



# Índice resistivo renal predictor de lesión renal aguda en pacientes neurocríticos con solución salina hipertónica

Renal resistive index as predictor of acute kidney injury in neurocritical patients with hypertonic saline solutions

Índice resistivo renal preditor de lesão renal aguda em pacientes neurocríticos com solução salina hipertônica

Arturo Javier Fuentes Gómez,\* Cecilia Rodríguez Zárate,‡ Elizabeth Mendoza Portillo\*

## RESUMEN

**Introducción:** una de las estrategias más utilizadas en el manejo de los pacientes con hipertensión intracraneal (HIC) son soluciones hipertónicas, buscando efecto osmolar y de forma secundaria mejore la perfusión cerebral, limitando el daño neurológico. El presente estudio se enfocó en evaluar si existe una relación entre un índice resistivo renal (IRR) alterado y el desarrollo de lesión renal aguda (LRA) en pacientes neurocríticos que reciben terapia hiperosmolar con diferentes concentraciones de solución salina hipertónica.

**Material y métodos:** estudio observacional, analítico, prospectivo, de cohortes. Se compararon dos grupos de pacientes, el primero con HIC expuestos a soluciones hiperosmolares. El segundo grupo también con patología neurológica, pero sin ser expuestos a tratamiento con osmótico. Se analizó la proporción de pacientes que desarrollaron LRA en ambos grupos.

**Resultados:** un total de 66 pacientes, 32 en cada brazo. La edad > 60 años se asoció con riesgo para LRA ( $p = 0.05$ ), así como la presencia de hipertensión arterial sistémica ( $p = 0.003$ ). La concentración salina al 7.5% demostró ser factor de riesgo para LRA ( $p = 0.009$ ), lo mismo que la hipercloremia ( $p = 0.005$ ). Un IRR que se mantiene  $\leq 0.7$  durante 48 horas, se asocia con menos casos de LRA ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado se observó que la edad > 60 años fue factor de riesgo para LRA ( $p = 0.024$ ).

**Conclusiones:** el aporte del presente estudio es la identificación de un IRR > 0.7 como marcador de posible progresión a daño renal.

**Palabras clave:** lesión renal aguda, hipertensión intracraneal, salina hipertónica, ultrasonido renal Doppler.

## ABSTRACT

**Introduction:** one of the main strategies in the management of intracranial hypertension (ICH) are hypertonic solutions, because of its osmolar effect and improving cerebral perfusion in order to limit brain damage. The present study focus on evaluate the relationship between renal resistive index (RRI) and the development of acute kidney injury (AKI) in neurocritical patients receiving hyperosmolar therapy with different concentrations of hypertonic saline solution.

**Material and methods:** observational, analytical, prospective, cohort study. Two groups of patients were compared. The first one with ICH exposed to hyperosmolar solutions, the second group also with neurological pathologies, not exposed to osmotic agents. The proportion of patients who developed AKI in both groups was analyzed.

**Results:** 66 patients, 32 in each arm. Age > 60 years was associated to risk for AKI ( $p = 0.05$ ), as well as the presence of arterial hypertension ( $p = 0.003$ ). 7.5% hypertonic saline was shown to be a risk factor for AKI ( $p = 0.009$ ), as was hyperchloremia ( $p = 0.005$ ). An RRI maintained  $\leq 0.7$  for 48 hours was associated with fewer cases of AKI ( $p < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that age > 60 years was a risk factor for AKI ( $p = 0.024$ ).

**Conclusions:** the contribution of the present study is the identification of an IRR > 0.7 as a marker of possible progression to kidney damage.

**Keywords:** acute kidney injury, intracranial hypertension, hypertonic solutions, renal Doppler ultrasound.

## RESUMO

**Introdução:** uma das estratégias mais utilizadas no manejo de pacientes com hipertensão intracraniana (HIC) são as soluções hipertônicas, buscando efeito osmolar e secundariamente melhorando a perfusão cerebral, limitando os

danos neurológicos. O presente estudo teve como objetivo avaliar se existe relação entre um índice de resistência renal (IRR) alterado e o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) em pacientes neurocríticos que receberam terapia hiperosmolar com diferentes concentrações de solução salina hipertônica.

**Material e métodos:** estudo observacional, analítico, prospectivo, de coorte. Foram comparados dois grupos de pacientes, o primeiro com HIC exposto a soluções hiperosmolares. O segundo grupo também apresentava patologia neurológica, sem ter sido exposto a tratamento osmótico. Analisou-se a proporção de pacientes que desenvolveram LRA em ambos os grupos.

**Resultados:** 66 pacientes, 32 em cada braço. Idade > 60 anos esteve associada ao risco para LRA ( $p = 0.05$ ), bem como à presença de hipertensão arterial sistêmica ( $p = 0.003$ ). A concentração salina 7.5% mostrou-se fator de risco para LRA ( $p = 0.009$ ), assim como a hipercloremia ( $p = 0.005$ ). Um IRR que permanece  $\leq 0.7$  por 48 horas está associado a menos casos de LRA ( $p < 0.001$ ). Na análise multivariada observou-se que idade > 60 anos foi fator de risco para LRA ( $p = 0.024$ ).

**Conclusões:** o aporte deste estudo é a identificação de uma IRR > 0.7 como marcador de possível progressão para lesão renal.

**Palavras-chave:** lesão renal aguda, hipertensão intracraniana, solução salina hipertônica, ultrassom Doppler renal.

## Abreviaturas:

LRA = lesión renal aguda.

IRR = índice resistivo renal.

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (evaluación secuencial de falla orgánica).

## INTRODUCCIÓN

La terapia osmolar es una estrategia de tratamiento médico frecuentemente utilizada en pacientes con hipertensión intracraneal con el objetivo de disminuir el edema cerebral y, mediante la aplicación del concepto de la doctrina Monro-Kellie, incidir sobre el volumen de la masa encefálica para mejorar el flujo sanguíneo cerebral comprometido.<sup>1</sup>

El tejido cerebral recibe de 12 a 15% del gasto cardiaco y consume 20% del oxígeno total. El flujo sanguíneo cerebral fisiológicamente corresponde a un promedio de 50 mL/100 g de tejido/min (25 mL/100 g/min para la sustancia blanca y 70-90 mL/100 g/min para la sustancia gris). Por encima de un flujo de 120 mL/100 g/min se produce hiperemia; por el contrario, cuando el flujo es menor de 18 a 20 mL/100 g/min se considera isquemia, y se produce la muerte del tejido cerebral si cae por debajo de 10 mL/100 g/min.<sup>2</sup>

Al optimizar la perfusión y el flujo sanguíneo, se busca disminuir las lesiones cerebrales secundarias, principalmente la isquemia.<sup>2</sup> Nuestra vasculatura cerebral tiene propiedades de autorregulación del flujo sanguíneo local; pero cuando éstas se rompen, en el contexto de hipertensión intracraneal, aparece daño tisular por

\* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez». México.

‡ Centro Médico ABC Santa Fe. México.

Recibido: 15/09/2023. Aceptado: 12/10/2023.

Citar como: Fuentes GAJ, Rodríguez ZC, Mendoza PE. Índice resistivo renal predictor de lesión renal aguda en pacientes neurocríticos con solución salina hipertónica. Med Crit. 2023;37(8):699-706. <https://dx.doi.org/10.35366/115228>

hipoxia.<sup>3</sup> En la actualidad, la terapia osmolar incluye diferentes formulaciones de solución salina hipertónica (3, 7.5 y 17.7%), así como manitol al 20%, cada una de ellas con diferentes indicaciones, dependiendo del escenario de nuestro paciente neurológico, del estado hemodinámico, de la valoración de volemia intravascular, de la integridad de la barrera hematoencefálica y de la osmolaridad sérica.<sup>4</sup> Recomendaciones puntuales respecto al uso de estas soluciones han sido establecidas en las guías de manejo del edema cerebral.<sup>5</sup> En general, basados en la comprensión actual de los mecanismos de acción de los agentes osmóticos, la administración de los mismos genera un gradiente rápido y transitorio a través de la barrera hematoencefálica, conduciendo agua fuera del tejido cerebral y restaurando el tamaño normal de las células estructurales.

Se han establecido diversos esquemas de manejo para el paciente neurocrítico con datos de edema cerebral. De acuerdo con el algoritmo de monitoreo de la presión intracraneal del consenso de Seattle 2019 (SI-BICC); en el nivel 1 están indicados bolos intermitentes de solución salina hipertónica o manitol, de la mano con otras estrategias que han demostrado impacto en la mejoría clínica, las cuales incluyen optimización de la analgesia y sedación, manteniendo PaCO<sub>2</sub> entre 35-38 mmHg, drenaje de líquido cefalorraquídeo y neuro-monitoreo.<sup>6</sup>

Dentro de las unidades de cuidados neurocríticos, el empleo de soluciones intravenosas hiperosmolares no está exento de efectos secundarios y uno de los más importantes es la posibilidad de desarrollo de lesión renal aguda (LRA). En las unidades de cuidados neurocríticos, la prevalencia de LRA es de 16%,<sup>7</sup> más baja que el promedio en unidades de terapia intensiva general; no obstante, las soluciones salinas hipertónicas pueden contribuir a un estado de sobrecarga hídrica y congestión renal, así como a la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica<sup>8</sup> con disminución en el pH sanguíneo, desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha con reducción en la afinidad por el oxígeno, propensión a arritmias cardíacas, hipotensión e hipoperfusión tisular sistémica. Otros efectos adversos de la terapia osmótica engloban edema agudo pulmonar, diabetes insípida e hipertensión intracraneal de rebote.<sup>9</sup>

La diferencia entre las distintas soluciones ha sido motivo de investigaciones constantes, en las cuales aparentemente existe una tendencia a mayor lesión renal en el uso no controlado del manitol. En estudios experimentales, además de su efecto diurético osmótico que puede conllevar a hipovolemia, se asocia isquemia, disfunción endotelial y edema tisular.<sup>10</sup> La mayoría de los estudios son retrospectivos,<sup>11</sup> no han demostrado una relación directa de causalidad y, en alrededor de 60% de los casos, se trata de una LRA reversible.<sup>12</sup>

Para el caso de las soluciones salinas hipertónicas, el cloro aparece como el principal responsable de daño renal, el cual conlleva un estado de academia metabólica y disfunción tubular; no obstante, también se han encontrado otras asociaciones que propician el daño renal, el más importante es la historia previa de enfermedad renal crónica, factor que incrementa casi 10 veces el riesgo de presentar una agudización de la enfermedad.<sup>13</sup> Sin embargo, el riesgo de desarrollar LRA no parece ser aditivo cuando se combinan las terapéuticas, según se ha analizado en diferentes estudios y cohortes, principalmente en el contexto de pacientes con trauma craneoencefálico.<sup>14</sup>

En la práctica clínica, las recomendaciones más importantes para evitar el desarrollo de LRA sugieren monitorear la osmolaridad sérica, así como el nivel máximo de sodio y cloro. Existen ciertos factores de riesgo que pueden ser previamente identificados como desencadenantes de esta patología aguda (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, sepsis, falla cardíaca, edad avanzada, uso de nefrotóxicos, hipotensión prolongada, hipovolemia, sobrecarga de volumen, anemia).<sup>7,15</sup> Adicional a estas condiciones clásicas, no existe un predictor clínico de LRA que pueda ser determinado de forma dinámica y secuencial a la cabecera del paciente.

El índice resistivo renal (IRR), descrito desde 1950, es un parámetro determinado por ultrasonido Doppler que ha demostrado utilidad en el diagnóstico y pronóstico de patologías crónicas,<sup>16</sup> y debido a que refleja la pulsatilidad de las arteriolas renales, parece ser útil en la detección temprana de daño microvascular.<sup>17</sup> Inicialmente se creía que este índice únicamente reflejaba la resistencia vascular de las arterias renales, pero en los últimos años se ha descrito que una distensibilidad arterial disminuida incrementa el IRR. Se trata de una compleja interacción entre múltiples determinantes que incluyen la presión intersticial renal, la resistencia vascular periférica y la hemodinamia sistémica.

El IRR es un índice que continúa bajo investigación. En los últimos años ha encontrado campo de estudio en el síndrome cardiorenal y en sepsis, dos condiciones que en contexto agudo han encontrado la posibilidad de un seguimiento seriado continuo. Un IRR con valores mayores a 0.795 como punto de corte demostró ser mejor marcador que los índices urinarios para predecir LRA en pacientes con choque séptico. Este índice también ha demostrado correlación con la reversibilidad a corto plazo del daño renal agudo.<sup>18</sup>

El IRR es independiente al diámetro arterial, al ángulo del haz ultrasónico y al flujo sanguíneo; por ello es considerado una técnica que, con entrenamiento adecuado, es reproducible, siguiendo la recomendación de realizar al menos tres mediciones seriadas con variabilidad < 10%. El IRR es una medida indexada de la

forma de onda del flujo arterial renal y su resistencia dada por la diferencia entre pico sistólico y flujo diastólico. La elevada resistencia produce un flujo diastólico bajo; a diferencia de una resistencia baja del lecho vascular que se caracteriza por un mayor flujo al final de la diástole en las arterias renales. Su estudio en pacientes sépticos ha dado cabida a investigaciones de la resistencia vascular sistémica disminuida y su efecto en la hipoperfusión con daño multiorgánico subsecuente.<sup>19</sup>

Los principales determinantes del pico sistólico del flujo renal son la presión de pulso, el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo y la distensibilidad de la aorta y grandes vasos. Los modificadores más importantes de la velocidad máxima son estenosis de las arterias renales, afecciones valvulares aórticas (estenosis, coartación y aortoesclerosis) y falla cardiaca. Los determinantes del flujo diastólico son la frecuencia cardiaca, las resistencias periféricas y la presión de llenado capilar renal; sus principales modificadores son falla diastólica, alteraciones del ritmo cardiaco, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, uropatía obstructiva, hipoxemia o hipercapnia, hemorragia y fármacos como beta-bloqueadores, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).<sup>18</sup>

Aún queda por esclarecer el valor pronóstico de este índice como predictor temprano de lesión renal aguda, existen patologías que asocian un efecto de daño microvascular que se combina con mayor rigidez vascular sistémica. Pacientes postrasplantados son los más estudiados, pero existe un área de oportunidad en la evaluación del paciente neurocrítico, donde la mayoría ingresan sin una patología renal previa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo, de cohortes. Se compararon dos grupos de pacientes, el primero de ellos con hipertensión intracraneal y expuestos a manejo con soluciones osmolares. El segundo grupo también con patología neurológica, pero sin ser expuestos a tratamiento con soluciones osmolares. Se analizó la proporción de pacientes que desarrolló lesión renal aguda en ambos grupos.

Para incluir a los pacientes en el estudio se consideró: edad mayor a 18 años con patología neurocrítica, que por su patología de base requieran manejo con solución salina hipertónica, indicados por su servicio tratante, con menos de seis horas desde el inicio de la terapéutica señalada, con determinación de creatinina basal y con aceptación de participación mediante consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con: lesión renal aguda identificada antes de la inclusión en el estudio, terapia de sustitución renal crónica previa, sodio sérico basal mayor de 155 mEq/L, uropatía obstructiva, pacientes con riñón único, diabetes insípida,

choque cardiogénico, valvulopatía aórtica y alteraciones en la vasculatura renal.

Una vez identificado el paciente candidato al grupo de estudio, en las primeras seis horas de inicio del tratamiento con terapias osmóticas intravenosas, se procedió de esta manera:

1. Mediante un transductor ecográfico sectorial de 5-8 Hz y un equipo de ultrasonido GE HealthCare modelo Vivid E95 con *software* para ventana renal o abdominal, se procede a insonar en modo B la región subcostal derecha, entre la línea medio-clavicular y la línea medio-axilar ipsilateral, con una profundidad entre 5 y 15 cm, identificando la estructura anatómica correspondiente con el riñón derecho.
2. Se valora morfología en plano longitudinal, desde la fascia de Gerota, corteza renal, pirámides renales y pelvis renal. En modo Doppler color se visualizan flujos renales, ajustando ganancias para eliminar ruido.
3. Posicionando el cursor sobre señal correspondiente a las arterias interlobares y arcuatas, se activa el modo Doppler pulsado, buscando registrar la curva de flujo sanguíneo renal. Una vez estabilizada la señal, se congela la imagen y se procede a colocar las marcas en la velocidad de pico sistólico y en la velocidad telediastólica para poder realizar el cálculo aritmético del IRR.
4. Posteriormente se repite el proceso a nivel de la región subcostal izquierda para determinación del IRR contralateral. Como consideración anatómica, en el lado izquierdo el riñón se localiza medial al bazo, pero en el espacio retroperitoneal, por detrás de la sombra acústica de la cámara gástrica, por lo que el rastreo se realiza en la región de la línea axilar posterior.
5. Tras finalizar la insonación, las imágenes se almacenan en la memoria física de la máquina, identificadas con el número del participante para mantener la confidencialidad y protección de los datos. Por último, la información se transpola a una base de datos electrónica para el análisis estadístico de los datos.

**Análisis estadístico:** se realizó un cálculo de la muestra utilizando el *software* Epidat 4.2. Para ello se consideró la prevalencia de lesión renal aguda en las unidades de terapia intensiva neurológicas de acuerdo con lo informado en la literatura, con reportes que oscilan entre 11 y 30%, con una media en los estudios multicéntricos de 15%. El cálculo se realizó previendo un poder estadístico de 80% y con nivel de confianza de 95%.

A continuación, se extrapolaron datos al *software* IBM® SPSS® Statistics versión 25, y se decidió realizar un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio en ambos grupos,

incluyendo edad, género, comorbilidades, SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), sodio basal, osmolaridad sérica basal, creatinina basal. Estas variables demográficas basales fueron comparadas entre ambos grupos, presentadas como frecuencia y porcentajes en variables categóricas. Para variables continuas, tras realizar el test de normalidad Kolmogórov-Smirnov, se encontró una distribución libre, por lo que se expresaron medianas con rangos intercuantiles.

Para la estadística analítica, se compararon los tratamientos empleados; las variables continuas se analizaron mediante suma de Wilcoxon para variables no paramétricas, así como test de Fisher para comparar las variables categóricas.

Finalmente, en aquellas variables que se determinó el punto de corte del valor de  $p \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Un total de 66 pacientes fueron analizados, 32 en el grupo expuesto a terapia osmótica (48.5%) y 34 en el grupo no expuesto (51.5%). En la *Tabla 1* se muestran los datos sociodemográficos. La mayoría de pacientes analizados fueron del sexo femenino y las comorbilidades estuvieron presentes en más de la mitad de los casos, las cuales de manera global influyeron en el desarrollo de la lesión renal aguda; sin embargo, el mayor peso correspondió de forma particular a la hipertensión arterial sistémica. A su vez, fueron las mujeres el subgrupo de pacientes con mayor prevalencia de hipertensión.

Por gravedad de los pacientes, la mediana en la escala de SOFA fue 6 (4.0-8.0). Dentro de las causas de ingreso, la patología más frecuente fue hemorragia subaracnoidea (21.2%), seguida de evento vascular cerebral isquémico (18.2%) y edema tumoral (15.2%).

En cuanto a los tratamientos de terapia osmótica, la solución salina hipertónica al 7.5% fue la más utilizada (71.8%). Se excluyeron los pacientes que únicamente utilizaron manitol u otro tipo de tipo de terapias osmóticas diferentes a la solución salina en sus diferentes concentraciones.

Tras utilizarse este tipo de soluciones como medidas osmóticas para el tratamiento de la hipertensión intracraneal, es de esperarse un incremento entre los valores séricos de sodio al ingreso y tras alcanzarse una meta mayor a 145 mEq/L. Asimismo, la osmolaridad sérica fue mayor posterior a la terapéutica, sin embargo una tercera parte de los pacientes sobrepasaron los niveles de sodio recomendados alcanzando valores mayores a 155 mEq/L, cloro >120 mEq/L o una osmolaridad > 320 mOsm/kg.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda fueron la administración de medio de

contraste yodado, el uso de antiinflamatorios no esteroideos y el uso de otros nefrotóxicos, presentándose estos factores en más de la mitad de los pacientes estudiados.

**Tabla 1: Datos sociodemográficos (N = 66).**

Variable	n (%)
Edad (años)*	46 [30.7-60.0]
Sexo masculino, n (%)	27 (40.9)
SOFA (puntos)*	6 [4-8]
Comorbilidades	
Ninguna	28 (42.4)
Diabetes mellitus	7 (10.6)
Hipertensión arterial	21 (31.8)
Enfermedad renal crónica	5 (7.6)
Cardiopatía isquémica	5 (7.6)
Causa de ingreso	
EVC isquémica	12 (18.2)
Hemorragia intracraneal	6 (9.1)
Hemorragia subaracnoidea	14 (21.2)
Tumor	10 (15.2)
Neuroinfección	5 (7.6)
Otros	19 (28.8)
Terapia osmótica	32 (48.5)
Tipo de terapia osmótica	
Salina 3%	6 (9.1)
Salina 7.5%	23 (34.8)
Salina 17.7%	3 (4.5)
Sodio al ingreso (mEq/L)*	138.5 [135.7-141.0]
Sodio máximo (mEq/L)*	149.0 [144.7-157.0]
Osmolaridad al ingreso (mOsm/kg)*	284.0 [278.5-293.5]
Osmolaridad máxima (mOsm/kg)*	306.9 [297.2-321.2]
Cloro > 120 mEq/L	19 (28.8)
Sodio > 155 mEq/L	19 (28.8)
Osmolaridad > 320 mmol	18 (27.3)
CPK > 1,000 µg/L	10 (15.2)
Factores de riesgo para lesión renal	
IECA/ARA II	13 (19.7)
Contraste intravenoso	40 (60.6)
AINE	35 (53.0)
Diurético de asa	15 (22.7)
Número de antibióticos nefrotóxicos	
0	29 (43.9)
1	22 (33.3)
2	13 (19.7)
3	2 (3.0)
Índice resistivo renal > 0.7	32 (48.5)
Lesión renal aguda	
No	40 (60.6)
Sí	26 (39.4)
Estadio de lesión renal	
1	15 (22.7)
2	8 (12.1)
3	3 (4.5)
Terapia sustitutiva renal	4 (6.1)
Días de estancia*	22.05 [11-29]
Mortalidad intrahospitalaria	21 (31.8)

\* Variables cuantitativas de distribución libre expresadas en mediana y rango intercuantilar 25 y 75.

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment score*. EVC = enfermedad vascular cerebral. CPK = creatinfosfoquinasa. IECA/ARA II = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.



**Tabla 2: Asociación de factores de riesgo en lesión renal aguda (LRA).**

	Total N	Con LRA n (%)	Sin LRA n (%)	p	IC95%
Sexo					
Masculino	27	12 (44.4)	15 (55.6)	0.48	0.5-1.3
Femenino	39	14 (35.9)	25 (64.1)		
Edad mayor a 60 años	18	12 (66.7)	6 (33.3)	0.05	1.5-15.0
Comorbilidad	38	20 (52.6)	18 (47.4)	0.01	1.3-12.2
DM2	7	2 (28.6)	5 (71.4)	0.69	0.1-3.2
HAS	21	14 (66.7)	7 (33.3)	0.003	1.7-16.8
ERC	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0.97	0.1-6.6
C-Isq	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0.97	0.1-6.6
Uso de terapia osmótica	32	18 (56.3)	14 (43.7)	0.007	1.4-12
Salina 3%	6	2 (33.3)	4 (66.7)	1.00	0.12-4.4
Salina 7.5%	23	14 (60.9)	9 (39.1)	0.009	1.3-11.7
Salina 17.7%	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0.32	0.2-37.8
Cloro > 120 mEq/L	19	13 (68.4)	6 (31.6)	0.005	1.7-18.1
Contraste IV	40	20 (50.0)	20 (50.0)	0.40	1.1-10.0
AINE	35	15 (42.9)	20 (57.1)	0.61	0.5-3.6
Diurético de asa	15	6 (40.0)	9 (60.0)	1.0	0.3-3.5
Antibióticos nefrotóxicos	37	17 (45.9)	20 (54.1)	0.31	0.68-5.2
Índice resistivo renal				< 0.001	2.4-29.5
< 0.7	30	4 (13.3)	26 (86.7)		
≥ 0.7	32	18 (56.3)	14 (43.8)		
Mortalidad		13 (50.0)	8 (20.0)	0.01	1.3-11.9

IC95% = intervalo de confianza al 95%. DM2 = diabetes mellitus tipo 2. HAS = hipertensión arterial sistémica. ERC = enfermedad renal crónica. C-Isq = cardiopatía isquémica. IV = intravenoso. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

Del total de 66 pacientes, 39.4% desarrolló lesión renal aguda, de los cuales 57.6% correspondió a grado 1, 30.7% a grado 2 y 11.5% a grado 3. Estas cifras son mayores a las descritas en otras unidades de cuidados intensivos con otra distribución de pacientes. La mediana de días de estancia fue 22.05 (11-29) y la mortalidad hospitalaria correspondió a 31.8%.

En la *Tabla 2* se observa que el sexo no fue un factor de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda ( $p = 0.48$ ). Por otra parte, la edad mayor de 60 años sí fue una variable que se asoció con mayor riesgo para lesión renal ( $p = 0.05$ ), así como la presencia de hipertensión arterial sistémica ( $p = 0.003$ ). Dentro de las diferentes preparaciones de solución salina hipertónica, la concentración al 7.5% fue la única que demostró ser factor de riesgo para lesión renal ( $p = 0.009$ ), lo mismo que la hipercloremia > 120 mEq/L ( $p = 0.005$ ).

El índice resistivo renal menor de 0.7 se asoció con menor riesgo de lesión renal aguda ( $p < 0.001$ ). La lesión renal aguda fue un factor que se asoció a una mayor mortalidad.

En el análisis multivariado se observa que la edad mayor de 60 años fue el único factor de riesgo para lesión renal aguda (*Tabla 3*). Por su parte, en la regresión logística, el índice resistivo renal > 0.7 en las primeras horas no fue significativo, pero un valor  $\leq 0.7$  que se mantiene durante 48 horas, se asocia a menos casos de lesión renal aguda con significancia estadística.

**Tabla 3: Asociación de factores del modelo bivariado con la presencia de lesión renal aguda.**

	$\beta$	p	IC95%
Edad > 60 años	-2.062	0.024	0.02-0.76
HAS	-0.626	0.444	0.11-2.65
Terapia osmótica	-0.795	0.5	0.05-4.55
Salina 7.5%	-0.402	0.726	0.07-6.48
Cloro > 120 mEq/L	-1.377	0.173	0.04-1.83
Contraste IV	-1.302	0.145	0.05-1.57
IRR > 0.7	-2.252	0.16	0.02-0.65

IC95% = intervalo de confianza al 95%. HAS = hipertensión arterial sistémica. IV = intravenoso. IRR = índice resistivo renal.

## DISCUSIÓN

Existe evidencia controversial acerca de la relación entre el uso de soluciones hiperosmolares con el desarrollo de LRA. En lo que los estudios coinciden es que existe correlación directa entre el nivel de cloro y el desarrollo de esta entidad.<sup>20</sup> La LRA, como vimos en este estudio, no se asocia a un incremento considerable de uso de terapia sustitutiva renal, pues tiene la característica de ser un tipo de lesión renal que, si es identificado en forma temprana, suele resolverse sin mayores complicaciones.<sup>21</sup>

En 2017, en un estudio retrospectivo, Erdman y colaboradores<sup>13</sup> describieron que un sodio sérico mayor de 155 mEq/L era la principal variable involucrada en el desarrollo de LRA en pacientes con soluciones sali-

nas hipertónicas, con un incremento de 4.1 veces mayor riesgo ( $p < 0.001$ , IC95% 2.1-8.0). Otros factores de riesgo descritos en ese estudio fueron sexo masculino ( $p = 0.006$ ), raza afroamericana ( $p = 0.01$ ), ventilación mecánica ( $p = 0.001$ ), pico de osmolaridad máxima ( $p < 0.001$ ), cloro sérico  $> 110$  mEq/L ( $p < 0.001$ ), uso de piperacilina-tazobactam ( $p < 0.001$ ), manitol ( $p = 0.08$ ) y empleo concomitante de soluciones hipotónicas ( $p = 0.04$ ). Sin embargo, además del sodio  $> 155$  mEq/L, los únicos factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis multivariado fueron el antecedente de enfermedad renal crónica (OR 9.7, 1.9-50.6), sexo masculino (OR 3.2, 1.5-6.6) y el antibiótico betalactámico piperacilina (OR 3.9, 1.7-9.3). En contraste con estos investigadores de la Universidad de Florida, nuestra población de mayor riesgo fue de sexo femenino y la enfermedad renal crónica no confirmó un mayor riesgo, posiblemente debido a que sólo 7.6% de la población estudiada tenía dicho antecedente. Nuestro estudio, a diferencia de aquel análisis retrospectivo de casos y controles, se trata de un estudio de cohorte prospectiva; en este tipo de estudios el principal problema son las variables confusorias que se pueden presentar durante el desarrollo del mismo; sin embargo, encontramos un factor distinto, la edad mayor a 60 años (RR 4.85, 1.5-15.5).

En un estudio más reciente, realizado en 2019 en una unidad de neurotrauma, Sigmon y asociados<sup>8</sup> valoraron el uso de solución salina al 1.5 y al 3.0% para llevar a niveles meta de sodio sérico entre 145 y 160 mEq/L. A diferencia de otros estudios, emplearon acetato de sodio hipertónico cuando alcanzaban cloro  $> 115$  mEq/L. Incluyeron 142 pacientes y encontraron que sólo 12.6% desarrolló lesión renal aguda; sin embargo, llama la atención que únicamente utilizaron el criterio de creatinina basal y delta de creatinina al tercer día para definirla. En este estudio las diferencias más significativas fueron el nivel de sodio máximo al tercer día ( $p < 0.001$ ) y la hipercloremia ( $p < 0.001$ ). También encontraron que la administración de más de 500 mEq de cloro por día se asoció a mayor LRA, con una sensibilidad del 94%, especificidad del 38% y área bajo la curva ROC de 0.67 ( $p = 0.0076$ ). Este estudio no analizó otros factores de riesgo adicionales ni llevó a cabo regresión logística para demostrar que no se vio afectada por variables confusorias.

Nuestro estudio mostró tendencia a lesión renal con solución salina al 7.5% y niveles altos de cloro. La solución salina hipertónica que empleamos en nuestro país siempre está en relación de aporte 1:1 entre sodio:cloro. Sigmon y su equipo cambiaron esa dependencia, sustituyendo por acetato. En nuestro medio, una propuesta sería remplazar el acetato por bicarbonato, como frecuentemente se utiliza para diseñar soluciones balanceadas, en vez de utilizar soluciones comerciales como Plasmalyte®. El bicarbonato de sodio contiene la misma

proporción del catión sodio, por ende, una opción sería diseñar una solución salina hipertónica de 1,000 mL con los mismos 1,280 mEq de sodio que aporta el cloruro de sodio al 7.5% pero con restricción en cloruro: 180 mL NaCl al 17.7% (540 mEq Na<sup>+</sup> y 540 mEq Cl<sup>-</sup>) y adicionando 820 mL de NaHCO<sub>3</sub> al 7.5% (730 mEq Na<sup>+</sup> y 730 mEq Cl<sup>-</sup>). Esto es una solución hipotética, aun no descrita en la literatura, pero que restringe 60% menos aniones cloro.

Las guías actuales 2020 para el manejo del edema cerebral en pacientes neurocríticos, recomiendan utilizar acetato de sodio 50:50 con cloruro de sodio hipertónico para evitar la acidosis hiperclorémica.<sup>22</sup> Además, se ha demostrado que la salina hipertónica en infusión continua se asocia a mayor incidencia de LRA.<sup>23</sup>

En nuestro estudio, también encontramos que la solución salina al 7.5% se asociaba con mayor fuerza a LRA, mientras que en la salina al 3% no se observó dicho efecto. Esto podría sugerir que, al administrar alrededor de un máximo de 550 mEq de cloro por litro de solución, estaríamos evitando una carga excesiva de cloruro, la principal variable de riesgo en común en estos estudios.

El valor adicional del presente estudio radica en la introducción del índice resistivo renal (IRR) como marcador temprano de riesgo de lesión renal aguda, para identificar a los pacientes con flujo renal alterado en un contexto de poder dirigir acciones tempranas para evitar la progresión a un establecido. Algunas de estas acciones incluyen eludir el uso de nefrotóxicos, evitar sobrecarga hídrica, garantizar una adecuada presión de perfusión esplácnica y, apoyando la evidencia mostrada, disminuir la carga de cloruros.

En sepsis existen diversos estudios, como los de Song<sup>24</sup> y Lerolle,<sup>25</sup> donde un IRR alto es predictor temprano de LRA; en el primero de estos trabajos, se asoció un mayor valor estadístico cuando se combina con presión venosa central (PVC)  $> 11$  mmHg. Darmon tiene dos estudios, el primero de ellos señala que un IRR elevado es marcador de hipoxemia que favorece el desarrollo de lesión renal aguda<sup>26</sup> y, por otra parte, un IRR  $> 0.79$  es marcador de irreversibilidad del daño renal.<sup>27</sup>

Algunos posibles factores de confusión en este grupo de pacientes respecto al uso del IRR incluyen la presencia de falla orgánica múltiple, el síndrome cardiorenal, el hepatorenal y el renopulmonar.<sup>18</sup> Dado que el IRR tiene una relación estrecha con la circulación sistémica, existe un significado clínico complejo en la fisiopatología de lesión orgánica que puede ser independiente a la patología intrínseca renal. El síndrome cardiorenal ha sido el más estudiado; un IRR  $> 0.75$  ha demostrado ser un indicador mal pronóstico y deterioro cardíaco, pues se ha encontrado una relación directa entre este índice y diversos marcadores de función tanto sistólica como diastólica: velocidad pico del tracto de salida del

ventrículo izquierdo, volumen latido, velocidad E de flujo transmitral y la relación E/A.<sup>28</sup>

En el contexto de sepsis, el IRR tiene un valor pronóstico importante de la lesión renal, principalmente para diferenciar las fases agudas y crónicas de la injuria. Este índice ha demostrado ser un marcador temprano, en las primeras 24 horas del proceso séptico, para predecir la progresión a daño renal. Adicionalmente, un punto de corte de IRR > 0.795 en combinación de presión venosa central elevada, se asocian a progresión de la lesión.<sup>24,27</sup>

Una de las desventajas del uso del IRR es la variabilidad operador-dependiente, además de que requiere una curva de aprendizaje para su realización adecuada y, aunque es un estudio que se realiza a la cabecera del paciente, se debe tener un equipo de ultrasonido con Doppler espectral y con un adecuado conocimiento de la anatomía vascular renal, para evitar confusiones en mediciones de espectro de otros elementos vasculares o artefactos estructurales.

En este estudio no encontramos una relación directa por análisis multivariado; sin embargo, existe una tendencia marcada a que en los pacientes con IRR  $\geq$  0.7 debemos evitar nefrotóxicos, balances positivos e hipotensión arterial.

## CONCLUSIONES

La lesión renal aguda es una complicación prevenible relacionada con el uso de soluciones hipertónicas. El principal factor de riesgo asociado fue la edad, posiblemente vinculado al deterioro progresivo de la tasa de filtrado glomerular, con un punto de corte en los 65 años. La presencia de hipertensión arterial sistémica es la principal comorbilidad asociada al desarrollo de la lesión renal. Dentro de los factores de riesgos prevenibles, destacan el nivel de cloro sérico > 120 mEq/L y la administración de sodio hipertónico al 7.5%. Con ello se confirma lo predicho en estudios previos de asociación y concuerda con las recomendaciones de las actuales guías de manejo del edema cerebral.

El aporte del presente estudio es la identificación de un índice resistivo renal > 0.7 como marcador de posible progresión a daño renal. Estudios posteriores podrían ayudar a corroborar su potencial alto valor predictivo negativo para excluir a los pacientes que no desarrollarán lesión renal aguda y que no progresarán.

## REFERENCIAS

- Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-1748. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746.
- Lassen NA. Normal average value of cerebral blood flow in younger adults is 50 ml/100 g/min. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5(3):347-349. doi: 10.1038/jcbfm.1985.48.
- Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care*. 2016;20(1):129. doi: 10.1186/s13054-016-1293-6.
- Fatima N, Ayyad A, Shuaib A, Saqqur M. Hypertonic solutions in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(2):382-391. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_8\_19.
- Cook AM, Jones GM, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):647-666. doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.
- Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019;45(12):1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9.
- Buttner S, Stadler A, Mayer C, Patyna S, Betz C, Senft C, et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. *J Intensive Care Med*. 2020;35(4):338-346. doi: 10.1177/0885066617748596.
- Sigmon J, May CC, Bryant A, Humanez J, Singh V, et al. Assessment of acute kidney injury in neurologically injured patients receiving hypertonic sodium chloride: does chloride load matter? *Ann Pharmacother*. 2020;54(6):541-546. doi: 10.1177/1060028019891986.
- Roquilli A, Moyer JD, Huet O, Lasocki S, Cohen B, Dahyot-Fizel C, et al. Effect of continuous infusion of hypertonic saline vs standard care on 6-month neurological outcomes in patients with traumatic brain injury: the COBI randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(20):2056-2066. doi: 10.1001/jama.2021.5561.
- Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Crit Care*. 2012;16(4):R159. doi: 10.1186/cc11480.
- Fang L, You H, Chen B, Xu Z, Gao L, Liu J, et al. Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma: a case-control study. *Ren Fail*. 2010;32(6):673-679. doi: 10.3109/0886022X.2010.486492.
- Lin SY, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Shen LJ, Wu FL, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury following mannitol infusion in patients with acute stroke: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2032. doi: 10.1097/MD.0000000000002032.
- Erdman MJ, Riha H, Bode L, Chang JJ, Jones GM. Predictors of acute kidney injury in neurocritical care patients receiving continuous hypertonic saline. *Neurohospitalist*. 2017;7(1):9-14. doi: 10.1177/1941874416665744.
- Narayan SW, Castelino R, Hammond N, Patanwala AE. Effect of mannitol plus hypertonic saline combination versus hypertonic saline monotherapy on acute kidney injury after traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2020;57:220-224. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.006.
- Pesonen A, Ben-Hamouda N, Schneider A. Acute kidney injury after brain injury: does it exist? *Minerva Anesthesiol*. 2021;87(7):823-827. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14991-5.
- Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol*. 2012;2012:139565. doi: 10.1155/2012/139565.
- Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and prognostic significance of the renal resistive index. *Pulse (Basel)*. 2016;3(3-4):172-178. doi: 10.1159/000442445.
- Di Nicolo P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *J Nephrol*. 2019;32(4):527-538. doi: 10.1007/s40620-018-00567-x.
- Carrillo-Esper R, De la Torre-León T, Rosales-Gutiérrez AO, Carrillo-Córdova LD. Índice resistivo renal. Fundamentos e implementación en el enfermo grave. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2014;21(2):68-72.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-766. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.

21. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:309-333. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114605.
22. Cook AM, Morgan J, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2020;32:647-666.
23. Maguigan KL, Dennis BM, Hamblin SE, Guillaumondegui OD. Method of hypertonic saline administration: effects on osmolality in traumatic brain injury patients. *J Clin Neurosci.* 2017;39:147-150.
24. Song J, Wu W, He Y, Lin S, Zhu D, Zhong M. Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury. *J Crit Care.* 2018;45:204-208.
25. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1553-1559.
26. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1031-1038.
27. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brochard L, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):68-76.
28. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu YP, Gu YM, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):535-545.

**Conflicto de intereses:** sin conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Arturo Javier Fuentes Gómez**

**E-mail:** dr.fuentesg86@gmail.com