



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

PETRÓLEOS MEXICANOS

SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

TESIS

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES ADULTOS  
CON UN EVENTO DE LESIÓN RENAL AGUDA DURANTE SU ESTANCIA EN UNA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DESPUÉS DE SEIS MESES POSTERIOR AL  
ALTA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. ROBERTO GALINDO LOPEZ**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. MARIO ALBERTO SEBASTIAN DIAZ**

CODIRECTOR DE TESIS:

**DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA**

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

DIRECTOR MEDICO HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD

SPA. DRA. ADRIANA HERNANDEZ ALARCÓN

SUBDIRECTOR MEDICO HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD

DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGAN

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DR. MARIO ALBERTO SEBASTIAN DIAZ

JEFE DEPARTAMENTO NEFROLOGIA

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA

COTUTOR DE TESIS

## **INDICE GENERAL**

<b>HOJA DE FIRMAS.....</b>	<b>2</b>
<b>INDICE GENERAL .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICE DE FIGURAS Y TABLAS .....</b>	<b>5</b>
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>FISIOPATOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....</b>	<b>15</b>
<b>EVALUACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA.....</b>	<b>16</b>
<b>CLASIFICACION DE LA LESIÓN RENAL AGUDA.....</b>	<b>19</b>
<b>TRATAMIENTO .....</b>	<b>22</b>
<b>PROGRESION DE AKI A ENFERMEDAD RENAL CRONICA.....</b>	<b>29</b>
<b>4. JUSTIFICACION .....</b>	<b>36</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>38</b>
<b>7. HIPÓTESIS. ....</b>	<b>38</b>
<b>8. OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
<b>GENERAL .....</b>	<b>39</b>
<b>ESPECÍFICOS .....</b>	<b>39</b>
<b>9. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>40</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO .....</b>	<b>40</b>
<b>UNIVERSO DE ESTUDIO .....</b>	<b>40</b>
<b>POBLACION DE ESTUDIO .....</b>	<b>40</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION.....</b>	<b>40</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION .....</b>	<b>40</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACION.....</b>	<b>41</b>
<b>10. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>	<b>42</b>
<b>11. METODOS.....</b>	<b>43</b>
<b>12. RECURSOS .....</b>	<b>45</b>
<b>RECURSOS HUMANOS .....</b>	<b>45</b>
<b>RECURSOS MATERIALES.....</b>	<b>45</b>

<b>13.</b>	<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>46</b>
<b>14.</b>	<b>DEFINICION DE VARIABLES .....</b>	<b>47</b>
	<b>VARIABLE DEPENDIENTE .....</b>	<b>47</b>
	<b>VARIABLES INDEPENDIENTE.....</b>	<b>47</b>
<b>15.</b>	<b>DESCRIPCION OPERATIVA DE VARIABLES.....</b>	<b>48</b>
<b>16.</b>	<b>ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>55</b>
<b>17.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
<b>18.</b>	<b>DISCUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>19.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>71</b>
<b>20.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>73</b>
<b>21.</b>	<b>ESTUDIOS POSTERIORES Y PROPUESTAS .....</b>	<b>75</b>
<b>22.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>

## **INDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

<i>Tabla 1.</i> <i>Características basales de los pacientes de acuerdo a origen.</i>	56
<i>Tabla 2.</i> <i>Características de los pacientes de acuerdo al evento de lesión renal aguda</i>	59
<i>Tabla 3.</i> Factores clínicos asociados para la progresión hacia Enfermedad renal crónica	67
<i>Tabla 4.</i> <i>Factores bioquímicos asociados para la progresión hacia Enfermedad renal crónica</i>	63
<i>Tabla 5.</i> Estimación de Riesgo para progresión a ERC tras 12 meses de episodio de Lesión Renal Aguda	64

## **1. RESUMEN**

### INTRODUCCION

La lesión renal aguda es un síndrome clínico definido por un rápido incremento de la creatinina sérica asociado a un decremento en la funcionalidad renal, disminución del gasto urinario, o ambos, con importantes implicaciones para los pacientes.

Se han reportado en los sobrevivientes de lesión renal aguda, un riesgo incrementado de alteraciones cardiovasculares y sobre todo de desarrollar enfermedad renal crónica nueva o progresiva.

Sin embargo, muchos de estos estudios están evaluados a un corto plazo, por lo que los verdaderos resultados a largo plazo pueden estar infraestimados.

### OBJETIVO:

Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes que presentaron un evento de lesión renal aguda, durante su estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos, después de 6 meses del alta.

### MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal, con datos del expediente digital del sistema de salud de Pemex, se incluyeron pacientes con edad  $\geq 18$  años, con estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos general o cuidados coronarios, con un evento de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria, y con al menos una determinación de creatinina sérica 3 meses después del evento índice. Se excluyeron pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI  $< 60$  mililitros/minuto previo al evento de lesión renal aguda inicial.

El análisis fue llevado a cabo por medio de estadística descriptiva con sus respectivas medidas de dispersión. Se empleó t de Student para variables de

distribución normal, test de Mann-Whitney para variables ordinales o de distribución no normal. Se calculó prevalencia a 3, 6 y 12 meses.

#### RESULTADOS:

Se encontraron 299 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y se eliminaron 38 pacientes por una tasa de filtrado glomerular < 60 mililitros/minuto basal. 62.8% (164) de los pacientes fueron manejados en una unidad de cuidados coronarios. Se encontró una prevalencia de enfermedad renal crónica 3 meses después de un evento de lesión renal aguda de 23%, a los 6 meses de 35% y a los 12 meses de 34%.

Solo el 69.3% de los pacientes tuvieron una determinación subsecuente de creatinina sérica, 31% a los 6 meses y 34% a los 12 meses.

#### DISCUSION:

El deterioro de la tasa de filtrado glomerular puede continuar después de los 3 meses de seguimiento, con un delta total de 25 mililitros/minuto y un delta de la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI correspondiente a -4 mililitros/minuto del período comprendido entre los 3 y los 9 meses después del evento índice.

#### CONCLUSIONES:

El deterioro en la tasa de filtrado glomerular puede ser incluso más alto que la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada por edad y similar al de un diabético con un mal control metabólico. Se requiere un seguimiento al alta en los pacientes que desarrollan lesión renal aguda durante estancia en terapia intensiva, al menos a los 3 y 6 meses del evento índice en casos leves y probablemente hasta 12 meses en casos severos.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La lesión renal aguda (AKI), es un síndrome clínico definido por un rápido incremento de la creatinina sérica asociado a un decremento en la funcionalidad renal, disminución del gasto urinario, o ambos, con importantes implicaciones para los pacientes.(1)

La lesión renal aguda, anteriormente conocida como insuficiencia renal aguda, fue descrita por primera vez desde la segunda guerra mundial,(2) aunque se conocía ya un cuadro de nefritis aguda desde finales del siglo XVIII.(3) Pese a ello, se dedicó poco tiempo al estudio del riñón en dicha época, y no fue sino hasta el advenimiento de los sistemas de tratamiento sustitutivo de la función renal establecidos para el manejo de la enfermedad renal crónica, junto con el aumento exponencial de casos de enfermedad renal crónica asociados a nefropatía diabética cuando incrementó el interés en este síndrome. Dichos eventos aumentaron el interés de la supervivencia del paciente nefrótico crónico y por consecuencia la prevención de dicha entidad.(2)

Actualmente, suelen reportarse hasta 20-200 casos por millón de habitantes de AKI,(4) habitualmente se presenta como una complicación en pacientes ingresados a hospitalización y con una prevalencia del 10-20%, que puede ser hasta del 27% entre los ingresos a terapia intensiva pediátrica, e incluso puede exceder el 50% en los pacientes de terapia intensiva de adultos.(1)

AKI puede también ser desarrollada fuera del hospital, considerada como adquirida en la comunidad, y aunque los datos no son muy claros, se ha reportado una incidencia anual de AKI severa de 17.1 casos por millón de habitantes en aquellos menores de 50 años y hasta 949 casos por millón en el grupo de personas de 80-89 años, con 259.4 casos por millón en hombres adultos y 92.6 casos por millón en mujeres en edad adulta.(5)

En los países en vías de desarrollo AKI es generalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes; en regiones pobres los niños constituyen un sector muy afectado, con más de 15% de los casos de AKI.(6)

Existen múltiples causas de lesión renal aguda, entre las que destacan deshidratación, infecciones y sepsis como las causas primarias más importante, frecuentemente asociadas a hipotensión.(7)

El diagnóstico y tratamiento de AKI tiene importantes implicaciones clínicas que comprenden una recuperación parcial o incompleta, hospitalización prolongada, riesgo de otras comorbilidades crónicas como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y enfermedad renal en estadio avanzada,(8) que llegan a ser decisivas en los resultados clínicos de pacientes graves en relación a morbilidad y mortalidad.(9)

El impacto más alto, se ha encontrado en pacientes más graves con estancia en terapia intensiva, siendo la mortalidad hasta de 50-80% y hasta 3.5 veces mayor de acuerdo a un meta análisis realizado con ajuste para otras variables.(10) Puede llegar a modificar la historia natural de un padecimiento, tal como se ha visto últimamente con la aparición del nuevo coronavirus SARS Cov-2 COVID-19 y la pandemia resultante.(11)

Los resultados a largo plazo de AKI pueden generar una carga económica sustancial y un reto para cualquier política económica.(12) Se ha visto que en países como Estados Unidos, AKI se encuentra asociada con incrementos en los costos de hospitalización que van de un rango de 5.4 a 24 billones; así mismo, aquellos pacientes con AKI que tienen suficiente severidad como para requerir tratamiento sustitutivo de la función renal se vuelven los más costosos en el contexto hospitalario, con un incremento de hasta \$7,082 dólares y un rango de \$5,400 para aquellos con AKI estadio KDIGO 1 a \$27,300 en aquellos pacientes con AKI estadio KDIGO 3.(12)

Inicialmente, la insuficiencia renal aguda y la enfermedad renal crónica se consideraron como entidades totalmente separadas; recientemente, los eventos de AKI se han logrado asociar con una progresión hacia enfermedad renal crónica y se han encontrado algunos mecanismos por medio de los cuales esto podría ocurrir, identificándose como síndromes interconectados.

La progresión de AKI a enfermedad renal crónica pueden ensombrecer aún más el pronóstico de los pacientes que presentan dicha complicación.(13)

La detección de AKI en los países en desarrollo es complicada por las limitaciones en los recursos de los laboratorios, disponibilidad de valores previos de creatinina sérica, limitaciones financieras, entre otras. Y por si fuera poco, aquellos pacientes que evolucionan a enfermedad renal crónica pueden no tener acceso a una atención nefrológica con la intención de frenar la progresión a enfermedad renal en estado avanzado.(14)

Reducir el número de casos de AKI parece ser la estrategia a seguir, y para ello la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) en 2013, lanzó la estrategia global “Oby25” con el objetivo de alcanzar la meta de 0 muertes de pacientes con Enfermedad Renal Aguda al año 2025.(15)

La estrategia Oby25 tiene un ambicioso objetivo con miras a reducir muertes prevenibles por AKI a lo largo del mundo. La gran mayoría de ellas ocurren en los países de bajo y mediano ingreso económico.

En los países de altos recursos económicos, Oby25 propone una mejor prevención, diagnóstico y tratamiento de AKI. En los países de bajos y medianos recursos económicos, la estrategia se enfoca con aumentar la evidencia de AKI, mejorar la conciencia a través de la promoción y desarrollar intervenciones que mejoren la detección y la atención de AKI.(7)

Es por ello que se han iniciado diversas líneas e investigación al respecto para mejorar los resultados clínicos de la lesión renal aguda. Determinar una mayor cantidad de factores vinculados a la progresión hacia enfermedad renal crónica tras un evento de lesión renal aguda, podrá permitir mejorar estrategias preventivas.

### **3. MARCO TEÓRICO**

El término de Enfermedad Renal Aguda suele utilizarse para describir un síndrome en el cual la pérdida rápida de la tasa de filtrado glomerular (TFG) determina la retención de catabolitos de nitrógeno y trastornos hidroelectrolíticos con alteración del estado ácido base, esto a su vez conduce a un incremento rápido en la creatinina sérica que puede estar asociada a un volumen urinario normal, oliguria (volumen urinario <500ml/día) o anuria (volumen urinario <100 ml).(2)

Al entender la lesión renal aguda como parte de un síndrome clínico, se incluyen diferentes causas, entre ellas una enfermedad renal específica (nefritis intersticial aguda, enfermedad renal vasculítica y glomerular aguda), condiciones no específicas (isquemia, lesión tóxica y/o fármacos) y patologías extrarrenales (daño pre renal y nefropatía obstructiva pos renal aguda), pudiéndose presentar hasta más de una en un mismo paciente. (16)

Para fines académicos y su estudio, las causas de AKI tradicionalmente han sido divididas en pre renal, renal y pos renal, y habitualmente se ha manejado de esta manera, sin embargo este concepto puede llegar a ser muy superficial, y pierde validez fisiopatológica, por lo que cada cuadro debe ser evaluado por separado.(17)

La prevalencia de cada tipo no es muy clara, sin embargo el 50-60% de casos tiene un componente pre renal y es debido a una disminución repentina de la perfusión renal con TFG reducida siendo consecuencia de diferentes condiciones tales como hipovolemia por una pérdida excesiva de, ingesta insuficiente, defecto de bomba o finalmente debido a una vasodilatación excesiva. En estos casos el parénquima renal no se daña si la volemia y consecuentemente la TFG, se recuperan rápidamente. Es decir, la AKI pre renal es un estado funcional potencialmente reversible si es tratada de forma temprana.(18)

Las causas de AKI parenquimatosa son isquemia, enfermedades glomerulares e intersticiales. (19)

Algunos fármacos o sustancias tóxicas son las causas más comunes de AKI, debido a su concentración dentro de las células tubulares y el espacio intersticial. (10)

En una unidad de terapia intensiva la etiología es comúnmente multifactorial y se desarrolla como una combinación entre hipovolemia, sepsis, medicamentos, y alteraciones hemodinámicas. (20)

De manera frecuente, no es posible aislar una causa única, lo que complica poder establecer una intervención efectiva. (20)

En una terapia intensiva general, la sepsis es la causa más común de AKI, alcanzando incluso más del 50% de casos; mientras que en una unidad coronaria, es común después de cirugía cardíaca, o tras el uso de medio de contraste cuando se requiere, ocurriendo en arriba del 42% de pacientes sin enfermedad previa. (20)

Todas aquellas causas que condicionen una obstrucción del tracto urinario pueden producir una AKI pos renal, tales como litiasis intraluminal, coágulos, neoplasia urotelial, fibrosis o tumores a nivel retroperitoneal, neoplasias vesicales, obstrucciones de la próstata y/o uretra. Una AKI pos renal es una condición reversible cuando se remueve lo que causa la obstrucción. (21)

## FISIOPATOLOGIA

El daño tubular agudo asociado a la lesión renal aguda, es una secuencia compleja de eventos que varía dependiendo de la etiología específica, que convergen en una isquemia segmentaria o difusa. El primer paso de AKI consiste en una vasoconstricción importante debida a un incremento en las concentraciones de angiotensina II y endotelina I y e hiperactividad del sistema simpático. (22) Dicha vasoconstricción es potenciada por una reducida disponibilidad de vasodilatadores tales como óxido nítrico, acetilcolina y bradicinina. Dichos cambios inducen una disfunción endotelial, incremento de la adhesión plaquetaria y activación de la cascada de coagulación. El resultado final es una trombosis difusa de pequeños vasos con activación leucocitaria potenciada, inflamación y liberación de citocinas. (23)

A su vez, la disponibilidad reducida de oxígeno induce daño de las células del epitelio tubular y liberación de mediadores pro inflamatorios. En otras palabras, la progresión del daño se basa en el daño de las células del epitelio tubular. La isquemia o el daño tóxico del epitelio tubular determina una rápida progresión de la polaridad celular y de la integridad estructural del citoesqueleto. Se produce un colapso del epitelio tubular, pérdida de moléculas de adhesión y proteínas de membrana, y posteriormente apoptosis y necrosis celular. Si el daño es severo, ocurre pérdida de la membrana basal de la capa epitelial subyacente, con una exfoliación de las células tubulares dentro del lumen tubular. Las células exfoliadas se mezclan con detritus y proteínas tubulares (proteína de Tamm Horsfall y fibronectina); condicionando la formación de cilindros que obstruyen el lumen e incrementan la presión intratubular.(24)

Los agentes vasoactivos y los mediadores pro inflamatorios liberados de las células tubulares activadas determinan una acción autocrina y paracrina en las células tubulares y en la microcirculación. (23) La inflamación principalmente contribuye a la secuencia de eventos de necrosis tubular aguda (NTA). A diferencia de otros órganos, el riñón puede reparar una lesión isquémica o tóxica en la que podrían participar una subpoblación de células madre localizadas en el intersticio o en el túbulo renal. Durante la fase de recuperación, se ha observado una migración intensa de las células epiteliales que progresivamente reparan las áreas de membrana basal descubierta hasta la recuperación de la integridad funcional y anatómica de las nefronas.(2)

El daño renal causa una vasoconstricción persistente en 2 secciones microvasculares. En la primera sección, la reabsorción de sodio se vuelve inadecuada en el túbulo proximal, y por lo tanto la carga en el túbulo distal favorece la vasoconstricción. Dicha vasoconstricción puede persistir por varias horas después del daño en la parte externa de la médula causando una reducción significativa del flujo sanguíneo.(25,26) La reducción del flujo de la médula externa tiene efectos negativos en las células tubulares puesto que reduce la disponibilidad de oxígeno en esta sección debido al mecanismo de intercambio contracorriente del a vasa recta. La microcirculación renal hiper responde a vasoconstrictores, hipo responde a vasodilatadores y responde

inapropiadamente a la caída de la presión de perfusión sanguínea. Durante la isquemia renal, los vasoconstrictores más importantes son endotelina 1, angiotensina II, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrieno C4 y D4, adenosina e hiper reactividad del sistema simpático. Pueden persistir incluso varias semanas después de la recuperación renal.(22)

Las consecuencias agudas clave de la Lesión Renal Aguda comprenden anomalías electrolíticas, acidosis y sobrecarga de líquidos, considerando la acumulación de toxinas urémicas como factores contribuyentes para el aumento de la mortalidad asociada.(27)

La homeostasis del Potasio recae principalmente en la excreción renal, por lo tanto la hipercalemia es un trastorno comúnmente encontrada en la Lesión Renal Aguda. La hipercalemia a su vez puede inducir o empeorar la acidosis metabólica interfiriendo la excreción renal de amonio. (27)

Sin tratamiento la hipercalemia puede ser fatal, por lo que puede desencadenar arritmias cardíacas severas, debilidad muscular y cambios en el estado mental; los síntomas clínicos son usualmente observados con un nivel de potasio mayor de 7 mEq/L en un contexto crónico sin embargo pueden ocurrir antes dependiendo de la velocidad de aumento. (27,28)

El deterioro rápido de la acidosis con anion gap aumentado en el contexto de Lesión Renal Aguda usualmente resulta de la formación de lactato causada por hipoperfusión, cetoacidosis, o intoxicación. La acidemia se asocia a catabolismo proteico, reducción del flujo sanguíneo hepático, e inestabilidad hemodinámica por la alteración de la contractilidad miocárdica, dilatación arteriolar, vasoconstricción, y disminución de la respuesta a catecolaminas.(29)

La hipernatremia e hiponatremia puede ocurrir dependiendo del status de volumen y del aclaramiento de agua libre por el riñón. (27)

En el caso de hiperparatiroidismo o de alguna neoplasia, puede llegar a existir hipercalcemia severa, con nefropatía por cristales, obstrucción tubular, y falla renal subsecuente. La hipocalcemia es un hallazgo común en pacientes con Lesión Renal Aguda usualmente asociada con un nivel de fósforo aumentado causado por la disminución de la TFG o por la liberación masiva (síndrome de lisis tumoral). (21)

El aspecto fisiopatológico de la sobrecarga de líquidos es el edema intersticial, el cual trastorna significativamente la difusión de oxígeno y metabolitos, distorsiona la arquitectura de tejidos, y obstruye el flujo sanguíneo capilar y el drenaje linfático, resultando en la disrupción de la interacción intercelular y potencialmente contribuye a la disfunción orgánica de forma progresiva. Esto a su vez causa la reducción de la TFG. De manera similar incluso el hígado puede tener una reducción en la perfusión.(4)

La lesión renal por isquemia y reperfusión induce una expresión génica importante de mediadores proinflamatorios en el pulmón, condicionando un requerimiento más prologado de ventilación mecánica incluso sin oliguria en un paciente crítico. A nivel cardíaco produce incremento en el diámetro tele diastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, con disminución de la fracción de acortamiento. A nivel cerebral aumenta la permeabilidad vascular, expresión de proteína ácida fibrilar glial, y apoptosis en hipocampo.(27)

La Lesión Renal Aguda en particular, puede trastornar el reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar, parece incrementar la velocidad de rodamiento de los neutrófilos y por tanto reduce el número de neutrófilos que pueden interactuar con el endotelio. En consecuencia, las interacciones entre los neutrófilos y las células endoteliales, esenciales para la adhesión subsecuente y trans migración, se ven afectadas negativamente. Además, la lesión renal Aguda disminuye el aclaramiento y estimula la producción renal de citocinas, conduciendo a un estado proinflamatorio.(30–32)

La acumulación de toxinas urémicas comprende varias moléculas de pequeño y mediano tamaño, ocasionando incremento en la permeabilidad microvascular, reducción de la contractilidad cardíaca, y trastornos hemorrágicos a través de la disfunción plaquetaria. (27)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales de AKI son diversas, y varían acorde a la etiología desencadenante, así como de la rapidez y severidad con que AKI se desarrolle.(18)

Una gran parte de pacientes pueden presentarse en condiciones silentes, y solo la etiología obstructiva pudiera asociarse a manifestaciones clínicas específicas como dolor. (18) El común denominador es una acumulación en los niveles de azoados (Creatinina, Urea), alteraciones en el estado ácido-base, desequilibrio hideolectolítico, así como cambios en la uresis, pudiendo tener volúmenes urinarios inferiores a 400 mililitros en 24 horas (oliguria) o menores a 100 mililitros en 24 horas (anuria). (33)

Por ejemplo, los pacientes con uremia pueden presentar malestar general, debilidad, náusea, vómito, prurito, encefalopatía e incluso convulsiones. También con frecuencia se encuentran alteraciones en potasio, fósforo, calcio.(2)

El interrogatorio y la exploración física tienen un papel fundamental para el abordaje. Se debe investigar el uso de fármacos o drogas, enfermedades preexistentes, antecedente de estudios radiológicos contrastados, infecciones.(34) Los signos vitales nos pueden orientar con respecto a la etiología: la elevación de la temperatura puede sugerir una infección, la hipertensión un síndrome nefrótico o nefrítico; la hipotensión puede asociarse a disminución de volumen o estado de choque.(22,34) La anuria nos puede orientar hacia uropatía obstructiva y necrosis tubular aguda; la pérdida o ganancia de peso puede asociarse a deshidratación y retención de líquidos. Puede existir sequedad de mucosas, plétora yugular, soplos cardíacos, galope y frote pericárdico; es preciso buscar distensión vesical, tumores pélvicos y es necesario realizar un tacto rectal. (22,34) En la piel se pueden encontrar alteraciones como exantema por nefritis intersticial aguda, púrpura en enfermedades vasculares, livedo reticular que apoyaría un diagnóstico de enfermedad ateroembólica o vasculitis, hemorragias en astilla o nódulos de Osler en el caso de endocarditis. Una presión intra abdominal >20 mm Hg debe hacer sospechar una AKI resultante de un síndrome compartimental intra abdominal.(33)

## EVALUACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

La identificación de causas potenciales de Lesión Renal Aguda puede requerir estudios adicionales tales como evaluación de sedimento urinario, exámen de

orina, determinación de proteinuria, evaluación de biomarcadores y/o estudios de imagen.(21)

El marcador más disponible de forma generalizada es la Creatinina. La creatinina sérica es un metabolito de la Creatina, una molécula sintetizada de aminoácidos como glicina y arginina en el hígado, páncreas y riñones, que sirve como una reserva de fosfatos de alta energía en el músculo esquelético.(1) Su producción esta determinada por la cantidad de creatina generada, la ingerida (carne roja) y la función muscular. Con su tamaño de 113 Da es libremente filtrada por el glomérulo. Posee una vida media de 4 a 24-72 hrs si la TFG disminuye; por lo tanto, la concentración sérica puede tomar de 24-36 hs para elevarse después de un daño renal y su disminución o falta de elevación no siempre refleja verdaderamente una mejoría en un paciente con sepsis, enfermedad hepática, desnutrición, en un estado de volumen excesivo o tras el manejo con líquidos.(19,35) Con base a esto, su rol como marcador de la función renal se ve limitado.

Los métodos actuales para la determinación de la TFG con inulina, <sup>51</sup>Cr-EDTA, Iohexol o inulina son laboriosos y poco prácticos para el uso en pacientes en cuidados intensivos. Por otro lado, todas las ecuaciones para determinación de la TFG como CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration), MDRD (modification of diet in renal disease) fueron validadas en pacientes con Enfermedad Renal Crónica y no son exactas en pacientes en terapia intensiva puesto que requieren de una creatinina sérica de un paciente estable.(28,36) Una depuración de creatinina urinaria de un tiempo corto puede ser empleada como alternativa para estimar la TFG, teniendo en cuenta que la excreción de creatinina en los túbulos en un paciente con AKI podría sobre estimar la TFG.(37) La ecuación de Jelliffe para una función renal inestable, calculada en base al volumen de distribución y la cinética de creatinina podría correlacionar con el aclaramiento de creatinina, pero debe ser validada en otras cohortes.(37,38)

Con la intención de determinar la función renal de forma más específica, la toma de decisiones y establecer qué pacientes se mantienen con riesgo de Enfermedad Renal Crónica, se han diseñado nuevos biomarcadores. Dichos biomarcadores pueden clasificarse como inflamatorios (NGAL [lipocalina

asociada a gelatinasa de neutrófilo], Interleucina 6 y 18), de daño celular (KIM-1 [molécula 1 de daño renal] y L-FABP [proteína de unión a ácidos grasos hepáticos]) y marcadores de arresto del ciclo celular (IGFBP7 [proteína 7 de unión al factor de crecimiento de insulina] y TIMP-2 [Inhibidor tisular de Metaloproteinasa 2]). (39,40)

Al momento, solo hay disponibles 2 de ellos para su uso clínico, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) que puede ser medida en orina y sangre, y la combinación de proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a insulina urinaria (IGFBP7) y el inhibidor de metaloproteinasa tisular 2 (TIMP-2). Su uso es limitado y el impacto en los resultados del paciente es incierto, así como su utilidad para otros puntos importantes tales como el inicio de terapia de reemplazo renal y los resultados a largo plazo en la función renal.(40)

El análisis urinario y del sedimento urinario resulta de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de AKI.(21) Los cilindros granulares pigmentados son típicos en AKI isquémica o tóxica, mientras que la proteinuria y hematuria microscópica con eritrocitos fragmentados y dismórficos son comunes en una glomerulonefritis aguda; la pielonefritis aguda se acompaña de piuria/leucocituria y ocasionalmente con nitritos; la nefritis intersticial aguda ocasionalmente puede presentar eosinofilia.(34)

En un síndrome pre renal, la reabsorción de sodio y la capacidad de concentración urinaria se encuentran preservadas, mientras que se ven comprometidas en NTA. La presencia de una Fracción de excreción de sodio baja <1%, <12% de ácido úrico, y urea <34% en conjunto con un sedimento urinario normal puede apoyar el diagnóstico de una AKI funcional, aunque la ausencia de estas anormalidades no la excluye. El uso de diuréticos, aminoglucósidos o un bypass cardiopulmonar puede confundir esta condición. (21)

Los Estudios de Imagen renal pueden proveer información útil en la evaluación y manejo de AKI. Varias modalidades se encuentran disponibles actualmente para obtener información de la anatomía renal, para excluir obstrucción, para diferenciar entre AKI y Enfermedad Renal Crónica (ERC) y para evaluar el flujo renal y la TFG. El Ultrasonido (USG) es la modalidad de imagen mayormente usada en el primer nivel de evaluación de AKI.(19)

El modo convencional de USG permite definir el tamaño renal, la ecogenicidad del parénquima y demuestra o descarta la presencia de quistes o hidronefrosis. Unos riñones pequeños sugieren ERC, mientras que el aumento en su tamaño puede relacionarse a enfermedades infiltrativas, trombosis de la vena renal o rechazo agudo en el caso de los pacientes con trasplante renal.(41) La ecogenicidad disminuida comparada con los órganos adyacentes (hígado o bazo) puede ser fisiológica pero puede asociarse con procesos patológicos como edema; la hiperecogenicidad casi siempre indica patología del parénquima renal difusa (infiltrativa o inflamatoria). El sistema colector renal normalmente no es visible a menos que exista hidronefrosis significativa. El modo doppler permite valorar los índices de resistencias vasculares, que se ha propuesto para la titulación de fármacos vasopresores, sin embargo su uso no se recomienda actualmente puesto que no existe correlación in vivo e in vitro.(42)

Existen situaciones que pueden llegar a requerir el diagnóstico histopatológico dada la heterogeneidad de causas de la AKI, tales como Nefritis Intersticial Aguda, Síndrome Nefrítico o Nefrótico, o en el caso de una nefropatía rápidamente progresiva sin un diagnóstico etiológico claro. Las principales indicaciones para la biopsia renal en el paciente crítico incluyen la pérdida de la función renal persistente, proteinuria >3gr/día o en el contexto de una enfermedad sistémica.

#### CLASIFICACION DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

Pese a sus limitaciones, en la actualidad, la creatinina sérica es el biomarcador más difundido para la evaluación de la función renal y que se ha traspolado a pacientes críticos. Con ello, se han realizado algunas definiciones de lesión renal aguda, la definición inicial que demarcaba una pérdida rápida de la tasa de filtrado glomerular (TFG) con retención de catabolitos de nitrógeno y trastorno hidroelectrolítico/ácido base, con un incremento rápido en la creatinina sérica que puede estar asociada o no a cambios en el volumen urinario, presentaba 2 principales limitaciones: 1) carece de un punto de corte de reducción de tasa de filtrado glomerular necesario para determinar el desarrollo de la enfermedad

renal aguda y 2) la creatinina sérica no es el marcador ideal para la tasa de filtrado glomerular en pacientes hemodinámicamente inestables. En las últimas 2 décadas varios grupos desarrollaron nuevos criterios diagnósticos con la intención de alcanzar una definición unificada.(4)

En los últimos 15 años, se han realizado diversas modificaciones al concepto original. Las definiciones de consenso actuales, han sido basadas en la creatinina sérica y el volumen urinario, pero han sido consideradas como inadecuadas y subóptimas puesto que dichos parámetros son poco específicos.(10) La heterogeneidad en los criterios para su definición han conducido a variaciones en los ensayos clínicos y sus resultados. Aunado a las limitaciones en los recursos de los laboratorios, la falta de disponibilidad de valores previos de creatinina sérica, y las limitaciones financieras, su detección en países en vías de desarrollo se vuelve complejo. Como resultado, muchos aspectos de la terapia de reemplazo renal permanecen en debate.(43)

En 2004, el grupo de trabajo de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propuso los criterios RIFLE con los cuales era posible diferenciar 3 niveles de severidad (Risk-Riesgo, Injury-Lesión, Failure-Falla) y 2 estadios clínicos resultantes (loss-pérdida y end stage renal disease-enfermedad renal terminal).(2)

En 2007, la red AKIN (Acute Kidney Injury Network) publicó una versión modificada con la intención de mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico, denominada criterios AKIN, reemplazando las categorías de riesgo, lesión y falla por el estadio 1, 2 y 3 respectivamente, mientras que los estadios clínicos fueron eliminados de la definición; dichos criterios solo eran aplicables tras alcanzar un adecuado estado de hidratación y al descartar obstrucción urinaria.(43,44)

La clasificación AKIN se basó solo en la Creatinina sérica y no en los cambios de la TFG; considerando como innecesaria una creatinina Sérica basal y por otro lado requería de al menos 2 valores de Creatinina sérica en un período de 48 hrs.(43,44)

En 2012, fue publicada por KDIGO (Kidney Disease Improving Outcome), la nueva clasificación en este caso de Lesión Renal Aguda definiéndola de la siguiente manera: 1) incremento en Creatinina sérica  $>0.3$  mg/dl en 48 hrs; 2) incremento

de Creatinina sérica 1.5 veces de la basal, presumiblemente en los 7 días previos;  
3) volumen urinario <0.5ml/kg/hr por 6 hrs.

Con la intención de determinar la severidad y establecer el pronóstico, se definieron 3 fases de la Lesión Renal Aguda: Estadio 1 con una creatinina sérica de 1.5-1.9 veces mayor comparada con la basal o un incremento de 0.3 mg/dl, o un volumen urinario menor de 0.5 ml/kg/hr por 6-12 hrs; el estadio 2 aquel con una creatinina sérica de 2-2.9 veces el valor de la creatinina basal o un volumen urinario de <0.5 ml/kg/hr por más de 12 hrs; estadio 3 aquel con una creatinina sérica 3 veces el valor basal, un incremento de la creatinina sérica a más de 4 mg/dl, el inicio de la terapia de reemplazo renal, un volumen urinario <0.3 l/kg/hr por >24 hrs o anuria por >12 hrs.(45)

Los expertos del grupo de KDIGO propusieron además el término de Enfermedad Renal Aguda (AKD) para clasificar aquella fase entre la etapa temprana de la Lesión Renal Aguda (primeros 7 días), y el inicio de la Enfermedad Renal Crónica, sugiriendo los siguientes criterios: TFG <60 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> por <3 meses, una disminución de la TFG >35%, y un incremento en la Creatinina sérica de >50% o evidencia estructural de daño renal por <3 meses; los criterios de severidad ocupados para la AKD son los mismos que para AKI. Por tanto, se consideraría una Enfermedad Renal Crónica en aquel paciente que presenta tales cambios en la creatinina sérica o la TFG por un tiempo mayor de 3 meses. (45)

Además, el grupo de Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workup integra el concepto de AKI de reversión rápida contra una AKI persistente, utilizando un punto de corte de 48 hrs, con la intención de identificar a aquellos pacientes de alto riesgo a quienes se les debe garantizar una evaluación más profunda, y el mismo tiempo de corte como necesario para separar entre dos episodios distintos de AKI.(4)

La clasificación por estadios ha resultado importante para definir un pronóstico y establecer prácticas para mejorar el tratamiento. (45)

## TRATAMIENTO

La única medida efectiva para disminuir el potasio corporal total son los diuréticos (tanto como el riñón esté respondiendo), resinas entéricas fijadoras de potasio y terapia de reemplazo renal.

No existe un umbral específico para el inicio de la terapia de reemplazo renal, puesto que depende de la agudeza del cambio de potasio sérico y los efectos fisiológicos de dicho electrolito en el paciente. Usualmente no se recomienda su inicio con valores menores de 6.5 mmol/L si fuese la única indicación.

Una acidosis no tratada con un pH menor de 7.1 es usualmente considerada una indicación para iniciar terapia de reemplazo renal.

Si existe alguna función renal residual, raramente será necesario iniciar una terapia de reemplazo renal para corregir disnatremias.

La sustitución de calcio parenteral y la aplicación de fijadores de fosfato pueden requerirse en pacientes sintomáticos, y el tratamiento con la terapia de reemplazo renal puede ser necesaria en la hiperfosfatemia severa.

La hipótesis para el uso de diuréticos se basa en que aquel paciente que mantenga la capacidad para aumentar el volumen urinario en respuesta al reto de diuréticos, tiene una función tubular intacta y por tanto puede tener un mejor pronóstico renal.

Hasta 80% de pacientes pueden suspender la terapia de reemplazo renal si mantienen un volumen urinario >400 ml/día sin uso de diuréticos o >2300 ml/día con dicho tratamiento.

Los pacientes en riesgo y aquellos con Lesión Renal Aguda establecida, deben mantenerse con un monitoreo estrecho de la función renal con Creatinina Sérica y volumen urinario. El estado de volumen y hemodinámico debe ser evaluado y manejado con líquidos intravenosos, diuréticos o con soporte hemodinámico como esté indicado.

Deben discontinuarse o intercambiarse agentes nefrotóxicos, por agentes con menor potencial de nefrotoxicidad.

La titulación de líquidos y vasopresores puede ser compleja: la hipotensión puede resultar en daño renal continuo en aquellos con Lesión Renal aguda, mientras que la administración de vasopresores en aquellos sin adecuado volumen

intravascular puede reducir el flujo sanguíneo renal; contrariamente a esto, los pacientes con Lesión Renal aguda tienen riesgo de sobrecarga hídrica y el manejo con volumen en estos casos puede resultar peligrosa, describiéndose incluso un riesgo hasta de 2 veces mayor en caso de sobrecarga de líquidos (ganancia ponderal 10%).

Se recomienda el mantenimiento de niveles mínimos de presión arterial media (PAM) entre 65 y 70 mmHg para prevenir y tratar la LRA. Se sugiere considerar que en pacientes con hipertensión arterial crónica, se mantenga como objetivo una PAM mayor a 70 mmHg (80-85 mm Hg de acuerdo al estudio SEPSISPAM). El manejo de vasopresores depende de la causa de la Lesión Renal Aguda siendo la norepinefrina y vasopresina los utilizados en caso de sepsis (estudio VASST 2008 Ruseell JA y col).

Los coloides como albúmina, gelatinas e hidroxietil almidón (HES), que constituyen agentes con gradiente oncótico, pueden aumentar selectivamente el espacio intravascular en un estado fisiológico, mientras que los cristaloides se equilibran entre los espacios intra y extravascular. Sin embargo, en un estado inflamatorio como el de Lesión Renal Aguda, la permeabilidad vascular se incrementa, y se puede perder el beneficio de estos agentes.

La albúmina al 4% parece ser relativamente segura cuando el propósito es la expansión de volumen o la reanimación hídrica en pacientes críticos, sin embargo resulta más cara como lo demostró el estudio SAFE (Saline Versus Albumin Fluid Evaluation) en el que aquellos pacientes manejados con albúmina al 4% no tuvieron mayor beneficio renal o en cuanto a la mortalidad, pero requirieron menor volumen total para la reanimación (2.2 vs 3.1 L).

Por otro lado, la albúmina hiperoncótica se ha asociado a incremento de eventos renales o mortalidad en UCI.

La indicación más clara del uso de la albúmina es en los pacientes con enfermedad hepática terminal que son sometidos a una paracentesis de gran volumen. La albúmina debe ser evitada en los pacientes con lesión cerebral traumática puesto que en este grupo particular se ha demostrado aumento en la mortalidad.

En cuanto a los almidones, se ha demostrado que no existe ventaja en la mortalidad, e incluso varias agencias internacionales han establecido severas restricciones en cuanto a su uso puesto que se ha visto toxicidad renal debido a vacuolización e inflamación (nefrosis osmótica). En el estudio CHEST (Crystalloid Versus Hydroxyethyl Starch) que comparó solución salina vs HES al 6% se encontró un incremento del riesgo de requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal (7 vs 5.3%  $p=0.04$ ). Los mismos preceptos de los almidones son aplicables a las gelatinas, y la evidencia es aún menos clara.

Persiste el interés en el rol de los coloides para el tratamiento del choque hipovolémico. En el estudio CRISTAL (Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill) se estudiaron pacientes que fueron manejados con HES vs cristaloides, sin poderse demostrar diferencias en el requerimiento de la terapia de reemplazo renal o mortalidad a 28 días, pero se apreció reducción en la mortalidad a 90 días, requerimiento de ventilación mecánica y necesidad de vasopresores en aquellos que recibieron coloides.

La sobrecarga de cloro que puede producir una solución salina al 0.9%, con el incremento subsecuente de la resistencia vascular renal, incremento de la actividad de renina y disminución de la TFG, ha incitado al desarrollo de nuevas soluciones con menor concentración de cloro. Sin embargo, el estudio SPLIT que comparó solución salina 0.9% vs Plasma-Lyte no encontró una diferencia significativa en las tasas de Lesión Renal aguda, mortalidad o requerimiento de terapia de reemplazo renal.

El manejo nutricional incluye aporte de 20-30 kcal/kg de peso ideal, un aporte proteico de 0.8-1 g/kg de peso ideal por día en un paciente no catabólico con Lesión Renal Aguda sin requerimiento de diálisis, de 1-1.5 gr/kg/día en pacientes en terapia de reemplazo renal y arriba de 1.7 gr/kg/día en pacientes con terapia de reemplazo renal continua y en pacientes en estado hipercatabólico.

#### Terapia de reemplazo Renal

La evidencia reciente ha producido conclusiones discordantes en cuanto al inicio temprano vs tardío de la terapia de reemplazo renal en la Lesión Renal Aguda. El estudio ELAIN ha sido el único ensayo clínico aleatorizado que ha encontrado mejoría significativa en supervivencia y recuperación renal para la terapia de

reemplazo renal iniciada de forma temprana vs tardía entre pacientes posquirúrgicos. En contraste, el estudio multicéntrico AKIKI que comparó la estrategia de inicio temprano vs tardío en pacientes de terapia intensiva médico-quirúrgicos, no encontró diferencia significativa con respecto a la mortalidad.

Algunas indicaciones que llegan a ocuparse para decidir el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal son: Hipercalemia severa persistente ( $> 6.5$  mEq/L), Sobrecarga de volumen con edema agudo pulmonar, Uremia (80–140 mg/dL), Complicaciones severas de la uremia (encefalopatía, pericarditis, neuropatía, miopatía), Acidosis severa refractaria a manejo ( $\text{pH} < 7.1$ ), Sobredosis farmacológica con toxinas, Anuria  $< 50$  mL en 12 horas, Oliguria  $< 200$  mL en 12 horas, inmunomodulación en sepsis.

Existen diversas modalidades de reemplazo renal para el tratamiento de la Lesión Renal Aguda, entre ellas la hemodiálisis intermitente (IHD), terapias híbridas (diálisis sostenida de baja eficiencia-SLED), diálisis diariamente extendida (EDD), terapia de reemplazo renal prolongada intermitente (PIRRT), Terapia de reemplazo renal continua (CRRT) y diálisis peritoneal. CRRT puede ser la terapia inicial preferida sobre IRRT en caso de lesión cerebral aguda o falla hepática fulminante, pacientes con inestabilidad hemodinámica y quienes tienen una acumulación de líquidos considerable. IRRT es preferida cuando la prioridad es la movilización y rehabilitación, al proveer fluctuaciones metabólicas y cambios de líquidos tolerables; es la terapia ideal para transición después de CRRT. Pocos estudios han comparado IHD vs PIRRT y PIRRT vs CRRT sin mostrar diferencia significativa en la tolerancia, aclaramiento de solutos y resultados. En cuanto a la intensidad, duración y frecuencia, no existe hasta el momento un consenso.

#### RECUPERACION RENAL POSTERIOR A UN EVENTO DE LESION RENAL AGUDA

La recuperación posterior a un evento de AKI se inicia con la capacidad de concentrar la orina y con el incremento en la fracción de reabsorción de sodio. Cuando el filtrado glomerular se incrementa a 7 mL/min la concentración sérica de creatinina se estabiliza, pero los niveles de urea sérica seguirán incrementándose hasta que el filtrado glomerular llegue de 10 a 12 mL/min.(46)

Se considera recuperación renal en aquellos pacientes que requirieron de diálisis, tras un período de independencia de la terapia de reemplazo por un mínimo de 14 días. (46)

En base a los mismos estadios de severidad para AKI, se ha encontrado que a mayor estadio, se incrementa el riesgo de muerte o de necesidad de terapia de reemplazo renal.(43,46)

La necrosis tubular aguda puede ser hasta casi 2 veces más común entre pacientes con Lesión Renal Aguda que entre aquellos con Enfermedad Renal Aguda sin Lesión Renal Aguda (30.8% vs 16%).(1)

Se sabe así mismo, que los eventos de AKI pueden ser seguidos de varios patrones de recuperación, incluyendo la reversión sostenida de AKI, la recaída después de la recuperación completa o incompleta del primer evento y AKI sin reversión.(48)

Los pacientes con Lesión Renal Aguda Estadio 3 pueden mejorar lentamente a un estadio 2 y posteriormente progresar a Enfermedad Renal Aguda. Aquellos pacientes con Estadio 1 pueden progresar a un estadio 3, posteriormente mejorar de manera rápida a un estadio 1 antes de progresar a un estadio 1 de Enfermedad Renal Aguda. Un episodio de Lesión Renal Aguda persistente (<48 hrs) podría continuar con un período de reversión sostenida, seguirse de un segundo episodio de Lesión Renal Aguda y conducir a Enfermedad Renal Aguda. Un paciente con Estadio 2 de Lesión Renal Aguda podría mejorar rápidamente. La Enfermedad Renal Aguda podría ocurrir en los primeros 7 días con deterioro lento de la función sin cumplir los criterios de Lesión Renal Aguda y progresar a un estadio 3 de Enfermedad Renal Aguda.(49)

Este hecho fue confirmado por un estudio realizado por Khadzhynov y colaboradores, con 100 000 pacientes en Berlín y 185 760 hospitalizaciones, donde se registró una mortalidad de 5.1% en aquellos con AKI 1, 13.7% en pacientes con AKI estadio 2 , 24.8% para aquellos con AKI 3.(50)

Wiersema y colaboradores por su parte en una cohorte de 1096 pacientes críticos con lesión renal aguda encontraron que el impacto de la lesión renal aguda, definido como el estadio de AKI por el número de días en que ha estado presente cada estadio (máximo 5) dividido entre el score máximo, se asoció con mortalidad

a 90 días, presentándose una mortalidad hasta del 50% en aquellos pacientes con un impacto alto y 25% de mortalidad en aquellos con impacto bajo.(51)

Los pacientes con Lesión Renal Aguda Estadio 3 pueden mejorar lentamente a un estadio 2 y posteriormente progresar a Enfermedad Renal Aguda. Aquellos pacientes con Estadio 1 pueden progresar a un estadio 3, posteriormente mejorar de manera rápida a un estadio 1 antes de progresar a un estadio 1 de Enfermedad Renal Aguda. Un episodio de Lesión Renal Aguda persistente (<48 hrs) podría continuar con un período de reversión sostenida, seguirse de un segundo episodio de Lesión Renal Aguda y conducir a Enfermedad Renal Aguda. Un paciente con Estadio 2 de Lesión Renal Aguda podría mejorar rápidamente. La Enfermedad Renal Aguda podría ocurrir en los primeros 7 días con deterioro lento de la función sin cumplir los criterios de Lesión Renal Aguda y progresar a un estadio 3 de Enfermedad Renal Aguda.(4)

De aquellos pacientes que presentan una Lesión Renal Aguda, se estima que 8-12% de pacientes en unidad de cuidados intensivos requerirá terapia sustitutiva de la función renal. Por sí sola, la Lesión Renal Aguda se encuentra independientemente asociada con un mayor riesgo de muerte, y con una tasa de mortalidad que excede el 50% cuando se requiere la terapia de diálisis aguda.(36)

En la evaluación de un paciente con Enfermedad Renal Aguda, quedan pendientes umbrales por definir en cuanto a la recuperación, en particular en población seleccionada que ha sobrevivido a una enfermedad crítica o entre pacientes que con Enfermedad Renal Aguda que no cumplen criterios para Lesión Renal Aguda pero cuya creatinina sérica no ha regresado al valor basal. En este contexto, el grupo de trabajo ADQI 16 Workup, ha propuesto un estadio 0 con subgrupos A, B y C. El estadio 0C incluye pacientes con niveles de creatinina Sérica hasta 1.5 veces mayores que la basal que aún tendrían un riesgo de mortalidad.(4) El estadio 0B incluye pacientes con una Creatinina Sérica que ha regresado a su valor basal después de un episodio de Lesión Renal Aguda pero que permanece con evidencia de daño renal por medio de biomarcadores o estudios de imagen. Aquellos pacientes con una Creatinina sérica que no regresa a la sal y tiene evidencia de continuar con lesión se clasifica en un estadio 0B/C.

El estadio 0A comprende pacientes que no tienen evidencia de daño o pérdida funcional y presentan una recuperación clínica. (4)

La tasa de pacientes con Lesión Renal Aguda que permanecen con requerimientos de terapia sustitutiva de la función renal difiere dramáticamente entre la población y varía entre 0-40%. Otros estudios han evaluado la recuperación de la Lesión Renal Aguda (incluyendo formas menos severas) y reportaron una tasa de recuperación completa entre 33-90%. A pesar de ello, haber cursado con una Lesión renal Aguda, aumenta el riesgo para el desarrollo de Enfermedad Renal Terminal. Muchos estudios se han limitado a la evaluación de pacientes que recibieron terapia sustitutiva de la función renal, mostrando que la dependencia de diálisis puede ser poco más del 30% a 90 días. Los factores de riesgo que se relacionan con la falta de recuperación incluyen la edad, comorbilidades, severidad de la Enfermedad Aguda y potencialmente la modalidad de reemplazo.(4)

Kellum et al estudiaron 16 968 pacientes críticamente enfermos con AKI clasificada por KDIGO como estadio 2 o 3, en los que encontraron una reversión temprana que fue sostenida hasta el alta en 26.6% (4508) de pacientes, pero una buena parte no presentaban una reversión completa (26.5%, 4496 pacientes), 9.7% presentaron una reversión después de 7 días, 14.7% no presentaron recuperación y el 22.5% presentaron una revesión temprana pero con 1 o más recaídas y recuperación final.(52)

Siew y colaboradores evidenciaron que los pacientes en los que puede existir una mayor probabilidad de recurrencia de AKI, serían aquellos con mayor edad, tasa de filtrado glomerular basal más baja y condiciones de comorbilidad tales como depleción de volumen, falla cardíaca congestiva, enfermedad hepática avanzada, demencia, diabetes, y enfermedad arterial coronaria, mientras que aquellos que desarrollan AKI durante la hospitalización por cirugía cardíaca o abdominal tuvieron menor riesgo de desarrollar recurrencia de AKI.(53)

El impacto de AKI no es solo sobre la mortalidad, los pacientes que sobreviven a un evento de AKI pueden tener un mayor riesgo de rehospitalizaciones o requerimiento de atención en sala de urgencias, tal como lo demostraron Silver y colaboradores en un estudio con 150 000 pacientes con AKI desarrollada en

hospital, de los que 18% requirieron rehospitalización y 10% requirieron visitar sala de urgencias;(54) mientras que Sawhney y colaboradores, encontraron que el reingreso hospitalario puede ser hasta el doble en los pacientes que tuvieron AKI comparados con los pacientes que no desarrollaron dicha complicación en hospital.(48,55)

De acuerdo a los volúmenes urinarios, se ha encontrado en diversos estudios que existe una mejor evolución a corto plazo y por lo tanto un mejor pronóstico a futuro en aquellos pacientes que no cursan con oliguria. Dentro de Unidades de Cuidados Críticos o Terapias Intensivas, se observa el predominio de las LRA de tipo oligúrico - anúricas. (33)

#### PROGRESION DE AKI A ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La evidencia de estudios recientes epidemiológicos y experimentales han demostrado que AKI contribuye al desarrollo y progresión hacia ERC. (56)

Patológicamente, AKI se caracteriza por daño celular y muerte en los túbulos renales, mientras que ERC esta asociada a daño tubular y disfunción.(57)

Así mismo, se ha encontrado que los tubulos proximales, encargados de reabsorber macromoléculas intrínsecas y extrínsecas a través de endocitosis mediada por receptor y metabolizar diversas sustancias, cuya principal fuente de energía depende de ácidos grasos y generan adenosin trifosfato por beta oxidación, son altamente susceptibles a varios tipos de estrés celular y son consideradas el principal blanco de AKI.(56)

De la misma forma, estas células son vulnerables al estrés isquémico, y particularmente, los segmentos S3, dentro de la médula externa son susceptibles a una AKI isquémica debido a la alta reabsorción de sodio dentro de un microambiente hipóxico sumado a una potencial actividad glucolítica limitada. (56,58)

A pesar que los túbulos proximales son susceptibles a varios tipos de estrés celular, estos tienen también una capacidad de reparación intrínseca que minimiza el daño y evita una disfunción renal severa. (58)

Después de un daño, las células tubulares se diferencian, proliferan y se rediferencian, condicionando una reparación de las nefronas. Los tubulos proximales se vuelven más cortos que antes después de un evento de AKI, indicando la capacidad regenerativa limitada de los tubulos proximales. Durante este proceso, los fibroblastos resientes positivos para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-beta), migran al sitio dañado y promueven regeneración tubular de manera dependiente de dicho factor, como lo han mostrado estudios en los que se inhibe el factor PDGR-beta y por tanto se bloquea la migración de fibroblastos y la regeneración tubular.(59) No se excluye la presencia de alguna otra célula progenitora o si existe una subpoblación de células tubulares distintas responsable de la regeneración después de un daño tubular.(56)

En caso que la capacidad regenerativa renal intrínseca llegara a fallar, estos mecanismos reparativos son trastornados y se disparan varios mecanismos adicionales maladaptativos, que pueden conducir a una progresión hacia ERC.(56)

Se ha evidenciado también, que a pesar de la capacidad regenerativa que poseen las células tubulares proximales, pueden ser también estas células quienes contribuyan de forma activa a la progresión de un estado de AKI hacia un estado de ERC con inflamación y fibrosis del intersticio.(56)

Bonventre y colaboradores reportaron que un evento de AKI severo podría resultar en la detención del ciclo celular tubular en la fase G2/M, con la consiguiente secreción de varios factores profibróticos y factores proinflamatorios.(60)

Dichas células tubulares proximales lesionadas detenidas en fase G2/M, secretan principalmente factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y factor de crecimiento de tejido conectivo.(61)

La reactivación de algunas vías de señalamiento tales como Wnt, Hedgehog, Notch, son inducidas como parte de la regeneración tubular después del daño y como parte de la reparación maladaptativa. Estas a su vez pueden generar la sobre regulación y expresión de genes pro fibróticos, como es el caso de hedgehog con la producción de fibronectina y colágeno, con la vía de Wnt/beta

catenina que puede producir transformación de miofibroblastos y fibrosis resultante tras su expresión sostenida.(62,63)

El daño mitocondrial puede ocurrir tempranamente en el curso de AKI, especialmente tras un daño de isquemia/reperfusión y se ha asociado con daño tisular. Bajo condiciones de isquemia, la hipoxia trastorna la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y causa una producción de especies reactivas de oxígeno y deficiencia de ATP, lo cual daña de forma subsecuente varias moléculas, incluyendo DNA, proteínas, lípidos resultando en muerte celular e inflamación.(56)

Varios tipos de células inmunes, tales como monocitos y linfocitos, son reclutados al sitio del daño y pueden jugar un papel importante en ambos escenarios, la destrucción y la reparación tisular.(56)

Por tanto, el balance entre la respuesta inmune y las moléculas pro inflamatorias y anti inflamatorias tiene un impacto relevante en los resultados renales después de un evento de AKI, donde los fibroblastos pueden jugar un rol orquestador.(56)

Finalmente, los pericitos están fuertemente conectados con las células endoteliales y juegan un papel crítico en la estabilidad microvascular; durante un evento de AKI, los pericitos pueden disociarse de su sitio perivascular y adquirir un fenotipo de miofibroblastos, alterando la integridad microvascular (a través de la activación de disintegrina y ADAMTS1) y contribuyendo al desarrollo de fibrosis renal y progresión a un estado de ERC.(8)

La activación del sistema renina angiotensina aldosterona (RAS) tiene también parte importante en la progresión a ERC. Una sobre activación o una activación prolongada del sistema RAS después de un evento de AKI podría facilitar el desarrollo de ERC. Por un lado, la angiotensina II eleva las resistencias de las arteriolas glomerulares particularmente la eferente y altera la autorregulación a nivel de la arteriola aferente, produciendo una hiperfiltración, hipertensión glomerular y esclerosis.(57)

Por otro lado, la angiotensina II activa el factor nuclear de cadenas ligeras Kappa potenciador de células B activadas (NF-KB) a través de la vía de las cinas Rho, y estimular el receptor tipo Toll 4 y activar así NF-KB en las células mesangiales.(57)

La angiotensina II sobre regula la expresión de molécula de adhesión vascular celular-1, adhesión intracelular molecular-1, integrinas y quimiocinas, tales como la proteína quimioatrayente de monocitos, promueve la acumulación de matriz extracelular sobre regulando el inhibidor del activador de plasminógeno-1 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 de matriz, lo que lleva a fibrosis renal, directamente por el reclutamiento de células inflamatorias.(57)

Por si fuera poco, está bien establecido ya que existe una fuerte asociación entre ERC y un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. Los pacientes que sobreviven a un episodio de AKI tienen también un riesgo más alto de eventos cardiovasculares, independientemente de la existencia o no de una alteración cardiovascular previamente.(47)

Incluso, los pacientes que desarrollan un evento de AKI posterior a una angiografía coronaria, se encuentran en riesgo de ser hospitalizados por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y reoclusión coronaria, mientras que la severidad de AKI se encuentra asociada con hospitalizaciones por falla cardíaca. (47)

Estos hallazgos en los estudios de investigación básica, han puesto en claro que determinar la proporción de pacientes que evolucionan a enfermedad renal crónica a partir de un evento de lesión renal aguda, junto con los factores asociados, permitirá detectar nuevos factores de riesgo, hacer énfasis en los ya existentes y establecer prácticas preventivas para disminuir el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, para no perder el seguimiento de quienes evolucionaron a dicha entidad y de esa manera frenar su avance a enfermedad renal en estadio avanzado.

Se ha reportado en los sobrevivientes de AKI, un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) nueva o progresiva con un riesgo hasta de 2.6 veces mayor y 4.8 veces mayor de desarrollar ERC en estadio avanzado (ESRD), con un gradiente de riesgo que se incrementa de acuerdo a los estadios de AKI.(64)

Pannu y colaboradores documentaron en un grupo de 7014 pacientes con AKI una progresión del 2.1% a falla renal, con un riesgo hasta de 4.7 veces de ESRD en aquellos que no recuperaron la función renal.(65)

James y colaboradores determinaron si un evento de AKI resultaba en un deterioro posterior a largo plazo de la función renal, para lo que midieron los cambios en TFG en pacientes que recibieron una angiografía coronaria, encontrando que tras 3 meses después de dicho procedimiento, los pacientes que desarrollaron AKI, presentaron un riesgo incrementado mayor de 4 veces en pacientes con AKI leve ( $>0.3$  mg/dl) que se elevó hasta más de 17 veces en aquellos con AKI moderada a severa (incremento en creatinina sérica  $>100\%$  por encima de la basal).(66)

Pocos estudios han evaluado la progresión a ERC a un tiempo mayor de 90 días con importantes variaciones entre las definiciones de ERC, de AKI, y heterogeneidad en los resultados que se analizan o en los tipos de población. (67) Heung y colaboradores reportaron una progresión a ERC tras 1 año de haber cursado con AKI del 18% (AKI, 31.8%; no-AKI, 15.5%;  $P < 0.001$ ), con la información de la Administración de salud para veteranos.(67)

James y colaboradores, en el estudio previamente mencionado, encontraron que en un grupo de pacientes después de un cateterismo coronario, entre aquellos con una tasa de filtrado glomerular  $<90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, la tasa promedio subsecuente ajustada durante el seguimiento disminuyó 0.2 mililitros/minuto/año en pacientes sin AKI y de 0.8 ml/minuto/año en aquellos con AKI leve y 2.8 mililitros/minuto/año en aquellos que tuvieron un evento de AKI moderado a severo.(66)

Hickson y colaboradores registraron que la presencia una tasa de filtrado glomerular alta, necrosis tubular aguda por sepsis o cirugía y falla cardíaca fueron predictores independientes de recuperación de la función renal tras 6 meses, mientras que el requerimiento de terapia de reemplazo renal que se inicia en terapia intensiva y un catéter como acceso de diálisis colocado en dicha unidad, fueron factores relacionados con la progresión a ESRD.(46)

Wald et al, estudiaron el riesgo de diálisis crónica y todas las causas de mortalidad en pacientes que presentaron un episodio de AKI que requiriera diálisis, para lo que identificaron 3769 pacientes con estos criterios y les dieron seguimiento durante 3 años, estimando una incidencia de 2.63/100 personas/año de diálisis

crónica, con una razón de riesgo de 3.2 (IC 2.7-3.86) , y un riesgo acumulado de diálisis de 5% a 1 año con aproximadamente 7% a 3 años y 10% a 5 años.(68)

Hsu y colaboradores realizaron un estudio en el que dieron seguimiento a 39 805 pacientes miembros de un sistema de salud en Carolina del norte hospitalizados durante 1996 a 2003 que tuvieron una lesión renal aguda sobre puesta, encontrando que el 26% de ellos murieron durante la hospitalización con un 42% de progresión hacia enfermedad renal avanzada entre aquellos que sobrevivieron y que tenían una TFG basal entre 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y una progresión del 63% entre aquellos que tuvieron una TFG basal más baja, comprendida en el rango de 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.(69)

Ando M y colaboradores dieron seguimiento a 158 adultos con una neoplasia linfoma hematológica y que recibieron un trasplante alogénico mieloablatoivo de células hematopoyéticas, por medio de determinaciones de creatinina sérica y proteinuria, con la intención de determinar la proporción de pacientes con proteinuria y enfermedad renal crónica. Se concluyó una prevalencia de enfermedad renal crónica de algún estadio (KDIGO G1-G5) de 38%, documentándose un episodio de AKI en el 53% de los pacientes tras haber recibido el trasplante, y se encontró un riesgo de casi 10 veces de desarrollar ERC en estadio KDIGO G  $\geq$  3 en aquellos que presentaron un evento de AKI posterior al trasplante de células hematopoyéticas (OR ajustado 9.92; IC 95% 2.084–39.68, p= 0.0051).(70)

Newsome et al, elaboraron un análisis de 87 094 pacientes hospitalizados por infarto de miocardio agudo a hospitales no federales de Estados Unidos entre febrero 1994 y Julio 995, dandoles seguimiento retrospectivo durante 10 años, encontrando que aquellos que tuvieron una elevación de creatinina de 0.3-0.5 mg/dl que sugeriría un evento de AKI, presentaron un riesgo de 2 veces mayor de progresar a enfermedad renal avanzada cuando se compararon con aquellos que no tuvieron elevación, o esta fue menor., y una incidencia total de 0.6 casos de enfermedad renal avanzada por 100 personas/año.(71)

Un meta análisis elaborado por Coca y colaboradores encontraron un riesgo para desarrollar ERC de 8.8 veces mayor tras un evento de AKI y un riesgo de 3.1 veces de desarrollar enfermedad renal en estadio avanzado.(72)

Más en nuestro medio, recientemente en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos, en el periodo comprendido al año 2017 se realizó un estudio de seguimiento donde se encontró una prevalencia de AKI del 30 al 49% en Unidades Críticas (Unidad de Ciudadanos Coronarios y Unidad de Terapia Intensiva Adultos), con una progresión a Enfermedad Renal Crónica a 3 meses posterior al evento del 12%; (73) mientras que en el año 2017-2018, se reportó una incidencia del 16% (160 casos) de casos de AKI catalogados como nefropatía inducida por contraste en pacientes con factores de riesgo y que recibieron medidas preventivas, que evolucionaron a ERC, pero con una pérdida de seguimiento posterior.(74)

Determinar la proporción de pacientes que evolucionan a enfermedad renal crónica a partir de un evento de lesión renal aguda, junto con los factores asociados, permitirá detectar nuevos factores de riesgo, hacer énfasis en los ya existentes y establecer prácticas preventivas para disminuir el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, para no perder el seguimiento de quienes evolucionaron a dicha entidad y de esa manera frenar su avance a enfermedad renal en estadio avanzado.

#### **4. JUSTIFICACION**

Hasta el momento existe asociación entre un evento de lesión renal aguda y la progresión a enfermedad renal crónica, principalmente en población con factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión, edad avanzada.

Así mismo, el desarrollo de enfermedad renal crónica puede generar un incremento de la morbimortalidad por medio del aumento del riesgo cardiovascular a corto y mediano plazo, independientemente de las patologías de base, elevando considerablemente los costos de su atención médica, sin mencionar el alto impacto en su calidad de vida.

Sin embargo, durante la hospitalización en una unidad de cuidados críticos, un evento de lesión renal aguda y la severidad del mismo, pueden verse opacados por la complejidad del proceso que lleva al paciente a dicha unidad, por la gravedad del paciente en un momento dado, por la polifarmacia utilizada para el manejo del estado crítico del paciente y por la intención de mantener la vida del paciente ante todo.

Por otro lado, hasta el momento no está bien establecido cuál es la proporción de pacientes que cursaron con un evento de lesión renal aguda y que evolucionan a enfermedad renal crónica a mediano plazo, puesto que muchos de los desenlaces estudiados en los pacientes que llegan a requerir estancia en unidad de cuidados críticos, son evaluados a corto plazo, en un período igual o menor a 3 meses.

El estado catabólico del paciente generado por el mismo evento de lesión renal aguda o por el padecimiento que le lleva al paciente a mantenerse hospitalizado, le condiciona una pérdida de masa muscular, con una menor tasa de producción de creatinina sérica y sobre estimación de la tasa de filtrado glomerular. Lo anterior puede derivar en un subdiagnóstico o pérdida del seguimiento de los pacientes por no poderse clasificar de forma adecuada.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde 2009, alrededor de 80 estudios de cohorte incluyeron a más de 2 millones de pacientes participantes de países desarrollados describieron la relación entre lesión renal aguda y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica avanzada o en estadio terminal y muerte. Sin embargo, hay pocos estudios disponibles de países en vías de desarrollo, que incluso sugieren que la mortalidad puede ser más alta en estos países, particularmente en niños y adultos jóvenes, en medios donde el acceso a diálisis se encuentra restringido.(48)

Permanece incierto hasta el momento si esta relación entre AKI y ERC es una relación causal, o si es provocado por otras condiciones crónicas, las cuales son factores de riesgo para AKI y ERC. Sin embargo, los modelos experimentales han demostrado que AKI puede resultar a daño crónico para el parénquima renal y por tanto conducir a ERC, sugiriendo que una intervención temprana podría generar una influencia a largo plazo.(75)

Muchos investigadores no han considerado que los pacientes pueden presentar múltiples eventos de AKI o que hasta el 25% de pacientes pueden tener una disfunción renal moderada a severa y que no reúnan los criterios de AKI.(48)

La información no ha sido concluyente, puesto que una proporción importante de pacientes se pierde tras el egreso, no son clasificados de la forma adecuada, o no pueden acceder a recursos de salud para valoración por nefrología.

La progresión a ERC a partir de un evento de AKI en aquellos pacientes que sobreviven, puede derivar en un mayor número de eventos cardiovasculares, infecciones, disminución de la calidad de vida, sin mencionar el impacto económico que puede producir en los servicios de salud.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes adultos que presentaron un evento de lesión renal aguda durante su estancia en terapia intensiva o cuidados coronarios del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex seis meses posterior al alta?

## **7. HIPÓTESIS.**

De trabajo: La prevalencia de enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda es del 12%, entonces la probabilidad de enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda en unidad de cuidados coronarios o cuidados intensivos es del 15%.

Nula: La probabilidad de enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda en unidad de cuidados coronarios o cuidados intensivos es del 12%.

Alternativa: La probabilidad de enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda en unidad de cuidados coronarios o cuidados intensivos es mayor al 20%.

## **8. OBJETIVOS**

### GENERAL

1.-Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes que presentaron un evento de lesión renal aguda, durante su estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos, después de 6 meses del alta.

### ESPECÍFICOS

2.1.- Establecer la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes que presentaron un evento de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria en unidad de cuidados o terapia intensiva, a 3, y 12 meses del evento inicial.

2.2.- Estratificar el evento de lesión renal aguda desarrollado por los pacientes durante su estancia en unidad de terapia intensiva o en unidad de cuidados coronarios de acuerdo a la clasificación de AKI.

2.3.- Estadificar el grado de enfermedad renal crónica al que evolucionaron aquellos pacientes con antecedente de un evento de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria en unidad de cuidados. De acuerdo a la clasificación de KDIGO.

2.4.- Determinar si existe asociación entre la severidad del cuadro de lesión renal aguda inicial y el desarrollo de enfermedad renal crónica.

## **9. MATERIAL Y METODOS**

### DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

### UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes adultos derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, que hayan tenido estancia en una unidad de cuidados intensivos, ya sea unidad coronaria o terapia intensiva.

### POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con evento de lesión renal aguda durante estancia en terapia intensiva o unidad coronaria, y que tengan un seguimiento posterior al menos a los 3 meses del cuadro de lesión renal aguda.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Pacientes hombres y mujeres, con edad igual o mayor a 18 años
- 2.- Pacientes que hayan tenido una estancia hospitalaria en terapia intensiva o unidad de cuidados coronarios
- 3.- Pacientes que hayan presentado criterios de Lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria, AKI 1 o mayor
- 4.- Pacientes que cuenten con al menos una determinación de creatinina sérica 3 meses después del evento de lesión renal aguda en expediente físico o expediente digital.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI menor a 60 mililitros/minuto previo al evento de lesión renal aguda inicial.

2.- Pacientes sometidos de forma crónica a algún tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) previo al evento de lesión renal aguda.

3.- Pacientes con lesión renal aguda en un período de 7 días previos al evento índice desarrollado fuera de la estancia en unidad de cuidados coronarios o terapia intensiva.

4.- Pacientes que haya fallecido dentro de los primeros 3 meses posteriores al evento de lesión renal aguda inicial.

5.- Pacientes portadores de Trasplante renal

#### CRITERIOS DE ELIMINACION

1.- Pacientes con información incompleta en expediente físico o digital para definir si cuentan con enfermedad renal crónica previa

## 10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un cálculo para determinar una prevalencia, con un nivel de seguridad del 95%, con un coeficiente de  $Z_{\alpha/2} = 1.962$ , un nivel de precisión de 3% determinado por el investigador, utilizando como referencia una proporción esperada del 12%. Para ello se llevó a cabo la siguiente fórmula: (76)

$$n = \frac{N * Z_{\alpha/2}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha/2}^2 * p * q}$$

Donde N = 344 pacientes

$Z_{\alpha/2} = 1.962$  (para un nivel de seguridad del 95%)

p = proporción esperada en otros estudios es de 12% = 0.12

q = 1 - p (en este caso 1 - 0.12 = 0.88)

d = precisión (en este caso deseamos un 3%) = 0.03

$$N = \frac{344 * 1.962^2 * 0.12 * 0.88}{0.03^2 * (344 - 1) + 1.962^2 * 0.12 * 0.88}$$

$$N = \frac{344 * 3.8416 * 0.12 * 0.88}{0.0009 * 343 + 3.8416 * 0.12 * 0.88}$$

$$N = \frac{139.55}{0.3087 + 3.8416 * 0.1056}$$

$$N = 139.55 / 0.7143$$

$$N = 195.36 = 195$$

## **11. METODOS**

Se trata de un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, longitudinal de pacientes derechohabientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos que estuvieron hospitalizados en algunas de las terapias intensivas del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Para ello, se realizó una búsqueda por medio de expediente digital de acuerdo a los registros de estancia hospitalaria en terapia intensiva y cuidados coronarios, se INCLUYERON a la base de datos a los pacientes con edad igual o mayor a 18 años, que hubieran tenido una estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos general o unidad de cuidados coronarios, con un evento de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria, AKI 1 o mayor y con al menos una determinación de creatinina sérica 3 meses después del evento de lesión renal aguda en expediente físico o expediente digital.

Se EXCLUYERON pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI menor a 60 mililitros/minuto previo al evento de lesión renal aguda inicial, pacientes sometidos de forma crónica a algún tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) previo al evento de lesión renal aguda, pacientes con lesión renal aguda en un período de 7 días previos al evento índice desarrollado fuera de la estancia en unidad de cuidados coronarios o terapia intensiva, pacientes portadores de Trasplante renal.

Se ELIMINARON pacientes con información incompleta en expediente físico o digital para definir si cuentan con enfermedad renal crónica previa.

Se agregaron a una base de datos de manera secuencial en base a la ficha de registro.

Se registraron las variables de interés en una hoja de cálculo, variables demográficas, creatinina sérica basal, y fecha del evento de lesión renal. Se documentó la severidad de la lesión renal aguda de acuerdo a las definiciones previas (KDIGO AKI).

Se documentó la creatinina sérica a 3, 6 y 12 meses del evento índice.

Se realizó cálculo de tasa de filtrado glomerular de acuerdo a la ecuación CKD-EPI con la creatinina sérica de los lapsos mencionados.

Se determinó qué pacientes presentaron enfermedad renal crónica a los 3, 6 y 12 meses del evento índice. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular estimada en estadios de Enfermedad renal crónica de acuerdo a estadios.

Con los resultados, se realizó el análisis estadístico, asociaciones y conclusiones.

## 12. RECURSOS

### RECURSOS HUMANOS

#### **Investigador:**

Dr Mario Alberto Sebastián Díaz

Jefe de Servicio y director de proyecto de Investigación

**Actividad asignada:** Analizar el proyecto, evaluar que se cumpla el objetivo, evaluar los resultados estadísticos.

#### **Residente:**

Dr Roberto Galindo López

Médico residente de nefrología

**Actividad asignada:** Investigación del tema, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, así como reporte final del estudio.

Número de horas por semana: 40 horas a la semana, durante 12 semanas.

### RECURSOS MATERIALES

#### *Lista de recursos materiales*

Material	Cantidad	Costo Unitario	Costo	Cobertura Costo
Hojas Blancas	500	\$ 0.20	\$ 100.00	Investigador
Computadora personal	1	\$ 15 000.00	\$ 15 000.00	Investigador
Total		\$ 15 000.20	\$ 15 100.00	

\*Recursos con los que dispone Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex.

### **13. CONSIDERACIONES ETICAS**

1.- "Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo.

2.- Este proyecto cumple con todos los requisitos en relación al apartado de la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación, solicitados en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de los criterios para ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

3.- Los investigadores principales de este estudio son: el doctor Roberto Galindo López, y el doctor Mario Alberto Sebastián Díaz.

4.- De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, este estudio se considera de investigación con riesgo mínimo, puesto que posee bajas probabilidades de afección al sujeto y se trata de un estudio retrospectivo sin contacto directo con el paciente.

5.- En base al artículo 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, este estudio podría ser autorizado sin un consentimiento informado formulado por escrito al considerarse de riesgo mínimo.

14.6.- Para el manejo de los datos personales, se registrará la ficha o registro institucional del sistema Pemex; se realizará una base de datos con la información de los pacientes que quedará cifrada y resguardada en la computadora del investigador principal. Tendrán acceso a la base de datos el investigador principal (Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz) y el residente encargado (Dr. Roberto Galindo López); se mantendrán los datos hasta 1 mes después de haber presentado la tesis al comité de investigación y posteriormente será borrada.

## **14. DEFINICION DE VARIABLES**

### VARIABLE DEPENDIENTE

Evolución a Enfermedad renal crónica tras 12 meses de evento de lesión renal aguda, ocurrido durante la estancia en alguna unidad de cuidados intensivos

Cualitativa, discreta, nominal

### VARIABLES INDEPENDIENTE

Sexo. Cualitativa, discreta, nominal

Edad. Cuantitativa, discreta, de razón

Dislipidemia. Cualitativa, discreta, nominal

Diabetes mellitus. Cualitativa, discreta, nominal

Hipertensión Arterial Sistémica. Cualitativa, discreta, nominal

Índice de Masa Corporal. Cuantitativa, continua, de razón

Uso de Anti inflamatorios no esteroides. Cualitativa, discreta, nominal

Uso de Antagonista de receptor de angiotensina 2/ Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. Cualitativa, discreta, nominal

Tipo de medio de contraste empleado. Cualitativa, discreta, nominal

Volumen de medio de contraste empleado. Cuantitativa, discreta, continua

Sepsis. Cualitativa, discreta, nominal

Tasa de filtrado glomerular. Cuantitativa, continua, de razón

Lesión renal aguda. Cualitativa, discreta, nominal

Estadio de lesión renal aguda. Cualitativa, discreta, nominal

Estadio de enfermedad renal crónica. Cualitativa, discreta, nominal

Tratamiento sustitutivo de la función renal. Cualitativa, discreta, nominal

Creatinina Sérica basal. Cuantitativa, discreta, continua

## 15. DESCRIPCION OPERATIVA DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Valor
Enfermedad renal crónica	Cualitativa, discreta, nominal	Anormalidades de la estructura o función renal, presente por $\geq 3$ meses con implicaciones para la salud. <sup>(44)</sup>	Tasa de filtrado glomerular estimada por ecuación de CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration) en base a creatinina sérica $< 60$ mililitros/minuto	Sí No	1 0
Sexo	Cualitativa, discreta, nominal	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>(77)</sup>	Sexo referido por la persona a quien se le realizará la toma de datos o el referido en el expediente clínico físico o electrónico.	Número de años cumplidos al momento de la captura de datos	0-100
Edad	Cuantitativa, discreta, de razón	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>(78)</sup>	Realizar la diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de captura de datos	Número de años cumplidos al momento de la captura de datos	0-100
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa, continua, de razón	Es un índice utilizado para clasificar el peso y la obesidad que resulta de la relación entre el peso y la estatura de una persona. <sup>(79)</sup>	Peso en kilogramos dividido por el cuadro de la talla en kilogramos ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$\text{kg}/\text{m}^2$	15-60
Diabetes mellitus	Cualitativa, discreta, nominal	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, teniendo	Antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus registrado en expediente clínico físico o digital.	Si No	1 0

		como efecto el aumento de glucosa y el daño secundario. <sup>(80)</sup>			
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa, discreta, nominal	Es una condición médica, caracterizada por un incremento permanente de los valores de presión arterial: sistólica mayor o igual a 140 milímetros de Mercurio o el nivel de presión arterial diastólica mayor o igual a 90 milímetros de Mercurio. <sup>(81)</sup>	Antecedente diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica en expediente clínico físico o digital; o presencia de presión arterial sistólica mayor o igual a 140 milímetros de Mercurio o el nivel de presión arterial diastólica mayor o igual a 90 milímetros de Mercurio antes de la sesión de hemodiálisis estando el paciente en reposo al menos 5 minutos antes de la sesión, sin consumo de alguna bebida con contenido de cafeína o xantina; o uso de algún medicamento para disminución de la tensión arterial tal como nifedipino, amlodipino, felodipino, losartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, enalapril, captopril, ramipril, lisinopril, metoprolol, carvedilol, atenolol, prazosin, verapamilo, diltiazem.	Si No	1 0
Cardiopatía Isquémica	Cualitativa, discreta, nominal	Es un síndrome caracterizado por una disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio que desde un punto de	Antecedente de Cardiopatía Isquémica registrado en expediente clínico físico o digital	Si No	1 0

		vista estructural, funcional o estructural y funcional afecte el libre flujo de sangre de una o más arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación coronaria. <sup>(82)</sup>			
Dislipidemia	Cualitativa, discreta, nominal	Son un conjunto de enfermedades asintomáticas, que tienen en común que son causadas por concentraciones anormales de lipoproteínas sanguíneas. <sup>(83)</sup>	Evidencia en expediente digital de dicha entidad, o la presencia de alguno de los siguientes: Colesterol total >200 mg/dl, colesterol HDL menor a 50 mg/dl, LDL > 120 mg/dl o triglicéridos >150 mg/dl.	Si No	1 0
Uso de Antiinflamatorios no esteroideos	Cualitativa, discreta, nominal	Grupo de fármacos con potencial antiinflamatorio y anti-pirético, que actúan disminuyendo la producción de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. <sup>(84)</sup>	Evidencia en expediente de uso de alguna dosis de alguno de los siguientes fármacos en los 7 días previos al evento de lesión renal aguda: ketorolaco, naproxeno, diclofenaco, celecoxib, indometacina, ibuprofeno, sulindaco.	Si No	1 0
Uso de Antagonista de receptor de angiotensina 2/ Inhibidor de enzima convertidora	Cualitativa, discreta, nominal	Grupo de medicamentos antihipertensivos que modulan al sistema renina angiotensina aldosterona. <sup>(85)</sup>	Evidencia en expediente de uso de alguna dosis de alguno de los siguientes fármacos en los 7 días previos al evento de lesión renal aguda: Enalapril, captopril, ramipril, lisinopril, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán	Si No	1 0

de angiotensina					
Uso de amino glucósidos	Cualitativa, discreta, nominal	Grupo de antimicrobianos bactericidas que detienen el crecimiento bacteriano al producir alteración en la síntesis de proteínas por medio de la subunidad 30 S en ribosomas bacterianos. <sup>(86)</sup>	Evidencia en expediente de uso de alguna dosis de alguno de los siguientes fármacos en los 7 días previos al evento de lesión renal aguda: Amikacina, Gentamicina	Si No	1 0
Tipo de medio de contraste empleado	Cualitativa, discreta, nominal	Sustancia exógena que se administra para contrastar estructuras y fluidos dentro del cuerpo. <sup>(87,88)</sup>	Registro en expediente clínico o electrónico de uso de alguno de los siguientes tipos de medio de contraste para estudio diagnóstico o terapéutico: Hiper osmolar (iotalamato sódico), iso osmolar (iodixanol), hipo osmolar (iopamidol).	-Hiper osmolar -Hipo osmolar -Iso osmolar	1 2 3
Volumen de medio de contraste empleado	Cuantitativa, discreta, continua	Es una magnitud métrica de tipo escalar definida como la extensión en 3 dimensiones de una región del espacio, en este caso el empleado por una cantidad determinada de medio de contraste. <sup>(87,88)</sup>	Mililitros de medio de contraste ocupado para procedimiento diagnóstico o terapéutico		
Sepsis	Cualitativa, discreta, nominal	Trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del	Registro en expediente clínico o electrónico de la presencia de dicha entidad o en su defecto, la presencia de un foco infeccioso	Si No	1 0

		huésped a la infección. <sup>(11)</sup>	reportado más datos de disfunción orgánica o hipoperfusión tisular establecidos por $\geq 2$ puntos de acuerdo al score de SOFA (Evaluación Secuencial de Falla Orgánica).		
Tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa, continua, de razón	Índice para evaluación de función renal, resultado de la suma de la función de todas las nefronas funcionales, producto de la presión y el coeficiente de ultrafiltración y la conductividad hidráulica de las membranas glomerulares. <sup>(89)</sup>	Producto de la ecuación CKD-EPI (Insuficiencia Renal Crónica-Colaboración Epidemiológica) basada en creatinina sérica utilizando las siguientes variables del paciente: edad, creatinina sérica, raza, género.		0-140 mililitro/minuto
Lesión renal aguda	Cualitativa, discreta, nominal	Es un síndrome caracterizado por incremento rápido de la creatinina sérica, disminución de gasto urinario, o ambos. <sup>(44)</sup>	Incremento en creatinine sérica $>0.3$ mg/dl dentro de un tiempo de 48 horas; incremento en creatinina sérica $>1.5$ veces de la creatinina basal, volumen urinario $<0.5$ ml/kg/hr en un lapso de 6 horas.	Si No	1 0
Estadio de lesión renal aguda	Cualitativa, discreta, nominal	Es la severidad del deterioro de la función renal agudo. <sup>(44)</sup>	Estadio 1: Incremento en creatinine sérica $>1.5$ veces de la creatinina basal, volumen urinario $<0.5$ ml/kg/hr en un lapso de 6-12 horas. Estadio 2: Incremento en creatinine sérica $>2$ veces de la creatinina basal, volumen urinario $<0.5$ ml/kg/hr en un lapso $\geq 12$ horas.	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	1 2 3

			Estadio 3: Incremento en creatinina sérica >3 veces de la creatinina basal, o incremento de la creatinina sérica a $\geq$ 4 mg/dl, o diálisis aguda, o volumen urinario <0.3 ml/kg/hr en un lapso $\geq$ 24 horas.		
Estadio de enfermedad renal crónica	Cualitativa, discreta, nominal	Es la severidad del deterioro de la función renal crónica en un lapso mayor a 3 meses. <sup>(89)</sup>	Evidencia en expediente clínico de alguno de los siguientes estadios de acuerdo a la estimación por la ecuación CKD-EPI basada en creatinina sérica: G 1 >90 mililitros minuto G 2 60-89 mililitros minuto G 3 30-59 mililitros minuto G 4 15-29 mililitros minuto G 5 <15 mililitros minuto	G1 G2 G3 G4 G5	1 2 3 4 5
Tratamiento sustitutivo de la función renal	Cualitativa, discreta, nominal	Es un recurso terapéutico de soporte renal para preservar la vida en cualquiera de sus modalidades: hemodiálisis, diálisis peritoneal. <sup>(90)</sup>	Evidencia en expediente clínico de requerimiento de hemodiálisis, diálisis peritoneal.	Si No	1 0
Creatinina Sérica basal	Cuantitativa, continua, de razón	Es un compuesto formado por la degradación del ácido orgánico nitrogenado, creatina producida a partir de aminoácidos en el riñón, hígado y páncreas, producto de desecho de la	Reporte de laboratorio en expediente clínico o electrónico	Nivel más bajo de Creatinina en los 30 meses previos al evento índice o en caso de no existir,	0-20 miligramos/decilitro

		<p>actividad muscular influido por la masa, la actividad muscular y el consumo de creatina (carne), detectable en la sangre y normalmente eliminado por la orina.<sup>(89)</sup></p>		<p>nivel más bajo dentro de los últimos 7 días antes del evento índice durante la estancia hospitalaria.</p>	
--	--	--	--	--	--

## **16. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva estableciendo promedios y medianas de acuerdo a las características demográficas de los pacientes de forma inicial, y posteriormente con los resultados, de acuerdo a su distribución en la curva, con su respectiva medida de dispersión ya sea desviación estándar o rango intercuartílico, además de porcentaje para variables cualitativas.

Las comparaciones entre los resultados de variables continuas, se desarrollaron por medio de t de Student para variables de distribución normal, mientras que el test de Mann-Whitney se utilizó para variables ordinales o de distribución no normal.

La prevalencia se consideró como el cociente del número de pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula de CKD-EPI, entre el total de la población estudiada a 3, 6 y 12 meses.

Todos los análisis se desarrollaron a través del programa SPSS versión 23 para Windows.

Se usaron tablas para la presentación de los datos.

## 17. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes con antecedente de estancia en terapia intensiva o unidad de cuidados coronarios durante 2013 a 2016.

De dicho análisis se encontraron un total de 299 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y se eliminaron 38 pacientes que tuvieron una tasa de filtrado glomerular menor a 60 mililitros/minuto antes del evento índice, que fue uno de los principales criterios de exclusión, por lo que se agregaron a la base de datos un total de 261 pacientes para la elaboración del estudio.

Los 261 pacientes se dividieron para su análisis de acuerdo al tipo de terapia en la que se encontraron hospitalizados.

Tabla 1.  
*Características basales de los pacientes de acuerdo a origen*

	Total= 261	UCC	UCI	P
<b>Sexo</b>				
Mujer	85 (32)	41 (25)	44 (45.4)	<0.01 <sup>a</sup>
Hombre	176 (68)	123 (75)	53 (54.6)	
<b>Diabetes mellitus</b>				
No	138 (52.87)	76 (46.3)	62 (63.9)	<0.01 <sup>a</sup>
Sí	123 (47.13)	88 (53.7)	35 (36.1)	
<b>Hipertensión</b>				
No	95 (36.39)	34 (20.7)	61 (62.9)	<0.01 <sup>a</sup>
Sí	166 (63.60)	130 (79.3)	36 (37.1)	
<b>Cardiopatía isquémica</b>				
No	126 (48)	36 (22)	90 (92.8)	<0.01 <sup>a</sup>
Sí	135 (52)	128 (78)	7 (7.2)	
Fibrilación auricular	8 (3.07)	2 (1.2)	6 (6.2)	0.055 <sup>b</sup>
Neoplasia	22 (8.43)	0 (0)	22 (22.7)	<0.01 <sup>a</sup>
<b>Estadio de Lesión renal aguda</b>				
AKI 1	169 (64.75)	136 (82.9)	33 (34)	<0.01 <sup>a</sup>
AKI 2	54 (20.7)	24 (14.6)	30 (30.9)	
AKI 3	38 (14.55)	4 (2.4)	34 (35.1)	
<b>Tratamiento sustitutivo de función renal</b>				
No	251 (96.16)	164 (100)	87 (89.7)	<0.01 <sup>b</sup>
Sí	10 (3.84)	0 (0)	10 (10.3)	

Se expresan todos los valores en número absoluto y porcentaje).

<sup>a</sup> Prueba chi cuadrada, <sup>b</sup> Prueba exacta de fisher.

El 62.8% (164) de los pacientes tuvieron una hospitalización en una unidad de cuidados coronarios, mientras que el 37.2% (97) de los pacientes fueron manejados en una unidad de cuidados intensivos general.

32.6% (85 pacientes) de la población total fueron mujeres, 25% (41 pacientes) de ellas en la población de la unidad de cuidados coronarios y 45.4% (44 pacientes) en la población de la unidad de cuidados intensivos general (*tabla 1*).

Los pacientes incluidos al estudio tuvieron una media de edad de  $63.66 \pm 13.77$  ( $64.41 \pm 12.62$  en unidad de cuidados intensivos coronarios vs  $62.78 \pm 15.01$  en unidad de cuidados intensivos general;  $p= 0.602$ ) (*tabla 2*).

Se reportó una mediana de índice de masa corporal de 26.2 en la población general, con una tendencia mayor en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos coronarios (26.43 vs 25.39;  $p= <0.01$ ) como se observa en la *tabla 1*.

Se registraron 123 pacientes (47.1%) con un antecedente de Diabetes Mellitus; en la terapia coronaria se evidenció que el 53.7% (88) de los pacientes tuvieron antecedente de Diabetes Mellitus, mientras que en la unidad de cuidados intensivos general este antecedente correspondió al 36.1% (35 pacientes) de los pacientes (*tabla 1*).

Se documentaron un total de 166 pacientes (63.6%) pacientes con antecedente de Hipertensión arterial sistémica; 79.3% (130) de los pacientes tuvieron dicha comorbilidad en unidad coronaria y solo 37.1% (36) de pacientes en unidad de cuidados intensivos generales (*tabla 1*).

Tras la revisión se consignó que el 51.7% (135) de la población estudiada tenía antecedente de cardiopatía isquémica, 78% (128) de los pacientes en la unidad de cuidados coronarios y solo 7.2% (7) de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos generales como se observa en la *tabla 1*.

Solo 1 paciente de la población total se encontró con antecedente de un evento vascular cerebral en la unidad de cuidados intensivos generales.

El 3.1% (8 pacientes) de la población total fue registrada con un antecedente de fibrilación auricular, de los cuales solo 2 (1.2%) recibieron manejo dentro de la unidad de cuidados coronarios (*tabla 1*).

8.4% (22 pacientes) de la población general tuvo un antecedente de neoplasia en algún sitio, todos ellos recibieron manejo dentro de la unidad de cuidados intensivos generales (*tabla 1*).

El 100% de los pacientes tuvo antecedente de un evento de lesión renal aguda, con número de determinaciones de creatinina sérica y manejo de acuerdo a discreción del servicio tratante, y solo los casos de AKI severa o los pacientes con AKI dentro de la unidad de cuidados coronarios recibió atención nefrológica durante su estancia hospitalaria.

De los eventos de AKI, 64.8% (169 eventos) de los eventos correspondieron a un evento clasificado como KDIGO AKI 1 con una elevación de creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl, o 1.5-1.9 veces del valor basal como es posible ver en la *tabla 1*.

20.7% (54 eventos) de los pacientes presentaron un evento estadiado como KDIGO AKI 2, con una elevación de creatinina sérica de 2-2.9 veces del valor de referencia y 14.6% de los pacientes (38 casos) presentaron un evento clasificado como KDIGO AKI 3 por una elevación de creatinina sérica de más de 3 veces el valor basal o por un incremento de creatinina sérica igual o mayor a mg/dl (*tabla 1*).

Dentro del grupo de unidad de cuidados coronarios el 82.9% de los pacientes (136 eventos) presentaron un evento clasificado como KDIGO AKI 1, y el resto un evento moderado a severo con 14.6% de casos (24 eventos) KDIGO AKI 2 y 2.4% de casos (4 eventos) fueron establecidos como KDIGO AKI 3 (*tabla 1*).

Mientras que entre el grupo de pacientes de la unidad de terapia intensiva general el 34% de los pacientes (33 eventos) presentaron un evento clasificado como KDIGO AKI 1, y los demás un evento moderado a severo con 30.9% de casos (30 eventos) KDIGO AKI 2 y 35.1% de casos (34 eventos) fueron establecidos como KDIGO AKI 3 (*tabla 1*).

En ninguno de los casos de AKI se consideró como criterio para estadiación el volumen urinario.

Se encontró una mediana de creatinina sérica basal de 0.70 mg/dl en la población total, con una tendencia mayor entre los pacientes de la unidad de cuidados coronarios (0.8 vs 0.65 mg/dl;  $p < 0.01$ ) y una tasa de filtrado glomerular

basal estimada por CKD-EPI promedio de  $93.96 \pm 18.65$  ml/minuto en la población total, siendo esta significativamente mayor en el grupo de pacientes de la unidad de cuidados intensivos general ( $95.78 \pm 21.05$  ml/minuto vs  $92.43 \pm 16.54$  ml/minuto;  $p= 0.001$ ) como se aprecia en la *tabla 2*.

Tabla 2.

*Características de los pacientes de acuerdo al evento de lesión renal aguda*

	Total= 261	UCC	UCI	P
Edad	63.66 + 13.77	64.41 + 12.82	62.78 + 15.01	0.602 <sup>a</sup>
Índice de Masa Corporal	26.20 (7)	26.43 (6)	25.39 (7)	<0.01 <sup>b</sup>
Creatinina Sérica (mg/dl)				
Basal	0.70 (0.28)	0.8 (0.25)	0.65 (0.37)	<0.01 <sup>b</sup>
Máxima	1.30 (0.76)	1.24 (0.43)	1.44 (2.05)	<0.01 <sup>b</sup>
3 Meses después	0.92 (0)	0.92 (0)	0.97 (1)	0.547 <sup>b</sup>
6 Meses después	0.97 (1)	0.97 (1)	1.05 (1)	0.946 <sup>b</sup>
12 Meses después	0.97 (1)	1.03 (1)	0.95 (0)	0.435 <sup>b</sup>
Tasa de filtrado Glomerular (ml/min)				
Basal	93.96 + 18.65	92.43 + 16.54	95.78 + 21.05	<0.01 <sup>a</sup>
Máxima	52.75 + 26.08	58.29 + 20.66	46.19 + 30.42	<0.01 <sup>a</sup>
3 Meses después	72.08 + 30.08	74.71 + 27.26	68.97 + 33.37	0.5 <sup>a</sup>
6 Meses después	68.79 + 30.05	73.24 + 26.85	63.51 + 33.18	0.376 <sup>a</sup>
12 Meses después	68.1 + 28.17	68.1 + 28.17	69.23 + 30.40	0.459 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prueba t student, <sup>b</sup> Prueba U Mann Whitney

Se evidenció una mediana de la creatinina máxima reflejada como parte de los eventos de AKI, de 1.3 mg/dl, siendo mayor de forma significativa entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos general (1.24 mg/dl vs 1.44 mg/dl,  $p=0.003$ ) y una media de la tasa de filtrado glomerular más baja de  $52.75 \pm 26.08$  ml/minuto, siendo esta significativamente mayor en los pacientes de la unidad de cuidados coronarios ( $58.29 \pm 20.66$  ml/minuto vs  $46.19 \pm 30.42$  ml/minuto;  $p= 0.002$ ) como es visible en *tabla 2*.

El 3.8% (10 pacientes) de la población total requirió tratamiento sustitutivo de la función renal. La sobrecarga hídrica en contexto de anuria, fue la principal indicación para inicio de alguna terapia de reemplazo renal de los cuales, el 100% consistió en hemodiálisis intermitente. Todos los pacientes que recibieron algún tratamiento de sostén renal con hemodiálisis correspondieron al grupo de la unidad de cuidados intensivos general (*tabla 1*).

El 99% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos coronarios presentaron un evento de lesión renal aguda en contexto de nefropatía inducida por contraste, asociada a un cateterismo coronario; 2 pacientes además fueron manejados con cirugía de revascularización. De dichos eventos de nefropatía inducida por contraste, el 99% recibió terapia profiláctica con hidratación parenteral con solución salina 0.9% previo al cateterismo coronario y el uso del medio de contraste.

Se encontró una mediana de creatinina sérica a los 3 meses de 0.92 mg/dl, sin una diferencia significativa entre ambos tipos de terapia intensiva (0.92 mg/dl de la unidad de cuidados coronarios vs 0.97 en la unidad de cuidados intensivos general;  $p= 0.547$ ) y una tasa de filtrado glomerular estimada promedio de  $72.08 \pm 30.08$  ml/minuto, mayor en el grupo de la unidad de cuidados coronarios ( $74.71 \pm 27.26$  ml/minuto) que en el grupo de la unidad de cuidados intensivos general ( $68.97 \pm 33.37$  ml/minuto) pero sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.5$ ) (*tabla 2*).

Tras 6 meses del evento de AKI, se determinó una mediana de creatinina sérica de 0.97 mg/dl, con una proporción mayor en el grupo de unidad de cuidados intensivos general (0.97 mg/dl en el grupo de unidad de cuidados coronarios vs 1.05 mg/dl en el grupo de unidad de cuidados intensivos general;  $p=0.946$ ) y una media de tasa de filtrado glomerular de  $68.79 \pm 30.05$  ml/minuto, mayor en el grupo de unidad de cuidados coronarios ( $73.24 \pm 26.85$  ml/minuto vs  $63.51 \pm 33.18$ ;  $p= 0.376$ ), pero no se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos parámetros y/o grupos como se reportó en la *tabla 2*.

A los 12 meses, la mediana de creatinina sérica fue de 0.97 mg/dl con una proporción mayor entre los pacientes manejados dentro de la unidad de cuidados coronarios (1.03 mg/dl vs 0.95 mg/dl;  $p= 0.376$ ) y una tasa de filtrado

glomerular estimada promedio de  $68.1 \pm 28.17$  ml/minuto, mayor entre los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos general ( $69.23 \pm 30.40$  ml/minuto vs  $68.1 \pm 28.17$  ml/minuto;  $p= 0.459$ ) pero sin diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la *tabla 2*.

Tabla 3.  
*Factores clínicos asociados para la progresión hacia Enfermedad renal crónica*

	Total= 261	ERC NO	ERC SI	P
Origen				
UCC	164 (62.8)	32 (62.7)	19 (37.3)	0.469 <sup>a</sup>
UCI	97 (37.2)	28 (70)	12 (30)	
Sexo				
Mujer	85 (32.6)	18 (54.5)	15 (45.5)	0.084 <sup>a</sup>
Hombre	176 (67.4)	42 (72.4)	16 (27.6)	
Edad	$63.66 \pm 13.77$	$66.55 \pm 13.87$	$61.95 \pm 13.6$	0.124 <sup>c</sup>
Indice de Masa Corporal	26.2 (7)	25.84 (7)	26.48 (7)	0.814 <sup>d</sup>
Diabetes Mellitus				
No	138 (52.9)	36 (69.2)	16 (30.8)	0.444 <sup>a</sup>
Sí	123 (47.1)	24 (61.5)	15 (38.5)	
Hipertensión				
No	95 (36.4)	18 (62.1)	11 (37.9)	0.595 <sup>a</sup>
Sí	166 (63.6)	42 (67.7)	20 (32.3)	
Cardiopatía Isquémica				
No	126 (48.3)	32 (62.7)	19 (37.3)	0.525 <sup>a</sup>
Sí	135 (51.7)	28 (70)	12 (30)	
Evento vascular cerebral				
Sí	1 (0.4)	0 (0)	1 (100)	
Fibrilacion auricular				
No	253 (96.9)	60 (66.7)	30 (33.3)	0.341 <sup>b</sup>
Sí	8 (3.1)	0 (0)	1 (100)	
Neoplasia				
Sí	22 (8.4)	4 (57.1)	3 (42.9)	
Estadio de lesión renal aguda				
AKI 1	169 (64.8)	37 (66.1)	19 (33.9)	0.944 <sup>b</sup>
AKI 2	54 (20.7)	14 (63.6)	8 (36.4)	
AKI 3	38 (14.6)	9 (69.2)	4 (30.8)	
Tratamiento sustitutivo de función renal				
Sí	10 (3.8)	1 (33.3)	2 (66.7)	

<sup>a</sup> Prueba chi cuadrada, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>c</sup> Prueba T-student, <sup>d</sup> Prueba U-Mann Whitney

Después de 3 meses del evento de AKI, solo el 69.3% (181) de los pacientes tuvieron una determinación subsecuente de creatinina sérica y se encontró una prevalencia de ERC de 23%, definida por la tasa de filtrado glomerular.

Tras realizar el análisis a 6 meses, se evidenció que solo un 31% (81) de pacientes tuvo una determinación de creatinina sérica 6 meses después del evento índice, con lo que se estableció una prevalencia de ERC del 35%.

Mientras que 1 año después del evento índice de AKI, solo 91 pacientes tuvieron un seguimiento con una determinación de creatinina sérica 12 meses después, con lo que se estableció una prevalencia de ERC del 34%.

El 37.3% de los pacientes de la unidad de cuidados coronarios estudiados, progresaron a ERC tras 1 año posterior a un evento de AKI, mientras que de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos general, progresaron el 30% de los pacientes como se evidencia en la *tabla 3*.

De todos los pacientes que progresaron a ERC después de un evento de AKI, el 61% correspondían a pacientes de la unidad de cuidados intensivos general (*tabla 3*).

No existió una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes que progresó a ERC de unidad de cuidados intensivos general y los de la unidad de cuidados coronarios ( $p=0.469$ ) (*tabla 3*).

67.7% de los pacientes que progresaron, fueron clasificados dentro de la categoría de KDIGO G3, 22.5% de los pacientes se clasificaron como KDIGO G4 y 9.6% dentro de la categoría KDIGO G5.

Entre los pacientes que mostraron progresión a ERC 12 meses después de un evento de AKI, no se encontró una diferencia significativa entre edades ( $66.55 \pm 13.87$  con ERC vs  $61.95 \pm 13.60$ ;  $p= 0.124$ ), o índice de masa corporal ( $25.84$  con ERC vs  $26.84$ ;  $p= 0.814$ ); no existió una mayor proporción de pacientes con Diabetes mellitus (38.5% con ERC vs 61.5% sin ERC;  $p= 0.444$ ); una mayor proporción de Hipertensión arterial sistémica (32.3% con ERC vs 67.7% sin ERC;  $p= 0.595$ ); un mayor número de pacientes con cardiopatía isquémica (30% con ERC vs 70% sin ERC;  $p= 0.525$ ); no existió una diferencia entre pacientes con algún evento vascular cerebral ( $p= 0.341$ ), con fibrilación auricular ( $p= 0.341$ ), con neoplasia ( $p=$

0.686), o con requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal (33.3% con ERC vs 66.7% sin ERC;  $p= 0.226$ ) (tabla 3).

Tabla 4.  
Factores bioquímicos asociados para la progresión hacia Enfermedad renal crónica

	Total	ERC	Sin ERC	P
Creatinina sérica (mg/dl)				
Basal	0.7 (0.28)	0.71 (0.24)	0.7 (0.31)	0.685 <sup>b</sup>
Maxima	1.3 (0.76)	1.33 (0.49)	1.25 (1.03)	0.88 <sup>b</sup>
3 meses después	0.92 (0)	1.3 (1)	0.86 (0)	<0.01 <sup>b</sup>
6 meses después	0.97 (1)	1.46 (1)	0.86 (0)	<0.01 <sup>b</sup>
12 meses después	0.97 (1)	1.62 (1)	0.87 (0)	<0.01 <sup>b</sup>
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)				
Basal	93.96 ± 18.65	90.71 ± 17.66	95.9 ± 19.18	0.233 <sup>a</sup>
Máxima	52.75 ± 26.08	50.05 ± 22.48	54.35 ± 28.17	0.549 <sup>a</sup>
3 meses después	72.08 ± 30.08	46.33 ± 20.87	87.4 ± 23.61	<0.01 <sup>a</sup>
6 meses después	68.79 ± 30.05	44.76 ± 24.43	83.08 ± 23.32	<0.01 <sup>a</sup>
12 meses después	68.1 ± 28.17	41.28 (28)	81.82 (28)	<0.01 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prueba t student, <sup>b</sup> Prueba U-Mann Whitney

No se encontró alguna asociación entre la creatinina sérica basal con la progresión a ERC tras 12 meses del evento índice (0.71 mg/dl pacientes con progresión a ERC vs 0.7 mg/dl sin ERC;  $p= 0.685$ ), no entre la tasa de filtrado glomerular basal y ERC (90.71 ± 17.66 ml/minuto vs 95.9 ± 19.18 ml/minuto;  $p= 0.233$ ) ni con la tasa de filtrado glomerular más baja estimada como producto del evento de lesión renal (50.05 ± 22.48 ml/minuto en pacientes que desarrollaron ERC vs 54.35 ± 28.17;  $p= 0.549$ ) (tabla 4).

Se realizó así mismo un análisis para estimar asociación y riesgo entre algunas variables y el desarrollo de ERC tras 12 meses del episodio índice. Se encontró un aumento de riesgo con Diabetes mellitus (HR 1.4, IC 95% 0.587-3.368), neoplasia subyacente (HR 1.5, IC 95% 0.314-7.168), tratamiento sustitutivo de la función renal (HR 4.069, IC 95% 0.354-46.742), tasa de filtrado glomerular basal 60-69 ml/minuto (HR 1.3, IC 95% 0.347-5.127), filtrado glomerular basal 70-79 ml/minuto (HR 3.654, IC 95% 0.812-16.451), sin embargo todos ellos con intervalos de confianza muy amplios, que sugieren que no existe una diferencia estadísticamente significativa (tabla 5).

Se realizó incluso un análisis de acuerdo a la severidad de los episodios de AKI, con cada estadio por separado, pero no se logró establecer un mayor riesgo de acuerdo al estadio (*tabla 5*).

Tabla 5.  
*Estimación de Riesgo para progresión a ERC tras 12 meses de episodio de Lesión Renal Aguda*

	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza 95%
Origen	0.722	0.299-1.745
Sexo	0.457	0.187-1.119
Diabetes mellitus	1.406	0.587-3.368
Hipertensión arterial	0.779	0.311-1.955
Cardiopatía isquémica	0.722	0.299-1.745
Fibrilación auricular	0.333	0.249-0.446
Evento vascular cerebral	0.333	0.249-0.446
Neoplasia subyacente	1.500	0.314-7.168
Tratamiento sustitutivo de función renal	4.069	0.354-46.742
Tasa de filtrado glomerular basal		
60-69 ml/minuto	1.333	0.347-5.127
70-79 ml/minuto	3.654	0.812-16.451
80-89 ml/minuto	1.069	0.354-3.229
90-99 ml/minuto	0.518	0.182-1.471
>100 ml/minuto	0.884	0.352-2.222
KDIGO AKI 1	0.984	0.404-2.398
KDIGO AKI 2	1.143	0.419-3.115
KDIGO AKI 3	0.840	0.237-2.98

Tras realizar el análisis a 6 meses, se evidenció que solo un 31% (81) de pacientes tuvo una determinación de creatinina sérica 6 meses después del evento índice. Mientras que 1 año después del evento índice de AKI, solo 91 pacientes tuvieron un seguimiento con una determinación de creatinina sérica 12 meses después.

## 18. DISCUSION

En la actualidad el mejor enfoque para el manejo de la enfermedad renal crónica hoy por hoy, es y será aquel que prevenga su aparición, limite la progresión a enfermedad renal crónica en un estadio avanzado, y evite la aparición de alteraciones en otros órganos y/o sistemas (57).

Es por eso que se han desarrollado nuevas líneas de investigación tanto básica como clínica con la intención de encontrar factores asociados para el desarrollo de enfermedad renal crónica y la lesión renal aguda (57).

Este estudio es parte de dicha tarea y fue diseñado con la intención de evaluar la progresión a enfermedad renal crónica tras un evento de lesión renal aguda a largo plazo, y encontrar variables asociadas para proponer una estrategia de manejo.

Pese al mayor riesgo cardiovascular, una tasa de filtrado glomerular estimada basal significativamente más baja, y una creatinina sérica basal más alta entre los pacientes de la unidad de cuidados coronarios, cuando se realizó el análisis de la progresión a enfermedad renal crónica tras 12 meses del evento índice, no existió una diferencia significativa entre ambos grupos (30% en la unidad de cuidados intensivos general vs 37.3% en la unidad de cuidados coronarios;  $p= 0.469$ ) lo que puede corresponder, a una heterogeneidad en las causas de AKI, la presencia de episodios de AKI que no fueron captados durante el período de estudio, diferencias en edad o un proceso inflamatorio subyacente como describe Heung y colaboradores (91).

Hasta el 82.9% de los pacientes de la unidad de cuidados coronarios presentaron una lesión renal aguda leve, clasificada como KDIGO AKI 1 (82.9% vs 34%;  $p= <0.01$ ) parecido a lo reportado por Bartorelli y colaboradores, que generalmente corresponde a una alteración transitoria o una alteración hemodinámica derivada de un síndrome cardiorrenal (93).

Resulta impresionante, que el deterioro de la tasa de filtrado glomerular puede continuar incluso después de los 3 meses de seguimiento, como se muestra en la *tabla 2*, con un delta de la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI promedio de  $72.08 \pm 30.08$  a  $68.1 \pm 28.17$  mililitros/minuto, correspondiente a -4

mililitros/minuto en 9 meses entre el total de la población. Dicho cambio es más alto que la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada por edad de 0.5 -1 mililitro/minuto por año (94).

El deterioro de la tasa de filtrado glomerular es más alto también que el reportado por De Boer y colaboradores en pacientes con Diabetes Mellitus 1, en el que dicha población llegó a presentar un deterioro de 3 mililitros/minuto/año (95).

Puede ser casi tan alto como el que se reporta en un paciente con diabetes mellitus 2 y nefropatía diabética mal controlado, como lo descrito por Rossing y colaboradores con una tasa de progresión de -5 mililitros/minuto/año.(96)

La disminución de la tasa de filtrado glomerular es incluso mayor que la reportada por James y colaboradores, entre un grupo de pacientes sometidos a un cateterismo coronario, con una tasa de filtrado glomerular  $<90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , en los que la tasa promedio subsecuente ajustada durante el seguimiento disminuyó 0.2 mililitros/minuto/año en pacientes sin AKI y de 0.8 ml/minuto/año en aquellos con AKI leve y 2.8 mililitros/minuto/año en aquellos que tuvieron un evento de AKI moderado a severo.(66)

Es importante mencionar que todos los pacientes del grupo de unidad de cuidados coronarios que recibieron medio de contraste, recibieron también profilaxis con soluciones cristaloides; a pesar de ello la tasa de deterioro en la función fue mayor.

El 37.3% de los pacientes de la unidad de cuidados coronarios estudiados, progresaron a ERC tras 1 año posterior a un evento de AKI; dicho reporte resulta el doble de lo evidenciado por Charytan y colaboradores en un estudio retrospectivo de cohorte de 10 años de seguimiento con 2512 pacientes que desarrollaron un síndrome cardiorrenal agudo, donde el 14% tuvo una progresión en dicho período tras el evento de AKI, hacia una nefropatía crónica, con un riesgo 3 veces mayor para muerte en aquellos que presentaron el fenómeno de progresión (97).

Después de 3 meses del evento de AKI, solo el 69.3% (181) de los pacientes tuvieron una determinación subsecuente de creatinina sérica, lo que resulta un problema frecuente al realizar este tipo de estudios.

La pérdida de información por falta de continuidad en el seguimiento a los 3 meses fue de 30.7%, a los 6 meses de 69% y a los 12 meses de 65.1%. Dicha pérdida podría criticarse como un sesgo para los resultados de prevalencia, sin embargo las probabilidades de un paciente perdido, de clasificarse con enfermedad renal crónica o no si se hubiera continuado seguimiento son similares para ambos lados, por lo que la prevalencia de enfermedad renal crónica pudo haber incluso aumentado.

Curiosamente en este estudio, la presencia de fibrilación auricular y el antecedente de un evento vascular cerebral se asociaron con un riesgo 66% menor de desarrollar enfermedad renal crónica. Lo anterior no implica una asociación causal y más bien pudiera corresponder a que son comorbilidades que implican un mayor seguimiento o consultas más frecuentes que permiten controlar factores de progresión.

Se evaluaron factores clínicos para determinar si existía asociación con alguno de ellos que pudiera predecir la progresión a enfermedad renal crónica, sin embargo ni el tipo de terapia, sexo, edad, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía isquémica ni el requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal se asociaron al desarrollo de enfermedad renal crónica.

Se encontró que los eventos de lesión renal aguda clasificadas por KDIGO AKI tuvieron una mayor severidad en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos general (KDIGO AKI 3 35.1% vs 2.4% y KDIGO AKI 2 30.9% vs 14.6%;  $p < 0.000$ ) similar a lo reportado por Álvarez y colaboradores, pero sin una diferencia entre el grado de AKI o su severidad con el riesgo de desarrollo de nefropatía crónica, distinto a lo que encontraron Ishani y colaboradores en una cohorte de pacientes con AKI que recibieron una cirugía cardíaca, donde una elevación de creatinina sérica posterior a la cirugía de 25-49%, 50-99% o >100% con respecto a la basal, se relacionó con un riesgo de 3.8, 4.4 y 8 veces de progresar a enfermedad renal crónica (92).

Dada la alta prevalencia que se encontró en este estudio tras 12 meses del evento índice, se decidió hacer un análisis subsecuente estratificando a los pacientes de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular basal, para descartar que la prevalencia

fuera un reflejo del simple cambio de la tasa de filtrado glomerular producido por edad o reclasificación por variabilidad en los niveles de creatinina sérica. Se incluyó análisis con una tasa de 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 y 100 o más, sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos descritos.

La prevalencia de enfermedad renal crónica a 12 meses del evento índice se considera una proporción alta, solo parecida a la tasa reportada por Lo y colaboradores, con una tasa de 47.9 pacientes con enfermedad renal crónica por 100 personas año, aunque en este estudio se incluyeron pacientes con una tasa de filtrado glomerular basal significativamente más baja, hasta de 45 mililitros/minuto y tuvieron una proporción más alta de pacientes que llegaron a requerir tratamiento sustitutivo de la función renal como parte del tratamiento del evento de lesión renal aguda (98).

Por otro lado, Hsu y colaboradores reportaron una tasa más elevada en un estudio en el que se incluyeron a 39 805 pacientes que eran parte del sistema de salud de Carolina del Norte, todos ellos fueron hospitalizados durante 1996 a 2003 y desarrollaron un evento de lesión renal aguda sobre puesta, encontraron que el 26% de ellos murieron durante la hospitalización, un 42% de progresión hacia enfermedad renal avanzada entre aquellos que sobre vivieron y que tenían una TFG basal entre 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y una progresión del 63% entre aquellos que tuvieron una TFG basal más baja, comprendida en el rango de 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (69). La tasa aquí reportada fue casi el doble de la que reportamos en este estudio, pero los pacientes del estudio de Hsu y colaboradores tenían ya enfermedad renal crónica estadificada como KDIGO G3-G4.

La prevalencia que aquí encontramos resulta casi el doble que la reportada por Heung y colaboradores con una progresión a enfermedad renal crónica tras 1 año del evento índice de lesión renal aguda del 18% de acuerdo con la información de la Administración de salud para veteranos.(67)

Un estudio elaborado por Wald et al, con el fin de evaluar el riesgo de diálisis crónica y todas las causas de mortalidad en pacientes que presentaron un episodio de lesión renal aguda con requerimiento de diálisis, en el que se identificaron 3769 pacientes con estos criterios y les dieron seguimiento durante

3 años, se encontró una tasa de 2.63/100 personas/año de diálisis crónica, con una razón de riesgo de 3.2 (IC 2.7-3.86) , y un riesgo acumulado de diálisis de 5% a 1 año con aproximadamente 7% a 3 años y 10% a 5 años. Si bien ellos encontraron una tasa más baja de pacientes con enfermedad renal crónica, los pacientes que requirieron diálisis de manera crónica fue mucho mayor en lo reportado por Wald en comparación con ningún paciente en enfermedad renal avanzada en nuestro estudio.(68)

Newsome et al, elaboraron un análisis de 87 094 pacientes hospitalizados por infarto de miocardio agudo a hospitales no federales de Estados Unidos entre febrero 1994 y Julio 995, dandoles seguimiento retrospectivo durante 10 años, encontrando que aquellos que tuvieron una elevación de creatinina de 0.3-0.5 mg/dl que sugeriría un evento de AKI, presentaron un riesgo de 2 veces mayor de progresar a enfermedad renal avanzada cuando se compararon con aquellos que no tuvieron elevación, o esta fue menor., y una incidencia total de 0.6 casos de enfermedad renal avanzada por 100 personas/año.(71)

Tras un seguimiento a 158 adultos con una neoplasia linfo hematológica elaborado por Ando M y colaboradores, que recibieron un trasplante alogénico mieloablatoivo de células hematopoyéticas, por medio de determinaciones de creatinina sérica y proteinuria, con la intención de determinar la proporción de pacientes con proteinuria y enfermedad renal crónica, se concluyó una prevalencia de enfermedad renal crónica de algún estadio (KDIGO G1-G5) de 38%, y de 4.1/100 personas/año <60 mililitros/minuto. El 53% de esos pacientes desarrolló un episodio de lesión renal tras haber recibido el trasplante, y se encontró un riesgo de casi 10 veces de desarrollar enfermedad renal crónica en estadio KDIGO  $G \geq 3$  en aquellos que presentaron un evento de lesión renal posterior al trasplante de células hematopoyéticas (OR ajustado 9.92; IC 95% 2.084–39.68,  $p= 0.0051$ ). (70)

Ishani et al en 2011, reportaron por su parte una tasa de 4.1/100 personas/año para aquellos que desarrollaron un evento de lesión renal aguda leve, y hasta de 10.5 y 6.6/100 personas/año en caso de lesión renal aguda moderada o severa respectivamente (72).

Mientras que Choi y colaboradores encontraron una tasa de 9.9/persona/año,(99) ambas menores comparadas con las que reportamos en este estudio, pese a que los pacientes estudiados en este último estudio presentaron infección por Virus de inmunodeficiencia humana.

Un meta análisis elaborado por Coca y colaboradores encontraron un riesgo para desarrollar ERC de 8.8 veces mayor tras un evento de AKI y un riesgo de 3.1 veces de desarrollar enfermedad renal en estadio avanzado.(72)

El estudio fue llevado a cabo en nuestro centro hospitalario, un hospital de referencia nacional, de tercer nivel, perteneciente al sistema de los servicios de salud de Petróleos Mexicanos, que se alimenta mayormente de derechohabientes del sur y sureste de nuestro país, así como pacientes de la zona centro de México, por lo que se consigue con ello una muestra de pacientes heterogénea y se considera una de sus fortalezas.

Como vemos en este estudio, la progresión a enfermedad renal crónica tras un evento de lesión renal aguda desarrollado en terapia intensiva, que puede llegar a ser multifactorial, resulta elevada, por lo que con los resultados de este estudio parece imprescindible continuar un seguimiento al alta de dichos pacientes.

Haber encontrado una asociación entre lesión renal y enfermedad renal crónica, pudiera no ser casualidad y más bien un reflejo del trabajo que se lleva a cabo en las terapias intensivas o con los pacientes críticos hospitalizados en sala general, al lograr alcanzar una mayor supervivencia en dichos pacientes (57). Establecer nuevas directrices y protocolo de manejo, podría por tanto mejorar los resultados en este otro escenario.

## **19. CONCLUSIONES**

Tras un evento de lesión renal aguda desarrollado durante una estancia en alguna terapia intensiva, puede existir una progresión a enfermedad renal crónica, definida por la tasa de filtrado glomerular, a los 3 meses del evento índice de 23%, a los 6 meses de 35% y a los 12 meses de 34%.

Después de 3 meses del evento de AKI, solo el 69.3% de los pacientes tuvieron una determinación subsecuente de creatinina sérica y se encontró una prevalencia de ERC de 23%, definida por la tasa de filtrado glomerular.

Tras realizar el análisis a 6 meses, se evidenció que solo un 31% de pacientes tuvo una determinación de creatinina sérica 6 meses después del evento índice, con lo que se estableció una prevalencia de ERC del 35%.

Mientras que 1 año después del evento índice de AKI, solo 91 pacientes tuvieron un seguimiento con una determinación de creatinina sérica 12 meses después, con lo que se estableció una prevalencia de ERC del 34%.

El 37.3% de los pacientes de la unidad de cuidados coronarios estudiados, progresaron a ERC tras 1 año posterior a un evento de AKI, mientras que de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos general, progresaron el 30% de los pacientes, sin una diferencia estadísticamente significativa en la progresión a enfermedad renal crónica cuando se analizó por el tipo de terapia en que fueron manejados los pacientes.

La pérdida de información por falta de continuidad en el seguimiento es importante, con una pérdida a los 3 meses de 30.7%, a los 6 meses de 69% y a los 12 meses de 65.1%.

La pérdida de seguimiento puede estar asociada a que hasta el momento no existe un protocolo de manejo para este tipo de pacientes y/o que están poco

difundidos los resultados a mediano y largo plazo después de un evento de lesión renal aguda.

Este estudio nos permite evidenciar que el deterioro de la tasa de filtrado glomerular puede continuar después de los 3 meses de seguimiento, con un delta total de 25 mililitros/minuto y un delta de la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI correspondiente a -4 mililitros/minuto en 9 meses entre el total de la población, después de los 90 días del evento, que puede corresponder a cambios en el intersticio y túbulos, asociado a fibrosis y atrofia, respectivamente.

El cambio en la tasa de filtrado glomerular puede ser incluso más alto que la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada por edad y casi tan alto como el que se reporta en un paciente con diabetes mellitus 2 y nefropatía diabética con un mal control metabólico.

La etiología multifactorial genera una evaluación complicada para el aislamiento de factores asociados.

Se requieren más estudios, con el siguiente nivel de evidencia que permitan un mayor control de variables para corroborar lo que encontramos en este estudio e intentar definir factores asociados para la progresión y/o factores protectores.

## **20. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación sin duda, es el modelo de diseño del estudio, un estudio retrospectivo y observacional, en el que el control de las variables llega a ser pobre en algunos casos e incluso nulo en otros, y al realizar la búsqueda y el análisis el investigador queda a expensas de lo dispuesto por el médico tratante, el manejo del paciente y el número de determinaciones de creatinina sérica y por consiguiente la tasa de filtrado glomerular estimada, que se deciden a discreción del médico que maneja el paciente.

Muchas otras variables implicadas en el desarrollo de lesión renal aguda en una terapia intensiva y que resultan importantes, pueden no ser recabadas ya que no se especifican en la nota de atención del paciente.

Para el estudio se utilizó como umbral de definición de enfermedad renal crónica, una tasa de filtrado glomerular menor a 60 mililitros/minuto, no se tomó ni se evaluaron los cambios en la morfología renal, ni la presencia de proteinuria; se excluyeron por tanto pacientes que tuvieran una tasa de filtrado glomerular menor al umbral.

Si bien los pacientes reciben una atención completa dentro del sistema de Salud de Pemex y queda registrada dentro del expediente electrónico de Pemex, el paciente puede llegar a recibir atención de forma particular o en otro sistema, y estas atenciones por tanto, no son registradas y quedan fuera del sistema.

Por el modelo de estudio, los eventos de lesión renal aguda subsecuentes fuera de la terapia intensiva o incluso en un contexto ambulatorio, pueden no ser determinados si no existe una búsqueda activa de acuerdo al contexto clínico.

Otra de las limitaciones consiste en la pérdida significativa de información, que fue estimada hasta casi en un 70% de los casos.

Dicha pérdida de información puede deberse a la falta de seguimiento de los pacientes en los hospitales de segundo nivel e incluso en nuestra unidad, puesto que no está establecido un protocolo de atención del paciente que cursó con un evento de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria.

Los pacientes pueden llegar a presentar mejoría de la lesión renal aguda y/o no evolucionan a un estadio que requiera tratamiento sustitutivo de la función renal, por lo que a discreción del médico tratante, puede no considerarse importante

la evaluación del paciente por parte del servicio de nefrología ya sea en su estancia hospitalaria o al egreso.

Fuera del sistema de salud de Pemex, los servicios de nefrología pueden no ser suficientes para la atención de todos estos pacientes.

Así mismo, está poco difundido el impacto funcional de la lesión renal aguda en un mediano y largo plazo.

Estos mismos aspectos pueden volverse un área de oportunidad para futuros estudios y consensos hospitalarios.

## **21. ESTUDIOS POSTERIORES Y PROPUESTAS**

Debido al contexto clínico, resulta complicado poder llevar a cabo un ensayo clínico o un estudio del más alto nivel de evidencia.

Por tanto, la principal propuesta es realizar un estudio prospectivo con un trabajo activo conjunto entre una unidad de cuidados intensivos y el servicio de nefrología, con una búsqueda activa de lesión renal aguda, en el que se pueda incluir la variable de volumen urinario, estado clínico de volumen corporal y de distribución, medición de la volemia tanto por clínica como por alguna herramienta adicional, realizar sedimento urinario y determinaciones de creatinina sérica en tiempos establecidos (cada 24-48 horas hasta regresar a la creatinina sérica basal y nuevas determinaciones de acuerdo a los cambios en los volúmenes urinarios), así como evaluación morfológica renal por algún método de imagen.

Así mismo, el paciente que desarrolló una lesión renal aguda, que egresa de una terapia intensiva y sobre vive tras el alta hospitalaria, debería tener consulta para atención nefrológica, con determinación de creatinina sérica al menos a los 3 y a los 6 meses del evento índice de lesión renal, con búsqueda intencionada de potenciales factores de progresión para corregirlos y detener la progresión.

Nuestra propuesta con estos resultados es la siguiente:

-Evaluación clínica con un enfoque nefrológico por medio la consulta externa, en aquellos pacientes que requirieron estancia hospitalaria en alguna unidad de cuidados intensivos, que desarrollaron un evento de lesión renal aguda, que sobreviven y son egresados del hospital, al menos a los 3 y 6 meses del alta hospitalaria, con determinaciones de creatinina sérica, para evaluar si existe o no un mayor deterioro de la tasa de filtrado glomerular y realizar una búsqueda activa de factores para progresión.

-Considerar el seguimiento más extenso hasta 12 meses, en los pacientes que desarrollaron una lesión renal aguda severa, persistente, en aquellos que evolucionaron a enfermedad renal aguda y a esos pacientes que requirieron algún tratamiento sustitutivo de la función renal.

-Atención al egreso del paciente que desarrolló un evento de lesión renal aguda en el contexto antes mencionado, y no solo del paciente que requirió un tratamiento sustitutivo de la función renal. Dicha evaluación realizada por parte del servicio de nefrología o en su defecto por parte de medicina interna en aquellos casos donde no es fácil el acceso a la especialidad.

-Continuar las medidas para diagnóstico de lesión renal aguda, con una **vigilancia estricta de volumen urinario, y de la volemia tanto por clínica como por medio de alguna herramienta no invasiva**. Así como **determinaciones de acuerdo al contexto clínico (hipoperfusión, sobrecarga hídrica + disminución de volúmenes urinarios, sepsis), de creatinina sérica y/o recolección de orina para depuración de creatinina en orina parcial en el paciente hospitalizado en una terapia intensiva**.

-Reforzar las medidas para prevención de lesión renal aguda, tales como **limitar el uso de medios de contraste, evitar el uso de medicamentos que puedan alterar la hemodinamia renal, ajuste de fármacos de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular estimada y de ser posible de acuerdo a concentraciones séricas**.

## **22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10212):1949–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
2. Díaz MA, Briones JC, Carrillo R, Moreno A, Pérez ÁA. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Rev Mex Anesthesiol*. 2017;40(4):280–7.
3. Rivarola de Valiente MT. Historia de la nefrología. Vol. 19, An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción). 1987. p. 329–35.
4. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241–57.
5. Mesropian P Der, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community-acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology*. 2016;21(9):729–35.
6. Perico N, Remuzzi G. Acute kidney injury in poor countries should no longer be a death sentence: The ISN “0 by 25” project. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 3):42–4.
7. Feehally J. The ISN 0by25 global snapshot study. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):29–31.
8. Fiorentino M, Grandaliano G, Gesualdo L, Castellano G. Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. *Contrib Nephrol*. 2018;193:45–54.
9. Hoste EAJ, De Corte W. Clinical consequences of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2011;174:56–64.
10. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* [Internet]. 2012;81(9):819–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.339>
11. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill

- adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2020. 854–887 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
12. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2017;137(4):297–301.
  13. Macedo E, Mehta RL. Recurrent Acute Kidney Injury: Can We Differentiate From Nonrecovery and CKD Progression? *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019;73(2):150–2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.002>
  14. Cerdá J, Mohan S, Garcia-Garcia G, Jha V, Samavedam S, Gowrishankar S, et al. Acute Kidney Injury Recognition in Low- and Middle-Income Countries. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017;2(4):530–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.04.009>
  15. Macedo E, Garcia-Garcia G, Mehta RL, Rocco M V. International Society of Nephrology 0 by 25 Project: Lessons Learned. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(Suppl3):45–50.
  16. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303–53.
  17. Ricci Z. Acute kidney injury in ICU. *Trends Anaesth Crit Care* [Internet]. 2013;3(2):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2012.12.005>
  18. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):85–98.
  19. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva (English Ed)*. 2016;40(6):374–82.
  20. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38(1):261–75.
  21. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1478-z>
  22. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2016;188:1–10.

23. Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* [Internet]. 2015;31(4):649–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.003>
24. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;72(1):136–48. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>
25. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816–28.
26. Guerci P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2017;31(3):315–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.002>
27. Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* [Internet]. 2015;31(4):751–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.010>
28. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):435–52.
29. Farooq U, Chinchilli V, Reeves B, Ghahramani N. Definition, Management, and Outcomes of Acute Kidney Injury: An International Survey of Nephrologists.
30. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(1):48–60.
31. Teixeira JP, Ambruso S, Griffin BR, Faubel S. Pulmonary Consequences of Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* [Internet]. 2019;39(1):3–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.001>
32. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(4):654–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05869-7>
33. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes? *Blood Purif*. 2013;36(2):65–8.

34. Darmon M, Ostermann M, Cerda J, Dimopoulos MA, Forni L, Hoste E, et al. Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):829–40.
35. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw open.* 2020;3(10):e2019209.
36. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):1–40.
37. De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Creatinine-based definitions: From baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care [Internet].* 2016;20(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1218-4>
38. Zhu F, Rosales L, Kotanko P. Techniques for assessing fluids status in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(6):473–9.
39. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *J Appl Lab Med.* 2017;2(3):386–99.
40. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):331–44.
41. Liu C, Wang X. Clinical utility of ultrasonographic evaluation in acute kidney injury. *Transl Androl Urol.* 2020;9(3):1345–55.
42. Acar Y, Tezel O, Salman N, Cevik E, Algaba-Montes M, Oviedo-García A, et al. 12th WINFOCUS world congress on ultrasound in emergency and critical care. *Crit Ultrasound J.* 2016;8(S1):1–17.
43. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int [Internet].* 2015;87(1):62–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.328>
44. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney

- injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
45. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar C V., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2013;61(5):649–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.349>
  46. Hickson LJ, Chaudhary S, Williams AW, Dillon JJ, Norby SM, Gregoire JR, et al. Predictors of outpatient kidney function recovery among patients who initiate hemodialysis in the hospital. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2015;65(4):592–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.015>
  47. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58–66.
  48. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol [Internet]*. 2020;16(4):193–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0247-z>
  49. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241–57.
  50. Khadzhynov D, Schmidt D, Hardt J, Rauch G, Gocke P, Eckardt KU, et al. Inzidenz akuter Nierenschädigung und assoziierte Mortalität im Krankenhaus. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(22):397–404.
  51. Wiersema R, Eck RJ, Haapio M, Koeze J, Poukkanen M, Keus F, et al. Burden of acute kidney injury and 90-day mortality in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2019;21(1):4–11.
  52. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):784–91.
  53. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, Eden SK, Peterson JF, Bansal N, et al. Predictors of recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1190–200.

54. Silver SA, Harel Z, McArthur E, Nash DM, Acedillo R, Kitchlu A, et al. 30-Day Readmissions After an Acute Kidney Injury Hospitalization. *Am J Med* [Internet]. 2017;130(2):163-172.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.09.016>
55. Sawhney S, Marks A, Fluck N, McLernon DJ, Prescott GJ, Black C. Acute kidney injury as an independent risk factor for unplanned 90-day hospital readmissions. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1):1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0430-4>
56. Sato Y, Takahashi M, Yanagita M. Pathophysiology of AKI to CKD progression. *Semin Nephrol* [Internet]. 2020;40(2):206-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.01.011>
57. He L, Wei Q, Liu J, Yi M, Liu Y, Liu H, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. Vol. 92, *Kidney International*. 2017. p. 1071-83.
58. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: Role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2016;311(1):F145-61.
59. Schiessl IM, Grill A, Fremter K, Steppan D, Hellmuth MK, Castrop H. Renal interstitial platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  cells support proximal tubular regeneration. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(5):1383-96.
60. Bonventre J V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21.
61. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah J V., Bonventre J V. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* [Internet]. 2010;16(5):535-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2144>
62. Ding H, Zhou D, Hao S, Zhou L, He W, Nie J, et al. Sonic hedgehog signaling mediates epithelial-mesenchymal communication and promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):801-13.
63. Zhou D, Li Y, Lin L, Zhou L, Igarashi P, Liu Y. Tubule-specific ablation of endogenous B-catenin aggravates acute kidney injury in mice. *Kidney Int* [Internet]. 2012;82(5):537-47. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.173>

64. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* [Internet]. 2019;95(1):160–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.036>
65. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):194–202.
66. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* [Internet]. 2010;78(8):803–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.258>
67. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Banerjee T, Hsu CY, et al. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):742–52.
68. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;302(11):1179–85.
69. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):891–8.
70. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H, Morito T, Tsuchiya K, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: Prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):278–82.
71. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):609–16.

72. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* [Internet]. 2012;81(5):442–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.379>
73. Sebastian Diaz MA, Álvarez Rivera R. Prevalencia de enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda durante su estancia en las unidades cuidados intensivos coronarios y terapia intensiva del Hospital Central Sur. Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
74. Sebastian Diaz MA, Rivera Reyes J. Epidemiología de nefropatía secundaria a uso de medio de contraste en pacientes hospitalizados sometidos a intervencionismo coronario en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex en el período comprendido julio 2016-junio 2017. Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
75. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: A springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2010;298(5):1078–95.
76. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V.Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(5):517–22.
77. sexo | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://dle.rae.es/sexo>
78. edad | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://dle.rae.es/edad>
79. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
80. Recomendaciones EY. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 en el primer nivel de Atención [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
81. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en el primer nivel de atención. IMSS, editor. México IMSS [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 27]; Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

82. CENETEC. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de Cardiopatía Isquémica Crónica.
83. Salud, Sedena, Semar. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias. Cons Salubr Gen [Internet]. 2011;16. Available from:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233\\_GPC\\_Dislipidemias/GRR\\_Dislipidemia.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GRR_Dislipidemia.pdf)
84. Oscanoa-Espinoza TJ. Safety nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):172–9.
85. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: A meta-analysis. *J Hypertens.* 2008;26(7):1282–9.
86. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature.* 2005;436(7054):1171–5.
87. Fählng M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(3):169–80. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.196>
88. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146–55.
89. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;63(5):713–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
90. Hemodiálisis En La DY, Recomendaciones E. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Tratamiento sustitutivo de la función renal. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA segundo y tercer nivel de atención [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from:  
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
91. Heung M, Chawla LS. Predicting progression to chronic kidney disease

- after recovery from acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(6):628–34.
92. Ishani. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death (*Archives of Internal Medicine* (2011) 171, 3 (226-233)). *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1919.
93. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli S V., Assanelli E, Marana I, De Metrio M, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(6):816–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.046>
94. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2016;23(1):19–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
95. De Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Zinman B, et al. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):810–8.
96. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004;66(4):1596–605.
97. Mavranakas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1624–33.
98. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Bone*. 2011;23(1):1–7.
99. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* [Internet]. 2010;78(5):478–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.171>