

# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

## **FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA SÉPTICA EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL  
NACIONAL DOS DE MAYO, 2012-2014.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**EMPERATRIZ ESTRELLA CENTENO MARTINEZ**

**DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS  
DIRECTOR DE LA TESIS**

**DRA. ADELA DEL CARPIO RIVERA  
ASESOR**

**LIMA – PERÚ**

**2016**

## AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. José Augusto Juárez Silva, medico intensivista del Hospital Nacional Dos de Mayo quien gracias a sus conocimientos, consejos, y asesoramiento pude plantear el proyecto de tesis y verla ahora culminada.*

*Al Dr. Luis Cano, medico internista del Hospital Nacional Dos de Mayo, por su paciencia y sus atinadas correcciones en la elaboración de este trabajo, y fue de ayuda incalculable al momento de obtener las historias clínicas.*

*Al Dr. Christian Mejía quien fue la persona que plantó la semilla del querer ser investigador, y quien tras sus invaluable consejos puedo ver esta tesis hoy terminada*

*Al Sr. Juan Vargas, personal del servicio de estadística del Hospital Nacional Dos de Mayo quien me otorgó las facilidades necesarias para la recolección de datos.*

## DEDICATORIA

*A dos personas maravillosas, mis queridos padres, quienes son ejemplo de lucha y esfuerzo diario de triunfo, quienes me inspiran día a día a ser mejor, quienes me enseñaron que los sueños no son solo eso, sino objetivos alcanzables a base de esfuerzo y sacrificio.*

*A ellos, con los que me embarqué en esta nueva y larga aventura de obtener el título de médico, quienes me llenaron en detalles y no titubearon en ningún momento en creer que podría alcanzar mis metas, incluso cuando yo misma las dudaba.*

*A ellos quienes fueron mi refugio en los momentos en los que el cansancio era insoportable; y quienes no me dejaban sentir la derrota tras una batalla, e incluso insistían en mi rápida recuperación, porque siempre decían que la vida es una guerra y solo una batalla no la define.*

*A ellos no solo le dedico esta tesis sino también los logros que he obtenido hasta ahora y que sé vendrán más adelante, porque es a través de ellos que sé que en el mundo no hay amor más grande y sincero que el de un padre y madre puedan tener a su hija.*

## RESUMEN

**Contexto:** La LRA séptica es una grave amenaza en pacientes de UCI, pero muy pocos estudios se enfocan en esto.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes sépticos con lesión renal aguda (LRA) de la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2012-2014.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional tipo caso control de LRA séptica que involucró 36 casos y 36 controles, se definió como casos a pacientes que fallecieron durante su hospitalización en UCI y como controles a los sobrevivientes. Para definir LRA y sus respectivos estadios se utilizaron los criterios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Se realizó un modelo de análisis de regresión logística multivariada en aquellos factores que tras previo análisis obtuvieron un valor  $P < 0.05$ .

**Resultados:** Se encontró 363 pacientes con sepsis al ingreso a UCI, de los cuales 112 (30.85%) fallecieron, 36 casos fueron identificados. Cinco factores de riesgo independientes fueron hallados: infección nosocomial (OR= 14.41,  $P = 0.015$ ), diuresis de admisión a UCI  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  (OR= 14.30,  $P = 0.020$ ), KDIGO estadio 3 como el peor estadio KDIGO registrado durante la hospitalización (OR= 7.67,  $P = 0.047$ ), LRA progresiva (OR= 10.10,  $P = 0.008$ ), y transfusión sanguínea (OR= 11.10,  $P = 0.009$ ).

**Conclusiones:** Se encontraron cinco factores de riesgo de mortalidad de pacientes con LRA séptica, la lesión renal aguda progresiva según estadios KDIGO es el mejor predictor de mortalidad a comparación del estadio KDIGO de admisión o el peor estadio KDIGO encontrado durante la hospitalización.

**Palabras clave:** lesión renal aguda, sepsis, mortalidad.

## ABSTRACT

**Background:** Septic AKI is a serious threat to patients in ICU, but there are a few clinical studies focusing on this.

**Purpose:** To determine the risk factors associated with mortality in patients with septic acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU) of the Hospital Nacional Dos de Mayo during the years 2012-2014.

**Methods:** This was an observational case-control study of septic AKI involving 36 cases and 36 controls, cases were patients who died during hospitalization in ICU and controls were the survivors. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria were used to define and stage AKI. A model of multivariate logistic regression analysis was performed on those factors that had a  $P$  value  $<0.05$  in a preliminary analysis.

**Results:** 363 patients with sepsis on admission to ICU was found, of which 112 (30.85%) died, 36 cases were identified. Five independent risk factors were found: nosocomial infection (OR = 14.41,  $P = 0.015$ ), urine output in the ICU admission  $<0.5$  ml/kg/ h (OR = 14.30,  $P = 0.020$ ), KDIGO stage 3 as the worst KDIGO stage registered during hospitalization (OR = 7.67,  $P = 0.047$ ), progressive AKI (OR = 10.10,  $P = 0.008$ ) and blood transfusion (OR = 11.10,  $P = 0.009$ ).

**Conclusions:** Five risk factors of mortality in patients with septic AKI were found acute kidney injury KDIGO progressive stages as the best predictor of mortality compared to the stadium admission KDIGO or worst stadium KDIGO found during hospitalization.

**Keywords:** Acute kidney injury, sepsis, mortality.

## ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	6
1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	6
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	7
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	8
1.5. OBJETIVOS.....	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	10
2. 1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
2.2. BASES TEÓRICAS.....	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	37
3.1. HIPÓTESIS .....	37
3.2 VARIABLES.....	37
CAPÍTULO IV METODOLOGÍA .....	39
4.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO .....	39
4.2. UNIVERSO DE ESTUDIO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA, UNIDAD DE ANÁLISIS .....	39
4.3. DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES .....	40
4.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	40
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS .....	41
4.6. ASPECTOS ÉTICOS .....	42
4.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	42
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	44
5.1. RESULTADOS.....	44
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	44
CARACTERÍSTICAS DE FUNCIÓN RENAL.....	45
5.2. DISCUSIÓN .....	49
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	53
CONCLUSIONES .....	53
RECOMENDACIONES.....	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54
ANEXOS.....	71

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

- Lesión renal aguda
- Medicina intensiva

## 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión renal aguda (LRA) conocida anteriormente como insuficiencia renal aguda, constituye un grupo heterogéneo de cuadros que comparten manifestaciones diagnósticas comunes, como la retención de productos nitrogenados acompañada a menudo por disminución en el volumen de orina (1). La incidencia global de LRA se ha incrementado progresivamente en los últimos años (2–4), afectando aproximadamente 20% de los pacientes hospitalizados (5,6) y hasta 67% de aquellos admitidos en unidad de cuidados intensivos (UCI) (7).

Dentro de las causas conocidas para LRA, la sepsis es una de las más importantes en pacientes críticos (8–11), siendo además un escenario común encontrado en UCI que a menudo lleva a disfunción multiorgánica (12). La LRA séptica tiene una incidencia que oscila entre el 31–67% (13–19) e incrementa la estancia en UCI, la morbilidad y la mortalidad (20), pudiendo esta última llegar alrededor del 52% (13).

Reciente evidencia sugiere que la LRA séptica puede estar determinada por una distinta fisiopatología que las LRA no sépticas (8,21–24), pudiendo presentar características clínicas únicas y respuestas a intervenciones diferentes a las LRA no sépticas. Dentro de estas características, estudios señalan asociación con mayores alteraciones en los parámetros hemodinámicos y de laboratorio, mayor gravedad de la enfermedad, mayor necesidad de ventilación mecánica y terapia vasoactiva, y una superior tasa de letalidad y estancia hospitalaria (11,14,17,25,26). A pesar de esto, otros estudios además señalan que estos pacientes presentan tendencia hacia una mayor recuperación renal e independencia de la terapia de reemplazo renal, en comparación de aquellos con LRA no séptica (26,27).

Existen múltiples factores de riesgo que afectan el pronóstico de pacientes con LRA, lo que se relaciona con la elevada mortalidad en pacientes de UCI. Recientes estudios multicéntricos identifican la edad, la sepsis, el volumen de producción de orina, el uso de vasopresores, la ventilación mecánica, el shock cardiogénico, el síndrome hepatorenal y el síndrome de disfunción multiorgánica como factores asociados independientes de resultados adversos (20,28–32). Sin embargo, se encuentran muy pocos estudios acerca de los factores de riesgo de mortalidad específicamente en pacientes con LRA séptica, Wang *et al.* en su estudio multicéntrico en Beijín encontró seis factores de riesgo independientes entre ellos: edad, puntaje APACHE II, tiempo en ventilación mecánica, tiempo con presión arterial media <65 mmHg, tiempo intervalo entre admisión del paciente y el comienzo de la terapia de reemplazo renal, y estadio KDIGO progresivo; así también, concluye que este último es mejor que el estadio KDIGO al momento de admisión o el peor estadio KDIGO presentado por el paciente, como predictor de mortalidad (32).

En Latinoamérica existen muy pocos estudios sobre LRA debido a sepsis (33,34) y en nuestro medio no se encuentran estudios que abarquen específicamente este tema; sin embargo, Venegas-Justiniano *et al.* en su estudio acerca de las características clínicas de pacientes con LRA en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de Lima encontró que 95% de los casos fue producida por sepsis siendo 55,2% a punto de partida pulmonar (35).

### **1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

Es por todo lo expuesto que se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con lesión renal aguda séptica de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo en Lima durante los años 2012 - 2014?



#### 1.4. JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un evento mórbido de gran impacto en la vida de las personas, pues se acompaña de una alta letalidad, su presencia requiere frecuentemente la intervención médica especializada con sistemas de soporte renal. Estos sistemas se ofrecen generalmente en conjunto con otras medidas de mayor complejidad como las que se utilizan en unidades de cuidados intensivos, esto para garantizar el mantenimiento de la vida de las personas en tanto se recupere la función renal (159)(160). La tasa de letalidad ha sido un tema relevante en la historia natural de la LRA y se ha estudiado muchos factores relacionados, así como sus aspectos epidemiológicos. Sin embargo, la literatura internacional ha mostrado resultados disímiles, probablemente debido a diferencias en los criterios diagnósticos existentes a lo largo de la historia (161). Sepsis es el factor contribuyente a LRA más común en pacientes críticamente enfermos (14). La incidencia de sepsis y LRA en estos pacientes está aumentando gradualmente, y ambos indican un mal pronóstico (162). Presentando una elevada tasa de mortalidad, pudiendo llegar hasta alrededor del 70% (26). En el Perú se encontró que en una UCI el 95% de casos de LRA fueron por sepsis y la mortalidad observada fue de 42% (35).

Otro aspecto importante de este evento es la prolongación de estancia en la unidad de cuidados intensivos (163), lo cual genera elevados usos de recursos a nivel sanitario. Los costos también desempeñan un papel importante en el proceso de toma de decisiones, y aunque los factores económicos no son el principal criterio en la selección de una alternativa, son parte de la evaluación de los resultados obtenidos en el proceso clínico (164). Así tenemos que en países con un alto desarrollo del sistema de salud, el costo promedio por día en UCI alcanza alrededor de 1200 euros; además según estudios europeos comparativos acerca de costo enfermedad centrados en pacientes con sepsis Estados Unidos gasta alrededor de 34000 euros por paciente séptico mientras que en Europa se dan estimaciones desde 23000 a 29000 euros (163).

A pesar de la problemática presentada en la actualidad existe limitada información acerca de LRA séptica, y considerando el creciente número de pacientes afectados por sepsis en todas partes del mundo, existe una necesidad urgente de nuevos enfoques, tanto en la epidemiología, fisiopatología,

características clínicas, y sobretodo medidas terapéuticas efectivas en este desorden para reducir su tan elevada mortalidad.

El estudio de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con LRA séptica en una unidad cuidados intensivos es importante ya que su conocimiento será útil al momento de realizar decisiones clínicas o en la evaluación del pronóstico individual del paciente. Estos factores de riesgo en este tipo de pacientes aún no han sido bien establecidos, y los estudios que han desarrollado esa temática han producido resultados diversos. Es ahí donde radica la importancia del presente estudio, ya que una adecuada noción de los mismos permitirá la adopción de medidas preventivas y un mejor manejo del paciente, lo cual a su vez conlleva una disminución en las tasas de mortalidad, esto sumado a una optimización de recursos y mejora en la calidad de atención.

## **1.5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes sépticos con lesión renal aguda de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2012 - 2014.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes sépticos con lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.
- Identificar si el factor epidemiológico es un factor de riesgo relacionado a la mortalidad de pacientes sépticos lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.
- Identificar si el factor severidad de sepsis es un factor de riesgo relacionado a la mortalidad de pacientes sépticos lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.
- Identificar si el factor función renal de admisión es un factor de riesgo relacionado a la mortalidad de pacientes sépticos lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.

- Identificar si el factor función renal de hospitalización es un factor de riesgo relacionado a la mortalidad de pacientes sépticos lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.
- Identificar si el factor tratamiento es un factor de riesgo relacionado a la mortalidad de pacientes sépticos lesión renal aguda de la unidad de Cuidados Intensivos del HNDM.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2. 1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **2.1.1. ESTUDIOS INTERNACIONALES**

Un estudio retrospectivo de Oliveira *et al.* del 2015, que tuvo como propósito evaluar si el balance hídrico positivo final está asociado con LRA y mortalidad en la sepsis grave y shock séptico, En 116 pacientes obtuvieron una tasa de mortalidad de 62.1% además un puntaje APACHE II  $\geq$  22, edad  $\geq$  45 años, diabetes mellitus, puntaje SOFA (día 1, día 4 y día 7), la necesidad de terapia de reemplazo renal, y un RIFLE score F fueron mas frecuentes entre los pacientes que no sobrevivieron. Así también como resultado encontraron que una diuresis inferior a 0,9 L desde el segundo día después de la primera disfunción orgánica, y el equilibrio de líquidos más de 3 L entre las 24 y 48 horas después del diagnóstico se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad, además que un balance hídrico positivo de fluidos no está asociado ya sea con la protección contra o riesgo de lesión renal aguda. (21)

En el 2014 Wang *et al.* realizaron un estudio en una población china que tuvo como objetivo descubrir factores de riesgo de mortalidad en pacientes con LRA séptica en la UCI, esto a través de un estudio multicéntrico realizado en 30 UCI de 28 principales hospitales de Beijing. De una población de 3 107 pacientes 361 fueron pacientes con LRA séptica, los datos clínicos registrados de los pacientes se realizaron diariamente durante 10 días después de la admisión, para definir y estadificar la LRA utilizaron los criterios KDIGO. Como resultados obtuvieron una tasa de LRA séptica de 11,6%, encontraron veintiún factores de riesgo, e identificaron seis factores de riesgo independientes: edad, puntaje APACHE II, tiempo de duración de ventilación mecánica, tiempo de duración de PAM  $<$ 65 mmHg, tiempo de inicio de TRR, y KDIGO progresivo (pacientes que durante su estadía en UCI alcanzaron un estadio mas alto en comparación con su estadio KDIGO de ingreso). Concluyendo que un KDIGO progresivo es mejor que el estadio de admisión o el peor KIDGO encontrado, para la predicción de mortalidad. (32)

Además Medeiros *et al.* en el 2014 realizó un estudio de cohorte prospectivo de 200 pacientes sépticos ingresados en la sala de emergencias de un hospital universitario, y realizo un seguimiento sobre el desarrollo de LRA en estos paciente durante 5 días. Tuvo como resultado que la LRA se desarrollo en 144/200 (72%) pacientes con una tasa de mortalidad del 51,4% en los pacientes con LRA en comparación con el 26,8% que no tuvieron LRA, además encontró que el shock séptico (OR = 1,83, IC95% 1,23-2,74, p = 0,007), AKIN 3 (OR =

1,64; IC95% 1,19–1,89,  $p = 0,02$ ), APACHE 2  $>20$  (OR = 1,92, IC95% 1,34–2,02,  $p = 0,009$ ) y la necesidad de diálisis (OR = 1,26, IC95% 1,13–1,75,  $p = 0,03$ ) fueron factores de riesgo independientes para mortalidad en análisis de regresión multivariada. Así también concluye que la diabetes, la edad mayor de 65 años y PAM baja MBP son factores de riesgo independientes de LRA y merecen más estudio para prevenir la LRA y, en consecuencia, la disminución de la mortalidad. (165)

Peng *et al.* en el 2014 realiza un estudio retrospectivo que incluyó 211 pacientes sépticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital chino, donde LRA se diagnosticó y se clasificó de acuerdo a los criterios KDIGO. La incidencia global encontrada de la LRA en pacientes sépticos fue 47,9% y la mortalidad a los 28 días fue del 32,7%. La incidencia de LRA fue significativamente mayor en los pacientes con sepsis más severa. Los indicadores de la función hepática y respiratoria fueron significativamente peores en el grupo de LRA. Además, una mayor proporción de los pacientes estaban infectados con *Enterobacter cloacae* en el grupo de LRA. Los factores de riesgo independientes para la LRA fueron shock, el número de fallos orgánicos, los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el uso de vasopresores. Los factores de riesgo independientes de mortalidad fueron los niveles de creatina quinasa MB (CK-MB) y BUN. Así mismo demostró que tanto los criterios KDIGO y los criterios AKIN se asociaron significativamente con la mortalidad a los 28 días. (77)

En el 2014 también Ahamed *et al.* realizó un estudio con el objetivo de observar la incidencia y evolución de pacientes con LRA en sepsis grave y shock séptico, tratados con terapia temprana dirigida por metas en comparación con controles históricos. Se obtuvieron dos grupos bien organizados según edad, sexo, y puntaje APACHE en las que no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de LRA (51% vs. 46%). No hubo diferencia estadística en longitud estancia en UCI y hospitalaria, necesidad de terapia de reemplazo renal, creatinina sérica al alta, máxima categoría RIFLE y mortalidad a los 28 días. (166)

Cruz *et al.* en su estudio cohorte de 117 pacientes críticamente enfermos, que tuvo como objetivo describir y comparar las características y resultados clínicos de pacientes con LRA séptica y no séptica, no encontró diferencias significativas

entre estos dos grupos en referencia al promedio de edad, pero si se observó una predominancia en mujeres y afro-descendientes. En comparación con los pacientes con LRA no séptica, los pacientes con LRA séptica tuvieron un mayor puntaje en el score APACHE II y un mayor promedio de balance hídrico. Así mismo la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en los pacientes no sépticos. LRA séptica se asoció con un mayor número de pacientes que requirieron diálisis y un mayor número de muertes; sin embargo, la recuperación de la función renal fue más frecuente en este grupo. Además tanto la presencia de sepsis y APACHE II > 18,5 se asociaron con mortalidad en pacientes con LRA, en el análisis multivariado. (27)

Poukkanen *et al.* en el 2013 en su estudio multicéntrico en las unidades de cuidados intensivos en Finlandia evaluaron la incidencia de sepsis severa con LRA y su asociación con los resultados, para ello la LRA fue definida según los criterios KDIGO obteniéndose que de 2 901 pacientes, sepsis grave fue diagnosticada en 918 pacientes y de estos, 488 tenían LRA. La tasa de mortalidad a los 90 días fue del 38,1% (IC del 95%: 33,7 a 42,5%) en los pacientes con LRA séptica y el 24,7% en los que no tuvieron LRA. Después del ajuste para covariables encontraron que la etapa KDIGO 3 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días con un OR de 1,94 (IC 95% 1,28-2,94), sin embargo las etapas 1 y 2 no lo fueron. (167)

Suh *et al.* en su estudio sobre los factores de riesgo y resultados clínicos de LRA en pacientes con sepsis y shock séptico en el 2013. Los datos utilizados se recogieron de forma retrospectiva en un solo centro, y se analizaron 992 pacientes con sepsis y shock séptico los cuales fueron divididos en dos grupos, pacientes que desarrollaron LRA o no. Desarrollándose la LRA en el 57,7% de los pacientes, el análisis de regresión logística multivariada reveló que el desarrollo de LRA séptico se asoció con edad avanzada, enfermedad renal crónica, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, presencia de shock, hemocultivo positivo, y recuento bajo de glóbulos blancos y plaquetas. La mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo LRA. Además el estimador de supervivencia Kaplan-Meier demostró una reducción significativa de la tasa de supervivencia a 30 días asociada con la gravedad de la lesión renal aguda. (14)

Un estudio realizado en Korea del Sur en 2012 por Kim *et al.*, estudió 291 pacientes con sepsis grave y shock séptico ingresados en la unidad de cuidados intensivos. De acuerdo con los criterios RIFLE, 204 pacientes (70,1%) tenían LRA en la admisión (riesgo, 26,1%; lesión, 26,5%; fracaso, 17,5%). En general, la tasa de mortalidad a los 28 días fue del 48,5%. La mortalidad no se asoció con la clasificación RIFLE de admisión (riesgo, 44,7%; lesión, 53,2%; fracaso, 51,0%;  $P = 0,58$ ). Sin embargo, el máximo RIFLE se asoció con mayor mortalidad a los 28 días ( $P < 0,01$ ). Tras ajustar por edad, sexo, APACHE II score, SOFA score, los factores de riesgo independientes de mortalidad a los 28 días fueron LRA de nuevo desarrollo (OR=11,4;  $P < 0,01$ ), progresión de la clasificación riesgo de RIFLE a una clase superior (OR=14,5;  $P < 0,01$ ), lesión como clasificación RIFLE máxima alcanzada (OR=5,58;  $P < 0,01$ ), y fracaso como clasificación RIFLE máxima alcanzada (OR=7,64;  $P < 0,01$ ). Concluyendo que la progresión de la clase RIFLE y LRA de nuevo desarrollo después del ingreso fueron más capaces de predecir la mortalidad a los 28 días que la clasificación RIFLE alcanzada en el primer día de ingreso en pacientes con sepsis grave y shock séptico. (168)

En un estudio cohorte realizado en Minnesota en el 2011 por Plataki *et al.* tuvo como objetivo principal determinar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de LRA en pacientes con shock séptico ingresados en una unidad médica de cuidados intensivos (UCI). Obtuvieron como principales resultados que de 390 pacientes 237 (61%) desarrollaron LRA. El desarrollo de AKI se asoció de forma independiente con el retraso en la iniciación de antibióticos adecuados, sepsis intraabdominal, transfusión de productos sanguíneos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, e índice de masa corporal. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron LRA (49 frente a 34%). Concluyendo que en una cohorte contemporánea de pacientes con shock séptico, factores de riesgo tanto del paciente como de la atención de salud dada parece ser importante para el desarrollo LRA. (19)

Un estudio realizado por Lopez *et al.* en el 2010 evaluaron retrospectivamente el impacto de la LRA, según criterios RIFLE, sobre la mortalidad a 2 años, esto en una cohorte de 234 pacientes sépticos que habían sido hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de enfermedades infecciosas. Como resultado se encontró que durante el periodo de evaluación 32 pacientes (13,7%) fallecieron.

A los 6 meses, 1 y 2 años de seguimiento, la probabilidad acumulada de muerte de los pacientes con LRA previa fue de 8,3, 16,9 y 34,2%, respectivamente, en comparación con 2,2, 6 y 8,9% en los pacientes sin previa LRA. Según el análisis univariado encontraron que, la edad, así como enfermedades cardiovasculares pre-existentes, gravedad de la enfermedad evaluada por APACHE II no renal, y LRA previa se asociaron con una mayor mortalidad de 2 años, mientras que el género, la raza, hipertensión preexistente, cirrosis, infección por el VIH, neoplasias, y tasa de filtración glomerular basal no lo hicieron. En el análisis multivariado, sin embargo, sólo LRA previa y la edad surgieron como predictores independientes de mortalidad a los 2 años. (169)

En el 2009 Trimarchi *et al.* en su estudio de tipo prospectivo, observacional, longitudinal sobre injuria renal en la sepsis grave en un hospital de Buenos Aires, tuvo una población de 80 pacientes sépticos graves en el lapso de 1 año para determinar el desarrollo de injuria renal aguda y su relación con la mortalidad. Teniendo como mortalidad global de 31.3% encontró que el desarrollo de daño renal es un alto predictor de mortalidad en la sepsis, independientemente de los valores iniciales de creatinina. Además que la edad más avanzada, hipertensión arterial, score APACHE más elevado, anemia más grave, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia se asociaron a mayor mortalidad. La imposibilidad de identificar el foco séptico primario se asoció a mayor mortalidad y el foco respiratorio se relacionó a mayor riesgo de requerir hemodiálisis. (34)

Bagshaw *et al.* en el 2008 desarrollo un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia, factores de riesgo y los resultados asociados con la lesión renal aguda temprana en la sepsis, para ello recogieron datos de 57 unidades de cuidados intensivos en toda Australia. Siendo evaluados en total 120 123 pacientes de los cuales 33 375 tenían un diagnóstico relacionado con la sepsis (27,8%). Entre los pacientes sépticos, 14.039 (42,1%) tenían concomitante LRA (LRA séptica), los cuales estratificaron según la clasificación RIFLE, así el 38,5% de los pacientes pertenecían a la categoría de riesgo, 38,8% a la categoría lesión y 22,7% a la categoría de fracaso. Además los pacientes con LRA séptica tuvieron mayor agudeza de la enfermedad ( $p < 0,0001$ ), presión arterial baja ( $p < 0,0001$ ), elevada frecuencia cardiaca ( $P < 0,0001$ ), peores medidas de función pulmonar ( $P < 0,0001$ ), mayor academia ( $P < 0,0001$ ) y mayores recuentos de células blancas ( $P < 0,0001$ ) en comparación con los pacientes con LRA no



séptica. LRA séptica también se asoció con una mayor gravedad de la LRA (categoría RIFLE lesión o fracaso) en comparación con los LRA no séptica. También la LRA séptica se asoció con una mortalidad significativamente mayor cruda y co-variable ajustada en la UCI (19,8% versus 13,4%; OR= 1,60, IC95% 1,5 a 1,7; p <0,001) y hospitalaria (29,7% frente a 21,6% ; OR= 1,53, IC95% 1,46 a 1,60; p <0,001) en comparación con LRA no séptica, así mismo se observó que estos pacientes con LRA séptica tenían mayor duración de la estancia en la UCI y en el hospital en todos los estratos de categorías RIFLE. (17)

Oppert et al. en el 2008 realizó un estudio trasversal en unidades de cuidados intensivos alemanes con el objetivo principal de analizar la prevalencia de LRA en pacientes con sepsis séptica y shock séptico y analizar su posible impacto en el pronóstico del paciente, para ello de los 3 877 pacientes evaluados, 401 cumplieron los criterios de exclusión e inclusión. Fueron 166 (41,4%) los que tuvieron LR, según lo definido por un aumento de la creatinina mayor a dos veces el límite superior de la normalidad y/o una caída en la producción de orina a <0,5 ml/kg de peso corporal. El promedio APACHE II fue de 22 en pacientes con LRA y 16 en pacientes sin LRA (p <0,0001). Los pacientes con sepsis grave / shock séptico tuvieron una mortalidad hospitalaria global de 55,2%. La mortalidad hospitalaria en pacientes con LRA y sin LRA fue 67,3% y 42,8% respectivamente (p <0,0001). Después del ajuste según puntuación APACHE II y la edad, LRA seguía siendo un factor de riesgo independiente significativo de mortalidad [OR = 2,11, IC95% = 1,27 a 3,52]. Además concluye que en pacientes con sepsis grave / shock séptico, la prevalencia de LRA es alta, con un 41,4% y que la LRA representa un factor de riesgo independiente para la mortalidad significativa en estos pacientes. (144)

Bagshaw *et al.* en el 2007 en una población australiana realizaron una cohorte de aproximadamente 9 años en 20 unidades de cuidados intensivos, con un total de 4754 casos de LRA se estimó una incidencia de 5,2%. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en aquellos pacientes con LRA en comparación con los que no (42,7% vs. 13,4%, OR=4,8), sin embargo esta tasa se vio disminuyendo anualmente en aquellos con LRA mas no en los otros. La presencia de LRA se mantuvo asociado con una mayor mortalidad después de ajustar por edad, sexo, comorbilidad, admisión quirúrgica/médica, diagnóstico

primario, gravedad de enfermedad (APACHE II), ventilación mecánica y el sitio del hospital (OR=1,39; IC95% 1,3 a 1,5; p <0,001). (26)

En un estudio realizado por Hoste *et al.* en el 2003 donde evaluaron a 185 pacientes sépticos se observó que LRA se desarrolló en el 16.2% de pacientes y 70% de ellos necesitaron terapia de reemplazo renal, además la edad, necesidad de terapia vasoactiva, ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal, se encontraron asociados con la mortalidad, pero no la LRA por si misma. Así mismo encontraron que su modelo propuesto (pH<7,35 y creatinina sérica >1mg/dl en el primer día de diagnóstico de sepsis), predijo la mortalidad correctamente en 76% de los casos y existió mínima diferencia entre los casos esperados y los observados (25).

### **2.1.2. ESTUDIOS NACIONALES**

En la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza se desarrolló un estudio en el 2014 que observó las características clínicas de los pacientes con injuria renal aguda, este estudio fue tipo serie de casos, retrospectivo y transversal. La incidencia acumulada de LRA en UCI fue de 15,8%, y la mortalidad fue de 42,5%. La causa de ingreso a UCI fue multifactorial y la hipoperfusión se presentó en todos los pacientes, 95% fue causada por sepsis, a punto de partida pulmonar (55,2 %). En los pacientes que fallecieron, la oliguria, niveles bajos de pH y plaquetas, niveles altos de potasio, brecha aniónica, bilirrubina total, APACHE, SOFA y Liaño fueron estadísticamente significativos. En la regresión logística, la brecha aniónica elevada y oliguria predijeron mortalidad. La sobrevivencia a los 14 y 30 días fue de 55 % y 41 % respectivamente (35).

León *et al.* en el 2014 desarrollan un estudio acerca del perfil epidemiológico intrahospitalario y factores asociados al riesgo de muerte en pacientes con la LRA, fue un estudio descriptivo, retrospectivo de una cohorte donde se identificaron 90 pacientes con diagnóstico de LRA, obteniéndose una incidencia de 30, 39 y 21 pacientes/año durante los años 2002,2003, y 2004 respectivamente, con una permanencia hospitalaria de  $13,44 \pm 1,66$  días, la tasa bruta de letalidad 39% y la tasa ajustada 2,89 fallecidos/100 días de hospitalización. Además concluyen que la gravedad clínica como condición al momento de la admisión al centro hospitalario, el estado séptico y la presencia

de disfunción respiratoria, fueron los factores que influenciaron en el pronóstico de supervivencia de pacientes con LRA (170)

Briceño en el 2007 realizó una tesis para optar por el título de especialista en medicina Intensiva, la cual tuvo como objetivo determinar los factores asociados a sobrevida renal en pacientes con Falla Renal Aguda en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión – Callao. Este estudio abarcó una población de 41 pacientes, con un APACHE de  $24.69 \pm 10.26$ , 17 pacientes (40.48%) necesitaron de soporte dialítico, 28 pacientes (66.67%) recuperaron la función renal y 45.24% del total de pacientes del fallecieron. Además encontró relación entre recuperación de la función renal con infarto agudo de miocardio (IMA), sepsis, coma y diálisis. Concluyó además que pacientes que presentaron IMA ó coma tuvieron menos chance de recuperar función renal y no se encontró en ellos un mayor riesgo de mortalidad (171).

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. SEPSIS:**

En 1992 el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) celebraron una Conferencia de Consenso en la que se establecieron las definiciones en un intento de acabar con la terminología confusa que existía en el contexto de los pacientes sépticos. Sepsis es la respuesta de un huésped frente a una infección comprobada o sospechada con al menos dos criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Los criterios SIRS abarcan alteraciones en la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento de leucocitos. La sepsis severa se define como sepsis sumado a disfunción de órganos. El shock séptico es sepsis severa con hipotensión o hipoperfusión, que no que no responde a reanimación adecuada con líquidos. Los pacientes tratados con terapias vasoactivas pueden no estar hipotensas en el momento de la alteración de la perfusión, sin embargo, deben considerarse tener shock séptico (36). Las definiciones de SIRS, hipotensión, hipoperfusión y falla orgánica están resumidas en la Tabla 1.

La guía Surviving sepsis campaign (SSC) del 2012 ha actualizado y especificado los síntomas y los criterios de diagnóstico para la sepsis severa, pero los

principios básicos antes mencionados no han sido cambiados (37). Además realiza una distinción entre definiciones y objetivos o umbrales terapéuticos, teniendo así por ejemplo la definición de hipotensión inducida por sepsis como presión arterial sistólica (PAS) <90mmHg o, presión arterial media (PAM) <70mmHg o, una disminución de la PAS >40mmHg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión; en comparación con el objetivo terapéutico o umbral típico mencionado en las recomendaciones para el uso de vasopresores en sepsis donde la PAM debe ser  $\geq 65$ mmHg.

Otro concepto para la estadificación de la sepsis, llamado PIRO, se publicó en 2003. Los elementos del concepto PIRO son: predisposición (enfermedad premórbida, edad y comorbilidades); injuria/infección (lesiones, infecciones); respuesta (signos de sepsis); y disfunción de órganos (38)(39). En el futuro PIRO puede desarrollarse en una puntuación confiable para la estadificación de sepsis y para predecir el resultado de mortalidad hospitalaria en pacientes sépticos, pero el modelo necesita aún una mayor validación y personalización (40)(41)(42).

**Tabla 1.** Definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión, hipoperfusión y falla orgánica (36).

	DEFINICIÓN
<b>SIRS</b>	<b>Temperatura</b> corporal >38°C ó <36°C. <b>Frecuencia cardíaca</b> >90 latidos por minuto. <b>Frecuencia respiratoria</b> >20 respiraciones por minuto ó PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg. <b>Recuento de leucocitos</b> >12 000 por mm <sup>3</sup> ó <4 000 por mm <sup>3</sup> ó más de 10% de formas inmaduras.
<b>HIPOTENSIÓN</b>	Presión arterial sistólica <90 mmHg o una disminución $\geq 40$ mmHg a partir de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.
<b>HIPOPERFUSIÓN</b>	Puede incluir, pero no está limitado solo a ellas: acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda del sensorio.
<b>DISFUNCIÓN ORGÁNICA</b>	Presencia de función orgánica alterada que resulta en la incapacidad para mantener la homeostasis

SIRS= síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

### **2.2.2. LESIÓN RENAL AGUDA:**

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome caracterizado por la interrupción repentina de la función renal de regular líquidos y electrolitos del cuerpo y la excreción de productos de desecho del metabolismo. La definición de LRA se ha basado en el nivel de creatinina sérica y en la producción de orina. Las nomenclaturas, siglas y definiciones de LRA han variado ampliamente en la literatura anterior. En el 2004 el grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), que incluyó expertos intensivistas y nefrólogos, inició la primera definición unificadora y de clasificación de LRA presentando así los criterios RIFLE. Estos consisten en 3 niveles de disfunción (riesgo, daño y fallo) de acuerdo con la magnitud del incremento de la cifra de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) con respecto a un valor basal, los descensos porcentuales de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y con el descenso de la diuresis; y en 2 medidas de resultado (pérdida y enfermedad renal terminal) que se encuentran en función del tiempo de dependencia del tratamiento de depuración extra-renal (TDE). El periodo de tiempo considerado para evaluar los cambios es de 7 días (43).

Subsecuentemente a la publicación de RIFLE se observó que el cambio de la concentración de creatina sérica no se correlacionaba con el porcentaje de decremento del TFG, siendo así que el aumento de 1.5 veces de Cr<sub>s</sub> corresponde a 33% en vez de 25% de disminución de TFG como menciona la clasificación RIFLE (44).

Para aumentar la sensibilidad de los criterios RIFLE el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) posteriormente propuso modificaciones, este grupo estaba conformado por el grupo ADQI así como también otras sociedades de nefrología y medicina intensiva (45)(46)(47). Los criterios AKIN comprenden tres etapas de gravedad para LRA, modifican los plazos de incremento de la creatinina sérica de 7 días a 48 horas, sin necesidad de la creatinina sérica basal, incluye también al aumento absoluto de la creatinina sérica de  $\geq 0,3\text{mg/dl}$  ( $26,4 \mu\text{mol/l}$ ) como criterio de LRA, además clasifica a pacientes en terapia de reemplazo renal con el estadio más elevado de LRA. Conjuntamente los estadios pérdida y enfermedad renal terminal son retirados de la clasificación y se definen como resultados. Estas modificaciones permiten imponer una restricción de tiempo de

48 horas, para permitir la corrección del estado de la volemia y descartar causas obstructivas de LRA (si oliguria fue usada como único criterio diagnóstico) antes de aplicar los criterios de clasificación (45).

Hasta el momento, los criterios RIFLE y AKIN han sido validados por numerosos estudios que incluyen más de 500.000 pacientes (48). En comparación, para la identificación de pacientes con LRA en una misma población de estudio, los criterios RIFLE y AKIN han funcionado bastante similar. Sin embargo, Lopes *et al.* encontraron que los criterios AKIN mostraron una mayor tasa de detección de LRA (49), mientras que en el estudio realizado por Joannidis *et al.* los criterios RIFLE identificaron más pacientes con LRA (50). Cabe resaltar también que las modificaciones AKIN a RIFLE no ha cambiado substancialmente la clasificación de pacientes con LRA o mejorado la habilidad de predecir la mortalidad hospitalaria (18).

Recientemente el grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) propuso una definición modificada, armonizando las diferencias entre las definiciones RIFLE y AKIN. Esta clasificación solamente utiliza los parámetros de creatinina sérica y la diuresis para la clasificación a excepción de niños menores de 18 años donde se toma en cuenta los no cambios en TFG (51).

En el comentario del grupo de trabajo European Renal Best Practice sobre la guía KDIGO recomienda que la primera creatinina sérica documentada sea tomada como el valor basal en vez de usar creatininas históricas (antes del desarrollo de la enfermedad aguda) o calculada en base a TFG de 75ml/min. También recomienda que el flujo urinario sea hallado mediante el uso de peso ideal y no el peso verdadero (52).

Todas estas clasificaciones escenifican la lesión renal aguda utilizando los peores valores que sitúen al paciente en un mayor estadio de gravedad, ya sea debido a valores en creatinina, filtrado glomerular o diuresis. La definición y clasificación de LRA según criterios RIFLE, AKIN y KDIGO se presentan en la tabla 2.

La Lesión renal aguda séptica implica el cumplimiento de los criterios tanto para sepsis como para LRA simultáneamente (23) (53).

### **2.2.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL:**

Un alto flujo sanguíneo renal, aproximadamente 20% del gasto cardiaco, se requiere para producir una gran cantidad de filtrado glomerular para excretar los productos de desecho. La cantidad de flujo de sangre que llega al riñón supera ampliamente la necesidad de demanda de oxígeno. Las arterias renales suministran el flujo sanguíneo a los riñones. Después de múltiples divisiones de las arterias, la sangre fluye finalmente al corpúsculo renal y capilares glomerulares, a través de las arteriolas aferentes. Luego la sangre filtrada fluye fuera de los capilares glomerulares mediante las arteriolas eferentes. En el corpúsculo renal, un fluido similar al plasma libre de proteínas es filtrado de los capilares glomerulares al espacio de Bowman (filtración glomerular). La filtración glomerular depende de la superficie y la permeabilidad de los capilares y de la presión de filtración glomerular, esta última depende de la presión hidrostática del capilar glomerular (mueve el fluido fuera del capilar), la presión hidrostática a nivel de la cápsula de Bowman (opone movimiento del fluido desde el capilar) y la presión oncótica a nivel capilar glomerular (retiene líquido en el capilar). La resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes determinan la presión capilar glomerular (54)(55).

**Tabla 2.** Definición y clasificación de LRA según criterios RIFLE(43), AKIN(45) y KDIGO(51)

RIFLE	Incremento de Crs >50% desarrollado en <7 días o flujo urinario <0,5ml/kg/h ≥6 horas	
	Cr <sub>s</sub> , TFG	Flujo urinario
R (risk)	Aumento de Crs x1,5 o Disminución de TFG >25%	<0,5ml/kg/h ≥6 horas
I (injury)	Aumento de Crs x2 o Disminución de TFG >50%	<0,5ml/kg/h ≥12 horas
F (failure)	Aumento de Crs x3 o Disminución de TFG >75% o Crs ≥4mg/dl (350 μmol/l) con una elevación aguda de ≥0,5mg/dl (44 μmol/l)	<0,3ml/kg/h ≥24 horas o anuria ≥12 horas
L (Loss)	Pérdida de la función renal completa (necesidad de TRR) por >4 semanas	
E (end stage kidney disease)	Pérdida de la función renal completa (necesidad de TRR) por >3 meses	
AKIN	Incremento abrupto (dentro de 48 horas) de Crs ≥0,3mg/dl (26,4 μmol/l) o aumento ≥1,5 (50%) veces Crs basal, o flujo urinario <0,5ml/kg/h >6 horas	
	Cr <sub>s</sub>	Flujo urinario
Estadio 1	Aumento de Crs ≥0,3mg/dl (26,4 μmol/l), o 1,5 a 2 veces el nivel basal.	<0,5ml/kg/h >6 horas
Estadio 2	Aumento de Crs >2 a 3 veces el nivel basal.	<0,5ml/kg/h >12 horas

Estadio 3	Aumento de Crs >3 veces el nivel basal, o Crs $\geq 4,0$ mg/dl (354 $\mu$ mol/l) con una elevación aguda de $\geq 0,5$ mg/dl (44 $\mu$ mol/l) o TRR	<0,3ml/kg/h >24 horas o anuria >12 horas
<b>KDIGO</b>	Incremento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl en 48h, o aumento en 1,5 veces el nivel basal que se sabe o presume debe haber ocurrido 7 días previos, o flujo urinario <0,5ml/kg/h por 6-12 horas.	
	<b>Crs</b>	<b>Flujo urinario</b>
Estadio 1	Aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,5$ $\mu$ mol/l), o 1,5 a 1,9 veces el nivel basal.	<0,5ml/kg/h por 6-12 horas
Estadio 2	Aumento de Crs 2 a 2.9 veces el nivel basal.	<0,5ml/kg/h por $\geq 12$ horas
Estadio 3	Aumento de Crs 3 veces el nivel basal, o Crs $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 $\mu$ mol/l) o inicio de TRR	<0,3ml/kg/h por $\geq 24$ horas o anuria $\geq 12$ horas

LRA= lesión renal aguda; AKIN=Acute Kidney injury Network; Crs= creatinina sérica; TFG= tasa de filtrado glomerular; KDIGO= Kidney Disease: Improving Global outcome; TRR= Terapia de reemplazo renal.

La tasa de filtración glomerular (TFG) se define como el volumen de plasma que puede ser completamente apartada de una sustancia particular por los riñones en una unidad de tiempo (56). Es recomendada como la mejor medida de la función renal (51)(57). El gold-estándar para su determinación es la medida de depuración urinaria o plasmática de un marcador de filtración ideal tal como inulina o de marcadores exógenos alternativos tales como iotalamato, iohexol y ácido dietilentriaminopentaacético, sin embargo la medición con el uso de marcadores exógenos es compleja, costosa y difícil de hacer en la práctica clínica habitual (56)(58).

La creatinina se produce de forma endógena a partir de la creatina y el creatinfosfato como resultado de los procesos metabólicos musculares y se elimina por riñón mediante filtración glomerular (59). En la práctica clínica y estudios investigación, la función renal se estima más a menudo usando la concentración de creatinina sérica, que es un marcador de filtración endógeno (60). Sin embargo ha sido demostrado que el mayor impacto en el sesgo de la medición de creatinina en suero es el que corresponde a la detección de enfermedad renal silente, ya que casi el 50% de la función renal se pierde, antes del incremento de creatinina plasmática, afectando en el porcentaje de error de la estimación de la TFG (61) (62) (63). Como la creatinina es un marcador funcional, no describe lesión de las células del parénquima renal. Además, la edad, el género, raza, la dieta, el estado de hidratación, y la masa muscular modificar la producción de creatinina (64)(65).



El aclaramiento de creatinina (CrCl) se acepta habitualmente como una estimación de GFR (54)(66). La creatinina se filtra libremente a través de la membrana capilar glomérulo y no se reabsorbe, sin embargo, no es una medida óptima para la estimación de la TFG debido a la pequeña cantidad de secreción tubular de creatinina, lo que causa sobreestimación de la verdadera medición de GFR (65). La medición del CrCl requiere un estado de equilibrio y, por tanto, no es adecuado para la práctica clínica en los pacientes críticamente enfermos con condiciones clínicas inestables y estado de volumen fluctuante. Diversas ecuaciones para la estimación de la TFG se han desarrollado, siendo los más utilizados: Cockcroft-Gault (67), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (64), y el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (68). Estas ecuaciones se ajustan al valor de creatinina del paciente, edad, peso, sexo y grupo étnico. La Tabla 3 presenta estas tres ecuaciones.

La Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) recomienda la ecuación MDRD (43), mientras que la guía clínica KDIGO 2012 para enfermedad renal crónica recomienda la ecuación CKD-EPI (69) y además según una revisión reciente esta ecuación es mas precisa que la ecuación MDRD (70). Sin embargo, no hay ninguna ecuación óptima en todo tipo de poblaciones y todas las ecuaciones causan sesgo (70) (71).

**Tabla 3.** Ecuaciones para hallar la Tasa de Filtrado Glomerular estimada.

<b>Cockcroft-Gault (67)</b>	$CrCl \left( \frac{ml}{min} \right) = \frac{[(140 - edad) \times Peso \text{ Kg}]}{72 \times Crs} \quad (x 0,85 \text{ si mujer})$
<b>MDRD (64)</b>	$TFG \text{ estimada } \left( \frac{ml}{1,73m^2} \right) = 186 \times Crs^{-1,154} \times Edad^{-0,203} \times 1,212 \text{ si raza negra } \times 0,742 \text{ si mujer}$
<b>CDK-EPI (68)</b>	$TFG \text{ estimada } \frac{ml}{1,73m^2} = 141 \times \min\left(\frac{Cr}{\kappa, 1}\right)^\alpha \times \max\left(\frac{Cr}{\kappa, 1}\right)^{-1,209} \times 0,993^{edad} \times 1,159 \text{ si raza negra } \times 1,018 \text{ si mujer}$

CrCl= aclaramiento de creatinina; Crs= creatinina sérica (mg/ml);  $\kappa$ = 0,9 si varón / 0,7 si mujer;  $\alpha$ = -0,411 si varón / -0,329 si mujer; min= mínimo Crs/  $\kappa$  o 1; max= máximo Crs /  $\kappa$  o 1.

En teoría, los cambios en la producción de orina reflejan los cambios en TFG, pero diversas etiologías, tales como obstrucción en las vías urinarias y el uso de diuréticos, puede causar alteración en la producción de orina sin deterioro de la TFG. Aunque se ha demostrado que la oliguria esta significativamente asociada con la aparición nueva de LRA, definida únicamente con criterios de creatinina, la mayoría de episodios de oliguria no son seguidos de evidencia bioquímica de LRA; por lo tanto la oliguria sola es en el mejor de los casos un predictor moderado de LRA (72). Actualmente todas las clasificaciones modernas de LRA (RIFLE, AKIN, y KDIGO) definen y clasifican la LRA en base a creatinina y al flujo urinario (43)(45)(51).

#### **2.2.4. INCIDENCIA DE LRA SÉPTICA:**

En general en pacientes de la UCI, la incidencia de LRA varía de 6% hasta el 67%, dependiendo de la población en estudio (7)(18)(16)(20)(73)(74). Entre los pacientes críticamente enfermos la etiología de la LRA es multifactorial y el factor que mayor contribuye es la sepsis; así vemos que, de los pacientes críticamente enfermos con LRA el 32-67% tienen sepsis concomitante, sepsis severa o shock séptico (18)(20)(74)(75)(76).

En el estudio de Peng *et al.* acerca de la epidemiología de LRA en pacientes sépticos en UCI encuentra que la incidencia general de LRA séptica en su población es de 47,9% y la mortalidad a los 28 días es de 32,7%, siendo además la incidencia de LRA mayor en pacientes con sepsis mas severa (77). Uchino *et al.* en su estudio que conto con datos de 23 países hallo que el shock séptico fue el factor mas común de LRA, siendo este alrededor de 50% en todos los centros estudiados (20).

La incidencia poblacional de sepsis severa asociada LRA es incierta. Existen tres estudios donde reportan la incidencia poblacional de LRA séptica tratada en UCI así tenemos 0,746/1000 población adulta/año; 2,147/1000 población adulta/año; 2,9/1000 población adulta/año que representan el 85% de población finlandesa (74), una región especifica de Escocia (2), y un solo condado de EEUU (78), respectivamente.

El número de pacientes con sepsis ha aumentado globalmente. Un incremento anual del 8,2% (entre 1993 y 2003) (79) y el 17,8% (entre 2000-2007) (80) en pacientes hospitalizados con sepsis severa se ha reportado en los EE.UU. Del

mismo modo, una tendencia creciente de pacientes ingresados en la UCI por sepsis severa se ha encontrado en Australia (81) y Francia (82). Sin embargo, a pesar de las crecientes incidencias tanto de sepsis y LRA, la proporción de LRA séptica tratada en UCI no se ha visto aumentada (83).

### **2.2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LRA SÉPTICA:**

La comprensión de la fisiopatología de la LRA séptica se limita notablemente debido a los escasos datos histopatológicos y capacidades limitadas para medir el flujo sanguíneo renal en los pacientes durante la sepsis severa asociado LRA. Existe un paradigma relacionado a la LRA, dado que las condiciones clínicas asociadas a LRA conocidas son sepsis, cirugía mayor, insuficiencia cardiaca e hipovolemia, todos ellos relacionados con shock; es tentador atribuir toda LRA a la isquemia en base a los cambios macrohemodinámicos (84). Es por ello y además que basándose en observaciones en animales (85) y humanos (86) con shock hipodinámico, tanto la lesión isquémica debido a disminución del flujo sanguíneo renal y la subsiguiente vasoconstricción renal se han considerado como la causa principal de la LRA séptica (87). Sin embargo, recientes experimentos han demostrado que el flujo sanguíneo renal se mantiene o incluso aumenta durante la sepsis severa, lo que sugiere que la alteración de la presión de filtración glomerular y la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal son los factores más importantes en la fisiopatología de la LRA séptica que la isquemia renal (88)(89)(90).

Existen escasos estudios con resultados de lesión tubular en muestras histopatológicas renales que hayan apoyado ésta teoría en estudios en animales (91). En línea con esto, evidencia histopatológica de necrosis tubular aguda (NTA) se observó en sólo el 22% de los pacientes con LRA séptica (92) y biopsias renales post mortem en este tipo de pacientes han demostrado los cambios histopatológicos heterogéneos (93).

Actualmente, se sugiere que la fisiopatología de la LRA séptica es multifactorial, incluyendo alteraciones y disturbios en la presión de filtración glomerular y la distribución del flujo de sangre intrarrenal, inflamación, estrés oxidativo, apoptosis, trastornos de la microcirculación, disfunción mitocondrial y diafonía de órganos (84) (94).

#### **Alteraciones en el flujo sanguíneo renal**

En condiciones fisiológicas, la autorregulación del flujo sanguíneo regional asegura un constante flujo sanguíneo al órgano, dentro de su rango específico de presión arterial, y por debajo de este umbral de autorregulación el flujo disminuye casi linealmente (95). El objetivo óptimo de PAM necesario para restaurar el flujo sanguíneo renal y prevenir daño renal durante sepsis severa y shock séptico es aún poco clara, así tenemos que la guía SSC sugiere mantener una PAM  $\geq 65$  mmHg durante sepsis severa (37), sin embargo resultados de estudios sobre la presión arterial óptima durante la sepsis severa han sido versátiles.

En pacientes con shock séptico, los niveles de PAM entre 72 y 82mmHg han sido asociados con una menor incidencia de LRA (96), en otro estudio una PAM  $<75$ mmHg se encontró como predictor de necesidad de TRR (97). Un reciente ensayo controlado y aleatorizado que compara una PAM objetivo baja (65-70mmHg) con una PAM objetivo alta (80-85mmHg) en pacientes con shock séptico, no se encontró diferencias en la tasa global de disfunción renal entre, la diferencia solo se observó en pacientes con hipertensión crónica donde la incidencia de duplicación de Crs y mayor necesidad de TRR fueron reportados (98). Así también no se ha encontrado beneficios en una PAM elevada de 65 a 85mmHg con norepinefrina, sobre la función renal o en niveles de lactato en pacientes con shock séptico (99).

En LRA séptica el flujo sanguíneo renal ha demostrado variar por el gasto cardíaco, generado por un deterioro de la autorregulación, así tenemos que en estudios en pacientes con sepsis hiperdinamica se ha observado disminución de la resistencia renal vascular, aumento del flujo sanguíneo renal simultáneamente con disminución de la TFG con aumento de Crs (23)(100). De esta manera, en pacientes con sepsis asociada LRA se ha encontrado que el flujo de sangre renal se encuentra normal o aumentado (101).

Ante la ausencia de flujo sanguíneo renal disminuida, la TFG reducida sugiere ser consecuencia de la disminución de la presión de filtración glomerular causado por la dilatación de ambas arteriolas glomerulares, aferentes y eferentes, siendo mayor en la arteriola eferente (102). Esta visión ha sido apoyada por administración de angiotensina (hormona vasoconstrictora con efecto preferencial en la arteriola eferente) y arginina vasopresina en sepsis severa, mejorando el flujo renal y el aclaramiento de creatinina en ovejas

sépticas, y en pacientes con shock séptico ha sido asociado con disminución de la progresión de LRA y reducción del riesgo de TRR. Sin embargo, han habido reportes con resultados controvertidos, en cerdos con LRA séptica se encontró que la reducción del flujo sanguíneo renal a pesar de un gasto cardíaco mantenido refiere un desacoplamiento entre resistencia sistémica (reducida) y renal (aumentada), además se evidenció mayor inflamación y estrés oxidativo; sugiriendo que el desarrollo de LRA séptica puede estar inducida tanto por alteraciones de la circulación renal e inflamación (103).

Tomado esto en conjunto, la reducción del flujo sanguíneo renal no parece ser un factor explicativo uniforme de desarrollo de LRA séptica, conjuntamente se ha observado una variabilidad considerable en el flujo de sangre renal en las diferentes fases de LRA séptica (desarrollo, establecimiento, o recuperación) (102).

### **Alteraciones microcirculatorias**

La microcirculación compromete pequeños vasos: arteriolas, vénulas y capilares, los capilares son los principales responsables del intercambio de oxígeno y nutrientes y eliminación de productos de desecho de las células. La heterogeneidad de perfusión se caracteriza por un aumento de la proporción de la intermitencia o no perfusión capilar, lo que lleva a disturbios en la difusión de oxígeno con la subsecuente diferenciación de la oxigenación (104).

Durante la sepsis, alteraciones en la microcirculación renal (por ejemplo flujo de sangre lento y shunt) se ha descrito como causa de estrés oxidativo (84). Las alteraciones en la microcirculación en pacientes con sepsis, ha demostrado estar asociado de forma independiente con mortalidad y con el desarrollo o la progresión de disfunción orgánica (105).

Cuanto más alto nivel PAM 65-85mmHg se ha observado mejoría en la microcirculación, evaluada con espectroscopia de infrarrojo cercano; aumento de saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) y reducción de concentración sanguínea de lactato (106).

### **Inflamación**

Estudios experimentales y en humanos han hecho hincapié en la importancia de la reacción de inflamación redundante en el desarrollo de la LRA séptica. La defensa de primera línea del huésped para un patógeno es la inmunidad innata, que reconoce a los patógenos por los receptores de reconocimiento de

patógenos, incluyendo los receptores Toll-like (TLRs) (107). Los TLRs reconocen tanto los patrones moleculares asociados a patógenos como los asociados al daño (PAMPs y DAMPs), con posterior liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), e interleucina-8 (IL-8) que circulan en la sangre (108). Niveles sanguíneos altos de IL-6 se han reportado en pacientes con LRA séptica, en comparación con pacientes con sepsis severa sin LRA (109). El TNF-  $\alpha$  lesiona directamente las células tubulares, y se ha encontrado asociación independiente entre niveles de receptores solubles de TNF y mortalidad de pacientes con LRA séptica (110).

Estímulos inflamatorios aumentan la producción de óxido nítrico (ON) quien tiene un tanto beneficioso como perjudicial durante la sepsis ya que es necesario para el mantenimiento del flujo sanguíneo renal durante sepsis (111), pero su sobreexpresión inhibe la respiración mitocondrial lo que conduce a daño celular; igualmente, la sobreproducción de ON causa alteraciones en la microcirculación, lo que puede conducir a shunt, flujo sanguíneo lento, hipoxia, y aún mayor amplificación de las señales de inflamación (84).

### **Apoptosis**

El papel de la apoptosis en LRA séptica es controversial, así en exámenes post-mortem se observaron signos de procesos apoptóticos de los túbulos proximales y distales de pacientes con shock séptico (93), el riñón lesionado no solo inicia señales bioquímicas adversas en órganos distantes, si no puede ser un receptor desafortunado de tal estímulo (112). Controversialmente, recientes estudios experimentales no han encontrado ningún signo de aumento de apoptosis en LRA séptica (92). Por lo tanto, la importancia clínica de la apoptosis en LRA séptica sigue siendo poco clara (108).

### **2.2.6. BIOMARCADORES DE LRA SÉPTICA:**

Clasificaciones actuales de LRA se basan en los cambios de creatinina sérica y flujo de orina, ambos reflejan cambios en la función renal y no son marcadores de daño celular renal. La distinta fisiopatología de LRA séptica puede conducir a la expresión de biomarcadores específicos en el suero y la orina. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es una proteína liberada por los neutrófilos y también se expresa en bajas concentraciones en los riñones, los pulmones y en tejido gastrointestinal, esta es filtrada por el glomérulo y se

reabsorbe en el túbulo proximal, y ha demostrado su aumento tanto en plasma como en orina en lesión tubular aguda en sepsis (113)(114).

La interleucina-18 (IL-18) es una citoquina pro-inflamatoria producida por células mononucleares, macrófagos, y células no inmunes; y presenta un rol pro-inflamatorio en varios tipos de injuria renal (115). Valores urinarios elevados de IL-18 se han encontrado en pacientes con LRA séptica en comparación con pacientes con LRA no séptica (8).

Cistatina-C es una sustancia de producción constante por la mayoría de las células nucleadas, se filtra libremente por el glomérulo y, posteriormente es reabsorbido completamente en el túbulo renal proximal. Así, la presencia de la cistatina-C en la orina puede indicar daño tubular epitelial (116).

Recientemente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado NephroCheck®, la primera prueba de laboratorio para evaluar el riesgo de desarrollar LRA moderada a severa en pacientes en estado crítico que se encuentren hospitalizados, esta prueba identifica la presencia de dos proteínas asociadas a LRA (insulinlike growth-factor binding protein 7, inhibidor tisular de metaloproteinasas) e indica la probabilidad de un paciente a desarrollar LRA dentro de las próximas 12 horas, su validación se baso en dos estudios donde la detección en un estudio fueron del 92% y 76% de precisión respectivamente, sin embargo, la prueba reportó positivos falsos en alrededor del 50% de los pacientes sin LRA. (117) Es por tanto necesario mayor validación y estudios clínicos de todos estos nuevos biomarcadores de LRA, especialmente entre pacientes críticos con sepsis.

### **2.2.7. FACTORES DE RIESGO DE LRA SÉPTICA:**

Sepsis es el factor de riesgo predominante para la LRA en pacientes críticos y aproximadamente la mitad de los pacientes con sepsis severa tienen concomitante LRA (14). Durante la evaluación del riesgo del paciente de desarrollar LRA, la intensidad, gravedad y duración de la exposición deben ser considerados, así como también los propios factores relacionados al paciente (51). La tabla 4 enumera los factores encontrados que se asocian con mayor riesgo de LRA en pacientes con sepsis.

Conocer los factores de riesgo, sobretodo aquellos relacionados a la atención en salud son importantes ya que pueden ser potencialmente modificados,

contribuyendo así a la reducción de la alta incidencia de LRA en pacientes con sepsis.

**Tabla 4.** Factores de riesgo para LRA en pacientes con sepsis

Factores de riesgo relacionados al paciente	Factores de riesgo relacionados a enfermedad crítica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada (14)(118)</li> <li>• Índice de masa corporal alto (19)</li> <li>• Comorbilidades:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad renal crónica (14)</li> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (118)</li> <li>- Enfermedad coronaria (118), falla cardíaca (118), hipertensión (14)</li> <li>- Diabetes (119)</li> <li>- Abuso de etanol (118)</li> <li>- Malignidad hematológica (118)</li> <li>- VIH/SIDA (118)</li> <li>- Falla hepática (119)</li> </ul> </li> <li>• Uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (14)(19)</li> <li>• TFG basal bajo (14) (19)</li> <li>• Creatinina sérica basal elevada (14)(119)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de hidroxietil almidón (119)</li> <li>• Transfusiones de sangre (19)</li> <li>• Cirugía cardíaca/torácica (119)</li> <li>• Retraso en la iniciación de antibiótico efectivo (19)</li> <li>• Marcadas aberraciones en la fisiología aguda (hemodinamia, frecuencia respiratoria, escala Glasgow) y en valores de laboratorio (leucocitos, bilirrubina, lactato, pH) (26)</li> <li>• Alta severidad en los scores de gravedad de enfermedad (14)(26)(118)</li> <li>• Aumento de la presión intra-abdominal (120)</li> <li>• Hemocultivo positivo (14)</li> <li>• Uso de medio de contraste yodado (14)</li> <li>• Uso de vancomicina, anfotericin B, furosemida, aminoglicosidos (51)</li> </ul>

TFG= Tasa de filtración glomerular

### 2.2.8. TRATAMIENTO DE LRA SÉPTICA:

El tratamiento de la LRA séptica incluye el tratamiento eficaz de sepsis y el tratamiento de soporte de LRA. Guías para el manejo de sepsis, sepsis severa y shock séptico (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines) se han publicado desde el año 2004, siendo la última revisión en el 2013 (37). Estas guías comprenden recomendaciones detalladas sobre la administración del tratamiento antimicrobiano adecuado, reanimación hemodinámica temprana y terapias de soporte. Hasta la fecha, no existe una terapia curativa para la LRA séptica y el tratamiento es principalmente de soporte, centrándose en la prevención de factores de riesgo conocidos para LRA séptica (121).

#### Tratamiento antimicrobiano de la infección

La administración de una terapia antimicrobiana efectiva dentro de una hora después del inicio de hipotensión en pacientes con shock séptico ha demostrado reducir la mortalidad hospitalaria (122). Así tenemos que el retraso en el tratamiento antimicrobiano está asociado con un mayor riesgo de LRA y mortalidad (123).

El adecuado ajuste de la dosis de antimicrobianos en los pacientes con sepsis severa asociado a LRA es un reto, especialmente en pacientes en TRR, ya que



en adición de la alteración de la función renal tenemos volemia fluctuante, alteraciones hemodinámicas, y disminución de las proteínas de unión de antibióticos, quienes complican aún más la dosificación de medicamentos (124). Muchos antibióticos son depurados significativamente con la TRR y la disponibilidad de monitorización de medicamentos es limitada, a excepción de la vancomicina y aminoglicosidos. Un creciente número de reportes ha evidenciado que los sistemas de dosificación actuales no son adecuados en pacientes críticamente enfermos. Así, un metanálisis que incluyó 14 estudios con 1.229 pacientes hospitalizados con diversas infecciones (neumonía, infecciones abdominales y genitourinarias, e infecciones adquiridas en UCI) tratados con antibióticos  $\beta$ -lactámicos concluyó que la infusión prolongada o continua de estos resulta en una menor mortalidad en comparación con infusión a corto plazo (125). Entre los pacientes con sepsis severa sin TRR, una mejora en la curación clínica (desaparición de los síntomas relacionados con la infección) se ha encontrado mediante infusión continua de un  $\beta$ -lactámico, sin embargo, no hubo diferencias relacionadas a la supervivencia hospitalaria (126). En pacientes críticamente enfermos se ha encontrado además, concentraciones insuficientes de antibióticos  $\beta$ -lactámicos con dosificación estándar hasta en 41%, incluyendo aquellos pacientes en TRR (127), consecuentemente se ha encontrado que dosis insuficientes de antibióticos  $\beta$ -lactámicos aumentan el riesgo de muerte (128).

Actualmente existen escasas guías relacionadas a la dosificación de fármacos en las enfermedades renales agudas y éstas son mayormente modificaciones de guías para pacientes con enfermedad renal crónica (124).

### **Tratamiento de la disfunción hemodinámica**

Fluidos: El flujo renal generalmente puede ser mantenido por intervenciones que actúan en el gasto cardíaco, volumen intravascular y la presión de perfusión renal. En los pacientes con sepsis, el gasto cardíaco debe ser medido y mantenido con una terapia adecuada. En lo que se refiere a la infusión de fluidos, un bolo de líquido debe ser inicialmente administrado a pacientes hipotensos, pero esta debe detenerse cuando el gasto cardíaco alcanza valores normales. El tiempo y los objetivos de la administración de fluidos y manejo hemodinámico son una zona gris de la práctica clínica (121).

Existe una considerable controversia acerca de la mejor opción de fluidos no sanguíneos en hipovolemia y shock. Los coloides se prefieren en muchos países a pesar de los riesgos potenciales y los mayores costos debido a datos que sugieren que mejoran el rendimiento cardíaco de forma más eficaz en pacientes con hipovolemia y se asocian con tres a cuatro veces volúmenes de reanimación más bajos que los cristaloides, lo cual es una observación convincente teniendo en cuenta que balances de fluidos elevados se asocian con empeoramiento de resultados de los pacientes (119). Diversos estudios en pacientes con sepsis severa muestran que la reversión del shock fue alcanzado a igual velocidad con coloides sintéticos o cristaloides (119) (129). Guías actuales en el manejo de pacientes con sepsis severa o con LRA han abogado por no usar hidroxietil almidón (HES) para la reanimación con fluidos en pacientes por asociarse a un mayor riesgo de daño renal (37)(69).

Aumento del riesgo de LRA y disminución de la supervivencia se ha encontrado en pacientes críticamente enfermos con hipoalbuminemia (130). La albúmina puede tener algún efecto beneficioso no probado en pacientes con sepsis severa o shock séptico cuando una cantidad sustancial de cristaloides ya ha sido administrada y esta no perjudica la función renal (131). Un meta-análisis concluyó que el uso de albúmina para la reanimación con fluidos en los pacientes con sepsis se asocia con reducción de mortalidad en comparación con otros fluidos como el lactato de Ringer, solución salina 0,9%, HES 6%, Pentastarch 10%, Hetastarch y Gelofusine (132). Sin embargo, un ensayo clínico multicéntrico, abierto, con 1.818 pacientes con sepsis severa resucitados con albúmina o cristaloides no encontró ningún efecto beneficioso de la albúmina en la puntuación SOFA renal, en la necesidad de TRR, o en la tasa de mortalidad a los 28 o 90 días (133).

Recientemente se ha reportado que el exceso de carga de cloruro tiene efectos adversos en los pacientes críticos, incluyendo un aumento del riesgo de LRA y la necesidad de TRR (134). Por lo tanto, soluciones equilibradas como Ringer y soluciones de Hartmann podrían ser más adecuadas para la reanimación con fluidos en pacientes críticamente enfermos con mayor riesgo de LRA (135).

Tratamiento vasoactivo: La administración de tratamiento vasoactivo se requiere a menudo para corregir la persistente hipotensión y mantener una presión arterial adecuada. De los pacientes con sepsis severa asociado a LRA entre el 56-86%

ha recibido tratamiento vasoactivo (118)(109). La norepinefrina, un vasoconstrictor potente que actúa a través de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, ha mostrado en estudios experimentales que después de su infusión en la arteria renal o con altas dosis de norepinefrina intravenosa (hasta 1.6 $\mu$ g/kg/min) genera una marcada vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular renal (136), mientras que disminución de la resistencia vascular renal acompañada de aumento del flujo renal se ha encontrado en bajas dosis de norepinefrina (0,2-0,46 $\mu$ g/kg/min) (137). En estudios realizados en humanos con shock séptico, la norepinefrina ha demostrado aumentar la depuración de creatinina y la producción de orina (138) y reducir el índice de resistencia renal, esto evaluado por ultrasonografía Doppler (90). Sin embargo, el exceso de aumento de PAM con norepinefrina conlleva a un aumento resistencia renal, así también el aumento por encima de 70 mmHg con vasopresores aumenta el riesgo de insuficiencia circulatoria, acidosis metabólica, y trombocitopenia (97).

Por años "bajas dosis" de dopamina (<5 $\mu$ g/kg/min) se han utilizado por sus supuestos efectos renoprotectores basados en hallazgos de estudios experimentales y en humanos saludables (139), sin embargo este efecto protector de la dopamina no se ha confirmado en estudios clínicos (140). Los resultados de estudios actuales no han apoyado el uso de dopamina, ya que no previene la LRA, ni reduce la necesidad de TRR, o mejora el pronóstico, e incluso puede empeorar la perfusión renal (141). En consecuencia, la guía clínica SSC recomienda norepinefrina como vasopresor de primera elección, que las "dosis bajas" de dopamina no deben ser usadas, y que ante la presencia de disfunción miocárdica, se recomienda la dobutamina (37).

Terapia de reemplazo renal (TRR): La terapia de reemplazo renal en su interpretación más amplia, se refiere a las técnicas capaces de recuperar y mantener la homeostasis de los órganos durante la lesión renal aguda en pacientes críticos (142). Es la base del tratamiento en pacientes con LRA séptica, en los que las estrategias preventivas y médicas han fallado claramente (121). Hay varios tipos básicos de terapias de reemplazo renal, que son: diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis intermitente (HDI), terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) y plasmaféresis (PM) (143). Y a pesar del creciente número de estudios sobre este tema, actualmente no existen guías generales relacionadas al tiempo de indicación, modalidad, o dosis de la terapia de reemplazo renal.

Aproximadamente entre 42% a 70% de pacientes con LRA séptica reciben TRR (25) (144). Excluyendo las indicaciones absolutas de TRR como hiperpotasemia, acidosis metabólica grave, uremia sintomática, sobrecarga de fluidos con edema pulmonar, e intoxicaciones farmacológicas específicas, la decisión de iniciar la TRR se basa principalmente en el juicio clínico (145). El estudio B.E.S.T. (Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney) (146) reportó una marcada variación en la práctica de TRR a nivel mundial, así mismo Legrand *et al.* (147) muestra resultados similares entre intensivistas europeos. En estos estudios las principales indicaciones para el inicio del TRR fueron oliguria, niveles altos de urea o creatinina, sobrecarga de líquidos, acidosis metabólica, e hiperpotasemia.

Las definiciones de iniciación temprana o tardía de TRR se basan en umbrales arbitrarios de los niveles de urea y creatinina, flujo urinario, tiempo transcurrido de admisión a UCI o tiempo al diagnóstico de LRA (121). Se ha descrito que la TRR temprana en pacientes con sepsis asociada a LRA ha mejorado la supervivencia (148). Sin embargo en lugar de valores de laboratorio, la decisión de iniciar la TRR se debería basar en una amplia evaluación clínica del paciente con especial atención en el balance hídrico, nutrición, gravedad de las enfermedades subyacentes, grado de disfunción de otros órganos, y la oportunidad de recuperación renal (51).

La incertidumbre sobre la dosis óptima de TRR en pacientes con sepsis severa asociada a LRA persiste, Ronco y colegas publicaron han publicado un estudio que es utilizado de referencia con respecto a la dosis de TRR en pacientes en estado crítico en el cual encontraron que en el subgrupo de pacientes con sepsis una dosis efluente mayor a 45ml/kg/h se asociaba a mejores resultados (149). En el estudio aleatorizado del grupo de investigación RENAL Replacement Therapy Study (150), y en el estudio observacional del grupo DO-RE-MI (DOse REsponse Multicentre International) (151), se mostró que no hubo reducción en la tasa de mortalidad con TRR a altas dosis, por lo tanto según KDIGO (51) una dosis de TRRC de 20-25 ml/kg/h es recomendado en pacientes con LRA.

Se ha teorizado que la hemofiltración de alto volumen (HFAV) podría ser beneficiosa en LRA séptica, purificando de la sangre a los mediadores de inflamación (152), sin embargo el estudio IVOIRE que comparo la hemofiltración de alto volumen (70ml/kg/h) vs. volumen estándar (35ml/kg/h) no encontró

ninguna reducción en la mortalidad a los 28 días, duración de ventilación mecánica, TRR, ni en el uso de tratamiento vasoactivo (153). En consecuencia, la HFAV no se recomienda para el tratamiento del shock séptico asociado a LRA, esto apoyado por un metanálisis de cuatro ensayos de control aleatorio (154).

### **2.2.9. CONSECUENCIAS DE LRA SÉPTICA:**

#### **Mortalidad a corto y largo plazo**

La mayoría de estudios han reportado una tasa de mortalidad a corto plazo (UCI o mortalidad hospitalaria) o a los 28 días después del ingreso en la UCI. Las tasas de mortalidad a corto plazo para sepsis asociada LRA han oscilado entre el 16% y el 70% (14)(26)(144). Pocos estudios informan sobre la tasa de mortalidad a largo plazo, y entre los que existen varían desde el 58% hasta el 67%(118)(144).

Los pacientes con LRA séptica tienen una mayor tasa de mortalidad a corto plazo en comparación con pacientes con LRA no séptica (17)(25) y con pacientes con sepsis pero sin LRA (19)(155).

Múltiples estudios han reportado un aumento en la tasa de mortalidad en los sobrevivientes de una enfermedad crítica hasta 2-10 años después del alta hospitalaria (156)(157). Entre los pacientes en estado crítico, la LRA ha demostrado aumentar la tasa de mortalidad a largo plazo (10). Incluso la LRA leve (etapa KDIGO 1) ha demostrado reducir la supervivencia de 10 años en pacientes en estado crítico (158).

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPÓTESIS**

Como hipótesis estadísticas del presente estudio se plantean:

- Ho: Los factores epidemiológicos, severidad de sepsis, función renal de admisión, función renal de hospitalización y de tratamiento de la enfermedad no se encuentran asociados a una mayor mortalidad en pacientes sépticos con lesión renal aguda séptica de la unidad de cuidados intensivos del HNDM.
- Ha: Los factores epidemiológicos, hospitalarios, severidad de sepsis, función renal de admisión, función renal de hospitalización y de tratamiento de la enfermedad se encuentran asociados a una mayor mortalidad en pacientes sépticos con lesión renal aguda séptica de la unidad de cuidados intensivos del HNDM.

### **3.2 VARIABLES**

Las variables determinadas en este estudio se encuentran debidamente clasificadas y definidas en la tabla de operacionalización de variables, la cual se encuentra en el Anexo 01.

Mortalidad fue la variable dependiente en este estudio, fue definida como el fallecimiento del paciente durante su estancia en UCI. Las variables independientes con las cuales se trabajó fueron categorizadas en los siguientes grupos:

- Factores epidemiológico: edad, sexo, comorbilidades, servicio de origen, tiempo de estancia en UCI
- Factores de severidad de sepsis: tipo de infección, foco infeccioso, puntaje APACHE II, severidad de sepsis
- Factores de función renal de admisión: creatinina basal, diuresis de admisión, LRA de admisión, estadio KDIGO de admisión.
- Factores de función renal hospitalario: peor estadio KDIGO registrado y LRA progresiva.
- Factores de tratamiento: uso de ventilación mecánica, duración en ventilación mecánica, uso de vasoactivos, duración de vasoactivos, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), número de sesiones en TRR, tiempo entre admisión a UCI e inicio de TRR.

## **CAPÍTULO IV METODOLOGÍA**

### **4.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO**

Se desarrolló un estudio observacional, analítico, tipo caso control.

### **4.2. UNIVERSO DE ESTUDIO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA, UNIDAD DE ANÁLISIS**

#### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

- Pacientes sépticos con lesión renal aguda de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2012 - 2014.

#### **SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA**

La variable principal de este estudio es la mortalidad de pacientes con LRA séptica. La variable independiente que se tomó para calcular el tamaño de muestra requerido, y relacionada con la variable principal, es el empleo de terapia de reemplazo renal, que es una variable dicotómica para efectos de este cálculo. Entonces, nuestro escenario es del cálculo de tamaño de muestra para un estudio caso control, donde la proporción de casos expuestos y controles expuestos a calcular es de 40% y 11,3% respectivamente (21). Teniendo en cuenta dichos valores y con un poder estadístico de 80%, una significancia estadística del 95% se ingresaron los datos en el programa EPIDAT versión 4.1, obteniendo un tamaño muestral mínimo de 36 pacientes en el grupo casos y 36 pacientes en el grupo control. El tipo de muestreo usado fue el aleatorio simple.

#### **UNIDAD DE ANÁLISIS**

- Historias clínicas de los pacientes fallecidos con sepsis que desarrollen lesión renal aguda, de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2012 - 2014.



### 4.3. DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES

En el grupo caso se consideró a todo paciente con diagnóstico de sepsis y que tras esta desarrollen lesión renal aguda y fallezcan durante su hospitalización en UCI del HNDM. Siendo el diagnóstico de sepsis definido según la conferencia de consenso organizada por la “American College of Chest Physicians” (ACCP) y la “Society of Critical Care Medicine” (SCCM), la cual acuñó el término SIRS (systemic inflammatory response syndrome) y definió sepsis como SIRS en el contexto de infección. Para alcanzar los criterios de SIRS, los pacientes debieron presentar al menos dos de los siguientes elementos: temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardíaca  $>90/\text{min}$ , frecuencia respiratoria  $>20/\text{min}$ , leucocitos  $>12\,000/\text{mm}^3$  o  $>4\,000/\text{mm}^3$  o con  $>10\%$  de formas inmaduras.(36)

Además el diagnóstico de LRA fue considerado de acuerdo a las definiciones del grupo de trabajo Kidney Disease: Improving Global outcome (KDIGO) como el incremento de Cr sérica  $\geq 0,3\text{mg/dl}$  en 48h, o aumento en 1,5 veces el nivel basal que se sabe o presume debe haber ocurrido 7 días previos, o flujo urinario  $<0,5\text{ml/kg/h}$  por 6-12 horas.

En el grupo control fue considerado todo paciente con diagnóstico de sepsis que tras esta desarrollen lesión renal aguda y que tengan sobrevivida a los 28 días del alta de UCI del HNDM.

### 4.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Grupo Casos

Inclusión:

- ✓ Historias clínicas de pacientes fallecidos con diagnóstico de lesión renal aguda séptica.
- ✓ Historias clínicas de pacientes admitidos en UCI con estancia  $\geq 24$  horas.
- ✓ Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años.

Exclusión:

- ✓ Historias clínicas de pacientes con más de un ingreso a UCI debido a sepsis.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con disfunción orgánica múltiple al ingreso a UCI.

- ✓ Historias clínicas de pacientes con terapia de reemplazo renal antes del ingreso a UCI.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con trasplante de riñón en los tres meses previos.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

### **Grupo controles**

#### Inclusión:

- ✓ Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda séptica que tengan una supervivencia a los 28 días después del alta de UCI.
- ✓ Historias clínicas de pacientes admitidos en UCI con estancia  $\geq$  24 horas.
- ✓ Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años.
- ✓ Historias clínicas de pacientes que ingresan por primera vez a UCI debido a sepsis o el primer ingreso debido a sepsis en aquellos con múltiples ingresos en UCI.

#### Exclusión:

- ✓ Historias clínicas de pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con disfunción orgánica múltiple al ingreso a UCI.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con terapia de reemplazo renal antes del ingreso a UCI.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con trasplante de riñón en los tres meses previos.
- ✓ Historias clínicas de pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

### **4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS**

El método usado para la recolección fue a través del llenado de una ficha de datos (Anexo 2), la cual se encuentra validada mediante juicio de expertos (Anexo 3).

Los datos de dicha ficha fueron obtenidos tras la revisión de las historias clínicas de pacientes que presentaron sepsis como diagnóstico de ingreso en el cuaderno de registros de ingresos y egresos del servicio de unidad de cuidados intensivos del HNMD durante los años 2012-2014. Mismo que indica el fallecimiento del paciente y/o el traslado a otro servicio, mediante este dato se

pudo estratificar la población en sobrevivientes y fallecidos, tras lo cual se procedió a realizar el muestreo aleatorio, evaluando quienes cumplieran los criterios de inclusión y exclusión para posteriormente clasificarlos según el grupo caso o control.

Esto previa presentación del proyecto de investigación al Hospital Nacional Dos de Mayo y Consejo de Facultad, para que sea evaluado y emitan la autorización respectiva para su realización.

El llenado de la ficha de datos y la transcripción del mismo al programa estadístico fue realizado por la propia tesista, en donde primero recolectó los datos personales del paciente, como nombre y número de historia clínica para posteriormente generar un código mediante el cual se identificó al paciente durante el todo el transcurso de la investigación, luego se tomaron los datos de las variables según lo establecido en la tabla de operacionalización.

#### **4.6. ASPECTOS ÉTICOS**

Se siguió los lineamientos internacionales para el adecuado uso de los datos y la conservación de la ética en la investigación. Debido a que la toma de datos se realizó a base de la revisión de historias clínicas y no se realizaron procesos invasivos o que incluyan tejidos humanos no se requirió consentimiento informado.

Los datos fueron manejados solo por la tesista del estudio, y una vez obtenidos se codificaron para mantener el secreto de las identidades de los pacientes. Se hará llegar a la institución los resultados globales de la investigación, para que puedan realizar actividades en pro de la mejora de la situación que se encontró.

#### **4.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

### **MÉTODOS Y MODELOS DE ANÁLISIS DE DATOS SEGÚN TIPO DE VARIABLES.**

#### **Estadística descriptiva:**

Las variables cuantitativas fueron representadas por medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar), previa evaluación de la distribución de los valores. Las variables analizadas fueron: la edad, los días de estancia en UCI, el puntaje APACHE II, creatinina basal, diuresis de admisión, duración en ventilación mecánica, duración de uso de vasoactivos,

número de sesiones de diálisis, tiempo entre admisión y el inicio de TRR. Quienes tras el Test de Shapiro–Wilk mostraron tener todas una distribución normal.

Para las variables cualitativas se usaron medidas de frecuencia y porcentaje, dentro de estas variables se encuentran: mortalidad, género, comorbilidades, servicio de origen, severidad de sepsis, tipo de infección, foco infeccioso, LRA de admisión, estadio AKIN de admisión, peor estadio AKIN registrado, LRA progresiva, uso de vasoactivos, uso de ventilación mecánica, transfusión sanguínea, y necesidad de TRR. De estas variables se encontró que tuvieron una distribución no normal: foco infeccioso, y severidad de sepsis, el resto cumplió una distribución normal.

### **Estadística inferencial:**

Se trabajó con un nivel de confianza de 95%, y con un nivel de significancia estadística  $p < 0,05$ . Se analizaron las variables categóricas con test de chi cuadrado, y para frecuencias pequeñas fue corregido según test de Fisher (foco infeccioso y severidad de sepsis), esto para el análisis de la variable dependiente, mortalidad con las variables independientes ya descritas.

A su vez las variables numéricas fueron analizadas con t de Student para observar asociación, de aquellas que se evidencio asociación se procedió a categorizarlas.

De las variables que tuvieron asociación significativa, se procedió a obtener los Odds ratio y los intervalos de confianza de 95% mediante modelo de regresión logística. Se realizó un modelo de análisis de regresión logística multivariada en aquellos factores que obtuvieron un OR  $> 1$  y un valor  $P < 0.05$ .

### **PROGRAMAS A UTILIZAR PARA ANÁLISIS DE DATOS:**

Para la recolección de datos se usó el programa Microsoft Excel 2011 para Mac versión 14.5.6. mientras que para el análisis estadístico se uso el programa Stata/IC 13.0 para Mac Copyright 1985-2013 StataCorp LP.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

**Características clínicas:** Durante los tres años que involucro el estudio se encontraron 363 pacientes con diagnósticos de sepsis al ingreso a UCI, de los cuales 112 (30.85%) fallecieron, de estos 36 casos fueron identificados durante el periodo de estudio para los cuales se obtuvieron respectivamente 36 controles. Los datos de las características clínicas del estudio se encuentran resumidas en la tabla 5.

Dentro de las características epidemiológicas de los pacientes fallecidos con injuria renal séptica se encontró que la edad promedio fue entre  $67.08 \pm 14.89$  años y 41. 67% fueron varones. Además observamos que la comorbilidad mas frecuente en este grupo fue la hipertensión arterial, seguida de la diabetes, sin embargo ninguna de ellas alcanzo niveles estadísticamente significativos para encontrar asociación.

De acuerdo al tipo de servicio de ingreso se puede observar una mayor frecuencia de pacientes que no han sido intervenidos quirúrgicamente en el grupo de pacientes fallecidos con LRA séptica. Así mismo el tiempo de estancia en UCI promedio del total de pacientes fue  $13.13 \pm 14.44$  días, no encontrándose asociación entre el numero de días de estancia y mortalidad.

Del total de pacientes con sepsis de origen nosocomial u hospitalario (18 pacientes) se observa el predominio de su incidencia en el grupo de pacientes fallecidos, alcanzando el 83.33%. Además se obtiene una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad ( $P= 0.001$ )

El puntaje APACHE II encontrado en la población total fue de  $17.77 \pm 6.31$  puntos siendo el mínimo y máximo puntaje hallado de 5 y 42 respectivamente. El foco infeccioso de mayor frecuencia en toda la población fue el abdominal con un 38.89%, sin embargo en el grupo de pacientes fallecidos el foco pulmonar es el más frecuente respecto a los demás (47.22%).

Según la severidad de sepsis alcanzada obtenemos que el shock séptico fue el más frecuente en la población de UCI (68.06%) además de ser el mas frecuente

en el grupo de pacientes fallecidos, pero se alcanzó encontrar asociación con mortalidad.

**Tabla 5.** Características generales de los pacientes con LRA séptica

	Sobrevivientes (n=36)	Fallecidos (n=36)	Valor p
Edad (años) †	54.06 ± 19.59	67.08 ± 14.89	0.002
Sexo (masculino) n (%)	20 (55.56%)	15 (41.67)	0.238
Comorbilidades n (%)			
Malignidad	2 (5.56%)	4 (11.11%)	0.337
Diabetes	8 (22.22%)	6 (16.67%)	0.551
Hipertensión arterial	9 (25%)	15 (41.67%)	0.134
Enfermedad coronaria crónica	1 (2.78%)	3 (8.33%)	0.307
Enfermedad renal crónica I,II,III	3 (8.33%)	4 (11.11%)	0.500
Enfermedad hepática	0 (0%)	2 (5.56%)	0.246
Servicio de origen n (%)			0.234
Médica	18 (50%)	23 (63.89%)	
Quirúrgica	18 (50%)	13 (36.11%)	
Tiempo estancia UCI (días) †	13.38 ± 16.57	12.88 ± 12.18	0.884
Tipo de infección n (%)			0.001
Hospitalaria	3 (8.33%)	15 (41.67%)	
Comunitaria	33 (91.67%)	21 (58.33%)	
Puntaje APACHE II †	16.27 ± 5.89	19.27 ± 6.44	0.043
Foco Infeccioso n (%)			0.002
Pulmonar	8 (22.22%)	17 (47.22%)	
Abdominal	18 (50%)	10 (27.78%)	
Tracto urinario	10 (27.78%)	3 (8.33%)	
Otros	0 (0%)	2 (5.56%)	
No determinado	0 (0%)	4 (11.11%)	
Severidad de sepsis n (%)			0.321
Sepsis	2 (5.56%)	5 (13.89%)	
Sepsis Severa	10 (27.78%)	6 (16.67%)	
Shock Séptico	24 (66.67%)	25 (69.44%)	

†Media ± desviación estándar; APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**Características de función renal:** Se encontró que la creatinina al momento del ingreso al hospital y la diuresis hallada al momento del ingreso al servicio de UCI se encontraba en promedio de  $1.35 \pm 1.13$  mg/dl y  $0.77 \pm 0.52$  ml/kg/h en los pacientes con LRA séptica que fallecieron. De los pacientes que fallecieron 17

(47.22%) presentaron LRA durante la admisión en UCI , así también 23 (63.89%) de ellos presentaron LRA progresiva durante su hospitalización. Las características de la función renal de pacientes con LRA séptica se encuentran

**Tabla 6.** Características de la función renal presente en la admisión a UCI y durante su hospitalización.

	Sobrevivientes (n=36)	Fallecidos (n=36)	Valor p
Creatinina Basal (mg/dl) †	2.32 ± 1.54	1.35 ± 1.13	0.003
Diuresis de admisión (ml/kg/h) †	1.69 ± 0.95	0.77 ± 0.52	<0.001
LRA en admisión n (%)	29 (80.56%)	17 (47.22%)	0.003
KDIGO admisión n (%)			0.004
No LRA	6 (16.67%)	19 (52.78%)	
Estadio 1	13 (36.11%)	4 (11.11%)	
Estadio 2	9 (25.00%)	4 (11.11%)	
Estadio 3	8 (22.22%)	9 (25.00%)	
Peor KDIGO registrado n (%)			0.024
Estadio 1	15 (41.67%)	6 (16.67%)	
Estadio 2	12 (33.33%)	11 (30.56%)	
Estadio 3	9 (25.00%)	19 (52.78%)	
LRA progresiva	9 (25.00%)	23 (63.89%)	0.001

†Media ± desviación estándar; LRA= Lesión renal aguda; KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes resumidas en la tabla 6.

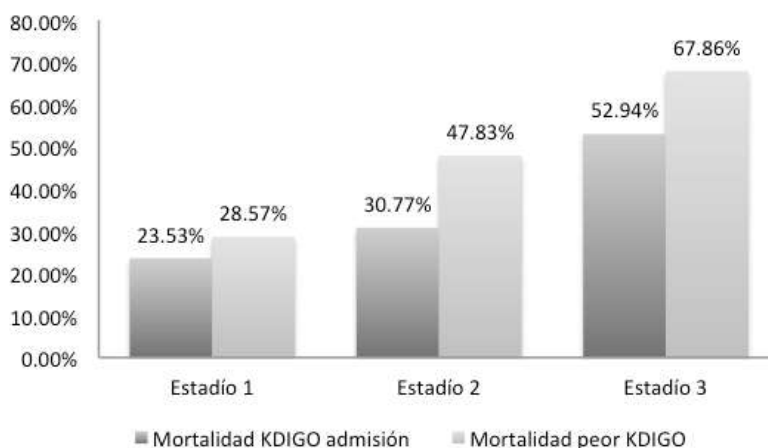
Según el peor estadio KDIGO encontrado en la hospitalización del total de pacientes se encontró que 21 (29.17%), 23 (31.94%) y 28 (38.89%) obtuvieron el estadio 1, 2 y 3 respectivamente. En la Figura 1 se muestran las tasas de mortalidad de pacientes con LRA séptica según estadios KDIGO de admisión y peor KDIGO encontrado.

Además se halló asociación entre presentar LRA en la admisión a UCI ( $P=0.003$ ), estadio KDIGO de admisión ( $P=0.004$ ), peor estadio KDIGO registrado ( $P=0.024$ ) y presencia de LRA progresiva ( $P=0.001$ ) con mortalidad.

**Características del tratamiento:** 34 (94%) y 35 (97.22%) de los pacientes con LRA séptica que fallecieron necesitaron de soporte ventilatorio mecánico ( $P=0.022$ ) y de tratamiento vasoactivo ( $P=<0.001$ ) respectivamente. Los días de duración en ventilador mecánico no tuvieron significancia a diferencia del número

de días con vasoactivos. Las características se encuentran resumidas en la tabla 7.

**Figura 1. Mortalidad de pacientes con LRA séptica agrupados según estadios KDIGO de admisión y peor KDIGO encontrado.**



La transfusión sanguínea también obtuvo asociación significativa ( $P=0.018$ ). El total de los pacientes con LRA que necesitaron terapia de reemplazo renal (TRR) fueron 11 (15.28%). Del grupo de pacientes que sobrevivieron solo 3 necesitaron TRR y de ellos solo 1 continuo con el tratamiento posterior a su alta de UCI. De los pacientes que previamente a su fallecimiento recibieron TRR el máximo número de sesiones encontrado fue de 11, el tiempo de días promedio de su ingreso al inicio de TRR fue de  $2.5 \pm 1.92$  días. No obstante ninguna de las variables relacionadas con TRR fueron significativas.

**Tabla 7. Características del tratamiento recibido durante hospitalización en UCI.**

	Sobrevivientes (n=36)	Fallecidos (n=36)	Valor p
<b>Ventilación Mecánica</b>			
Pacientes en VM n (%)	27 (75%)	34 (94%)	0.022
Duración en VM (días) †	$9.13 \pm 14.54$	$11.33 \pm 10.90$	0.471
<b>Vasoactivos</b>			
Pacientes en VA n (%)	23 (63.89%)	35 (97.22%)	<0.001
Duración en VA (días) †	$2.27 \pm 2.78$	$7.19 \pm 6.45$	<0.001
Trasfusión sanguínea	13 (36.11)	23 (63.89)	0.018
<b>TRR</b>			
Usaron TRR n (%)	3 (8.33%)	8 (22.22%)	0.101



**Tabla 8.** Análisis con regresión de factores de riesgo de mortalidad en pacientes con LRA séptica en UCI

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (95% IC)	Valor p	OR (95% IC)	Valor p
Edad (años)	1.04 (1.01 – 1.07)	0.005	1.03 (0.98 – 1.09)	0.151
APACHE II	1.08 (0.99 – 1.18)	0.050	0.98 (0.85 – 1.13)	0.809
Infección Hospitalaria	7.85 (2.02 – 30.45)	0.003	14.41 (1.69 – 121.07)	0.015
Foco infeccioso	1 (0.64 – 1.54)	1.000		
Creatinina basal (mg/dl)	0.55 (0.36 – 0.85)	0.008		
Diuresis de admisión (ml/kg/h)	0.15 (0.05 – 0.40)	<0.001		
<0.5ml/kg/h	4.84 (1.21 – 19.2)	0.025	14.30 (1.52 – 134.41)	0.020
LRA admisión	0.21 (0.07 – 0.61)	0.004		
KDIGO admisión				
Estadio 1	0.09 (0.02 – 0.41)	0.002		
Estadio 2	0.14 (0.03 – 0.62)	0.010		
Estadio 3	0.35 (0.09 – 1.33)	0.125		
Peor KDIGO				
Estadio 2	2.29 (0.65 – 8.00)	0.194	2.72 (0.34 – 21.51)	0.343
Estadio 3	5.27 (1.53 – 18.14)	0.008	7.67 (1.03 – 57.18)	0.047
LRA progresiva	5.30 (1.92 – 14.65)	0.001	10.10 (1.82 – 55.89)	0.008
Pacientes en VM	5.66 (1.12 – 28.44)	0.035	0.19 (0.01 – 3.38)	0.203
Pacientes en VA	19.78 (2.42 – 161.69)	0.005		
Duración de VA	1.34 (1.12 – 1.59)	0.001		
≥ 11 días	11.66 (1.39 – 97.79)	0.024	5.07 (0.41 – 61.91)	0.203
Trasfusión sanguínea	3.13 (1.19 – 8.18)	0.020	11.10 (1.8 – 67.15)	0.009
APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes;				
LRA= Lesión renal aguda; VM= ventilación mecánica ;VA= vasoactivos				
Duración de TRR (número sesiones) †		3.66 ± 2.08	3.375 ± 3.33	0.892
Días entre admisión a UCI e inicio de TRR (días) †		0.66 ± 1.15	2.5 ± 1.92	0.1635

†Media ± desviación estándar; VM= ventilación mecánica; VA= vasoactivos; TRR= terapia de reemplazo renal

**Factores de riesgo de mortalidad:** Para identificar los posibles factores de riesgo de mortalidad en pacientes de UCI con LRA séptica, se realizó análisis univariado en todas aquellas variables con valor  $P < 0.05$ . Análisis de regresión multivariado se desarrollo en todos los parámetros con un valor  $P < 0.05$  del análisis univariado. Cinco factores de riesgo independientes fueron identificados:

infección hospitalaria o nosocomial (OR= 14.41, IC95%: 1.69 – 121.07,  $P = 0.015$ ), diuresis de admisión a UCI  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  (OR= 14.30, IC95%: 1.52 – 134.41,  $P = 0.020$ ), KDIGO estadio 3 como el peor estadio KDIGO registrado durante la hospitalización (OR= 7.67, IC95%: 1.03 – 57.18,  $P = 0.047$ ), LRA progresiva (OR= 10.10, IC95%: 1.82 – 55.89,  $P = 0.008$ ), y transfusión sanguínea (OR= 11.10, IC95%: 1.8 – 67.15,  $P = 0.009$ ).

## 5.2. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio tipo caso control donde el principal objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con lesión renal aguda (LRA) séptica admitidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Hay pocos estudios sobre la LRA en UCI, según Poukkanen *et al.* (167) en su estudio observacional multicéntrico encontró que el 53% de pacientes de UCI con sepsis severa presentaron LRA según la clasificación KDIGO.

Muchos estudios previos han evaluado la LRA en pacientes críticos mediante el uso de la clasificación RIFLE (43) o criterios AKIN (45) y la reportaron estar asociada con el riesgo de mortalidad (7)(45). Criterios KDIGO es un nuevo sistema de escala de gravedad para LRA (51) y ha demostrado tener importancia en el pronóstico. Algunos estudios han indicado que la clasificación KDIGO es mejor que RIFLE en términos de predicción de resultados en ciertas circunstancias (172). Aquí se intentó utilizar la clasificación KDIGO para evaluar los pacientes críticos con LRA séptica. Se encontró que la peor etapa de KDIGO registrada en la UCI estaba vinculada a mortalidad del paciente, mientras que no se encontró el mismo efecto, de causa de riesgo, en la clasificación al momento del ingreso (Tabla 8). Sin embargo las tasas de mortalidad hospitalaria cruda muestran un aumento incremental correspondiente tanto en las peores etapas KDIGO registradas y en la clasificación de KDIGO de admisión (Figura 1). Esto es consistente con las publicaciones anteriores que indican que la mortalidad no está asociado con RIFLE admisión (riesgo, 44,7%; injuria, 53,2%; falla, 51,0%;  $P = 0,58$ ). Sin embargo, el peor RIFLE se asocia a una mayor mortalidad a los 28 días ( $P < 0,01$ ) (168).

Los pacientes con etapas KDIGO desfavorables en el momento de admisión pueden ser tratados eficazmente manejando el monitoreo hemodinámico, lo que

garantiza la volemia y la presión de perfusión, el seguimiento de la creatinina sérica y la producción de orina (51). Sin embargo, el desarrollo posterior de la LRA o la progresión a una etapa superior de la LRA después de la admisión a UCI implica mal pronóstico (168, 173).

Es interesante que en las peores etapas KDIGO (tabla 6), encontramos que sólo KDIGO etapa 3 se asoció con una alta mortalidad, mientras que los sobrevivientes tuvieron una mayor incidencia de KDIGO etapas 1 y 2. Un estudio multicéntrico sobre LRA séptica en finlandés vino a la misma conclusión; encontraron que después de ajustar por covariables, el peor escenario KDIGO 3 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días, pero las etapas 1 y 2 no eran (167), así también en otro estudio multicéntrico pero realizado en UCI chinas encontraron que el estadio KDIGO 3 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (32). Por lo tanto se puede explicar que a pesar de recibir tratamiento activo en la UCI, si la gravedad de la LRA séptica todavía avanzaba a KDIGO etapa 3, la mortalidad aumentará significativamente. Mas si el peor escenario KDIGO de LRA AKI sólo alcanzó etapas 1 o 2 en la UCI, implicaría un buen resultado.

Aunque las peores etapas KDIGO se asociaron con la mortalidad, no eran factores de riesgo independientes, mientras que la LRA progresiva resultó ser un factor de riesgo independiente asociado con mortalidad (Tabla 8). Esto es consistente con los resultados de otros estudios de LRA séptica, donde la progresión de la lesión renal aguda tiene importantes implicaciones pronósticas (168). Este resultado indica la necesidad de vigilar los cambios en las etapas KDIGO cuando se produce LRA en pacientes con sepsis en la UCI.

El presente estudio no encontró asociación entre las diversas comorbilidades mencionadas con mortalidad en pacientes LRA séptica, sin embargo se pudo observar que de estas la hipertensión arterial fue la más frecuente (41.67%) similar a los estudios de Oliveira *et al.* (21) y Medeiros *et al.* (165) donde en esta población se encontró una frecuencia de 48.6% y 42.5%.

Las infecciones intrahospitalarias ejercieron un factor de riesgo importante en este grupo de pacientes, esto lo podemos observar también en el estudio de Wang *et al.* (32) cuya variable cuenta con un OR= 2.025 (IC95%: 1.31- 3.12). Sin embargo este resultado varia con un estudio donde se busco el efecto de las infecciones nosocomiales en el resultado de pacientes críticamente enfermos

con lesión renal aguda en TRR, aquí señalan que si bien estos pacientes son más susceptibles a infección nosocomial, la elevada mortalidad observada no podría ser atribuido a la mayor incidencia de infección nosocomial (174).

Los datos obtenidos muestran una baja mortalidad entre los pacientes de AKI sépticos ingresados desde los diversos departamentos de cirugía (Tabla 5), en comparación a aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente durante su hospitalización. Muchos de los pacientes quirúrgicos estaban en condiciones agudas, y después de las intervenciones oportunas en la UCI, la mayoría de ellos se recuperaron bien. Sin embargo esta característica para nuestro estudio carece de significancia estadística ( $P = 0.238$ ) al igual que el estudio de Oliveira *et al.* (21) ( $P = 0.292$ ) y a diferencia de Wang *et al.* (32) ( $P = 0.004$ ) que muestra una fuerte asociación, esto se podría explicar porque muchos pacientes quirúrgicos en su UCI eran admitidos para la atención postoperatoria de rutina después de grandes operaciones y se asociaron con una tasa de mortalidad muy baja.

La ventilación mecánica es una intervención común e importante en la UCI. En nuestro estudio, el uso de la ventilación mecánica se encontró como factor de riesgo de mortalidad en el análisis bivariado con contando con un OR = 5.66 (IC95%: 1.12 – 28.44). Esto es posiblemente debido a las complicaciones comunes de la ventilación mecánica, como el empeoramiento de las respuestas inflamatorias, la alteración del sistema hemodinámico, y presión elevada intratorácica e intraabdominal, todos los cuales están involucrados en el desarrollo de LRA (175). En un análisis más detallado, no se encontró que la duración de la ventilación mecánica fuese un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con LRA séptica, como sí fue hallado en el estudio de Wang *et al.* (32) que puede ser debido a la aparición de la neumonía asociada ventilador, una de las principales causas de muerte en pacientes con asistencia respiratoria (176).

Comparados con pacientes que sobrevivieron a la LRA séptica, los no sobrevivientes tuvieron una mayor inestabilidad hemodinámica por lo que en ellos se observó mayor incidencia del uso de vasoactivos. Además, el análisis multivariado indica la duración de vasoactivos  $\geq 11$  días como un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con LRA séptica (Tabla 8). Estudios anteriores han demostrado que, en comparación con los pacientes de

LRA no séptica, los sépticos presentan peor inestabilidad hemodinámica y requieren más uso de agentes vasoactivos (26) (118). Lopes y sus colegas descubrieron que el uso de vasopresores fue mayor en pacientes con LRA grave y se encuentra asociado con mal pronóstico (177). Esto es consistente con nuestros datos en la Tabla 8.

La terapia de reemplazo renal es uno de los principales enfoques en el manejo de LRA. Recientemente, un estudio multicéntrico demostró que en pacientes con LRA séptica la proporción de recibir TRR fue significativamente mayor en los que no sobrevivieron que en los que si lo hicieron (167). Si bien los resultados obtenidos con este estudio señala una mayor frecuencia de TRR en pacientes con LRA séptica que no sobrevivieron, estos no son estadísticamente significativos para nuestra población, lo que concuerda también con los resultados obtenidos por Venegas *et al.* en su estudio de LRA en una UCI limeña (35). Además, se encontró que no hubo diferencia significativa en la duración de la TRR entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con LRA séptica.

Si bien en nuestros resultados el intervalo de tiempo entre el ingreso en la UCI y el inicio de la TRR no fue significativo, se aprecia un mayor promedio de días en aquellos que fallecieron a comparación de los que sobrevivieron. Dos grandes estudios multicéntricos sobre LRA séptica llegaron a la conclusión que el tiempo entre la admisión en la UCI e inicio de TRR fue significativamente mayor en los pacientes con LRA séptica y este retraso se asocia de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (26, 32). El momento adecuado para el inicio de TRR sigue siendo un tema de debate. Los expertos recomiendan comenzar TRR temprano, sobre todo en la sepsis, donde LRA es conocido por ser rápidamente progresiva (22). Un meta-análisis sobre el tiempo de inicio de TRR claramente el favoreció el comienzo temprano (178). En nuestro estudio, la tendencia al retraso en el inicio de TRR con la mortalidad podría ser en parte explicado debido a que la LRA progresiva en UCI fue también un factor de riesgo independiente para la mortalidad. Así los pacientes con LRA séptica que tengan LRA progresiva en la UCI podrían recibir TRR tardía, después de la admisión UCI, que los pacientes sin progresión de la lesión renal aguda. En resumen, esta observación demostró que el inicio de TRR oportuna es un factor clave para reducir la alta mortalidad de los pacientes con LRA séptica.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

1. De todos los probables factores de riesgo de mortalidad en pacientes con LRA séptica analizados, se encontraron cinco factores de riesgo independientes los cuales son: infección nosocomial, diuresis de admisión a UCI  $<0.5\text{ml/kg/h}$ , KDIGO estadio 3 como el peor estadio KDIGO registrado durante la hospitalización, LRA progresiva, y transfusión sanguínea
2. La lesión renal aguda progresiva según estadios KDIGO es el mejor predictor de mortalidad a comparación de del estadio KDIGO de admisión o el peor estadio KDIGO encontrado durante la hospitalización.

### RECOMENDACIONES

1. La principal limitación del estudio a tener en consideración en próximas investigaciones, fue que no todos los pacientes tuvieron valores de concentración de creatinina basal, motivo por el cual se tomo el valor de creatinina de resolución en aquellos, tal como lo recomienda la asociación KDIGO en estas situaciones.
2. En este estudio se excluyó a pacientes con disfunción orgánica múltiple por probabilidad de sesgo en el desenlace de la enfermedad a diferencia de la mayoría de estudios internacionales, quienes si incluyeron este tipo de pacientes por lo que los valores de KDIGO de admisión y de necesidad de TRR pueden observarse contrastados.
3. Se necesitan mayores estudios de LRA séptica en nuestra población para poder tener valores de prevalencia y tasas de mortalidad de esta enfermedad.
4. Este estudio sugiere la vigilancia de forma consecutiva a las condiciones de los pacientes con lesión renal aguda séptica, para así prevenir la manifestación de la LRA progresiva y como consecuencia la mayor mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2800 p.
2. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr 1;18(4):1292–8.
3. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr 1;17(4):1143–50.
4. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9887):170–9.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1913–7.
6. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):349–55.
7. 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.
8. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun 1;22(6):999–1006.
9. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2007 Dec 26;73(5):538–46.
10. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005 Oct 25;9(6):R700.
11. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira Á, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11(2):411.
12. Majumdar A. Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*

Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2010;14(1):14–21.

13. Gurjar M, Baronia A, Azim A, Prasad N, Jain S, Singh R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill Indian patients. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17(1):49.

14. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J.* 2013 Jul;54(4):965–72.

15. White LE, Hassoun HT, Bihorac A, Moore LJ, Sailors RM, McKinley BA, et al. Acute kidney injury is surprisingly common and a powerful predictor of mortality in surgical sepsis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Sep;75(3):432–8.

16. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol.* 2011 Nov;77(11):1072–83.

17. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008 Apr 10;12(2):R47.

18. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2008 May;23(5):1569–74.

19. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of Acute Kidney Injury in Septic Shock Patients: An Observational Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul 1;6(7):1744–51.

20. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813–8.

21. De Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LCP, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2015 Feb;30(1):97–101.

22. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):32.

23. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R.



Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S198–203.

24. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec 1;21(12):3389–97.

25. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JMA, Colardyn FA. Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Apr 1;14(4):1022–30.

26. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May 1;2(3):431–9.

27. Cruz MG, Dantas JGA de O, Levi TM, Rocha M de S, Souza SP de, Boasorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014 Dec;26(4):384–91.

28. Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(6):R144.

29. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): Clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Mar;54(2):e47–51.

30. Zhou J, Yang L, Zhang K, Liu Y, Fu P. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: A retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology.* 2012;17(4):330–7.

31. Fonseca Ruiz NJ, Castro DPC, Guerra AMM, Saldarriaga FM, Hernández JDM. Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care.* 2011 Apr;26(2):206–12.

32. Wang X, Jiang L, Wen Y, Wang M-P, Li W, Li Z-Q, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with Septic Acute Kidney Injury in Intensive Care Units in Beijing, China: A Multicenter Prospective Observational Study. *BioMed Res Int.* 2014 Jul 7;2014:e172620.

33. De León MD, Moreno SA, Díaz DG, Briones GJ. Sepsis severa como

causa de falla renal aguda. Nefrología [Internet]. 2006 [cited 2015 Jan 24];26(4). Available from: <http://revistanefrologia.com/revistas/P1-E253/P1-E253-S132-A1265.pdf>

34. Trimarchi H, Nozieres C, Cámpolo Girard V, Lombi F, Smith C, Young P, et al. Injuria renal aguda en la sepsis grave. *Med B Aires*. 2009 Jun;69(3):321–6.

35. Venegas-Justiniano JY, Hurtado-Arestegui A. Características clínicas de los pacientes con injuria renal aguda en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2013;26(3):121–6.

36. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. 1992 Jun 1;101(6):1644–55.

37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.

38. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.

39. Marshall JC, Vincent J-L, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1560–7.

40. Granja C, Póvoa P, Lobo C, Teixeira-Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The Predisposition, Infection, Response and Organ Failure (Piro) Sepsis Classification System: Results of Hospital Mortality Using a Novel Concept and Methodological Approach. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jan 18 [cited 2015 Mar 15];8(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3548822/>

41. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):322–7.

42. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoeftl A, Bauer P, Metnitz PGH, et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response.

Intensive Care Med. 2008 Mar;34(3):496–504.

43. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204–12.

44. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *The Lancet*. 2009 Apr;373(9672):1318–9.

45. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

46. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving Outcomes from Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul 1;18(7):1992–4.

47. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jul 1;50(1):1–4.

48. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012 May;81(9):819–25.

49. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(4):R110.

50. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1692–702.

51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 1–138.

52. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4263–72.

53. Rosner MH, Erdbruegger U. CHAPTER 11 - Sepsis and acute kidney

- injury. In: Nissenson EVLR, editor. *Nephrology Secrets (Third Edition)* [Internet]. Saint Louis: Mosby; 2012 [cited 2014 Dec 27]. p. 85–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416033622000208>
54. Kam P, Power I. *Principles of Physiology for the Anaesthetist*, Second edition. CRC Press; 2012. 494 p.
  55. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. Elsevier Health Sciences; 2014. 1192 p.
  56. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate? *Clin Chem*. 2002 May 1;48(5):699–707.
  57. Wesson LG. *Physiology of the Human Kidney*. Grune & Stratton; 1969. 750 p.
  58. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473–83.
  59. Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 2011 Jun;45(2):265–72.
  60. Lin Y, Bansal N, Vittinghoff E, Go AS, Hsu C. Determinants of the creatinine clearance to glomerular filtration rate ratio in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2013 Dec 5;14:268.
  61. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006 Jan 1;52(1):5–18.
  62. Peake \*Michael, Whiting M. Measurement of Serum Creatinine – Current Status and Future Goals. *Clin Biochem Rev*. 2006 Nov;27(4):173–84.
  63. Randall D, Feather A. *Clinical Medicine: A Clerking Companion*. Oxford University Press; 2011. 328 p.
  64. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
  65. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec;16(6):562–7.
  66. Kassirer JP. Clinical Evaluation of Kidney Function. *N Engl J Med*. 1971

Aug 26;285(9):499–502.

67. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.

68. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12.

69. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1-150. [Internet]. Available from: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>

70. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014 May;63(5):820–34.

71. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):785–95, W – 270, W – 271, W – 272, W – 273, W – 274, W – 275, W – 276, W – 277, W – 278.

72. Prowle JR, Liu Y-L, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2011 Jul 19;15(4):R172.

73. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007 May;2(3):418–25.

74. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*. 2013 Jan 5;39(3):420–8.

75. Andrikos E, Tseke P, Balafa O, Cruz DN, Tsinta A, Androulaki M, et al. Epidemiology of acute renal failure in ICUs: a multi-center prospective study. *Blood Purif*. 2009;28(3):239–44.

76. Costa e Silva VT, Liaño F, Muriel A, Díez R, de Castro I, Yu L. Nephrology Referral and Outcomes in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients. *PLoS ONE*. 2013 Aug 2;8(8):e70482.

77. Peng Q, Zhang L, Ai Y, Zhang L. Epidemiology of acute kidney injury in

intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(10):1820–6.

78. Cartin-Ceba R, Kojicic M, Li G, Kor DJ, Poulouse J, Herasevich V, et al. Epidemiology of critical care syndromes, organ failures, and life-support interventions in a suburban US community. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1447–55.

79. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1244–50.

80. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):754–61.

81. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308–16.

82. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):580–8.

83. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R68.

84. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* Augusta Ga. 2014 Jan;41(1):3–11.

85. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol*. 1986 Jun;250(6 Pt 2):F1098–106.

86. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1996 Feb;11(2):293–9.

87. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):159–69.

88. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in

- experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1996–2002.
89. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012 Jun;40(6):1768–76.
90. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007 Sep;33(9):1557–62.
91. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12(2):R38.
92. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med.* 2014 Jan;42(1):e58–67.
93. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon J-Y, Diehl J-L, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):471–8.
94. Pettilä V, Bellomo R. Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2014 May 6;40(7):1018–20.
95. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S179–86.
96. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, Skarzynski M, Bretagnol A, Buret J, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(3):R135.
97. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(6):R181.
98. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1583–93.
99. Corrêa TD, Vuda M, Takala J, Djafarzadeh S, Silva E, Jakob SM. Increasing mean arterial blood pressure in sepsis: effects on fluid balance, vasopressor load and renal function. *Crit Care.* 2013 Jan 30;17(1):R21.

100. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2005 Aug;9(4):R363–74.
101. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*. 1990 Jul;98(1):170–9.
102. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, Ishikawa K, May CN. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contrib Nephrol*. 2011;174:98–107.
103. Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R256.
104. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):73–9.
105. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1825–31.
106. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R222.
107. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Apr;17(2):153–9.
108. Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol*. 2010;165:18–27.
109. Payen D, Lukaszewicz A-C, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*. 2012;7(6):e35838.
110. Iglesias J, Marik PE, Levine JS, Norasept II Study Investigators. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor-alpha as predictive factors for ARF in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Jan;41(1):62–75.
111. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Physiopathology of



acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2011 Oct;35(7):424–32.

112. Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):29–40.

113. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling C-R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2010 Aug;36(8):1333–40.

114. De Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, le Noble JLML. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):907–14.

115. Leslie JA, Meldrum KK. The Role of Interleukin-18 in Renal Injury. *J Surg Res*. 2008 Mar 1;145(1):170–5.

116. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010 May 12;14(3):R85.

117. Press Announcements - FDA allows marketing of the first test to assess risk of developing acute kidney injury [Internet]. [cited 2015 Mar 21]. Available from:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm412910.htm>

118. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):871–81.

119. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2543–51.

120. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Apr;22(4):615–21.

121. Ricci Z, Polito A, Polito A, Ronco C. The implications and management of septic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Apr;7(4):218–25.

122. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al.

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–96.

123. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4):1045–53.

124. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011 Dec;80(11):1122–37.

125. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Jan;56(2):272–82.

126. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Jan;56(2):236–44.

127. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1340–51.

128. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014 Apr;58(8):1072–83.

129. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2247–56.

130. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010 Oct;36(10):1657–65.

131. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and

- mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37(1):86–96.
132. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis\*. *Crit Care Med.* 2011 Feb;39(2):386–91.
133. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1412–21.
134. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010 Jul 8;14(4):226.
135. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1243–51.
136. Schaer GL, Fink MP, Parrillo JE. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. *Crit Care Med.* 1985 Jun;13(6):492–6.
137. Anderson WP, Korner PI, Selig SE. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol.* 1981 Dec;321:21–30.
138. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000 Aug;28(8):2758–65.
139. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. “Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):4–14.
140. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2260–7.
141. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, Eckardt K-U. “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006 May;69(9):1669–74.
142. Nalesso F, Giuliani A, Basso F, Brendolan A, Ronco C. Tiempo y dosis en terapia de reemplazo renal [Internet]. *Cirugía y Cirujanos.* 2013 [cited 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=66227447001>
143. Ponce MAD de L, Garduño JCB, Olivares AB. Insuficiencia renal aguda (IRA) y terapia de reemplazo renal temprano (TRR). *Rev Asoc Mex Med Crítica*

Ter Intensiva. 27(4):237–44.

144. Oppert M, Engel C, Brunkhorst F-M, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar 1;23(3):904–9.

145. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RN, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care*. 2009 Nov 11;13(6):317.

146. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med*. 2007 Sep;33(9):1563–70.

147. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med*. 2012 Sep 22;39(1):101–8.

148. Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, Koo HM, Doh FM, Kim HR, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):743.e9–18.

149. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 1;356(9223):26–30.

150. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1627–38.

151. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(2):R57.

152. Honoré PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):896–7.

153. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized

- controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013 Sep;39(9):1535–46.
154. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014 Jan 8;18(1):R7.
155. Kim WY, Huh JW, Lim C-M, Koh Y, Hong S-B. A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Med Sci.* 2012 Nov;344(5):350–6.
156. Meynaar IA, Van Den Boogaard M, Tangkau PL, Dawson L, Sleswijk Visser S, Bakker J. Long-term survival after ICU treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Dec;78(12):1324–32.
157. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V, Finnsepsis Study Group. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1268–74.
158. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 1;189(9):1075–81.
159. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S141–5.
160. Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S146–51.
161. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2007 Dec 26;73(5):538–46.
162. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
163. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(12):793–813.
164. Alvear S, Canteros J, Jara J, Rodríguez P. Costos reales de tratamientos intensivos por paciente y día cama. *Rev Médica Chile.* 2013 Feb;141(2):202–8.
165. Medeiros P, Nga HS, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec 27;
166. Ahmed W, Memon JI, Rehmani R, Al Juhaiman A. Outcome of patients

with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy in an intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* 2014 May;25(3):544–51.

167. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen K-M, Korhonen A-M, Hovilehto S, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Aug;57(7):863–72.

168. Kim WY, Huh JW, Lim C-M, Koh Y, Hong S-B. Analysis of progression in risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease classification on outcome in patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2012 Feb 1;27(1):104.e1–104.e7.

169. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira Á, et al. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrol.* 2010 Jun 2;11(1):9.

170. León C, Cieza J, Valenzuela R. Injuria renal aguda, perfil epidemiológico intrahospitalario y factores asociados al riesgo de muerte. *Rev Medica Hered.* 2014 Dec 18;25(4):189.

171. Briceño Vicuña JA. Factores asociados a sobrevida renal en pacientes con falla renal aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” del Callao. *Univ Nac Mayor San Marcos Programa Cybertesis PERÚ [Internet].* 2007 [cited 2015 Jan 3]; Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2496>

172. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2013 Apr;3(1):26–37.

173. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):872–9.

174. Hoste EAJ, Blot SI, Lameire NH, Vanholder RC, Bacquer DD, Colardyn FA. Effect of Nosocomial Bloodstream Infection on the Outcome of Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Treated with Renal Replacement Therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb 1;15(2):454–62.

175. Koyner JL, Murray PT. Mechanical Ventilation and Lung–Kidney

Interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar 1;3(2):562–70.

176. Choudhuri AH. Ventilator-Associated Pneumonia: When to hold the breath? *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013 Jul;3(3):169–74.

177. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira Á, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis*. 2009 Mar;13(2):176–81.

178. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Aug;52(2):272–84.

## ANEXOS

### ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
Mortalidad		Cesación o término de la vida	Fallecimiento ocurrido durante la estancia del paciente en UCI	Cualitativa Categorica	Mortalidad intrahospitalaria	0: Sobreviviente 1: Fallecido
VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
EPIDEMIOLOGICOS	Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Cantidad de años transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa Continua	Edad en años	Años cumplidos
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Fenotipos o caracteres sexuales secundarios	Cualitativa Categorica	Identificación personal por los caracteres sexuales	0: Femenino 1: Masculino
	Comorbidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) consignados en la historia clínica como antecedentes al desarrollo de sepsis y lesión renal aguda.	Cualitativa Categorica	Antecedente	1: Malignidad 2: Diabetes 3: Hipertensión arterial 4: Enfermedad coronaria crónica 5: Enfermedad renal I-III 6: Otros



VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
EPIDEMIOLOGICOS	Servicio de origen	Tipo de patología de ingreso a UCI según sea su resolución médica o quirúrgica	Tipo de patología de ingreso a UCI de acuerdo al servicio de procedencia siendo este o médico o quirúrgico	Cualitativa Categórica	Tipo de patología de ingreso	0: Médico 1: Quirúrgico
	Tiempo de estancia en UCI	Unidad de medida de permanencia del paciente en régimen de hospitalización, ocupando una cama en un intervalo de tiempo	Número de días transcurridos desde el ingreso a UCI hasta el alta del servicio	Cuantitativa Continua	Permanencia en días en UCI	Número de días
SEVERIDAD DE SEPSIS	Tipo de infección	<p>Tipo de infección de acuerdo a su origen sea esta adquirida nosocomialmente o en la comunidad</p> <p>Infección hospitalaria: aquella adquirida durante la estancia en el hospital y que no estaban presentes ni en el período de incubación ni en el momento del ingreso del paciente.</p> <p>Infección adquirida en la comunidad: si el paciente no ha estado recientemente en una institución de salud o que ha estado en contacto con alguien que ha estado recientemente en una institución de Atención de la Salud</p>	<p>Infección hospitalaria: Pacientes cuya infección haya ocurrido más de 48h después de su ingreso al HNDM.</p> <p>Infección adquirida en la comunidad: Pacientes cuya infección haya estado presente en la admisión al HNDM o que ocurran en menos de 48 horas de su ingreso.</p>	Cualitativa Categórica	Tipo de infección	0: Comunitaria 1: Hospitalaria

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
SEVERIDAD DE SEPSIS	APACHE II	El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, este es aplicado dentro de las 24 horas de admisión del paciente a una UCI. Consiste en calcular 12 variables fisiológicas, edad del paciente y evaluación de enfermedad crónica	Registro del puntaje APACHE II en la nota de ingreso del paciente a UCI.	Cuantitativa Discreta	Score de 0 a 71 puntos	Puntaje de APACHE II
	Foco infeccioso	Lugar de origen de la infección, sea un órgano o sistema, desde el cual la misma se propagará	Origen de la infección según el órgano o sistema que afecte, siendo no determinado si no se ha podido ubicar el foco infeccioso primario	Cualitativa Categórica	Foco infeccioso	1: Pulmonar 2: Abdominal 3: Tracto urinario 4: Otros 5: No determinado

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
SEVERIDAD DE SEPSIS	Severidad de sepsis	<p>Sepsis: Respuesta sistémica a la infección. Sus manifestaciones y criterios diagnósticos son los mismos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), pero se encuentran siempre asociadas a un proceso infeccioso.</p> <p>Sepsis grave: Sepsis asociada con disfunción orgánica (definida como presencia de afección de órganos no implicados en el proceso primario, la cual requiere intervención terapéutica para mantener la homeostasis), hipoperfusión (definida como presencia, entre otros signos, de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental) o hipotensión (definida como presión arterial sistólica &lt; 90 mmHg, o bien un descenso de &gt; 40 mmHg de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión)</p> <p>Shock séptico: Subgrupo de pacientes con sepsis grave. Poseen peor pronóstico que los de las categorías previas y manifiestan una hipotensión refractaria a fluidoterapia.</p>	<p>Sepsis: Pacientes con sepsis que no alcancen la categoría de sepsis grave o shock séptico</p> <p>Sepsis grave: Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión</p> <p>Shock séptico: Pacientes con sepsis grave que manifiestan una hipotensión refractaria a fluidoterapia.</p>	Cualitativa Categoría	Categoría de sepsis al ingreso a UCI	<p>1: Sepsis</p> <p>2: Sepsis severa</p> <p>3: Shock séptico</p>

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
FUNCIÓN RENAL DE ADMISIÓN	Creatinina Basal	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina.	Primer resultado del valor de creatinina durante su estancia en el hospital.	Cuantitativa Continua	Creatinina basal	mg/dl
	Diuresis de admisión	Es la cantidad de orina producida en un tiempo determinado	Diuresis de las primeras 24 horas de admisión a UCI	Cuantitativa Continua	Diuresis de admisión	ml/kg/h
	LRA en admisión	LRA: Síndrome caracterizado por la interrupción repentina de la función renal de regular líquidos y electrolitos del cuerpo y la excreción de productos de desecho del metabolismo	Presencia de LRA durante la admisión a UCI según criterios KDIGO	Cualitativa Categórica	LRA de admisión	0: No 1: Si

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
FUNCION RENAL DE ADMISION	Estadio KDIGO de admisión	<p>LRA según criterios KDIGO: incremento abrupto (dentro de 48 horas) de Crs <math>\geq 0,3\text{mg/dl}</math> o aumento en 1,5 veces Crs basal que se sabe o presume haber ocurrido 7 días previos, o flujo urinario <math>&lt;0,5\text{ml/kg/h}</math> por 6 horas - 12 horas</p> <p>Estadio 1: Aumento de Crs <math>\geq 0,3\text{mg/dl}</math> (<math>26,5 \mu\text{mol/l}</math>), o 1,5 a 1,9 veces el nivel basal ó diuresis <math>&lt;0,5\text{ml/kg/h}</math> por 6 -12 horas</p>	Estadio KDIGO de LRA presentada por el paciente al momento de admisión a UCI	Cualitativa Categórica	Estadio KDIGO de admisión	<p>0: No LRA  1: Estadio 1  2: Estadio 2  3: Estadio 3</p>
	FUNCION RENAL DE HOSPITALIZACION	Peor estadio KDIGO registrado	<p>Estadio 2: Aumento de Crs de 2 a 2.9 veces el nivel basal ó diuresis <math>&lt;0,5\text{ml/kg/h}</math> por <math>\geq 12</math> horas</p> <p>Estadio 3: Aumento de Crs 3 veces el nivel basal, o Crs <math>\geq 4,0\text{mg/dl}</math> (<math>353,6 \mu\text{mol/l}</math>) o TRR ó diuresis <math>&lt;0,3\text{ml/kg/h}</math> <math>\geq 24</math> horas o anuria <math>\geq 12</math> horas</p>	Mayor estadio KDIGO de LRA presentada por el paciente al durante su estancia en UCI	Cualitativa Categórica	Peor estadio KDIGO registrado
LRA progresiva		LRA: Síndrome caracterizado por la interrupción repentina de la función renal de regular líquidos y electrolitos del cuerpo y la excreción de productos de desecho del metabolismo	LRA que durante cualquier momento de su estancia en UCI alcance un estadio mayor, según criterios KDIGO, al estadio de admisión a UCI o al primer episodio de LRA registrado	Cualitativa Categórica	LRA progresiva	<p>0: No  1: Si</p>

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
TRATAMIENTO	Uso de ventilación mecánica	Utilización de dispositivos médicos para el mantenimiento adecuado de la ventilación pulmonar	Uso de ventilación mecánica	Cualitativa Categórica	Uso de ventilación mecánica	0: No recibió 1: Recibió
	Duración en ventilación mecánica	Utilización de dispositivos médicos para el mantenimiento adecuado de la ventilación pulmonar	Tiempo transcurrido entre el inicio y término de ventilación mecánica	Cuantitativa Continua	Número de días entre el inicio y término de ventilación mecánica	Número de días
	Uso de vasoactivos	Agentes farmacológicos que inducen cambios en la resistencia vascular (vasoconstricción ó vasodilatación), generando cambios en la presión arterial media (hipertensión ó hipotensión). Los medicamentos vasoactivos comprenden: vasopresores, inotrópicos e hipotensores	Uso de epinefrina, norepinefrina, vasopresina, dobutamina y dopamina.	Cualitativa Categórica	Uso de vasoactivos	0: No recibió 1: Recibió
	Duración de uso de vasoactivos	Agentes farmacológicos que inducen cambios en la resistencia vascular (vasoconstricción ó vasodilatación), generando cambios en la presión arterial media (hipertensión ó hipotensión). Los medicamentos vasoactivos comprenden: vasopresores, inotrópicos e hipotensores	Tiempo transcurrido entre el inicio y término del uso de vasoactivos	Cuantitativa Continua	Número de días entre el inicio y término del uso de vasoactivos	Número de días

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
TRATAMIENTO	Transfusión sanguínea	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor).	Presencia de transfusión sanguínea en la terapéutica instalada durante la estancia en UCI	Cualitativa Categórica	Uso de transfusión sanguínea	0: No recibió 1: Recibió
	Terapia de reemplazo renal	Término usado para abarcar los tratamientos de soporte de la vida para la insuficiencia renal.	Presencia de terapia de reemplazo renal en la terapéutica instalada durante la estancia en UCI, el cual incluye: hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración, hemodiafiltración y trasplante renal	Cualitativa Categórica	Uso de terapia de reemplazo renal	0: No recibió 1: Recibió
	Numero de sesiones de diálisis	Tratamiento médico que consiste en eliminar artificialmente las sustancias nocivas o tóxicas de la sangre, especialmente las que quedan retenidas a causa de una insuficiencia renal.	Cantidad de sesiones de diálisis a las que acudió el paciente en su estancia en UCI	Cuantitativa Continua	Número de sesiones de diálisis	Número de sesiones

## ANEXO 2 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DE PACIENTE:		
NUMERO DE HISTORIA CLÍNICA:		
GRUPO:	<input type="checkbox"/> Caso	<input type="checkbox"/> Control
CÓDIGO:		

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:			
EDAD	años		
SEXO	<input type="checkbox"/> Femenino	<input type="checkbox"/> Masculino	
COMORBILIDADES	<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> Malignidad	<input type="checkbox"/> Diabetes
	<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática	<input type="checkbox"/> Enfermedad coronaria crónica	<input type="checkbox"/> Dislipidemia
	<input type="checkbox"/> Otros: _____		
TIEMPO ESTANCIA EN UCI	días		
SERVICIO DE ORIGEN	<input type="checkbox"/> Médica	<input type="checkbox"/> Quirúrgica	

FACTORES SEVERIDAD DE SEPSIS:			
TIPO DE INFECCIÓN	<input type="checkbox"/> Hospitalaria	<input type="checkbox"/> Comunitaria	
APACHE II	puntos		
FOCO INFECCIOSO	<input type="checkbox"/> Pulmonar	<input type="checkbox"/> Abdominal	<input type="checkbox"/> Tracto urinario
	<input type="checkbox"/> No determinado <input type="checkbox"/> Otros: _____		
SEVERIDAD DE SEPSIS	<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Sepsis severa	<input type="checkbox"/> Shock séptico

FACTORES FUNCIÓN RENAL DE ADMISIÓN			
CREATININA BASAL	mg/dl		
DIURESIS DE ADMISIÓN	ml/kg/h		
LRA EN ADMISIÓN	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
KDIGO DE ADMISIÓN	<input type="checkbox"/> Estadio 1	<input type="checkbox"/> Estadio 2	<input type="checkbox"/> Estadio 3

FACTORES FUNCIÓN RENAL DE HOSPITALIZACIÓN			
PEOR ESTADIO KDIGO REGISTRADO	<input type="checkbox"/> Estadio 1	<input type="checkbox"/> Estadio 2	<input type="checkbox"/> Estadio 3
LRA PROGRESIVA	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	

FACTORES TRATAMIENTO			
USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA	<input type="checkbox"/> Recibió	<input type="checkbox"/> No recibió	
DURACIÓN EN VENTILACIÓN MECÁNICA	días		
USO DE VASOACTIVOS	<input type="checkbox"/> Recibió	<input type="checkbox"/> No recibió	
DURACIÓN DE VASOACTIVOS	días		
TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA	<input type="checkbox"/> Recibió	<input type="checkbox"/> No recibió	
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL	<input type="checkbox"/> Recibió	<input type="checkbox"/> No recibió	
NUMERO DE SESIONES DE DIÁLISIS	sesiones		
TIEMPO ENTRE ADMISIÓN E INICIO DE TRR	días		



## ANEXO 3 VALIDEZ DE INSTRUMENTO - CONSULTA DE EXPERTOS

1. ¿El instrumento de recolección de datos está orientado al problema de investigación?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

2. ¿En el instrumento de recolección de datos se aprecia las variables de la investigación?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

3. ¿Los instrumentos de recolección de datos facilitarán el logro de los objetivos de la investigación?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

4. ¿Los instrumentos de recolección de datos se relacionan con la o las variables de estudio?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

5. ¿El instrumento de recolección de datos presenta la cantidad de ítems apropiados?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

6. ¿La redacción del instrumento de recolección de datos es coherente?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

7. ¿El diseño del instrumento de recolección de datos facilitará el análisis y procesamiento de los datos?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

8. ¿Del instrumento de recolección de datos, usted eliminará algún ítem?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

9. ¿Del instrumento de recolección de datos, usted agregará algún ítem?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

10. ¿El diseño del instrumento de recolección de datos será accesible a la población sujeto de estudio?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

11. ¿La redacción del instrumento de recolección de datos es clara, sencilla y precisa para la investigación?  
Sí  No   
Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

Lima, 20 de octubre de 2015

A quien corresponda:

Mediante el presente documento certifico que la ficha de recolección de datos presentada es adecuada para el estudio "Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con lesión renal aguda séptica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos De Mayo 2012 - 2014".

Atte.



.....  
Dr. [Illegible]  
Médico Titular  
Unidad de Cuidados Intensivos  
Hospital Nacional Dos de Mayo

1. ¿El instrumento de recolección de datos está orientado al problema de investigación?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

2. ¿En el instrumento de recolección de datos se aprecia las variables de la investigación?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

3. ¿Los instrumentos de la recolección de datos facilitarán el logro de los objetivos de la investigación?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

4. ¿Los instrumentos de recolección de datos se relacionan con la o las variables de estudio?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

5. ¿El instrumento de recolección de datos presenta la cantidad de ítems apropiada?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

6. ¿La redacción del instrumento de recolección de datos es coherente?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

7. ¿El diseño del instrumento de recolección de datos facilita el análisis y procesamiento de los datos?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

8. ¿Del instrumento de recolección de datos, usted eliminaría algún ítem?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

9. ¿Del instrumento de recolección de datos, usted agregaría algún ítem?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

10. ¿El diseño del instrumento de recolección de datos será accesible a la población sujeto de estudio?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

11. ¿La recolección del instrumento de recolección de datos es clara, sencilla y precisa para la investigación?

Si  No

Observaciones: \_\_\_\_\_  
Sugerencias: \_\_\_\_\_

Lima, 20 de octubre de 2015

A quien corresponda:

Mediante el presente documento certifico que la ficha de recolección de datos presentada es adecuada para el estudio "Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con lesión renal aguda séptica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Dos De Mayo 2012 - 2014".

Atte.



.....