistical test applied was the single range test, taking a $p < 0.05$ value as the limit of significance. The study was approved by the Institutional Bioethics Committee and informed consent was obtained from all participants included in the study.

Results: This prospective study was based on 61 patients (34 males) from 203 ICU patients who developed persistent AKI after their admission, and whose median age was 60 years old (range: 46-72).

Regarding the etiology of AKI, the following causes were documented: postoperative (30%), cardiogenic (29%), sepsis (26%), systemic Inflammatory response syndrome (9%), and hypovolemic shock (6%); although all these patients were at least on two potential nephrotoxic drugs, thus their AKI etiology could be considered mixed. None of these patients had fatal evolution, dialysis requirement, nor solved their AKI before their discharge from ICU.

In this study, a statistically significant difference was found in the difference (delta value) between serum urea and serum creatinine values of day 0 (the day of AKI clinical diagnoses) and day -1 (one day before AKI clinical diagnosis).

In addition, it was evaluated if there was a significant difference (positive or negative) in the value of the studied urinary indices (UNa, UCl, FENa, FECl, FEU, and FEK) and volume diuresis between day -1 (one day before AKI clinical diagnosis) and day -2 (two days before AKI clinical diagnosis), and it was found that there was only a statistically significant difference in UNa, and FENa values between these two days.

Conclusions: Daily monitoring of UNa and FENa detected a significant change in their basal values 24 hours before AKI clinical diagnosis was performed.

KeyWords: renal monitoring, acute kidney injury, critical care unit, urinary indices, diagnose.

REFERENCIAS

1. Rennke HG, Denker BM. Renal Physiology. En: Renal Pathophysiology. 4 Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 267-90. Disponible en: isbn: 978-0781796262
2. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):705-13. Disponible en: doi: 10.1007/s11255-017-1781-x
3. Chen C, Yang X, Lei Y, Zha Y, Liu H, Ma C, et al. Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1536-44. Disponible en: doi: 10.2215/CJN.00910116
4. Hayashi H, Sato W, Kosugi T, Nishimura K, Sugiyama D, Asano N, et al. Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(4):597-607. Disponible en: doi: 10.1007/s10157-016-1318-0
5. Sun SQ, Zhang T, Ding D, Zhang WF, Wang XL, Sun Z, et al. Circulating MicroRNA-188, -30a, and -30e as Early Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8). Disponible en: doi: 10.1161/JAHA.116.004138
6. Schrezenmeier E V., Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol*. 2017;219(3):554-72. Disponible en: doi: 10.1111/apha.12764
7. Jefferies JL, Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol*. 2016;41:9-16. Disponible en: doi: 10.1016/j.ppedcard.2016.01.011
8. Hekmat R, Mohebi M. Comparison of Serum Creatinine , Cystatin C , and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin for Acute Kidney Injury Occurrence According to Risk , Injury , Failure , Loss , and End-stage Criteria Classification System in Early after Living Kidney Donatio. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2016;27(4):659-64. Disponible en: doi: 10.4103/1319-

2442.185220.

9. Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, Pandey K. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016; Disponible en: doi: 10.1007/s00467-016-3445-y
10. Ronco C. Acute kidney injury: From clinical to molecular diagnosis. *Crit Care.* 2016;20(1):7-10. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-016-1373-7
11. Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kanmura Y. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care.* 2016;4(1):1-6. Disponible en: doi: 10.1186/s40560-016-0164-1
12. Benozzi P, Vallecillo B, Musso CG. Urinary Indices : Their Diagnostic Value in Current Nephrology. *Front Med Heal Res.* 2017;1(1):1-5. Disponible en: doi: 10.0000/FMR.1000102
13. Musso CG, Terrasa S, Ciocchini M, Gonzalez-Torres H, Aroca-Martinez G. Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: A new proposal. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(1):4-5. Disponible en: doi: 10.5546/aap.2019.eng.4
14. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS., Burdmann EA, Goldstein SL, Herzog CA, et al. Official Journal of the International Society of Nephrology KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *kidney-international.org.* 2012;2(1):141. Disponible en: doi:10.1038/kisup.2012.6
15. Molitch M, Rodman E, Hirsch C. Spurious Serum Creatinine Elevations in Ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1980;93(2):280-1. Disponible en: doi: 10.7326/0003-4819-93-2-280
16. Soldin SJ, Henderson L, Gilbert Hill J. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin Biochem.* 1978;11(3):82-6. Disponible en doi: 10.1016/s0009-9120(78)90028-0