

Angeloni, Natalia Alejandra

Determinantes del ascenso del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal en pacientes adultos críticamente enfermos con injuria renal aguda: un estudio de cohorte prospectivo

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2023

Cita sugerida: Angeloni NA. Determinantes del ascenso del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal en pacientes adultos críticamente enfermos con injuria renal aguda: un estudio de cohorte prospectivo [tesis de maestría] [internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2023 [citado AAAA MM DD]. 50 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20240122112758/tesis-angeloni-natalia.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría en Investigación Clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano

Título de tesis: Determinantes del ascenso del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal en pacientes adultos críticamente enfermos con injuria renal aguda: un estudio de cohorte prospectivo.

Año de ingreso a la maestría: 2018

Maestrando: Natalia Alejandra Angeloni

Institución filiatoria del maestrando: Hospital General de Agudos Juan A. Fernández

Tutor y director de tesis: Fabio Daniel Masevicius

Institución filiatoria del tutor y director de tesis: Sanatorio Otamendi

Fecha de entrega: 28 de marzo de 2023

Fecha de modificación: 29 de junio de 2023 – versión 1.2

Tabla de contenidos

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	2
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	8
TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ANEXOS	24

Abreviaturas:

IRA – insuficiencia renal aguda

UTI – unidad de terapia intensiva

HNa – hipernatremia

Nap – sodio plasmático

FRFR – fase de recuperación de la función renal

Crp – creatinina plasmática

Δ Nap – variación total del sodio en los 4 días de seguimiento

Δ Up – variación total de urea plasmática en los 4 días de seguimiento

Δ Crp – variación total de creatinina plasmática en los 4 días de seguimiento

GLMM – modelo lineal generalizado mixto

FeNa – excreción fraccionada de sodio

FeK – excreción fraccionada de potasio

Palabras claves:

Hipernatremia; insuficiencia renal; disnatremia; trastornos hidroelectrolíticos; terapia intensiva; medicina crítica

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuentemente hallada en los pacientes críticos y un factor de riesgo asociado en forma independiente a una mayor mortalidad (1). Un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en Argentina durante el año 2010 evidenció que la incidencia de IRA en la unidad de terapia intensiva (UTI) era del 51.8% y la mortalidad asociada de 44.6% (2).

Por otro lado, el desarrollo de hipernatremia durante la internación en la UTI también es un evento frecuente. Su incidencia varía entre un 4% y un 30% dependiendo del tipo de UTI estudiada (medica, quirúrgica, neurológica etc.) con una mortalidad asociada también elevada, la cual oscila entre 14% y 48% (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Las causas propuestas para el desarrollo de hipernatremia en los pacientes críticos se encuentran: a) la falta de acceso al agua, en caso de pacientes con deterioro del sensorio o en asistencia respiratoria mecánica (ARM); b) diuresis osmótica secundaria a elevados niveles de urea o glucosa, o al uso de manitol; y c) pérdida de líquidos hipotónicos por diarreas, sudoración profusa, drenajes, etc. (9).

Adicionalmente, la hipernatremia ha sido reportada en pacientes críticos con IRA, específicamente durante la recuperación de la función renal (10, 11). Quienes han reportado este fenómeno, proponen dos mecanismos fisiopatológicos adicionales: a) la incapacidad del riñón para concentrar la orina; y b) el aumento del volumen urinario. Ambos mecanismos, en el contexto de una sobrecarga de sodio durante la reanimación inicial (9, 12).

Cabe aclarar que el aumento del aporte de agua libre es una medida utilizada usualmente con fines terapéuticos en pacientes con hipernatremia y que las expansiones de fluidos innecesarias en la UTI están asociadas a una mayor morbimortalidad (13, 14, 15).

En un estudio piloto realizado durante un período de 7 meses (octubre 2016 – abril 2017) en el cual estudiamos el comportamiento del sodio plasmático (Nap) en 38 pacientes durante la recuperación de la función renal, observamos que 31 pacientes (81.58%) presentaron una elevación del Nap durante esta fase y 23 pacientes (60.2%) presentaron valores de hipernatremia. En nuestro análisis preliminar, el principal factor relacionado con un aumento del Nap luego de comenzada la mejora del filtrado glomerular fue el tiempo desde el pico de creatinina. Llamativamente, aun siendo estadísticamente significativo, no encontramos un impacto clínicamente relevante del balance acumulado diario de agua ni de la interacción del mismo con el tiempo (16).

En consecuencia, conociendo que: a) el ascenso del Nap durante la recuperación de la función renal es un fenómeno altamente frecuente; b) el desarrollo de hipernatremia está asociado a una mayor morbimortalidad en la UTI; c) existe la posibilidad de futilidad en la administración de agua libre para el tratamiento de la hipernatremia en este contexto; y d) en la literatura médica no hay trabajos que hayan evaluado en forma prospectiva los determinantes de este aumento del Nap; nos dispusimos realizar un estudio de cohortes prospectivo para estudiar el fenómeno del aumento del sodio durante la recuperación de la función renal, su incidencia, y determinar si este ascenso se encuentra asociado con los balances diarios de agua y electrolitos.

Pregunta e hipótesis

Pregunta

En pacientes críticos que se encuentran en recuperación de una IRA, ¿Hay un incremento del Nap? ¿Este incremento del Nap se encuentra asociado a los balances de agua?

Hipótesis

Nuestra hipótesis fue que existe una tendencia a la elevación del Nap durante la recuperación de la función renal y que este incremento no está asociado con los balances diarios de agua en esta fase.

Objetivos

Objetivo principal

Estimar el impacto del balance diario de agua sobre la variación diaria del Nap durante la recuperación de la función renal.

Objetivos secundarios

- 1) Estudiar el patrón o tendencia del comportamiento del Nap durante la recuperación de la función renal y si existe un comportamiento diferencial asociado a características de base (sexo, edad, sobrevida, etc.).
- 2) Explorar los posibles factores asociados a una mayor variabilidad del Nap.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio multicéntrico de cohorte, observacional, y prospectivo.

Ámbito

El estudio se llevó a cabo en 4 UTIs clínico-quirúrgicas de Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires.

1. Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández" (centro coordinador)
2. Sanatorio Trinidad de Ramos Mejía
3. Sanatorio Otamendi
4. Sanatorio Anchorena de San Martín

Población

Criterios de inclusión

Pacientes admitidos a la UTI, mayores de 18 años que presentaron IRA al ingreso o durante la internación en la UTI. La IRA fue definida por los criterios de las guías KDIGO 2012 como la elevación ≥ 0.3 mg/dl o 1.5 - 1.9 veces el valor de la creatinina basal y/o presencia de ritmo diurético < 0.5 ml/kg/h en 6hs. La creatinina basal fue definida por estudios de laboratorio de hasta 3 meses de antigüedad o en su defecto, a partir de la fórmula MDRD (Modificaciones de la Dieta en la Enfermedad Renal) de acuerdo a las recomendaciones internacionales KDIGO 2012 (17).

Criterios de exclusión

Relacionados con estados fisiopatológicos que pudieran interferir con la fisiología del sodio y los fluidos: pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica (IRC), cursando embarazo o puerperio, con patología aguda del sistema nervioso central, en

tratamiento (agudo o crónico) con vasopresina o análogos, gran quemado, con abdomen abierto y contenido.

Seguimiento

Se definió al día 0 como al día del pico de creatinina plasmática (Crp). Los pacientes fueron seguidos hasta que sucedió uno de los siguientes: a) retorno de la creatinina al valor basal; b) nuevo evento de IRA; c) requerimiento de hemodiálisis; d) pérdida repentina de masa muscular: requerimiento de amputación de un miembro o de resección de grupo muscular; o e) alta de la UTI o muerte.

Variables a evaluar

Exposición principal:

Balance neto de agua diario. La diferencia obtenida entre ingresos enterales y parenterales de fluidos, y egresos de fluidos por diuresis, drenajes, sonda de drenaje gástrico ([Tabla 1.](#) - Ecuación 1). No se consideraron cálculos de pérdidas insensibles.

Evento principal:

Nap diario. Variación de las concentraciones del sodio plasmático (ΔNap).

Variables epidemiológicas registradas al ingreso a la UTI:

Edad, sexo, motivo de ingreso, valor de *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II score)* (18) y etiología de IRA.

Determinaciones de laboratorio:

A todos los pacientes se le realizaron análisis diarios de urea (método ureasa/NADH), creatinina (método reacción de Jaffe modificada), sodio y potasio en plasma (método electrodo ion selectivo). A un subgrupo de paciente se le pudieron medir electrolitos urinarios (método electrodo ion selectivo), urea urinaria (método ureasa/NADH) y creatinina urinaria (método reacción de Jaffe modificada). Las determinaciones de laboratorio se realizaron con equipos *Abbott Aeroset® (Laboratorios Abbott, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos de América)*, bajo los estándares de calidad de Laboratorios Abbott, en los cuatro centros.

Variables calculadas ([Tabla 1](#)):

Se calcularon los balances de agua y de electrolitos en forma diaria, y el *clearance* de agua libre de electrolitos. Se calcularon las excreciones fraccionadas de sodio (FeNa) y potasio (FeK). Además, se calculó la variación total del Nap (ΔNap), de urea plasmática (ΔUp) y de Crp (ΔCrp).

Estadística

Para estimar el efecto del balance diario de agua sobre la variación diaria del Nap, utilizamos un modelo lineal generalizado mixto (GLMM) incluyendo al tiempo como variable independiente, con una función de probabilidad de distribución normal, un enlace de identidad, y una intersección de efectos aleatorios para tener en cuenta la correlación entre observaciones dentro del modelo de medidas repetidas.

Además, también mediante un modelo lineal que asume dependencia de medidas repetidas (modelo de ecuaciones estimadas generalizadas), se evaluó la tendencia en el tiempo del comportamiento del Nap durante la recuperación de la función renal, y si esta tendencia temporal fue diferente de acuerdo a sexo, edad o sobrevida en la UTI.

Δ Nap fue calculada en cada paciente como la diferencia entre Nap al último día de seguimiento menos Nap al día 0. Por medio de un modelo de regresión lineal se realizó un análisis uni y multivariable para evaluar los determinantes de Δ Nap. Los supuestos de linealidad, normalidad, homocedasticidad e independencia fueron chequeados. En los modelos multivariados, la presencia de multicolinealidad fue descartada mediante el análisis del factor de inflación de la varianza.

Las variables continuas con distribución normal fueron comparadas mediante *student t-test*. Para variables discretas se utilizó *Wilcoxon Rank Sum test* y *Chi-square test* para comparar diferencias de proporciones. Se utilizó STATA/IC 13.0 para todos los análisis. Reportamos todos los valores de p a dos colas y utilizamos una $p = 0.05$ para determinar la significancia estadística.

Consideraciones éticas

El protocolo se desarrolló en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmiendas posteriores, las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización ICH.

La identidad de los datos personales fue mantenida bajo absoluta confidencialidad y sólo tuvimos acceso a ellos los investigadores involucrados y el Comité de Ética evaluador. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera de-identificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26.529 /09.

Este estudio no exigió ninguna determinación que signifique modificaciones a las prácticas de rutina de cualquier UTI. Se extendió al Comité de Ética de cada Institución una solicitud de autorización para la utilización de los datos de cada paciente. Toda la documentación obtenida por los investigadores responsables de cada institución fue referida al investigador responsable del estudio para su archivo.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Juan A. Fernández, centro coordinador; y por el Comité de Ética del Hospital Eva Perón de San Martín de la Provincia de Buenos Aires.

Resultados

Fueron reclutados 93 pacientes durante la recuperación de la función renal entre febrero de 2019 y marzo de 2020 ([Figura 1](#)). El reclutamiento debió ser suspendido en marzo de 2020 debido al inicio de los protocolos de COVID-19 en las UTIs.

Las variables clínicas diarias y los fármacos recibidos en forma diaria por los pacientes no pudieron ser recolectados en forma fidedigna debido a que ninguno de los centros contaba con registro informático de farmacia y enfermería. Al hallar que estas dificultades no podían ser corregidas mediante la revisión de las historias clínicas en forma retrospectiva, decidimos que los esfuerzos de los equipos de trabajo se focalizaran en la adecuada recolección y chequeo de calidad de los balances de agua y electrolitos. Por esta razón, hemos decidido no incluir en el análisis el SOFA score diario, la administración de diuréticos y corticosteroides, y la presencia de fiebre y diarrea.

Adicionalmente, hemos limitado el análisis a los primeros cuatro días de seguimiento, puesto que más del 80% de los pacientes recuperaron la función renal o egresaron de la UTI dentro de ese período.

El 66% de los pacientes incluidos fueron hombres ([Tabla 2](#)). La mediana de edad fue de 66 años con un rango intercuartílico 25% - 75% (RIQ) de 55 a 78 años. De acuerdo con la clasificación de las guías KDIGO 2012, 41 pacientes (44%) alcanzaron un estadio 1 de IRA, 33 pacientes (36%) un estadio 2, y 19 pacientes (20%) un estadio 3. Las concentraciones pico de urea y creatinina en la población general de pacientes fueron de 107 ± 52 mg/dl y 2.22 ± 0.97 mg/dl, respectivamente. Las características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada, así como las variables bioquímicas y los balances de agua y electrolitos, son mostrados en la [tabla 2](#).

Tendencia en ingresos, egresos y balances de agua y electrolitos

Los ingresos de agua y sodio fueron mayores en el primer día de seguimiento, con una discreta tendencia negativa en los días subsiguientes ([Tabla 3](#), [Figuras 2A y 2B](#)).

Tanto el volumen urinario como la eliminación urinaria de sodio fueron aumentando a lo largo de la recuperación de la función renal ([Tabla 3](#), [Figuras 2C y 2D](#)).

Con respecto a los balances de fluidos y sodio, los mismos fueron más positivos al primer día de seguimiento, disminuyendo en los días subsiguientes, sin nunca llegar el promedio de la población a ser negativo ([Tabla 3](#), [Figuras 2E y 2F](#)).

Los balances de tonicidades muestran que la ganancia neta de sodio más potasio se ha mantenido relativamente constante en los 4 días de seguimiento, mientras que el balance de fluidos se ha hecho menos positivo a lo largo de los días ([Tabla 3](#)).

Tendencia del Nap

Se observó un incremento significativo del Nap durante los primeros 4 días de la recuperación de la función renal en la población general estudiada. El cambio fue de 2.14 mmol/l de Nap por día de seguimiento (IC 95%: 1.82 – 2.47; $p < 0.01$) ([Figura 3](#)).

El Nap aumentó en 79 de los 93 pacientes estudiados (85%). En este grupo, la media del Δ Nap fue de 6.7 ± 3.9 mmol/L, con un incremento diario de 2.23 ± 1.3 mmol/L/día ([Tabla 2](#)).

Se observaron Δ Nap mayores a 5, 10 y 15 mmol/l en el 56, 15 y 4 % de los pacientes, respectivamente ([Figura 4](#)).

Más de la mitad de los pacientes (52%) alcanzó cifras de Nap mayores de 145 mmol/L en los 3 días de seguimiento, cifras compatibles con el diagnóstico de hipernatremia. Mientras que casi un tercio de los pacientes (27%) alcanzó valores mayores a 150 mmol/L ([Tabla 2](#)).

Diferencias en la tendencia al aumento del Nap

No se observaron diferencias basales en el Nap entre hombres y mujeres (139.7 ± 6.3 mmol/L vs 137.3 ± 6.1 mmol/L; $p = 0.09$), entre menores y mayores de 65 años (138.7 ± 6.2 mmol/L vs 139.1 ± 6.5 mmol/L; $p = 0.81$), ni entre sobrevivientes y no sobrevivientes (138.8 ± 6.1 mmol/L vs 140.9 ± 8.3 mmol/L; $p = 0.43$).

Tampoco hubo diferencias en la tendencia del aumento del Nap entre hombres y mujeres (*p*-valor del término interacción: 0.16), entre mayores y menores de 65 años (*p*-valor del término interacción: 0.53), entre sobrevivientes y no sobrevivientes (*p*-valor del término interacción: 0.90), ni entre diferentes estadios de IRA alcanzados (*p*-valor del término interacción: 0.83).

Impacto del balance diario de fluidos en Nap

El balance diario de fluidos en el día previo no estuvo asociado con la variación del Nap diario (β -0.2, IC 95%: -0.0006 - 0.0001; $p = 0.19$) (Tabla 4). Sin embargo, encontramos una asociación entre el volumen urinario de las 24 h previas y la variación diaria del Nap (β 0.6, IC 95%: 0.0001 - 0.0011; $p = 0.009$).

El Δ Nap en los cuatro días de seguimiento no estuvo asociado con el balance total de fluidos en esos cuatro días (β 0.04, IC 95%: -0.21 – 0.31; $p=0.72$) (Tabla 5 y Figura 5).

Predictores de mayor Δ Nap en los 4 días de seguimiento

Considerando el Δ Nap como variable dependiente en el análisis univariable, el mayor APACHE al ingreso, el mayor balance total de sodio, los mayores valores de urea plasmática al día 0 y menores valores de Nap al día 0, fueron las variables asociadas a mayor Δ Nap (Tabla 6). El balance acumulado de fluidos o sus componentes, el ingreso y egreso de fluidos y el clearance de agua libre de electrolitos no estuvieron asociados con Δ Nap (Tabla 6).

En el análisis multivariable encontramos que el mayor Δ Nap estuvo independientemente asociado con un menor valor de Nap al día 0, un mayor valor de urea al día 0 y un mayor balance total de sodio durante el seguimiento (Tabla 7).

Análisis urinarios adicionales

Durante todo el seguimiento, la orina se mantuvo hipotónica, con valores de sodio más potasio urinario siempre por debajo de los 120 mmol/l, a pesar del aumento del Nap (Figura 6).

La mediana de osmolaridad urinaria calculada fue de 283 mOsm/Kg (RIQ 228 - 344 mOsm/Kg) en el primer día de seguimiento. La misma fue aumentando acorde pasaron los días, con un aporte relativamente fijo por parte del sodio y potasio urinarios, siendo el principal contribuyente de su aumento el valor de urea urinaria (Figura 7).

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio de pacientes con IRA no dialítica que fueron seguidos durante la recuperación de la función renal, fueron los siguientes: a) existe una tendencia al incremento del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal; b) un alto porcentaje de pacientes alcanzan valores de sodio plasmático compatibles con hipernatremia; c) las modificaciones del sodio plasmático no pueden ser completamente explicadas por los balances de agua y electrolitos; y d) existen incrementos importantes del sodio plasmático que pueden ser esperados en pacientes con patología aguda de mayor gravedad, y en aquellos que al momento del inicio de la recuperación de la función renal (pico de creatinina plasmática) presentan mayores valores de urea y menores de sodio en sangre.

Varios estudios han demostrado una asociación entre la hipernatremia adquirida en la UTI y mayor mortalidad, mayores estadías hospitalarias y un mayor consumo de los recursos de salud (4, 19, 20, 21, 22, 23). Las incidencias reportadas oscilan entre 3 y 17%, dependiendo de la población estudiada y del umbral de sodio plasmático utilizado para definirla (4, 6, 19, 24). Nosotros consideramos una concentración plasmática de sodio igual o mayor a 145 mmol/L para definir hipernatremia debido a que valores superiores a estos se han asociado con un peor pronóstico (19). Aunque la IRA ha sido propuesta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipernatremia en la UTI (5), la incidencia de hipernatremia en pacientes críticos con IRA no ha sido estudiada. En este sentido, nuestro estudio es novedoso al demostrar que el 52% de los pacientes con IRA desarrollaron hipernatremia con valores de sodio mayores a 145 mmol/L durante el seguimiento. Más aún, el 27% alcanzó cifras superiores a 150 mmol/L. Estos hallazgos demuestran una incidencia superior de hipernatremia en este subgrupo de pacientes comparada con la reportada por estudios realizados en poblaciones heterogéneas de pacientes críticos (4, 6, 19, 24).

No está completamente establecido si es la hipernatremia en sí, o son las fluctuaciones del sodio en el tiempo, los responsables de los efectos deletéreos en los pacientes críticos. Diversos estudios de grandes poblaciones de pacientes hallaron que las variaciones del sodio plasmático, incluso cuando se produjeron dentro del rango de valores de sodio considerados normales, se asociaron en forma independiente con la mortalidad en UTI y la mortalidad hospitalaria (21, 22, 23, 25). Nosotros observamos incrementos del sodio plasmático mayores a 10, 15 y 20 mmol/L en el 35, 14 y 7 % de los pacientes, respectivamente. Adicionalmente, pudimos identificar 7 pacientes en los cuales el sodio plasmático aumentó peligrosamente, un promedio 4 mmol/día. Similares incrementos fueron observados por *Sam y cols.* en una cohorte retrospectiva de 20 pacientes con estadios avanzados de IRA que evolucionaron con hipernatremia en el periodo post-IRA (12). Los autores hallaron un incremento diario de sodio de 5-8 mmol/L por día, lo que significó un incremento final de 17 mmol/L durante la recuperación. Estos hallazgos refuerzan la importancia del monitoreo de la pendiente de incremento del sodio en este grupo de pacientes.

Históricamente, la hipernatremia adquirida en la UTI ha sido entendida como un problema iatrogénico generado por un déficit de agua, un ingreso excesivo de sodio, o una combinación de ambos (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35). Sin embargo, algunos autores sostienen que otros factores más complejos pueden influir en las modificaciones del sodio plasmático en el tiempo (36, 37, 38, 39, 40, 41). Nuestros hallazgos están en línea con esta última hipótesis, al demostrar que los balances diarios de agua y de sodio no explican completamente la variación diaria del sodio plasmático. Sin embargo, nosotros observamos una asociación débil entre el balance acumulado de sodio durante la recuperación de la función renal y las modificaciones del Nap. Recientemente, un estudio prospectivo realizado en una población heterogénea de pacientes críticos demostró que el balance acumulado de sodio durante los primeros días de internación se asoció en forma independiente con el desarrollo de hipernatremia (20). Los autores argumentan que la incapacidad renal de excretar sodio, sumado a la carga elevada de sodio durante la reanimación inicial explican los balances positivos observados. En línea con estos hallazgos, nosotros también observamos una incapacidad del riñón de eliminar el sodio con la excreción de concentraciones bajas y constantes de cationes en orina, a

pesar de valores de Nap crecientes. En este sentido, la restricción de los ingresos de sodio luego de la injuria renal pareciera ser una intervención acertada para prevenir o evitar la hipernatremia en este grupo de pacientes.

El hecho de que el score de APACHE II se haya asociado independientemente a la mayor variación del sodio plasmático, y los balances de agua y sodio no, refuerza la idea de la complejidad de mecanismos involucrados en la génesis de la hipernatremia en estos pacientes. En los últimos años, se ha enfatizado en el concepto de que el sodio no se distribuye en el organismo siguiendo un modelo bicompartimental (extra e intracelular). En su lugar, se ha propuesto la existencia de otros compartimientos como la piel, el hueso y el músculo, que almacenan sodio osmóticamente inactivo unido a proteínas (36, 37, 38, 41, 42, 43). Diversos estudios han demostrado diferencias en la capacidad de almacenamiento de sodio en estos depósitos lo que estaría asociado, por ejemplo, al desarrollo de hipertensión arterial en animales de experimentación (36, 39, 40). Futuros estudios deberán focalizarse el comportamiento de estos compartimientos, de los cuales el sodio puede ser movilizado en determinadas situaciones como, por ejemplo, en los estados inflamatorios (39).

En nuestros pacientes, la concentración de urea plasmática al tiempo del inicio de la recuperación de la función renal fue un determinante independiente de la variabilidad del sodio plasmático durante el periodo post-IRA. La diuresis osmótica generada por la urea y la competencia de esta con los cationes urinarios para su eliminación, podrían explicar esta asociación, la cual fue más evidente en aquellos pacientes con mayores concentraciones de urea plasmática. En una cohorte de pacientes críticos que desarrollaron hipernatremia durante la recuperación de la función renal, *Sam y cols.* observaron que el promedio de la osmolaridad urinaria medida fue 373 ± 122.9 mmol/kg y que el 42% de los osmoles urinarios correspondió a urea y a creatinina, mientras que el sodio y el potasio representaron solo el 22% de la osmolaridad urinaria total (12). Aunque nosotros calculamos la osmolaridad urinaria en lugar de medirla, los hallazgos fueron similares a los de *Sam y cols.*, la osmolaridad promedio fue $394 \pm$ mmol/Kg, 46 % de los osmoles correspondió a la urea, y solo 27 % de los osmoles correspondió a los electrolitos urinarios. Adicionalmente, observamos que el porcentaje de contribución de la urea a la osmolaridad urinaria se incrementó durante la recuperación de la función renal, mientras que la de los electrolitos urinarios no se modificó. Esto confirma más aún que en el periodo de recuperación de la función renal existe una dificultad para eliminar el sodio en la orina cuando otros osmoles están presentes.

A diferencia del comportamiento de la urea, los pacientes que presentaron valores más bajos de Nap al día 0 tuvieron mayor aumento del sodio durante el periodo de recuperación. Los valores bajos de Nap de estos pacientes pueden ser una expresión de mayor gravedad con un estado inicial de 'anti-diuresis' más acentuado. Al momento de la recuperación de la función renal, el aumento de la diuresis junto con la incapacidad renal para concentrar la orina, expondrían a estos pacientes a un mayor incremento de las concentraciones plasmáticas de sodio. Sin embargo, la relación inversa observada entre el Nap al día 0 de la recuperación de la función renal y su variabilidad posterior se mantuvo luego de ajustar por APACHE. De cualquier manera, este hallazgo debe ser interpretado con cautela ya que, al tratarse de un estudio observacional, es probable que aquellos pacientes con valores de Nap más bajos al comienzo de la recuperación de la

función renal no hayan sido monitoreados en forma tan estrecha como los pacientes con cifras mayores de sodio, los cuales pueden haber recibido más intervenciones tendientes a evitar la hipernatremia.

En nuestro estudio, la concentración de los cationes excretados (Nau + Ku) durante la recuperación de la función renal se mantuvo en todo momento por debajo de las concentraciones plasmáticas de sodio, lo que demuestra cierta dificultad renal para eliminarlos, aun en el contexto de hipernatremia. Este hallazgo ya ha sido sugerido por diferentes autores quienes postularon a este mecanismo como el principal responsable del desarrollo de hipernatremia de la recuperación de la función renal (44, 45). En ese sentido, se ha sugerido al cálculo del *clearance* de agua libre de electrolitos como el indicador que mejor explica la hipernatremia inducida por diuresis osmótica en la recuperación de la función renal. El *clearance* de agua libre de electrolitos cuando es positivo, indica mayor pérdida de agua que de electrolitos en orina lo que significa un incremento del sodio plasmático. Contrariamente, cuando su valor es negativo, indica ganancia de agua libre, lo que tenderá a disminuir el sodio plasmático. En el subgrupo de pacientes en los cuales el *clearance* de agua libre de electrolitos fue calculado, hallamos que el mismo fue y se mantuvo positivo durante todo el periodo estudiado, aunque no se asoció a las modificaciones del Nap. Este resultado no significativo puede ser el resultado de una muestra insuficiente. De todos modos, desde el punto de vista fisiopatológico, el *clearance* de agua libre de electrolitos debería ser monitoreado durante la recuperación de la función renal para entender, prevenir y tratar incrementos no deseados del Nap. La administración de una cantidad de agua igual a la excretada como agua libre de electrolitos debería prevenir mayores incrementos de Nap y ayudar a retornar sus valores a la normalidad.

Es probable que los mecanismos fisiopatológicos que generan el incremento del Nap en la recuperación de la función renal tengan su mayor expresión en los pacientes con formas más graves de IRA. Efectivamente, los estudios que encontraron esta asociación incorporaron pacientes con estadios avanzados de disfunción renal (12, 20). A diferencia de aquellos estudios, el 70 % de nuestros pacientes presentaron formas leves y moderadas de IRA (KDIGO I y II), y solo un 30% desarrolló formas graves (KDIGO III). De acuerdo con nuestros hallazgos, es posible inferir que los mecanismos fisiopatológicos que elevan el Nap en la IRA grave también están presentes estadios leves de IRA. Esto es relevante dado que las formas leves de IRA son las más frecuentes en los pacientes críticos.

El cálculo de la FeNa ha sido ampliamente estudiado en pacientes con IRA para diferenciar la “IRA pre-renal” o “IRA precoz”, de “IRA renal” o “IRA tardía”, utilizando un nivel de corte del 1% (46). Sin embargo, su utilidad y precisión diagnóstica en los pacientes críticos con IRA han sido cuestionadas (47, 48). En este estudio, al tratarse de una población con IRA tardía es comprensible que hayamos hallado valores de FeNa > a 1%. Dichos valores se mantuvieron elevados durante todo el seguimiento y sin mostrar una tendencia especial. Por otro lado, el valor de la FeNa y su interpretación depende de varios factores: de la tasa de filtrado glomerular, de la función tubular (activación de los mecanismos de retención renal de sodio) y de la ingesta de sodio. Por lo tanto, es difícil interpretar uno de estos factores sin tener en cuenta a los demás (46). La FeK es otra variable que ha sido estudiada en pacientes críticos con injuria renal aguda, y se ha

demostrado que incrementos por encima del 10% suelen preceder a los aumentos de la Crp y están inversamente relacionados con la tasa de filtrado glomerular. Este fenómeno ayuda a evitar la hiperpotasemia hasta las últimas etapas de la lesión renal aguda (49). Aunque la FeK no ha sido suficientemente valorada en la recuperación de la función renal de los pacientes críticos y su interpretación no es sencilla durante esta fase, nosotros observamos valores persistentemente elevados durante los días de seguimiento, sin mostrar tendencia temporal alguna.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Primero, el reclutamiento debió ser suspendido con el inicio de los protocolos de seguridad en las UTIs y no se pudo llegar al 100% del tamaño de la muestra calculado durante el desarrollo del protocolo. Esto puede haber limitado el poder del estudio, pero con los 93 pacientes incluidos hemos observado tendencias y resultados similares a otros estudios. Segundo, muchas de las potenciales variables confundidoras consideradas a priori no pudieron ser medidas (ventilación mecánica, fiebre, administración de diuréticos, tratamiento con corticosteroides) por lo que las asociaciones entre Nap balances de agua no pudieron ser ajustadas por estas variables. Esto puede implicar que la magnitud de las asociaciones observadas sea diferente si se hubiesen incluido estas variables en el análisis. Sin embargo, como mencionamos previamente, las tendencias y resultados de nuestro estudio se encuentran en línea con lo observado previamente por otros investigadores. Tercero, las pérdidas insensibles por sudor y materia fecal no fueron cuantificadas y por lo tanto, no fueron tenidas en cuenta en los cálculos de los balances de agua y electrolitos. Esto puede haber generado cierta imprecisión en la estimación de los balances en algunos pacientes. Cuarto, las mediciones urinarias de electrolitos, urea y creatinina, así como sus cálculos derivados, no fueron realizados en todos los pacientes. Esto último puede haber limitado el poder estadístico en el análisis de los mecanismos asociados al comportamiento del Nap. Quinto, el diseño observacional del estudio hace posible la existencia de sesgos y de confundidores que pueden alterar la verdadera asociación entre las variables de interés con el evento. Por último, como expresamos anteriormente, nuestra cohorte de pacientes exhibió en su mayoría formas leves y moderadas de IRA. En ese sentido, un estudio prospectivo que incluya un mayor número de pacientes con estadios más avanzados de IRA (KDIGO III) podrá mejorar el análisis y el entendimiento de las variaciones del sodio plasmático en estos pacientes.

Conclusiones

Durante la recuperación de la función renal se observan incrementos de las concentraciones del sodio plasmático y una elevada incidencia de hipernatremia. Estos hallazgos no pueden ser atribuidos íntegramente a los balances de agua y de electrolitos contabilizados en este periodo de tiempo. Sin embargo, los mayores incrementos del sodio plasmático pueden ser esperados en pacientes más graves y en aquellos que al momento de la recuperación de la función renal tienen mayores concentraciones plasmáticas de urea y menores de sodio.

Tablas, figuras y gráficos

Tabla 1. Ecuaciones utilizadas

Balance diario de fluidos = ingreso diario de fluidos – egreso diario de fluidos	Ecuación 1
Balance diario de sodio = ingreso diario de sodio – egreso diario de sodio	Ecuación 2
Balance diario de potasio = ingreso diario de potasio – egreso diario de potasio	Ecuación 3
Clearance de agua libre de electrolitos = $\left[1 - \left(\frac{Na_u + Ku}{Na_p}\right)\right] \times Vu$	Ecuación 4
$\Delta Nap = Nap$ en el último día de seguimiento – Nap al día 0	Ecuación 5
$\Delta Up = Up$ en el último día de seguimiento – Up al día 0	Ecuación 6
$\Delta Crp = Crp$ en el último día de seguimiento – Crp al día 0	Ecuación 7
$FeNa = \frac{Na_u \times Cr_p}{Cr_u \times Na_p} \times 100$	Ecuación 8
$FeK = \frac{K_u \times Cr_p}{Cr_u \times K_p} \times 100$	Ecuación 9

Nap: sodio plasmático. Crp: creatinina plasmática. Up: urea plasmática. Nau: sodio urinario. Ku: potasio urinario. Vu: volumen urinario. FeNa: excreción fraccional de sodio. FeK: excreción fraccional de potasio. Cru: creatinina urinaria

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

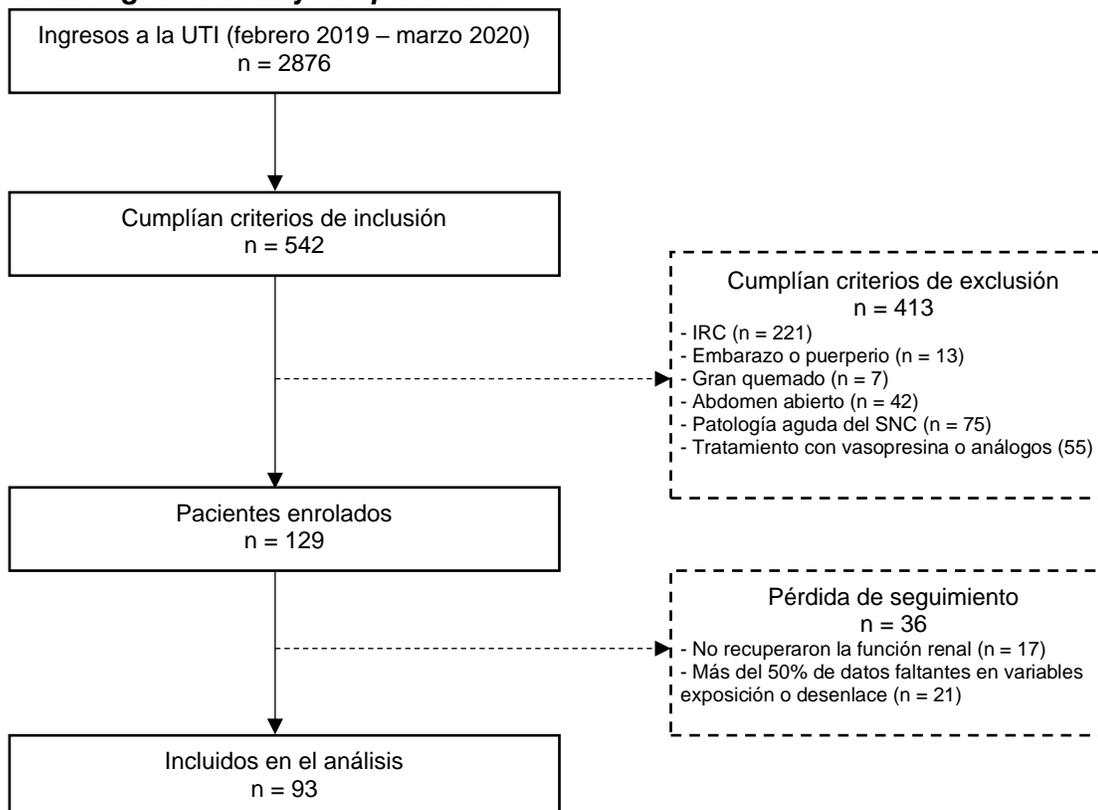


Tabla 2. Variables epidemiológicas y clínicas de la población general

Variables epidemiológicas y clínicas de la población general	
Edad – años (mediana, RIQ)	66 (55 – 78)
APACHE al ingreso a la UTI (media, DS)	18.7 ± 7.3
Sexo femenino – n (%)	30 (32)
Muerte – n (%)	11 (13)
Estadio AKI – n (%)	
I	41 (44)
II	33 (36)
III	19 (20)
Hypernatremia >145 mmol/L – n (%)	48 (52)
Hypernatremia >150 mmol/L – n (%)	25 (27)
Media de variación total del Na, urea y creat plasmáticas en la población general durante los 4 días de seguimiento	
Delta Nap mmol/L (media, DS)	5.3 ± 4.9
Delta Ureap mg/dl (media, DS)	-14.2 ± 39.2
Delta Creatp mg/dl (media, DS)	-0.85 ± 0.77
Media de ingresos y balances diarios de agua y electrolitos en la población general de pacientes	
Diuresis ml/24 h (media, DS)	2311 ± 1395
Ingreso de fluidos ml/24 h (media, DS)	3008 ± 1268
Ingreso de Na mmol/24 h (media, DS)	306 ± 171
Ingreso de K mmol/24 h (media, DS)	42 ± 44
Balance de fluidos ml/24 h (media, DS)	696 ± 1645
Balance de Na mmol/24 h (media, DS)	102 ± 261
Balance de K mmol/24 h (media, DS)	-30 ± 64

Tabla 3. Tendencia de los ingresos, egresos y balances de sodio y fluidos, balances de tonicidades y fracciones excretadas de sodio y potasio durante el período de seguimiento

	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3
Ingreso de agua en 24 h (ml) mediana, RIQ 25-75	3167 (2555 – 4082)	2602 (2250 – 3599)	2786 (1917 – 3572)	2800 (1977 – 3776)
Ingreso de sodio en 24 h (mmol) mediana, RIQ 25-75	330 (240 – 460)	286 (195 – 386)	252 (170 – 390)	241 (156 – 380)
Volumen urinario en 24 h (ml) mediana, RIQ 25-75	1490 (925 – 2425)	2000 (1500 – 2900)	2200 (1500 – 2990)	2200 (1513 – 3225)
Sodio urinario en 24 h (mmol) mediana, RIQ 25-75	53 (38 – 92)	67 (35 – 104)	73 (31 – 105)	90 (48 – 118)
Balances netos de electrolitos				
Balance de sodio en 24 h (mmol) media, DS	191 ± 222	125 ± 257	93 ± 272	40 ± 261
Balance de potasio en 24 h (mmol) media, DS	- 33.7 ± 54.5	- 51.3 ± 68.2	- 29.7 ± 60.1	- 8.9 ± 57.0
Balances de tonicidades				
Balance de sodio + potasio en 24 h (mmol) media, DS	157 ± 220	56 ± 266	49 ± 280	16 ± 261
Balance de agua en 24 h (ml) media, DS	1599 ± 1547	674 ± 1702	422 ± 1588	392 ± 1503
Fracciones excretadas				
Fracción excretada de sodio mediana, RIQ 25-75[†]	2.08 (0.59 – 6.05)	1.09 (0.48 – 2.95)	1.69 (0.59 – 2.90)	2.52 (0.96 – 4.7)
Fracción excretada de potasio mediana, RIQ 25-75[†]	50.8 (25.9 – 91.5)	24.4 (15.6 – 52.5)	21.9 (15.0 – 37.3)	41.1 (19.0 – 45.4)

[†] Las fracciones excretadas de sodio y potasio fueron medidas en un subgrupo de pacientes. En el día 0, n = 20; día 1, n = 28; día 2, n = 24; día 3, n = 11.

Figura 2. Tendencia de los ingresos, egresos y balances de fluidos y sodio durante el periodo de seguimiento.

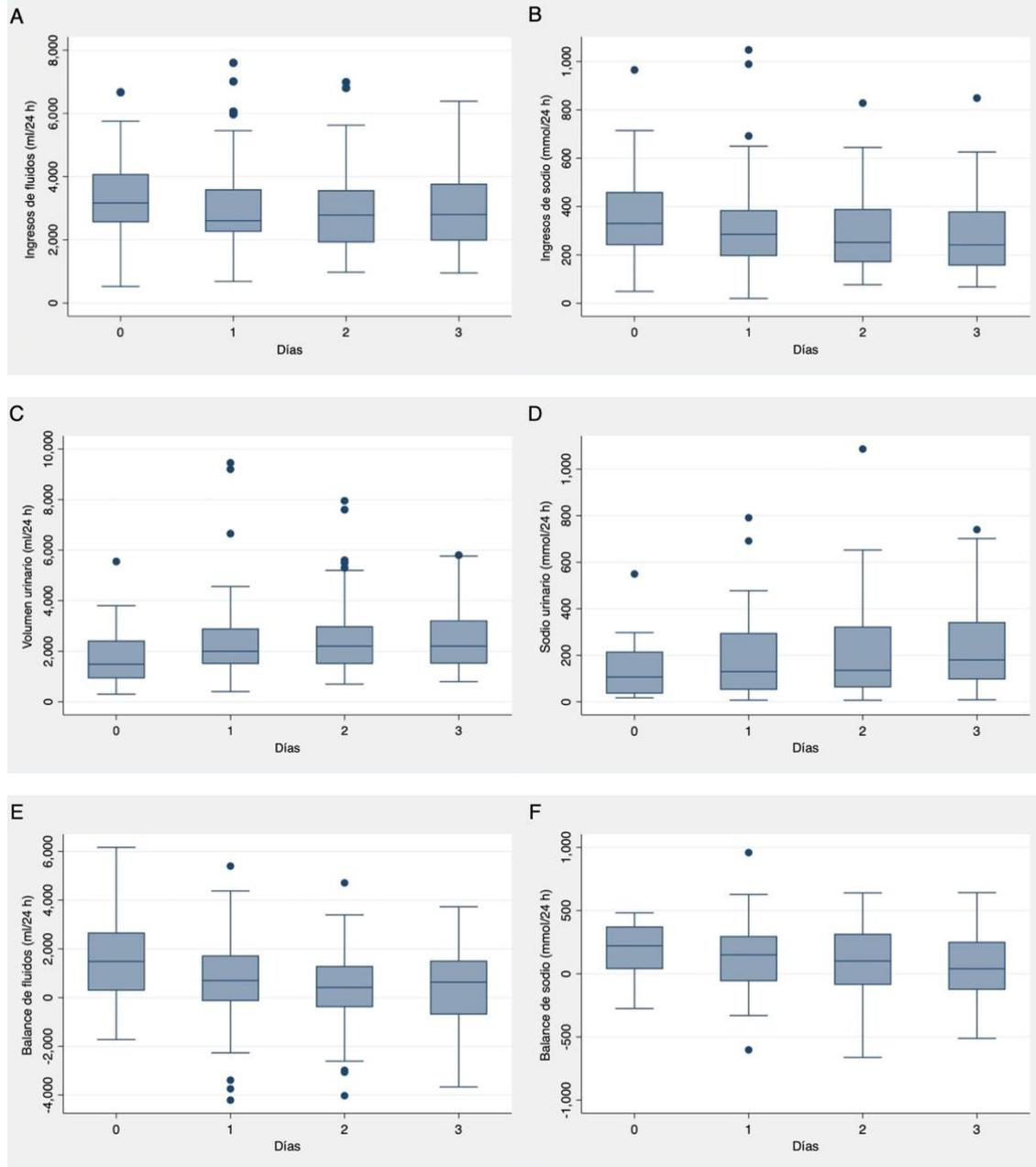


Figura 3. Comportamiento del sodio plasmático y la creatinina durante el periodo de seguimiento.

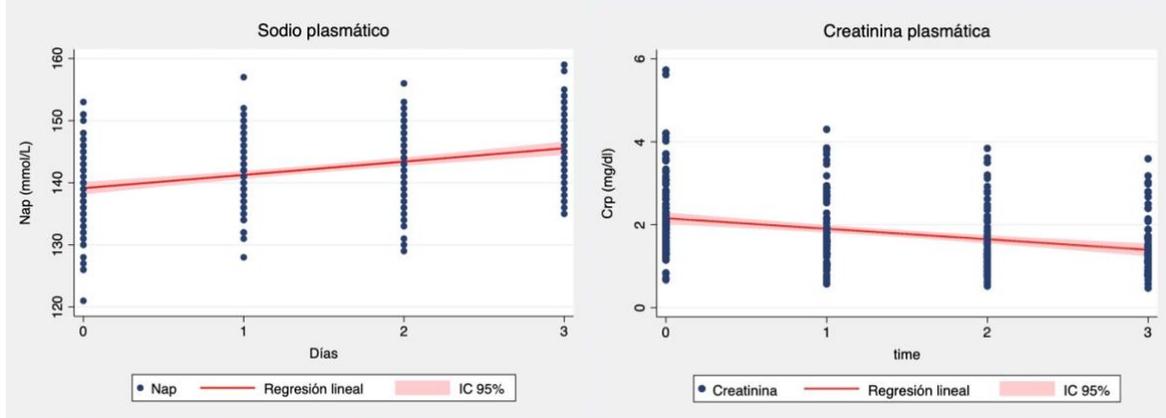


Figura 4. Porcentaje de pacientes con Δ Nap > 0, 5, 10 y 15 mmol/l en los 4 días de seguimiento.

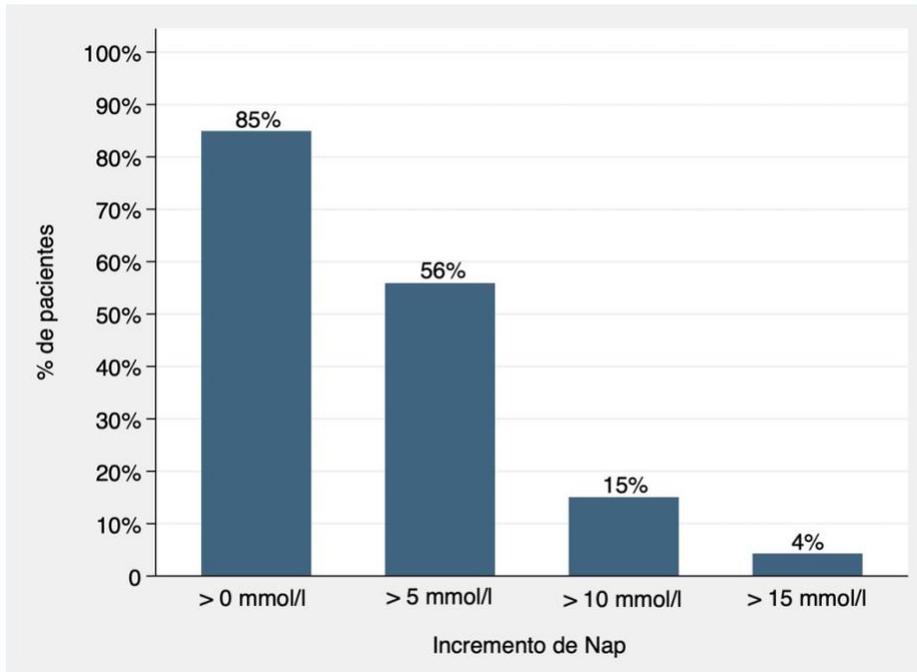


Tabla 4. Análisis univariable del Nap diario y el balance diario de fluidos, utilizando un modelo lineal generalizado con el tiempo incluido como variable independiente.

Predictor	Cambio promedio estimado de Nap (IC 95%)	p valor
Balace de fluidos (l/24 h)	-0.2 (-0.6 – 0.2)	0.41
Tiempo (días)	2.18 (1.53 – 2.83)	< 0.01

Tabla 5. Análisis univariable de la variación total del sodio en los 4 días de seguimiento (Δ Nap) y balance total de fluidos mediante regresión lineal simple.

Predictor	Cambio promedio estimado de Δ Nap (IC 95%)	p valor
Balance total de fluidos (litros/ tiempo total de seguimiento)	0.04 (-0.21 – 0.31)	0.72

Figura 5. Gráfico de dispersión entre el balance total de fluidos y la variación total del sodio plasmático en los 4 días de seguimiento (Δ Nap).

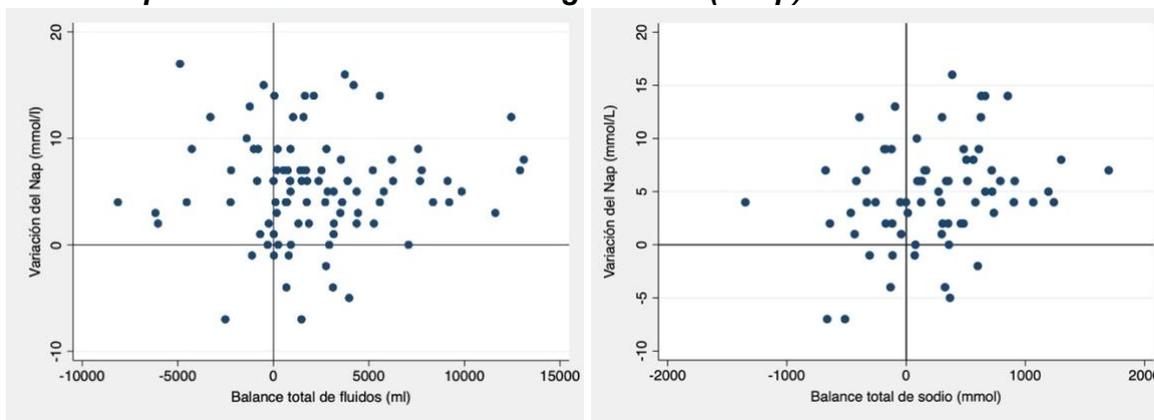


Tabla 6. Análisis univariable utilizando variación total del sodio en los 4 días de seguimiento (Δ Nap) como variable dependiente.

Predictor de Δ Nap	Cambio promedio estimado de Δ Nap (IC 95%)	p valor
Características basales		
Sexo femenino	0.95 (-1.22 – 3.12)	0.38
Mortalidad en UTI	1.92 (-1.25 – 5.09)	0.23
Edad (años)	0.01 (-0.5 – 0.07)	0.75
APACHE II al ingreso a UTI	0.17 (0.03 – 0.32)	0.02
Motivo de ingreso a UTI	-0.02 (-0.59 – 0.55)	0.94
Motivo de IRA	-0.20 (-0.67 – 0.27)	0.41
Estadio IRA	0.91 (-0.41 – 2.22)	0.17
Balances de fluidos y electrolitos		
Balance total de fluidos (litros)	0.4 (-0.2 – 0.3)	0.72
Volumen urinario total (litros)	-0.2 (-0.4 – 0.1)	0.26
Ingreso total de fluidos (litros)	-0.08 (-0.3 – 0.2)	0.49
Balance total de sodio (mmol)	0.002 (0.0003 – 0.004)	0.03
Ingreso total de sodio (mmol)	0.002 (-0.001 – 0.004)	0.16
Egreso total de sodio (mmol)	-0.002 (-0.005 – 0.001)	0.15
Balance total de potasio (mmol)	-0.005 (-0.014 – 0.004)	0.24
Ingreso total de potasio (mmol)	-0.008 (-0.017 – 0.001)	0.08
Egreso total de potasio (mmol)	-0.001 (-0.12 – 0.009)	0.84
Valores plasmáticos y urinarios al día 0		
Urea plasmática (mg/dl)	0.03 (0.01 – 0.05)	< 0.01

Creatinina plasmática (mg/dl)	0.70 (-0.35 – 1.74)	0.19
Potasio plasmático (mmol/l)	0.92 (-0.40 – 2.24)	0.17
Sodio plasmático (mmol/l)	-0.38 (-0.52 – -0.24)	< 0.01
Variación total de urea plasmática (mg/dl)	-0.01 (-0.04 – 0.01)	0.29
Variación total de creatinina plasmática (mg/dl)	-1.08 (-2.40 – 0.23)	0.10

Tabla 7. Análisis multivariable utilizando variación total del sodio en los 4 días de seguimiento (Δ Nap) como variable dependiente.

Predictor	Cambio promedio estimado de Δ Nap (IC 95%)	p valor
Balance total de sodio (mmol/ tiempo total de seguimiento)	0.002 (0.0001 – 0.001)	0.05
Urea plasmática día 0	0.410 (0.025 – 0.057)	<0.01
Sodio plasmático día 0	-0.400 (-0.525 – -0.274)	<0.01
Constante	56.584 (39.126 – 74.042)	<0.01

Figura 6. Tendencia del promedio de sodio plasmático y de cationes urinarios (sodio + potasio) de todos los pacientes a lo largo del seguimiento.

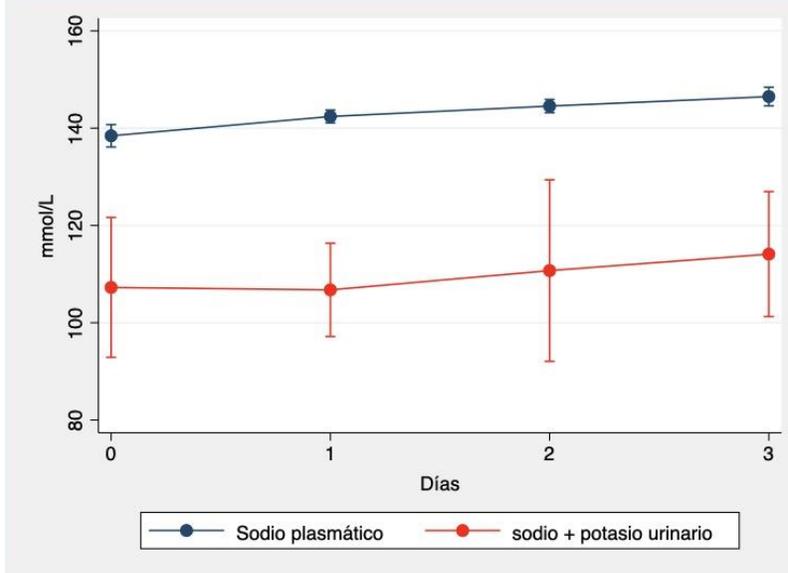
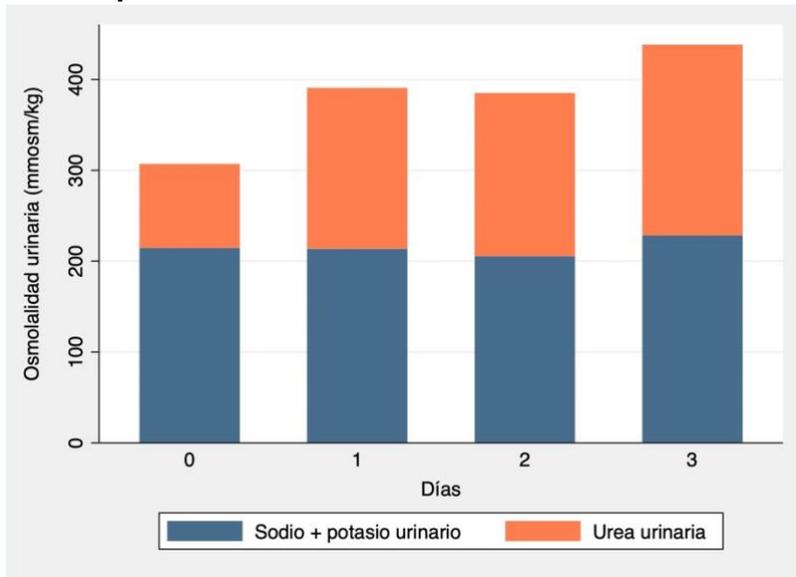


Figura 7. Tendencia de la osmolalidad urinaria calculada y los aportes relativos de los componentes de su fórmula.



Referencias bibliográficas

1. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
2. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L, et al. Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. *Med Intensiva*. 2014;38(5):271-7.
3. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, et al. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6):952-7.
4. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2510-5.
5. Lindner G, Funk GC, Lassnigg A, Mouhieddine M, Ahmad SA, Schwarz C, et al. Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1718-23.
6. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12(6):R162.
7. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2010;57(7):650-8.
8. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2009;64(5):514-20.
9. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):97-104.
10. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, Sam R. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(11):1817-21.
11. Lee SW, Baek SH, Ahn SY, Na KY, Chae DW, Chin HJ, et al. The Effects of Pre-Existing Hyponatremia and Subsequent-Developing Acute Kidney Injury on In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162990.
12. Sam R, Hart P, Haghghat R, Ing TS. Hypervolemic hypernatremia in patients recovering from acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(1):136-46.
13. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kottis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med*. 2017;45(3):386-94.
14. Chaudhari AP, Pavan M, Mehta HJ. Influence of Fluid Balance on Morbidity and Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(4):177-81.
15. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
16. Angeloni NA MF. Plasmatic Sodium Behaviour During the Recovery of Renal Function in Critically Ill Adult Patients. *ATS International Conference; Dallas, TX2019*. p. A1680-A.
17. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.

18. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9(8):591-7.
19. Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E, et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care.* 2013;17(1):R12.
20. van IM, de Vries L, van den Born J, Buter H, Navis G, Boerma C. Renal Function is a Major Determinant of ICU-acquired Hyponatremia: A Balance Study on Sodium Handling. *J Transl Int Med.* 2020;8(3):165-76.
21. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, Ewald C, Dünisch P, Riedemann N, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med.* 2013;41(1):133-42.
22. Marshall DC, Saliccioli JD, Goodson RJ, Pimentel MA, Sun KY, Celi LA, et al. The association between sodium fluctuations and mortality in surgical patients requiring intensive care. *J Crit Care.* 2017;40:63-8.
23. Topjian AA, Stuart A, Pabalan AA, Clair A, Kilbaugh TJ, Abend NS, et al. Greater fluctuations in serum sodium levels are associated with increased mortality in children with externalized ventriculostomy drains in a PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):846-55.
24. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Hyponatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med.* 1999;27(6):1105-8.
25. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Yap JQ, Qian Q. Increased mortality risk associated with serum sodium variations and borderline hypo- and hyponatremia in hospitalized adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1746-52.
26. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1493-9.
27. Arora SK. Hyponatremic disorders in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2013;28(1):37-45.
28. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Hyponatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1562-8.
29. A VDL, Shaffer C, Schaefer E. Early intensive care unit-acquired hyponatremia in severe sepsis patients receiving 0.9% saline fluid resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):1007-14.
30. Choo WP, Groeneveld AB, Driessen RH, Swart EL. Normal saline to dilute parenteral drugs and to keep catheters open is a major and preventable source of hyponatremia acquired in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2014;29(3):390-4.
31. Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28(2):216.e11-20.
32. Bihari S, Ou J, Holt AW, Bersten AD. Inadvertent sodium loading in critically ill patients. *Crit Care Resusc.* 2012;14(1):33-7.
33. Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, Druml W, Schwarz C. Tonicity balance in patients with hyponatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):674-9.
34. Lindner G. "Hyponatremia in the intensive care unit--an iatrogenic complication?". *J Crit Care.* 2013;28(2):214-5.
35. Lansink AO, Fahrenholz S, Nijsten MW. Risk of severe hyponatremia depends on underlying cause in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28(2):213.
36. Titze J, Krause H, Hecht H, Dietsch P, Rittweger J, Lang R, et al. Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(1):F134-41.
37. Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(6):F1108-17.

38. Titze J, Maillet A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):508-16.
39. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009;15(5):545-52.
40. Titze J, Bauer K, Schaffhuber M, Dietsch P, Lang R, Schwind KH, et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(4):F793-802.
41. van IMC, Buter H, Kingma WP, Navis GJ, Boerma EC. The Development of Intensive Care Unit Acquired Hyponatremia Is Not Explained by Sodium Overload or Water Deficit: A Retrospective Cohort Study on Water Balance and Sodium Handling. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:9571583.
42. Cannon WB. ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS. *Physiological Reviews.* 1929;9(3):399-431.
43. Koopmans M, Egbers P, Boerma C. The influence of a switch from NaCl based colloids to Sodium acetate based colloids on the incidence of hyponatremia on the ICU. *Intensive Care Medicine.* 2010;36.
44. Shimizu K, Kurosawa T, Sanjo T, Hoshino M, Nonaka T. Solute-free versus electrolyte-free water clearance in the analysis of osmoregulation. *Nephron.* 2002;91(1):51-7.
45. Lindner G, Schwarz C, Funk GC. Osmotic diuresis due to urea as the cause of hyponatremia in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):962-7.
46. Steiner RW. Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med.* 1984;77(4):699-702.
47. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(6):585-92.
48. Maciel AT, Vitorio D. Urine biochemistry assessment in critically ill patients: controversies and future perspectives. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(3):539-46.
49. Elisaf M, Siamopoulos KC. Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia. *Postgrad Med J.* 1995;71(834):211-2.

Anexos

Protocolo de investigación – versión 2 – Junio 2019

Introducción

En los pacientes admitidos a una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), la insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación común y un factor de riesgo independiente de mortalidad [1]. Un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en Argentina durante el año 2010 evidenció una incidencia de IRA en la UTI de 51.8% con una mortalidad asociada de 44.6% [2].

Por otro lado, el desarrollo de hipernatremia durante la internación en la UTI también es un evento frecuente y un predictor independiente de mortalidad en los pacientes críticos. Se recoge de los datos de diversos estudios que su incidencia varía entre un 4% y un 10% en UTIs quirúrgicas, y entre un 6% y un 26% en UTIs no quirúrgicas; y la tasa de mortalidad varía entre un 14% y un 48% de acuerdo a la publicación [3][4][5][6][7][8].

Entre las causas de hipernatremia durante la enfermedad crítica se encuentran: a) la falta de acceso al agua, en caso de pacientes con deterioro del sensorio o en asistencia respiratoria mecánica (ARM); b) diuresis osmótica secundaria a elevados niveles de urea o glucosa, o al uso de manitol; y c) pérdida de líquidos hipotónicos por diarreas, sudoración profusa, drenajes, etc [9].

Adicionalmente, la hipernatremia ha sido reportada en pacientes con IRA, específicamente durante la recuperación de la función renal [10][11]. Quienes han reportado este fenómeno, proponen dos mecanismos fisiopatológicos que se añadirían a las causas antes descritas: a) la incapacidad del riñón para concentrar la orina; y b) el aumento del volumen urinario. Ambos mecanismos, en el contexto de una sobrecarga de sodio durante la reanimación inicial [12][13].

Con el propósito de estudiar el comportamiento del sodio durante la recuperación de la función renal, hemos realizado un estudio de cohorte prospectivo piloto en una UTI clínico-quirúrgica de 32 camas durante un período de 7 meses (octubre 2016 – abril 2017). En el mismo se incluyeron consecutivamente 38 pacientes que presentaron IRA. En ellos estudiamos la variación del sodio durante la recuperación de la función renal. Se identificó como día 0 de seguimiento el día del pico de creatinina y se siguió a los pacientes hasta: a) el día en el que se alcanzó el valor pico de sodio plasmático (Nap); o b) el día que la Crp dejara de tener una tendencia decreciente (en caso de no observarse un pico de sodio plasmático). Hemos observado que el 31 pacientes (81.58%) presentaron una elevación del Nap durante esta fase y 23 pacientes (60.2%) presentaron hipernatremia.

En nuestro análisis preliminar, el principal factor relacionado con un aumento del Nap luego de comenzada la fase de mejora del filtrado glomerular fue el tiempo desde el pico de creatinina. Llamativamente, no encontramos un impacto clínicamente relevante del balance acumulado diario de agua ni de la interacción del mismo con el tiempo. Cabe aclarar que el aumento del aporte de agua libre es una medida utilizada usualmente con fines terapéuticos en pacientes con hipernatremia y que las expansiones innecesarias en la UTI están asociadas a una mayor morbimortalidad [14][15][15,16].

En consecuencia, conociendo que:

- el ascenso del sodio durante la recuperación de la función renal es un fenómeno altamente frecuente;

- que el desarrollo de hipernatremia está asociado a una mayor morbimortalidad en la UTI;
- existe la posibilidad de futilidad en la administración de agua libre para el tratamiento de la hipernatremia en este contexto;
- y que en la literatura médica no hay trabajos que hayan evaluado los determinantes de este aumento del sodio;

nos disponemos a realizar un estudio de cohortes prospectivo para estudiar el fenómeno del aumento del sodio durante la recuperación de la función renal y determinar si este ascenso del sodio se encuentra correlacionado con los balances diarios de agua libre.

Pregunta de investigación

En pacientes críticos que se encuentran en recuperación de una IRA, el incremento del Nap ¿Se encuentra asociado a los balances diarios de agua?

Objetivo primario

Estimar el impacto del balance diario de agua sobre la variación diaria del Nap durante la recuperación de la función renal.

Objetivos secundarios

- 1) Estudiar el patrón o tendencia del comportamiento del Nap en durante la recuperación de la función renal y si existe un comportamiento diferencial asociado a características de base (sexo, edad, sobrevida, etc.).
- 2) Explorar los posibles factores de riesgo asociados a una mayor variabilidad del Nap.

Hipótesis

Existe una tendencia a la elevación del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal y que este incremento no está asociado con los balances diarios de agua en esta fase.

Diseño

Se propone realizar un estudio de cohorte, observacional, y prospectivo.

Ámbito

Se propone realizar un estudio multicéntrico a nivel nacional, con la participación de 3 UTIs del país. El centro coordinador será la UTI del Hospital Juan A. Fernández: una UTI clínico-quirúrgica de 16 camas de un hospital municipal universitario de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires.

Población

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con edad igual o mayor a 18 años
 - Pacientes admitidos a la UTI que presenten IRA al ingreso o durante la internación en la UTI. La IRA será definida por los criterios de las guías KDIGO 2012 como la elevación ≥ 0.3 mg/dl o 1.5 - 1.9 veces el valor de la creatinina basal y/o presencia de ritmo diurético < 0.5 ml/kg/h en 6hs. La creatinina basal será definida por estudios de laboratorio de hasta 3 meses de antigüedad o en su defecto, estimada a partir de la fórmula MDRD (Modificaciones de la Dieta en la Enfermedad Renal) de acuerdo a las recomendaciones internacionales KDIGO 2012.

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica (IRC)
 - Pacientes cursando embarazo o puerperio
 - Negativa a participar del estudio
 - Patología aguda del sistema nervioso central (SNC)
 - Tratamiento (agudo o crónico) con vasopresina, desmopresina, oxitocina.

Seguimiento

El seguimiento comenzará en el día 0, definido como el día previo a la detección del primer descenso de la creatinina plasmática, y finalizará cuando suceda, al menos, alguno de los siguientes:

- Retorno de la creatinina al valor basal;
- Nuevo evento de IRA;
- Requerimiento de hemodiálisis;
- Pérdida repentina de masa muscular: requerimiento de amputación de un miembro o de resección de grupo muscular;
- Pérdida del seguimiento: alta de la UTI o derivación a otra institución.

Variables a evaluar

Exposición principal: balance neto de agua diario. La diferencia obtenida entre ingresos enterales y parenterales de líquidos, y egresos de líquidos por diuresis, drenajes, sonda de drenaje gástrico. No se considerarán cálculos de pérdidas insensibles.

Evento principal: sodio plasmático diario. Detección en sangre periférica en la rutina diaria de laboratorio.

Covariables basales:

- Demográficas: edad, sexo, etnicidad
- Valor al ingreso de *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II score)*
- Etiología de IRA

Potenciales confusores:

- Determinaciones de laboratorio: concentraciones plasmáticas de urea
- Valor de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score)
- Administración de diuréticos: droga y dosis diaria administrada
- Balance neto de sodio diario
- Registro de situaciones patológicas que implican grandes pérdidas insensibles de agua: quemados [18][19], abdomen abierto y contenido, ARM, fiebre [20,21], diarrea.
- Administración de corticosteroides

Otras covariables medidas durante el seguimiento:

- Concentraciones plasmáticas de creatinina, potasio y cloro
- Balance neto diario de potasio

- Ingresos de sodio por vía oral

Consideraciones estadísticas

Muestreo: no probabilístico, consecutivo.

Estimación del tamaño muestral: basándonos en los datos del trabajo piloto, para un poder del 80%, con un alfa de 5%, y asumiendo una correlación de 0.27 entre la variación máxima del sodio y el balance acumulado durante el seguimiento, el tamaño muestral necesario es de 105 paciente.

Debido a que se realizará el análisis primario con un modelo generalizado lineal mixto, se requerirá un 15% más de pacientes. Por tal razón, el tamaño muestral requerido, entonces, será de 120 pacientes.

A su vez, si consideramos que se necesitan 20 observaciones por cada predictor en un modelo de regresión lineal, este tamaño muestral nos permitiría analizar hasta 6 predictores independientes.

Para comprobar nuestro cálculo muestral estimado de la manera antes descrita, realizamos asimismo, múltiples simulaciones con diferentes valores de correlación entre el Nap y el balance de agua diario, y asumiendo el uso de un modelo generalizado lineal que incluya el balance de agua, el tiempo, y una interacción entre ambos como co-variables principales.

Análisis estadístico:

- Covariables basales: se utilizarán medidas descriptivas de resumen para las características basales de la población.
- Análisis descriptivo inicial: utilizando un punto de corte ≥ 1500 ml, de acuerdo a la evidencia previa de asociación entre balances diarios mayores o iguales a 1500 ml con mortalidad en la UTI [22], se conformarán dos grupos (“balance neto de agua alto” y “balance neto de agua bajo”) a partir de la variable de exposición (se dividirá el total acumulado / total de días de seguimiento)
 - Comparación de medias de variables continuas con distribución normal mediante *student t-test*.
 - Comparación de variables discretas mediante *Wilcoxon Rank Sum test*.
 - Comparación de diferencia de proporciones mediante *chi-square test*.
- Estimación de la tasa cruda de incidencia de hipernatremia: se estimará la proporción y se construirá un intervalo de confianza del 95% utilizando la aproximación normal a la distribución binomial.
- Para estimar el efecto del balance cotidiano de agua sobre el valor diario de Nap, se construirá un modelo generalizado lineal mixto. Para el mismo, se utilizará un *identity link*, distribución normal y un *random intercept*. Como covariables, se incluirán el balance de agua, el tiempo (modelado de manera flexible de ser necesario), una interacción entre tiempo y balance y las variables confundidoras consideradas a priori.

Utilizaremos STATA/IC 13.0 para todos los análisis. Reportaremos todos los valores de *p* a dos colas y utilizaremos una $p = 0.05$ para determinar la significancia estadística.

Consideraciones éticas

El protocolo se desarrollará en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres

Humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmiendas posteriores, las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la de Conferencia Internacional de Armonización ICH.

La identidad de los datos personales será mantenida bajo absoluta confidencialidad y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores involucrados y el Comité de Ética evaluador. Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera de-identificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09.

Este estudio no exige ninguna determinación que signifique modificaciones a las prácticas de rutina de cualquier unidad de cuidados intensivos. Se extenderá al Comité de Ética de cada Institución una solicitud de autorización para la utilización de los datos de cada paciente que deberá ser presentado a la autoridad competente de cada centro por parte del investigador encargado.

Toda la documentación obtenida por los investigadores responsables, será referida al investigador responsable del estudio para su archivo.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Juan A. Fernández.

Cronograma

	11/ 18	12/ 18	01/ 19	02/ 19	03/ 19	04/ 19	05/ 19	06/ 19	07/ 19	08/ 19	09/ 19	10/ 19	11/ 19
Evaluación por comité de ética													
Reclutamiento de pacientes													
Análisis estadístico													
Presentación en congreso													
Escritura del trabajo													
Publicación													

Referencias Bibliográficas (protocolo de investigación):

1. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. 10.1186/cc4915 [Internet]. Crit Care. 2006. p. R73. doi:10.1186/cc4915
2. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L, et al. Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. Med Intensiva. 2014;38: 271–277.
3. Lindner G, Funk G-C, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. Am J Kidney Dis. 2007;50: 952–957.
4. Darmon M, Timsit J-F, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2010;25: 2510–2515.
5. Lindner G, Funk G-C, Lassnigg A, Mouhieddine M, Ahmad S-A, Schwarz C, et al. Intensive care-acquired hyponatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. Intensive Care Med. 2010;36: 1718–1723.
6. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. Crit Care. 2008;12: R162.
7. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. Can J Anaesth. 2010;57: 650–658.
8. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. Anaesthesia. 2009;64: 514–520.
9. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. Am J Nephrol. 2012;36: 97–104.
10. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, Sam R. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. Int Urol Nephrol. 2015;47: 1817–1821.
11. Lee SW, Baek SH, Ahn SY, Na KY, Chae D-W, Chin HJ, et al. The Effects of Pre-Existing Hyponatremia and Subsequent-Developing Acute Kidney Injury on In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2016;11: e0162990.
12. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. Am J Nephrol. 2012;36: 97–104.
13. Sam R, Hart P, Haghghat R, Ing TS. Hypervolemic hypernatremia in patients recovering from acute kidney injury in the intensive care unit. Clin Exp Nephrol. 2012;16: 136–146.

14. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. Crit Care Med. 2017;45: 386–394.
15. Chaudhari AP, Pavan M, Mehta HJ. Influence of Fluid Balance on Morbidity and Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. Iran J Kidney Dis. 2016;10: 177–181.
16. Wang N, The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. Crit Care. 2015;19. doi:10.1186/s13054-015-1085-4
18. Ahuja RB. ISBI PRACTICE GUIDELINES FOR BURN CARE. Burns. 2016;42: 951–952.
19. Namdar T, Stollwerck PL, Stang FH, Siemers F, Mailänder P, Lange T. Transdermal fluid loss in severely burned patients. Ger Med Sci. 2010;8: Doc28.
20. Lamke LO, Nilsson G, Reithner L. The influence of elevated body temperature on skin perspiration. Acta Chir Scand. 1980;146: 81–84.
21. Cox P. Insensible water loss and its assessment in adult patients: a review. Acta Anaesthesiol Scand. 1987;31: 771–776.
22. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH, NIH NHLBI ARDS Network. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. J Intensive Care Med. 2009;24: 35–46.

Aprobación del protocolo de investigación

1) El protocolo de investigación ha sido evaluado por el Comité de Comité de Ética en Investigación y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital General de Agudos “Juan A. Fernández”, bajo la Ley N° 3301 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud, reglamentada por el Decreto N° 58/2011 que establece el régimen para la actividad de investigación en salud con seres humanos. Número de aprobación: DI-2018-1382-HGAJAF.

2) El protocolo de investigación ha sido evaluado por el Comité de Bioética del HIGA “Eva Perón”, inscripto en el registro Provincial de Comités de Ética de investigación, acreditados por el Comité de Ética Central del Ministerio de salud de la Provincia de Buenos Aires (18/2010, folio 54, Libro de actas N° 1.Reacreditado el 23/10/2019).

Manual de procedimientos MOP – versión 1.2 – Marzo 2019

Índice del MOP

1. Resumen del protocolo
2. Operacionalización de variables a medir
3. Equipo de trabajo

4. Reuniones periódicas con el equipo de trabajo
5. Plan de comunicaciones
6. Cribado de pacientes
 - 6.1. Detección de la IRA
 - 6.2. Criterios de inclusión
 - 6.3. Criterios de exclusión
 - 6.4. Llenado de la planilla de cribado
7. Procedimientos en pacientes elegibles
 - 7.1. Recolección de orina diaria con determinación de valores diarios plasmáticos y urinarios
 - 7.1.1. Valores a determinar en plasma
 - 7.1.2. Valores a determinar en orina
 - 7.1.3. Determinación de ingresos y egresos de agua
 - 7.1.4. Determinación de ingresos de sodio y potasio
 - 7.2. Carga del formulario de reporte de caso
 - 7.3. Carga de la planilla de seguimiento
 - 7.4.** Definición del fin del seguimiento

1. RESUMEN DEL PROTOCOLO (MOP)

Introducción

En los pacientes admitidos a una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), la insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación común y un factor de riesgo independiente de mortalidad. Un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en Argentina durante el año 2010 evidenció una incidencia de IRA en la UTI de 51.8% con una mortalidad asociada de 44.6%.

Por otro lado, el desarrollo de hipernatremia durante la internación en la UTI también es un evento frecuente y un predictor independiente de mortalidad en los pacientes críticos. Se recoge de los datos de diversos estudios que su incidencia varía entre un 4% y un 10% en UTIs quirúrgicas, y entre un 6% y un 26% en UTIs no quirúrgicas; y la tasa de mortalidad varía entre un 14% y un 48% de acuerdo a la publicación.

Entre las causas de hipernatremia durante la enfermedad crítica se encuentran: a) la falta de acceso al agua, en caso de pacientes con deterioro del sensorio o en asistencia respiratoria mecánica (ARM); b) diuresis osmótica secundaria a elevados niveles de urea o glucosa, o al uso de manitol; y c) pérdida de líquidos hipotónicos por diarreas, sudoración profusa, drenajes, etc.

Adicionalmente, la hipernatremia ha sido reportada en pacientes con IRA, específicamente durante la recuperación de la función renal. Quienes han reportado este fenómeno, proponen dos mecanismos fisiopatológicos que se añadirían a las causas antes descritas: a) la incapacidad del riñón para concentrar la orina; y b) el aumento del volumen urinario. Ambos mecanismos, en el contexto de una sobrecarga de sodio durante la reanimación inicial.

Con el propósito de estudiar el comportamiento del sodio durante la recuperación de la función renal, hemos realizado un estudio de cohorte prospectivo piloto en una UTI clínico-quirúrgica de 32 camas durante un período de 7 meses (octubre 2016 – abril 2017). En el mismo se incluyeron consecutivamente 38 pacientes que presentaron IRA. En ellos estudiamos la variación del sodio durante la recuperación de la función renal. Se identificó como día 0 de seguimiento el día del pico de creatinina y se siguió a los pacientes hasta: a) el día en el que se alcanzó el valor pico de sodio plasmático (Nap); o b) el día que la Crp dejara de tener una tendencia decreciente (en caso de no observarse un pico de sodio plasmático). Hemos observado que el 31 pacientes (81.58%) presentaron una elevación del Nap durante esta fase y 23 pacientes (60.2%) presentaron hipernatremia.

En nuestro análisis preliminar, el principal factor relacionado con un aumento del Nap luego de comenzada la fase de mejora del filtrado glomerular fue el tiempo desde el pico de creatinina. Llamativamente, no encontramos un impacto clínicamente relevante del balance acumulado diario de agua ni de la interacción del mismo con el tiempo. Cabe aclarar que el aumento del aporte de agua libre es una medida utilizada usualmente con fines terapéuticos en pacientes con hipernatremia y que las expansiones innecesarias en la UTI están asociadas a una mayor morbimortalidad.

En consecuencia, conociendo que:

- el ascenso del sodio durante la recuperación de la función renal es un fenómeno altamente frecuente;
- que el desarrollo de hipernatremia está asociado a una mayor morbimortalidad en la UTI;
- existe la posibilidad de futilidad en la administración de agua libre para el tratamiento de la hipernatremia en este contexto;
- y que en la literatura médica no hay trabajos que hayan evaluado los determinantes de este aumento del sodio;

nos disponemos a realizar un estudio de cohortes prospectivo para estudiar el fenómeno del aumento del sodio durante la recuperación de la función renal y determinar si este ascenso del sodio se encuentra correlacionado con los balances diarios de agua libre.

Pregunta de investigación

En los pacientes críticos adultos que se están recuperando de una IRA: ¿Cuál es el impacto del balance neto diario de agua en el aumento del sodio plasmático?

Objetivo primario

Estimar el impacto del balance diario de agua sobre la variación diaria del Nap durante la recuperación de la función renal.

Objetivos secundarios

- 3) Estudiar el patrón o tendencia del comportamiento del Nap en durante la recuperación de la función renal y si existe un comportamiento diferencial asociado a características de base (sexo, edad, sobrevida, etc.).
- 4) Explorar los posibles factores de riesgo asociados a una mayor variabilidad del Nap.

Hipótesis

Existe una tendencia a la elevación del sodio plasmático durante la recuperación de la función renal y que este incremento no está asociado con los balances diarios de agua en esta fase.

Diseño

Se propone realizar un estudio de cohorte, observacional, y prospectivo.

2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES A MEDIR

Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operativa	Codificación Unidad
1. Exp. principal				
BalAgua	Cuantitativa Continua	Balance neto de agua	Diferencia entre ingresos de líquidos por vía oral, enteral y parenteral, y egresos de líquidos totales (diuresis, drenajes) en 24hs. No calcular pérdidas insensibles.	Mililitros (ml)
2. Evento Principal				
Nap	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de sodio	Sodio plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de sodio por litro de plasma (mEq/Lt)
3. Variables basales				
a. Edad	Cuantitativa Continua	Edad	Edad calculada según fecha de nacimiento en el documento de identidad.	Años
b. Sexo	Dicotómica	Sexo	Sexo según documento de identidad.	1 = Masculino 0 = Femenino
c. APACHEII	Cuantitativa Contínua	APACHE II score de ingreso a la UTI	APACHE II score calculado con el peor valor de cada componente presentado en las primeras 24 hs de estadía en UTI.	
d. Dx	Categorica	Etiología de IRA	Etiología de la IRA.	0 = Sepsis 1 = Shock 2 = Post quirúrgica 3 = Trauma 4 = Drogas nefrotóxicas 5 = Contraste endovenoso 6 = Obstruictiva 7 = Otros
4. Potenciales confundidores				
a. Urea	Cuantitativa Continua	Concentración de urea	Urea plasmática diaria obtenida de la rutina de	Miligramos de urea por

		plasmática	laboratorio.	decilitro de plasma (mg/dl)
b. SOFA	Cuantitativa Continua	SOFA score diario	SOFA score calculado con los valores de laboratorio obtenidos de la rutina y los valores clínicos obtenidos durante la revisión del paciente.	
c. IngNa	Cuantitativa Continua	Ingresos de sodio	Sumatoria de los ingresos de sodio por vía enteral y parenteral en 24 hs. No considerar ingresos por VO.	Miliequivalentes (mEq)
d. Nau	Cuantitativa Continua	Concentración urinaria de sodio.	Concentración de sodio urinario obtenida por medio de una muestra de la recolección orina de 24 hs.	Miliequivalentes de sodio por litro de orina (mEq/Lt)
5. Otras covariables				
a. Creat	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de creatinina	Creatinina plasmática obtenida de la rutina diaria de laboratorio.	Miligramos de creatinina por decilitro de plasma (mg/dl)
b. Kp	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de potasio	Potasio plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de potasio por litro de plasma (mEq/Lt)
c. Clp	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de cloro	Cloro plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de cloro por litro de plasma (mEq/Lt)
d. IngK	Cuantitativa Continua	Ingresos de potasio	Sumatoria de los ingresos de potasio por vía enteral y parenteral en 24 hs. No considerar ingresos por VO.	Miliequivalentes (mEq)
e. Ku	Cuantitativa Continua	Concentración urinaria de potasio	Concentración de potasio urinario obtenida por medio de una muestra de la recolección orina de 24 hs.	Miliequivalentes de potasio por litro de orina (mEq/Lt)
f. IngVO	Dicotómica	Dieta por vía	Ingesta VO total o	1 = Si

		oral	complementaria a la ingesta enteral.	0 = No
--	--	------	--------------------------------------	--------

3. EQUIPO DE TRABAJO (para ser llenado en cada centro)

Tarea	Nombre y apellido	Mail
Investigador principal del centro		
Coinvestigador		

4. REUNIONES PERIÓDICAS CON EL EQUIPO DE TRABAJO

1er reunión con los integrantes del equipo de trabajo:

- Entrega del manual de procedimiento y revisión del mismo.
- Explicación de los procesos.
- Presentación de las planillas de cribado, de reporte de caso y de seguimiento de pacientes.

2da reunión a las 2 semanas del inicio del reclutamiento de pacientes:

- Resultado de la revisión de calidad de los datos obtenidos hasta el momento
- Explicación de las medidas iniciales para mejorar los puntos débiles en la recolección de datos y reclutamiento de pacientes
- Posible redistribución de las tareas

Reuniones periódicas cada 2 semanas de la reunión previa

- Resultado de la evaluación de las medidas implementadas desde la reunión previa
- Resultado de la revisión de calidad de los datos obtenidos hasta el momento
- Explicación de medidas para mejorar los puntos débiles en la recolección de datos y reclutamiento de pacientes
- Posible redistribución de las tareas

5. PLAN DE COMUNICACIONES

Cualquier cambio en cualquiera de los procedimientos será avisado previamente mediante Whatsapp. Posteriormente se convocará a una reunión para la explicación de las medidas de implementación de dicho cambio.

Cualquier cambio en el manual de procedimientos será comunicado por Whatsapp y se enviará copia del manual, con el cambio remarcado, vía mail.

Una copia impresa del manual de procedimientos, así como las planillas de cribado de pacientes, los formularios de reporte de caso y las planillas de seguimiento, estarán a disposición en una bibliorato en el office de la Unidad de Terapia Intensiva.

6. CRIBADO DE PACIENTES

6.1 Detección de la IRA

Este es **el paso más sensible** en la inclusión de pacientes. Hay que detectar la IRA tanto durante la internación, como al ingreso a la UTI.

- a) Durante la internación: detectar el descenso del ritmo diurético y/o el ascenso del valor de creatinina que definen el estadio KDIGO 1 (creatinina de 1.5 - 1.9 veces el valor basal o aumento ≥ 0.3 mg/dl en 48 hs; diuresis < 0.5 ml/kg/h por 6 - 12 h). Para esto es necesario la medición en sangre de la creatinina plasmática en forma diaria y la comparación de la misma con la de los dos días previos.
- b) Al ingreso: para definir si el paciente que ingresa presenta IRA, debemos comparar la creatinina plasmática del paciente al momento del ingreso con el valor de creatinina plasmática basal. La creatinina plasmática basal será definida por un valor de creatinina obtenido de un laboratorio de rutina de hasta 90 días previos al ingreso o, de no contar con uno, por la calculada según fórmula MDRD. De presentar una creatinina plasmática de ingreso de creatinina de 1.5 o más veces el valor basal, se definirá IRA.

6.2 Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con edad igual o mayor a 18 años, que presenten insuficiencia renal aguda (IRA) al ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) o que la desarrollen durante la internación en la unidad.

Definición de IRA: la IRA será definida por los criterios de las guías KDIGO 2012 como la elevación ≥ 0.3 mg/dl o 1.5 - 1.9 veces el valor de la creatinina basal y/o presencia de ritmo diurético < 0.5 ml/kg/h en 6hs (**ver tabla 1**).

Definición de creatinina basal: La creatinina basal será definida por estudios de laboratorio de hasta 3 meses de antigüedad o, en su defecto, estimada a partir de la fórmula MDRD (Modificaciones de la Dieta en la Enfermedad Renal) de acuerdo a las recomendaciones internacionales KDIGO 2012 (**ver tabla 2**).

Tabla 1: Clasificación de IRA. Obtenida de: *Kidney International Supplements (2012) 2, 19-36*

	Creatinina sérica	Ritmo diurético
KDIGO 1	1.5 - 1.9 veces el valor basal ó aumento \geq 0.3 mg/dl en 48 hs	< 0.5 ml/kg/h por 6 - 12 h
KDIGO 2	2.0 - 2.9 veces el valor basal	< 0.5 ml/kg/h por tiempo \geq 12 h
KDIGO 3	3.0 veces el valor basal ó valor de creatinina \geq 4.0 mg/dl ó inicio de hemodiálisis	< 0.3 ml/kg/h por tiempo \geq 24h ó anuria por tiempo \geq 12 h

Tabla 2: estimación de valor de creatinina plasmática basal según fórmula MDRD. Obtenido de: *Kidney International Supplements (2012) 2, 19-36*

Edad (años)	Sexo masculino Raza negra (mg/dl)	Sexo masculino Otra etnia (mg/dl)	Sexo femenino Raza negra (mg/dl)	Sexo femenino Otra etnia (mg/dl)
20 -24	1.5	1.3	1.2	1.0
25 - 29	1.5	1.2	1.1	1.0
30 - 39	1.4	1.2	1.1	0.9
40 - 54	1.3	1.1	1.0	0.9
55 - 65	1.3	1.1	1.0	0.8
> 65	1.2	1.0	0.9	0.8

6.3 Criterios de exclusión:

Se excluirán todos aquellos pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios:

1. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica (IRC)
2. Pacientes cursando embarazo o puerperio
3. Pacientes con trauma térmico con compromiso \geq 20% de la superficie corporal total
4. Abdomen abierto y contenido con bolsa de Bogotá, malla o equivalente. No considerar si presenta sistema de compactación y aspiración.
5. Pacientes con patología aguda del sistema nervioso central (SNC)
6. Tratamiento (agudo o crónico) con vasopresina o análogos (desmopresina, oxitocina, terlipresina)
7. Negativa a participar del estudio

6.4 Llenado de la planilla de cribado

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión deben ingresar en la planilla de cribado. La misma es autoexplicativa.

Planilla de cribado de pacientes

Ingresar todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Edad (años)	Género (F/M)	Fecha detección IRA (dd/mm/aa)	Motivo de exclusión (ver código al pie)	Elegible (SI/NO)

Códigos de criterios de exclusión:

0 = IRC

1 = Embarazada o puérpera

2 = Quemado \geq SCT 20%

3 = Abdomen abierto y contenido

4 = Patología del SNC

5 = Tratamiento con vasopresina o análogos

6 = Neovejiga con pouch de ileon

7. PROCEDIMIENTOS EN PACIENTES ELEGIBLES

TODOS LOS PACIENTES QUE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN SON PACIENTES ELEGIBLES

7.1 Recolección de orina diaria con determinación de valores diarios plasmáticos y urinarios

Una vez reconocida la IRA y determinando que el paciente no cumple con ninguno de los criterios de exclusión, se comenzará con la recolección diaria de los valores de laboratorio y de los balances de agua, sodio y potasio.

7.1.1 Valores a determinar en plasma: urea, creatinina, sodio, potasio y cloro

- i) se tomará el valor obtenido del laboratorio de rutina de la mañana de cada una de las determinaciones.
- ii) en caso de tratarse de un paciente que ingresa a la UTI con IRA, se tendrá en cuenta como primer valor el del laboratorio de ingreso.
- iii) las concentraciones de urea y creatinina se reportarán en mg/ml.
- iv) las concentraciones de sodio, potasio y cloro se reportarán en mEq/L.

7.1.2 Valores a determinar en orina: urea, creatinina, sodio, potasio y cloro

- i) desde el momento de la detección de la IRA se comenzará la recolección de todo el volumen de diuresis del paciente. Todas las mañanas, junto con la rutina de laboratorio, saldrá una muestra de 10 ml de orina obtenida del brocal de recolección para las determinaciones bioquímicas.

- ii) todo el volumen urinario del paciente debe ser recolectado en un brocal y de ese brocal se deben tomar 10 ml de orina para enviar al laboratorio. De requerir más de un brocal para la recolección, se debe dividir la diuresis en partes iguales en ambos brocales y tomar 5 ml de cada brocal en la misma jeringa.
- iii) si el paciente presenta IRA al ingreso, la primera muestra de orina no será de 24 hs, sino de la cantidad de horas que haya pasado el paciente en la UTI.

Todos los días sale muestra de orina para determinación de urea, creatinina y iones

7.1.3 Determinación de ingresos y egresos de agua

- i) los ingresos de agua se determinan por la sumatoria de líquidos que ingresan por vía oral, enteral y parenteral. No cuantificar el volumen ingresado de soluciones de contraste de administración oral o enteral, ni el volumen hídrico ingresado por vía oral requerido para diluir laxantes osmóticos como el polietilenglicol (Barex[®]) o el fosfato mono o disódico (Fosfodom[®]).
- ii) los egresos se determinan con la sumatoria de la diuresis, los egresos por drenajes (abdominales, torácicos, sistemas de compactación y vacío) y sondas de drenaje enteral (SNG, gastrostomía). No incluir en la sumatoria los cálculos de pérdidas insensibles.
- iii) como equivalentes de las pérdidas insensibles se registrará con una cruz si el paciente presenta alguno de los siguientes eventos:
 - (a) 1 registro de fiebre > a 39 grados centígrados en 24 hs
 - (b) Paciente en ARM
 - (c) Presencia de al menos una deposición líquida en 24 hs

7.1.4 Determinación de ingresos de sodio y potasio:

- i) Los ingresos se determinan sumando el aporte de sodio y potasio por vía parenteral y los aportes por vía enteral, de acuerdo a los valores detallados en las **tablas 3 y 4**. De estar recibiendo nutrición parenteral, sumar el contenido de sodio y potasio detallado en la bolsa del preparado. No considerar los aportes por dieta vía oral.

Tabla 3: Aporte de sodio y potasio de fluidos y fármacos

Solución	Volumen/presentación	Aporte de sodio	Aporte de potasio
Solución Fisiológica	1000 ml	154 mEq	*
Dx en SF	1000 ml	135 mEq	*
Ringer Lactato	1000 ml	130 mEq	4 mEq

Bicarbonato de sodio	100 ml	100 mEq	*
Bicarbonato de sodio	sello x 1 gr	12 mEq	*
Cloruro de sodio 20%	amp x 10 ml	34.22 mEq	*
Cloruro de potasio	amp x 5 ml	*	15 mEq
Fosfato de sodio	amp x 10 ml	40 mEq	*
Fosfato de potasio	amp x 10 ml	*	44 mEq
Fosfomicina	amp x 1 gr	14.5 mEq	*
Kaon	15 ml	*	20 mEq
Control K	cápsula 600 mg	*	8 mEq

* No aporta cantidades significativas

Tabla 4: Aporte de sodio y potasio de los preparados de nutrición enteral

Preparado enteral	Volumen/presentación	Contenido de sodio	Contenido de potasio
Nutrison® Cubison® Nutrison Multifibre® Diason® Peptisorb®	1000 ml	43.48 mEq	38.46 mEq
Nutrison Energy®	1000 ml	58.26 mEq	51.53 mEq
Protison®	1000 ml	35.22 mEq	38.46 mEq
Secalbum®	10 gr	*	*
Fortisip®	200 ml	7.83 mEq	8.15 mEq
Fortisip Compact®	120 ml	7.83 mEq	7.56 mEq
Cubitan®	200 ml	8.7 mEq	7.7 mEq
Diasip®	200 ml	4.8 mEq	5.13 mEq
Osmolite® Glucerna®	1000 ml	40.4 mEq	40.2 mEq
Jevity®	1000 ml	40.5 mEq	40.2 mEq
Jevity®	1000 ml	58.7 mEq	47.4 mEq
Ensure Plus®	237 ml	10 mEq	11 mEq
Glucerna 1.5®	1000 ml	60 mEq	64.6 mEq
Alterna®	1000 ml	45.2 mEq	44.3 mEq
Alitraq®	sobre x 76 gr	13 mEq	9.2 mEq
Nepro®	237 ml	8.7 mEq	6.4 mEq

Abound®	sobre x 24 gr	*	*
---------	---------------	---	---

* No aporta cantidades significativas

Ejemplo: si un paciente en 24 hs recibió 2000 ml de SF + 4 ampollas de Clk + 1500 ml de Nutrison®, los ingresos se calculan de la siguiente manera:

- SF: 154 mEq de Na en 1000 ml → en 2000 ml: 308 mEq Na
- Amp de Clk: 15 mEq de K por ampolla → 4 ampollas: 60 mEq K
- Nutrison: 43.48 mEq de Na en 1000 ml → en 1500 ml: 65.22 mEq Na
38.46 mEq de K en 1000 ml → en 1500 ml: 57, 69 mEq K

TOTAL: al paciente le ingresó 117,69 mEq de K y 373,22 mEq Na

7.2 Carga del formulario de reporte de caso

FORMULARIO DE REPORTE DE CASO			
Institución:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Código de paciente:	1ra letra de nombre <input style="width: 40px;" type="text"/>	1ra letra del apellido <input style="width: 40px;" type="text"/>	Número enrolamiento <input style="width: 40px;" type="text"/>
Edad: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Género: <input style="width: 40px;" type="text"/>	APACHE II de ingreso: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Fecha detección de IRA:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Etiología IRA:	0 = Sepsis <input style="width: 40px;" type="text"/>	1 = Shock <input style="width: 40px;" type="text"/>	2 = Post quirúrgico <input style="width: 40px;" type="text"/>
	3 = Trauma <input style="width: 40px;" type="text"/>	4 = Nefrotóxicos <input style="width: 40px;" type="text"/>	5 = Medios de contraste <input style="width: 40px;" type="text"/>
	6 = Obstructiva <input style="width: 40px;" type="text"/>	7 = Otros (especificar) <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Fecha fin de seguimiento:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Razón fin del seguimiento:	0 = Retorno de Crp a valor basal <input style="width: 40px;" type="text"/>		
	1 = Nuevo evento de IRA <input style="width: 40px;" type="text"/>		
	3 = Requerimiento de hemodiálisis <input style="width: 40px;" type="text"/>		
	4 = Amputación de miembro o resección de masa muscular <input style="width: 40px;" type="text"/>		
	5 = Alta o derivación <input style="width: 40px;" type="text"/>		
Outcome:	0 = Vivo <input style="width: 40px;" type="text"/>	1 = Muerto <input style="width: 40px;" type="text"/>	2 = Derivación <input style="width: 40px;" type="text"/>
Fecha de outcome:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		

- a) Campo "Institución": completar con el nombre de la Institución donde se encuentra internado el paciente.
Por ejemplo: Hospital Juan A. Fernández.
- b) Campo "Código de paciente": completar el primer espacio con la primer letra del nombre, el segundo con la primer letra del primer apellido y el tercero con un número que se corresponderá con el orden de enrolamiento al estudio.

- c) Campos “Parámetros plasmáticos”: comenzando por el día 0 (el día de la detección de la IRA), completar con los valores diarios obtenidos de la rutina diaria de la mañana. Siempre un valor por día y que ese valor sea el de la rutina de la mañana.
- d) Campos “Parámetros urinarios”: al igual que los parámetros plasmáticos, comenzando por el día 0, completar con los valores urinarios correspondientes a la orina recolectada en las 24 hs previas.
- e) Campo “Ingresos”: colocar los ingresos hídricos en mililitros de las 24 hs previas. Los ingresos contemplan los ingresos parenterales y enterales.
- f) Campo “Diuresis”: colocar el volumen urinario de las 24 hs previas.
- g) Campo “Drenajes”: colocar el volumen de líquido perdido por drenajes de las 24 hs previas.
- h) Campos “Otros ingresos”: colocar la cantidad de miliequivalentes de sodio y potasio ingresados en las 24 hs previas, de acuerdo con las indicaciones detalladas más arriba.
- i) Campo “SOFA score”: colocar el valor del score de SOFA diario (**ver tabla 5**).

Tabla 5: Score de SOFA. Obtenido de: Vincent JL, et al. Crit Care Med. 1998 Nov;26(11):1793-800

SOFA score	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200	≤ 100
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	> 150	101 - 150	51 - 100	21 - 50	≤ 20
Bilirrubina total (mg/dl)	> 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	≥ 12.0
Hipotensión	No	TAM<70	Dopamina ≤ 5 ó dobutamina a cualquier dosis*	Dopamina > 5	Dopamina > 15
GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Creatinina (mg/dl)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5

*dosis en mcg/kg/min

- j) Campo “Vasoactivos”: marcar con una cruz si en esa fecha el paciente se encuentra con requerimiento de cualquier dosis de cualquier tipo de droga vasopresora o inotrópica (noradrenalina, dopamina, dobutamina). Recordar que el requerimiento de vasopresina es un criterio de exclusión.

- k) Campo “Diuréticos”: marcar con una cruz si en esa fecha el paciente recibió cualquier tipo de diurético.
- l) Campo “Tipo de diurético”: según se indica al pie del cuadro, poner un 0 si recibió diuréticos de asa, poner un 1 si recibió tiazidas, etc.
- m) Campo “Corticoides”: marcar con una cruz si en esa fecha el paciente recibió cualquier tipo de corticoides con una dosis mayor o igual a 200 mg de hidrocortisona (**ver tabla 6**).

Tabla 6: Equivalencia de corticoides.

200 mg de hidrocortisona equivalen a:	
Betametasona	6 mg
Cortisona	250 mg
Dexametasona	7.5 mg
Fludrocortisona	20 mg
Metilprednisolona (Solumedrol®)	40 mg
Meprednisona (Deltisona B®)	40 mg

- n) Campo “Fiebre”: marcar con una cruz si en esa fecha el paciente presenta al menos un registro de temperatura mayor o igual a 39°C.
- o) Campo “ARM”: marcar con una cruz si en esa fecha el paciente presenta más de 6 hs de ARM.
- p) Campo “Diarrea”: marcar con una cruz si el paciente en esa fecha presenta al menos una deposición diarreica líquida.
- q) Campo “Dieta VO”: marcar con una cruz si el paciente en esa fecha presentó al menos una ingesta por VO.

7.4 Definir el fin del seguimiento

La planilla de seguimiento se completará hasta que se identifique la fecha de fin de seguimiento. Esta fecha será definida cuando suceda alguno de los siguientes:

- Retorno de la creatinina al valor basal: se define creatinina basal de acuerdo a la fórmula MDRD (**ver tabla 2**);
- Nuevo evento de IRA: definida por nuevo evento de ascenso de la creatinina mayor o igual a 0.3 mg/dl en 48 hs;
- Requerimiento de hemodiálisis;
- Pérdida repentina de masa muscular: requerimiento de amputación de un miembro o de resección de grupo muscular;
- Pérdida del seguimiento: alta de la UTI o derivación a otra institución.

Una vez identificado alguno de los eventos anteriores, llenar en el formulario de reporte de caso el campo “Fecha de fin de seguimiento” y marcar con una cruz la razón del fin del seguimiento.

Con el paso 6 se finaliza el seguimiento del paciente. El formulario de reporte de caso y la planilla de seguimiento de cada paciente deben ser archivadas en forma conjunta.

El investigador principal del centro se encargará del archivado de las mismas y de la entrega en mano al investigador principal del estudio: Natalia A. Angeloni.

Operacionalización de variables

Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operativa	Codificación Unidad
1. Exp. principal				
BalAgua	Cuantitativa Continua	Balance neto de agua	Diferencia entre ingresos de líquidos por vía oral, enteral y parenteral, y egresos de líquidos totales (diuresis, drenajes) en 24hs. No calcular pérdidas insensibles.	Mililitros (ml)
2. Evento Principal				
Nap	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de sodio	Sodio plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de sodio por litro de plasma (mEq/Lt)
3. Variables basales				
a. Edad	Cuantitativa Continua	Edad	Edad calculada según fecha de nacimiento en el documento de identidad.	Años
b. Sexo	Dicotómica	Sexo	Sexo según documento de identidad.	1 = Masculino 0 = Femenino
c. APACHEII	Cuantitativa Contínua	APACHE II score de ingreso a la UTI	APACHE II score calculado con el peor valor de cada componente presentado en las primeras 24 hs de estadía en UTI.	
d. Dx	Categórica	Etiología de IRA	Etiología de la IRA.	0 = Sepsis 1 = Shock 2 = Post quirúrgica 3 = Trauma

				4 = Drogas nefrotóxicas 5 = Contraste endovenoso 6 = Obstructiva 7 = Otros
4. Potenciales confundidores				
a. Urea	Cuantitativa Continua	Concentración de urea plasmática	Urea plasmática diaria obtenida de la rutina de laboratorio.	Miligramos de urea por decilitro de plasma (mg/dl)
b. SOFA	Cuantitativa Continua	SOFA score diario	SOFA score calculado con los valores de laboratorio obtenidos de la rutina y los valores clínicos obtenidos durante la revisión del paciente.	
c. IngNa	Cuantitativa Continua	Ingresos de sodio	Sumatoria de los ingresos de sodio por vía enteral y parenteral en 24 hs. No considerar ingresos por VO.	Miliequivalentes (mEq)
d. Nau	Cuantitativa Continua	Concentración urinaria de sodio.	Concentración de sodio urinario obtenida por medio de una muestra de la recolección orina de 24 hs.	Miliequivalentes de sodio por litro de orina (mEq/Lt)
5. Otras covariables				
a. Creat	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de creatinina	Creatinina plasmática obtenida de la rutina diaria de laboratorio.	Miligramos de creatinina por decilitro de plasma (mg/dl)
b. Kp	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de potasio	Potasio plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de potasio por litro de plasma (mEq/Lt)
c. Clp	Cuantitativa Continua	Concentración plasmática de cloro	Cloro plasmático obtenido de la rutina diaria de laboratorio.	Miliequivalentes de cloro por litro de plasma (mEq/Lt)
d. IngK	Cuantitativa Continua	Ingresos de potasio	Sumatoria de los ingresos de potasio por vía enteral y parenteral en 24 hs.	Miliequivalentes (mEq)

			No considerar ingresos por VO.	
e. Ku	Cuantitativa Continua	Concentración urinaria de potasio	Concentración de potasio urinario obtenida por medio de una muestra de la recolección orina de 24 hs.	Miliequivalentes de potasio por litro de orina (mEq/Lt)
f. IngVO	Dicotómica	Dieta por vía oral	Ingesta VO total o complementaria a la ingesta enteral.	1 = Si 0 = No

Formularios de recolección de datos

1. Planilla de cribado

Planilla de cribado de pacientes

Ingresar todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Edad (años)	Género (F/M)	Fecha detección IRA (dd/mm/aa)	Motivo de exclusión (ver código al pie)	Elegible (SI/NO)

2. Formulario de reporte de caso

FORMULARIO DE REPORTE DE CASO			
Institución:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Código de paciente:	1ra letra de nombre <input style="width: 30px;" type="text"/>	1ra letra del apellido <input style="width: 30px;" type="text"/>	Número enrolamiento <input style="width: 30px;" type="text"/>
Edad:	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Género:	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Fecha detección de IRA:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Etiología IRA:	0 = Sepsis <input style="width: 30px;" type="text"/>	1 = Shock <input style="width: 30px;" type="text"/>	2 = Post quirúrgico <input style="width: 30px;" type="text"/>
	3 = Trauma <input style="width: 30px;" type="text"/>	4 = Nefrotóxicos <input style="width: 30px;" type="text"/>	5 = Medios de contraste <input style="width: 30px;" type="text"/>
	6 = Obstructiva <input style="width: 30px;" type="text"/>	7 = Otros (especificar) <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Fecha fin de seguimiento:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Razón fin del seguimiento:	0 = Retorno de Crp a valor basal <input style="width: 30px;" type="text"/>	1 = Nuevo evento de IRA <input style="width: 30px;" type="text"/>	
	3 = Requerimiento de hemodiálisis <input style="width: 30px;" type="text"/>	4 = Amputación de miembro o resección de masa muscular <input style="width: 30px;" type="text"/>	
	5 = Alta o derivación <input style="width: 30px;" type="text"/>		
Outcome:	0 = Vivo <input style="width: 30px;" type="text"/>	1 = Muerto <input style="width: 30px;" type="text"/>	2 = Derivación <input style="width: 30px;" type="text"/>
Fecha de outcome:	<input style="width: 100%;" type="text"/>		

3. Planilla de seguimiento

Código del paciente:																
Fechas:																
Fecha del día 0:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Parámetros plasmáticos																
Sodio (mEq/l)																
Potasio (mEq/l)																
Cloro (mEq/l)																
Urea (mg/dl)																
Creatinina (mg/dl)																
Parámetros urinarios																
Sodio (mEq/l)																
Potasio (mEq/l)																
Cloro (mEq/l)																
Urea (mg/dl)																
Creatinina (mg/dl)																
Balance hídrico																
Ingresos (ml)																
Diuresis (ml)																
Drenajes (ml)																
Otros ingresos																
Ingresos de Na (mEq)																
Ingresos de K (mEq)																
Otros																
SOFA score																
Vasoactivos (X si afirmativo)																
Diuréticos (X si afirmativo)																
Tipo de diurético *																
Corticoides (X si afirmativo)																
T ² >39 (X si afirmativo)																
ARM (X si afirmativo)																
Diarrea (X si afirmativo)																
Dieta VO (X si afirmativo)																

* 0=De asa; 1=Tiazidas; 2=Ahoradores de potasio; 3=Coloides; 4=Acetazolamida; 5=Antagonistas del receptor de vasopresina