



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD**

**Histopatología de la Lesión Renal Aguda
asociada a Sepsis**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRÍTICO**

DR. JOEL JAVIER VARGAS HERNÁNDEZ

DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS



MEXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS
ASESOR DE LA TESIS**

ÍNDICE

ÍNDICE	3
RESÚMEN	5
DEFINICIÓN DE PROBLEMA	7
MARCO TEÓRICO	
• Sepsis y Lesión Renal Aguda	8
• Definición de LRA	8
• Clasificación de LRA	9
• Epidemiología de LRA en Sepsis	11
• Fisiopatología de LRA en Sepsis	12
• Histología de la Lesión Renal Aguda	14
• Tratamiento de la LRA	15
• Prevención	16
• Tratamiento farmacológico	17
• TRR	17
• Conclusiones	20
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	26
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	27
MATERIAL Y MÉTODOS	29
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	30

DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
ANEXOS	
• Figura 1	35
• Figura 2	36
• Figura 3	37
• Figura 4	38
• Figura 5	39
• Tabla 1	40
BIBLIOGRAFÍA	41

RESÚMEN

Antecedentes:

La Lesión Renal Aguda es una complicación frecuente en los pacientes admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos, con una incidencia de 1 a 31% y una mortalidad de 19 a 83%. La sepsis es el factor de riesgo más importante.

En años recientes se han realizado avances importantes en cuanto al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la Lesión Renal Aguda secundaria a sepsis. La hipoperfusión renal y la isquemia, seguidas de Necrosis Tubular Aguda han sido propuestas como la patología central del desarrollo de la Lesión Renal Aguda asociada a sepsis. Existen estudios recientes en los que este paradigma no es lo correcto en la mayoría de las circunstancias.

Métodos:

Se realizó un estudio experimental, observacional, transversal, prospectivo y unicéntrico, en el que se incluyó a todo paciente que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos en el Adulto del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con diagnóstico de Lesión Renal Aguda asociada a sepsis, o que la desarrolló durante su estancia en este servicio. Se le realizó biopsia renal guiada por ultrasonido. Se recabará en una hoja de recolección de datos las características demográficas de cada paciente, estudios de laboratorio y resultados de estudios histopatológicos.

Resultados:

En un periodo de 1 año, se registraron 364 ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos por diversas causas. En 57 de ellos se diagnosticó sepsis (15.65%) por diferentes causas, de los que se desarrollo Lesión Renal Aguda en 21 pacientes (36.84%). De estos 21 pacientes, hubo predominancia en el sexo masculino (61.9%) en comparación con el sexo femenino (38.09%). La edad promedio fue de 68.42 años. Se clasificó a los pacientes en los diferentes estadios de la escala de valoración RIFLE para Lesión Renal Aguda, encontrándose a 16 pacientes en fase F, 4 en I y 1 en L, sin encontrar pacientes en estadios R o E.. Se le realizó estudio histopatológico a sólo 5 de estos pacientes, reportándose a 2 pacientes con presencia de edema tubular e intersticial, 1 paciente con pielonefritis aguda y nefroesclerosis, 1 paciente con nefritis tubulointersticial subaguda extensa y sólo 1 con necrosis tubular aguda.

Conclusiones:

La evidencia actual no apoya a la Necrosis Tubular Aguda como la lesión histopatológica típica de la Lesión Renal Aguda asociada a sepsis. Asimismo los estudios existentes sugieren que no existe una presentación histológica característica de esta entidad patológica. En el estudio actual se evidencia la heterogeneidad de la histopatología de la Lesión Renal Aguda asociada a sepsis.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En pacientes críticamente enfermos la Lesión Renal Aguda (LRA) es un problema clínico común y la sepsis es el principal factor de riesgo para su desarrollo. De forma inicial hay lesión funcional y si esta persiste se establece una lesión estructural, la Necrosis Tubular Aguda (NTA) ha sido propuesta usualmente como la lesión estructural que caracteriza clínica e histopatológicamente a la LRA asociada a sepsis. Estudios recientes muestran que la fisiopatología de la LRA asociada a sepsis implica los mismos factores involucrados en la fisiopatología de la sepsis; es decir, procoagulación, inflamación e inmunidad; de esta manera, la NTA no sería la característica histopatológica predominante de la LRA asociada a sepsis como lo evidencia una revisión reciente¹

MARCO TEÓRICO

Sepsis y Lesión Renal Aguda.

Sepsis representa un problema de salud mundial y es un reto continuo para quienes atienden pacientes críticamente enfermos; es el síndrome clínico definido por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección.²

En Estados Unidos de Norteamérica hay 700 mil casos de sepsis cada año, aproximadamente 210 mil mueren como consecuencia de esta (sepsis grave, choque séptico o Disfunción Orgánica Múltiple (DOM); mas que de infarto agudo del miocardio. Lesión Renal Aguda (LRA) como complicación de sepsis esta presente en 19% de pacientes con sepsis moderada, 23% con sepsis severa y en 51% con choque séptico; la combinación de sepsis y LRA esta asociada a una mortalidad de 70%.³

Definición de LRA.

El término Insuficiencia Renal Aguda (IRA) ha sido utilizado para describir alteraciones en la función renal (generalmente reversible), que van desde elevación mínima de creatinina sérica hasta insuficiencia renal anúrica con necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR).⁴⁻¹¹

Las funciones del riñón son numerosas; las que comparte con otros órganos (equilibrio ácido base [pulmón]), las que requieren de interacciones neuro-humorales complejas (sistema renina-angiotensina-aldosterona, eje vitamina D-calcitonina-hormona paratiroidea), y las que no comparte con otros órganos pero que no son medidas rutinariamente (excreción de péptidos

pequeños, metabolismo tubular y producción hormonal); dos funciones que no comparte con otros órganos y que son medidas rutinariamente son producción de orina y excreción de productos hidrosolubles finales del metabolismo del nitrógeno.⁹

Hablar de insuficiencia englobaría todas las funciones mencionadas arriba, en adelante y con el objetivo de estandarizar al respecto, a la disminución rápida (hasta 48 hrs.) de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) manifestada como incremento absoluto ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$), incremento del 50% (1.5 veces con respecto al basal) de la creatinina sérica, o reducción del gasto urinario (< 0.5 ml/kg/h por > 6 hrs) se le llamará LRA.⁴

Clasificación de LRA.

La incidencia, gravedad, prevención, tratamiento y pronóstico han variado considerablemente debido a que ha habido múltiples definiciones y clasificaciones, por tal motivo, un grupo de expertos con el soporte de la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) han propuesto la definición por consenso de LRA, la clasificación RIFLE, con los objetivos de describir y entender la epidemiología, asignar pacientes al azar en estudios controlados, evaluar tratamientos en grupos de pacientes similares y validar exámenes diagnósticos. La característica que hace única a la clasificación RIFLE es que estratifica la gravedad de LRA con fundamento en el cambio de creatinina sérica (absoluto y con respecto a la basal), gasto urinario o ambos. La clasificación RIFLE define tres grados de incremento de gravedad (Riesgo, Lesión y Falla; de las siglas en inglés R [Risk], I [Injury] y F [Failure]) y dos variables de desenlace (Pérdida de

la función renal y Enfermedad Renal en Estadio Terminal; de las siglas en inglés L [Loss of renal function] y E [End-Stage Kidney Disease]).

Riesgo (**R**, Risk).

Se define como el incremento de 1.5 veces la creatinina sérica con relación a la basal (disminución de > 25% de la TFG) o gasto urinario de < 0.5 ml/kg/h por > 6 hrs. La definición también incluye el incremento absoluto de la creatinina sérica de 0.3 mg/dl (26.4 μ mol/L). De los pacientes en este estadio aproximadamente 50% progresan a un estadio de mayor gravedad de la clasificación, por esta razón, el clínico debe reconocer este primer estadio de la clasificación RIFLE para tomar medidas dirigidas a prevenir la progresión a estadios de mayor gravedad.

Lesión (**I**, Injury).

Se define como el incremento de 2 veces la creatinina sérica (disminución de > 50% de la TFG) o reducción del gasto urinario < 0.5 ml/kg/h durante al menos 12 hrs. De los pacientes que desarrollan lesión más del 50% evolucionan a falla.

Falla (**F**, Failure).

Se define como incremento de 3 veces la creatinina sérica (disminución del 75% de la TFG), gasto urinario < 0.3 ml/kg/h por más de 24 hrs. o anuria por mas de 12 hrs. Adicionalmente, se define como incremento agudo de ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44 μ mol/L) en pacientes con > 4 mg/dl (354 μ mol/L) de creatinina sérica.

Pérdida de la Función Renal (**L**, Loss of Renal Function).

Se define como la necesidad de TRR por más de 4 semanas.

Enfermedad Renal en Estadio Terminal (**E**, End Stage Kidney Disease).

Se define como la necesidad de diálisis por más de 3 meses (no recuperación de la función renal).^{6,12}

Epidemiología de LRA en Sepsis.

LRA es una complicación frecuente en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dependiendo de los criterios diagnósticos y población estudiada la incidencia es de 1 a 31% y la mortalidad del 19 al 83%. La sepsis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de LRA (35 a 50% de LRA en la UCI se debe a sepsis), se considera que la mortalidad en este subgrupo de pacientes es mayor (70%).¹³⁻¹⁸

Los resultados de los estudios de LRA en la UCI utilizando la clasificación RIFLE dan como resultado una incidencia de 35.8 a 86.9%, la mortalidad es mayor para cualquier grado de la clasificación RIFLE comparado con el grupo control y con el inmediato inferior.¹⁹⁻²⁰

Adicionalmente hay riesgo incrementado de desarrollar LRA en pacientes con enfermedad renal pre-existente²¹

Abosai y cols. encontraron mortalidad de 74.5% en la clase F, en la clase I 50% y en la clase R 38.3%. Hoste y cols. encontraron que el 67% de los pacientes tenían algún grado de LRA, 12% lograron clase R como máximo, 27% clase I y 28% clase F; de los pacientes en la clase R 56% progresaron a

las clases I y F; los pacientes en la clase R tuvieron mortalidad de 8.8%, los de la clase I 11.4% y los de la clase F 26.3%, comparado con la mortalidad de los pacientes que no tuvieron evidencia de LRA que fue del 5.5%. Además, la clase I y F fueron predictores independientes de mortalidad con una Razón de Momios (RM) de 1.4 y 2.7 respectivamente; la estancia hospitalaria fue de 6 días para los pacientes sin LRA, 8 para los de la clase R, 10 para los de la clase I y 16 para los de la clase F, con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin LRA y con LRA y con el inmediato inferior en los que tuvieron LRA. Uchino y cols. encontraron que 9.1, 5.2 y 3.7 de los pacientes tuvieron clases R, I y F; que los pacientes de la clase R tuvieron más de 3 veces mortalidad que los pacientes sin LRA, los pacientes de la clase I tuvieron más de dos veces mortalidad comparados con la clase R y que los pacientes de la clase F tuvieron 10 veces más mortalidad que los pacientes hospitalizados sin LRA; ellos encontraron también, que las clases R, I y F tuvieron una RM para mortalidad hospitalaria de 2.4, 5.4 y 10.1%.²²⁻²⁵

Fisiopatología de LRA en Sepsis.

Clásicamente se ha establecido que los factores fisiopatológicos de LRA son prerenal, renal y posrenal; y acerca de ello se ha escrito mucho recientemente; sin embargo, aunque en sepsis hay una estrecha relación entre los tres, los mecanismos fisiopatológicos principalmente involucrados son prerenal y renal.²⁶

El patrón hemodinámico de sepsis es gasto cardiaco elevado y resistencias vasculares sistémicas disminuidas, esto último es debido a citocinas que regulan a la alza la expresión de Sintetasa de Oxido Nítrico

inducible (SONi), aumento de la concentración plasmática de iones hidrógeno [H^+] y lactato y, disminución de ATP en las células de músculo liso vascular. La vasodilatación arterial activa el eje neuro-humoral (sistema nervioso simpático, renina-angiotensina-aldosterona y la liberación no osmótica de vasopresina), el objetivo de estos mecanismos en conjunto es mantener la presión arterial media y la presión de perfusión.

La vasodilatación arterial que acompaña a sepsis es mediada en parte por citocinas que regulan a la alza expresión de SONi en la vasculatura, la liberación de óxido nítrico debido a SONi comparada con la constitutiva es mas prolongada y profunda, esto es la causa de resistencia al efecto vasopresor de norepinefrina y angiotensina II. Adicionalmente, el aumento de las concentraciones plasmáticas de H^+ y lactato y la disminución en las células del músculo liso vascular de ATP activa los canales de potasio sensibles a ATP, esto causa hiperpolarización de las células de músculo liso vascular y cierre de las compuertas de los canales de calcio; los efectos vasoconstrictores de la norepinefrina y la angiotensina II dependen de canales de calcio abiertos. Además niveles altos de hormonas vasoactivas endógenas están asociados a regulación a la baja de sus receptores.

Evidencia experimental muestra que en fases tempranas, en LRA relacionada a sepsis, el mecanismo patogénico predominante es vasoconstricción renal con función tubular intacta, evidenciado por incremento de reabsorción tubular de sodio y agua.²⁷

Aunque las alteraciones hemodinámicas sistémicas son un factor importante en el desarrollo de LRA asociada a sepsis, las alteraciones hemodinámicas, inflamatorias, procoagulantes e inmunológicas intrarrenales

también participan. La vasoconstricción intrarenal (causada por inbalance vasodilatación/vasoconstricción) da como resultado disminución del flujo sanguíneo renal y alteraciones en la distribución que predominantemente afecta a la médula externa. El infiltrado de células inflamatorias causa daño local por liberación de radicales libres derivados de superóxido, enzimas lisosómicas y producción adicional de citocinas inflamatorias. La disfunción de las cascadas de coagulación y fibrinolítica contribuye a la trombosis intraglomerular.²⁸⁻³²

Histología de la Lesión Renal Aguda.

En los últimos años ha habido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal aguda asociada a sepsis. La hipoperfusión renal y la isquemia, seguida de la NTA han sido propuestas como la patología central del desarrollo de la LRA asociada a sepsis. Adicionalmente, a la definición de NTA se le ha dado una connotación clínica. Existen estudios recientes que este paradigma no es lo correcto en todas las circunstancias³³.

En el estudio de Mustonen y colaboradores, se demostraron cambios tubulointersticiales inespecíficos como hallazgo histopatológico predominante. En total, 82% de los estudios mostraron nefropatía tubulointersticial aguda, mientras que en el 7% se encontró glomerulonefritis aguda, pielonefritis aguda fue el hallazgo en el 3.5% y sólo 4 de los casos (7%) presentaron NTA³⁴.

En el estudio de Díaz de León y colaboradores, se incluyeron 40 pacientes a los que se les tomó biopsia renal percutánea. 20 pacientes (50%) presentaron necrosis tubulointersticial, 11 pacientes (27.5%) desarrollaron

lesión glomerular y tubular, y 9 casos (22.5%) presentaron lesión glomerular y vascular³⁵.

En el estudio postmortem de Hotchkiss, los hallazgos histológicos en los riñones en los pacientes control no revelaron cambios agudos. En cambio, a pesar de la gran prevalencia de la disfunción renal clínica en pacientes con sepsis, sólo uno de estos pacientes (8.3%) presentó cambios de necrosis renal. Tampoco se observaron apoptosis celulares tubulares o glomerulares. En los pacientes sin enfermedad renal preexistente, la histología renal no reflejó la severidad de la lesión renal que indicaba la disminución en la función renal³⁶.

En el trabajo de Sato, 5 de 6 pacientes presentaron lesión celular mínima inespecífica y sólo un paciente se encontró con cambios patológicos correspondientes a NTA³⁷. Rosenberg encontró cambios leves inespecíficos, pero sin datos consistentes con NTA³⁸.

Tratamiento de LRA.

El mejor entendimiento de la fisiopatología de sepsis ha llevado a la creación de lineamientos para su manejo, la aplicación de estos lineamientos en grupos de pacientes seleccionados ha mejorado la morbi-mortalidad, a pesar de ello, la incidencia y mortalidad relacionada a LRA esta alta, por tal motivo recientemente se ha puesto especial énfasis en este subgrupo de pacientes en cuanto prevención, tratamiento farmacológico y tratamiento de soporte con el uso de TRR.³⁹⁻⁴²

Prevención.

El tratamiento preventivo se ha enfocado en mantener una adecuada presión perfusión renal a través de la expansión de volumen, administración de vasopresores, dopamina a dosis bajas y diuréticos; y, evitar factores de riesgo.

A pesar de la importancia de la expansión de volumen evidenciada por la Early Goal-Directec Therapy (EGDT) en pacientes con sepsis grave o choque séptico, en pacientes con LRA la calidad, cantidad y objetivos no es un problema resuelto y por el contrario, hay evidencia que el uso indiscriminado de líquidos intravenosos tiene consecuencias adversas.⁴³⁻⁴⁹

Algo similar ocurre con vasopresores y dopamina a dosis bajas, no hay evidencia de la utilidad como renoprotector o como tratamiento de LRA establecida.

La justificación del uso de diuréticos como prevención de LRA esta fundamentada en la teoría de que disminuyen el consumo de oxígeno en las células tubulares al inhibir el transporte de sodio a través de estas y por el efecto dilatador de los vasos sanguíneos corticales; de esta forma, previniendo o limitando la lesión celular isquémica; adicionalmente, al aumentar el flujo tubular podría disminuir la obstrucción intratubular (mecanismo fisiopatológico postrenal de LRA). En LRA establecida se han realizado muchos estudios, los cuales utilizan diuréticos que inhiben el simportador $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ sin encontrar efecto benéfico (no aceleran la recuperación renal, no reducen la necesidad de TRR y la disminución la mortalidad no es estadísticamente significativa cuando se compara contra el grupo que no los recibió.⁵⁰

Tratamiento Farmacológico.

El gran avance en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de LRA asociada a sepsis ha permitido experimentar con múltiples tratamientos farmacológicos. Se han realizado estudios con inhibidores de mediadores inflamatorios (anticuerpos contra el Factor de Necrosis Tumoral alfa [TNF ∞], antagonistas del Factor Activador de Plaquetas [FAP] e inhibidores del metabolismo del Acido Araquidonico [AA]), medicamentos capaces de mejorar la hemodinamia renal (inhibición de la Sintetasa del Oxido Nitrico [SON], antagonistas de la Endotelina-1 [ET-1] y Péptido Natriuretico Atrial [PNA]), interrupción de la infiltración por leucocitos (esteroides e inhibidores de la adhesión leucocitaria), inhibición de la cascada de la coagulación (inhibidores de la vía del Factor Tisular [FT], antitrombina, proteína C activada) y administración de factores de crecimiento con el objetivo de acelerar la recuperación renal (Factor de Crecimiento Epidérmico [FCE] y Factor de Crecimiento Parecido a la Insulina I [FCPI I]); ningún estudio ha mostrado diferencia estadísticamente significativa a favor de menor mortalidad o morbilidad en los pacientes en quienes se intervino.⁵¹⁻⁵³

TRR.

Si bien ha habido avances trascendentes en la patogénesis, clasificación y desenlaces de LRA, los avances en cuanto a las intervenciones farmacológicas no han impactado en la morbilidad y mortalidad, por tal motivo el tratamiento hasta este momento es de soporte; la TRR se ha utilizado como “piedra angular” del tratamiento de soporte de LRA.^{54,55}

Indicaciones de TRR.

Hay indicaciones objetivas para dializar un paciente en el escenario de LRA, como lo son la sobrecarga de volumen puesta de manifiesto por insuficiencia cardíaca o edema agudo pulmonar que no mejora con la administración de inhibidores de E-1, análogos sintéticos del PNA, inotrópicos (levosimendan), nitritos o diurético; la hipercalemia con alteraciones electrocardiográficas y que no responde ante la administración de tratamiento farmacológico; la acidosis metabólica con evidencia de afección orgánica; y el síndrome urémico (encefalopatía urémica o coma). Pero en que momento de LRA (estadio de la clasificación, grado de azotemia u otro) independientemente de las indicaciones descritas arriba se debe de iniciar diálisis en pacientes, es un problema aún no resuelto.⁵⁶

Momento de Inicio de TRR.

Hablar de en que momento se debe de iniciar TRR hoy es difícil, debido a que la definición y clasificación de LRA es reciente y no hay ensayos clínicos diseñados para responder esta interrogante; aunque ha habido estudios retrospectivos y observacionales los cuales han intentado resolver este problema; la conclusión a la que se ha llegado es iniciar TRR “tempranamente”; si bien, la definición de “tempranamente” es variable entre los estudios.⁵⁷⁻⁵⁹

Recientemente se analizaron los datos del Data from de Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD), un estudio multicéntrico observacional, donde se analizó el riesgo de muerte a 60 días con el diagnóstico de LRA al agrupar a los pacientes de acuerdo a la concentración sérica de Blood Urea Nitrogen (BUN) al momento de iniciar TTR, se hicieron dos grupos (grado de azotemia bajo = BUN \leq 76mg/dl contra grado de azotemia alto = BUN >76mg/dl)

y encontraron asociación de BUN alto y muerte con Riesgo Relativo (RR) de 1.85 (95% IC de 1.16 a 2.96). Esta es la evidencia mas objetiva de en que momento iniciar TRR en pacientes con LRA.⁶⁰

TRR Continua (TRRC) o Hemodiálisis Intermitente (HI).

Si no se ha logrado resolver el problema de en que momento hay que iniciar TRR, evidentemente que tipo de TRR es mejor (continua contra intermitente) no es posible saberlo en este momento, aunque se han realizado ensayos clínicos con resultados a favor de TRR continua sin tener diferencias estadísticamente significativas, la mayoría de ellos antes de definición de LRA.⁶¹⁻⁶⁸

Dosis de TRR.

En TRRC se han realizado algunos ensayos clínicos; Ronco y cols. en un estudio clínico, controlado, al azar, con 450 pacientes críticamente enfermos con IRA encontraron que la TRRC en el modo de Continuos Venovenous Hemofiltration (CVVH) 35 ml/kg/h se asoció a mejor supervivencia cuando se comparo con 20 ml/kg/h ($p < 0.001$); no hubo p estadísticamente significativa cuando se comparó con 45 ml/kg/h.^{69,70}

En HI también se han realizados ensayos clínicos; Schiffli y cols. realizaron un ensayo clínico, al azar, con 160 pacientes con IRA comparando HI 6 días/semana contra HI 3 días/semana; usando el análisis de intención de tratar el porcentaje de mortalidad fue 28% vs 46% a favor de HI 6 días/semanas con $p = 0.1$, después del ajuste para factores que confunden, la RM de muerte en HI 6 días/semana contra HI 3 días/semana fue de 3.92 (IC 95% de 1.68 a 9.18). Hubo limitaciones en el estudio, como el sesgo de seguimiento (14 días después de la última sesión de HI), sesgo de selección

debido a que se excluyeron pacientes inestables hemodinámicamente (grupo importante de pacientes con sepsis en los cuales hubiera sido importante conocer desenlaces), y que la dosis de diálisis fue menor de lo establecido en ambos grupos.⁷¹

Con este grado de evidencia hasta el momento no se puede hacer una recomendación para dosis de diálisis en grupos específicos de pacientes con LRA.

Conclusiones.

LRA es la más importante complicación secundaria a sepsis debido a su elevada mortalidad, la cual se ha mantenido constante a través de los últimos años.

La definición por consenso de LRA, la clasificación RIFLE, es una herramienta trascendental debido a que estratifica la gravedad de los pacientes en tres clases y aporta dos variables de desenlace (características que la hacen única), lo cual permitirá describir y entender la epidemiología, asignar pacientes al azar en estudios controlados, evaluar tratamientos en grupos de pacientes similares y validar exámenes diagnósticos.

A pesar del gran avance en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de LRA asociada a sepsis, hasta el momento la profilaxis y el tratamiento farmacológico no han mostrado mejorar la morbi-mortalidad.

En TRR como tratamiento de soporte para LRA asociada a sepsis, hasta hoy no se ha logrado establecer en que momento de LRA se debe de iniciar, la dosis y la modalidad de TRR que deben ser utilizadas en estos pacientes.

El campo clínico en sepsis y LRA para investigación es amplio y como un reto, no deberá de pasar más allá de la primera década del siglo 21 para que demos respuesta a todas estas interrogantes que hoy son el foco de atención de los encargados de atender pacientes críticamente enfermos.

JUSTIFICACIÓN

La NTA ha sido mal utilizada para definir un síndrome clínico; ésta no refleja con exactitud los cambios histopatológicos encontrados en la IRA.

Estudios recientes muestran que la fisiopatología de la LRA asociada a sepsis guarda estrecha relación con los mismos mecanismos de la sepsis, es decir: alteración de los sistema de coagulación, inflamatorio e inmune; adicionalmente, estudios histopatológicos demuestran que la NTA no es, por mucho, la característica histopatológica; esto, da pie a hacer una profunda investigación de cual o cuales son las características histopatológicas de este grupo específico de pacientes con el objetivo de caracterizar y con ello mejorar el entendimiento de la LRA asociada a sepsis y proponer el tratamiento específico.

HIPÓTESIS

La lesión histopatológica de la LRA asociada a sepsis es diferente de la NTA.

¿Cuál es la lesión histopatológica de la LRA asociada a sepsis?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características histopatológicas de la LRA asociada a sepsis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las características histopatológicas de la LRA asociada a sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.
- Conocer si existen lesiones microangiopáticas, inflamatorias o autoinmunes.
- De acuerdo a las características histopatológicas, proponer tratamientos alternos.
- Evaluar las posibles complicaciones relacionadas al procedimiento de toma de biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Por la participación del investigado: EXPERIMENTAL.

Por el objetivo del estudio: EXPERIMENTAL.

Por la medición del evento en el tiempo: TRANSVERSAL.

Por el momento de la medición del evento: PROLECTIVO.

Por el momento de la recolección de la información: PROSPECTIVO.

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: ABIERTO.

Por la ubicación de la población de estudio: UNICÉNTRICO.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Todo paciente que ingrese a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos con el diagnóstico de LRA asociada a sepsis, o que la desarrolle durante su estancia, y que cumpla con los criterios de selección.

Criterios de Selección:

Inclusión:

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Que cumpla con los criterios de sepsis de acuerdo al consenso conferencia del 2001.
- Que presente LRA asociada a sepsis al ingreso o que la desarrolle durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Riñones de necropsia de pacientes con LRA asociada a sepsis

Exclusión:

- Que presente lesión renal aguda asociada a otra causa diferente a sepsis.
- Que presente Insuficiencia Renal Crónica.
- Que presente LRA asociada a sepsis en paciente con trasplante renal.
- Que el paciente o familiar responsable no acepten el procedimiento.
- Paciente con diagnóstico de enfermedad reumatológica como causa de LRA.

Eliminación:

- Biopsias de pacientes reportadas como insuficientes o inconclusas
- Pacientes con contraindicaciones absolutas para realizar el procedimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez aprobado el proyecto de investigación se comenzó a realizar biopsias renales en pacientes con LRA asociada a sepsis.

Se recabó en una hoja de recolección de datos, las características demográficas de cada paciente (género, edad, comorbilidades, diagnósticos de ingreso), escalas de gravedad (APACHE II, SOFA, RIFLE), estudios de laboratorio (Creatinina, Nitrógeno ureico, Urea) y los resultados de los estudios histopatológicos (biopsias renales)

- a) Una vez finalizada la fase de Realización del Estudio se procedió al Análisis de la Información la cual fue descriptiva. Posteriormente la fase de Presentación del Informe Final.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

En un periodo de 12 meses se registraron 364 ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos por diversas causas, de los cuales en 57 de ellos se diagnosticó cuadro de sepsis durante su estancia en esta unidad, ya sea como diagnóstico de ingreso o desarrollado durante su hospitalización, correspondiendo al 15.65% (Figura 1). De estos 57 pacientes, solo se registró a un 36.84% (21 pacientes) con LRA en diferentes estadios.

Entre los pacientes que desarrollaron LRA secundaria a sepsis se observó predominancia en el sexo masculino, con un 61.90% (13 pacientes), mientras que el sexo femenino solo registró un 38.09% (8 pacientes) (Figura 2). La edad promedio fue de 68.42 años, oscilando desde los 20 hasta los 90 años de edad (Tabla 1).

Entre los criterios utilizados para evaluar la LRA secundaria a sepsis se utilizó la escala de valoración RIFLE previamente mencionada, ya sea por el criterio de elevación de creatinina (18 pacientes) o por el de disminución de uresis (6 pacientes), encontrando a 16 pacientes en la fase F, 4 de ellos en la fase I y solo uno en fase L. No se observaron pacientes con progresión en fase R o E (Figura 3).

Dentro de las principales causas de sepsis en los pacientes sujetos al estudio, se clasificaron como choque séptico a 9 de ellos. Como sepsis secundaria a patología pulmonar a 12. Por patología abdominal se identificaron a 5 pacientes y 2 fueron por patología urinaria (Figura 4).

De los 21 pacientes que presentaron LRA secundaria a sepsis se les realizó estudio histopatológico a 5 de ellos, realizándose 4 biopsias renales y una necropsia. Los resultados obtenidos fueron los siguientes (Figura 5):

- 2 pacientes con reporte histopatológico de edema tubular e intersticial
- 1 paciente con pielonefritis aguda y nefroesclerosis
- 1 paciente con nefritis tubulointersticial subaguda extensa, y
- Sólo 1 paciente con necrosis tubular aguda

DISCUSIÓN

En el presente estudio se realizó un estudio sistemático de la literatura para definir algunos conceptos previamente conocidos como Lesión Renal Aguda, así como para evaluar estudios previos humanos y experimentales de la LRA asociada a sepsis describiendo la histopatología renal. El objetivo principal de este estudio era el de determinar la naturaleza de los cambios histopatológicos observados en la LRA secundaria a sepsis. En particular se intento descartar a la Necrosis Tubular Aguda como la lesión histopatológica característica de la LRA por sepsis, ampliamente aceptada como la lesión histopatológica principal en este tipo de pacientes.

Existen muy pocos estudios previos enfocados particularmente a la histopatología de la LRA, en los que se ha observado un patrón histológico inconsistente, como causal de la LRA. Asimismo se ha observado a la NTA como poco común en los pocos estudios humanos.

Se ha considerado, con base a la literatura estudiada que aproximadamente un 5% de todos los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos presenta LRA avanzada, y que el 50% de las LRA son secundarias a sepsis, se podría estimar que aproximadamente 100,000 pacientes presentan LRA asociada a sepsis.

Claramente la muestra del estudio (5 pacientes) es inadecuada para realizar aclaraciones objetivas sobre la población de los pacientes en la UTI con LRA secundaria a sepsis. La ausencia de más datos en humanos describiendo la histopatología de la LRA secundaria a sepsis se debe probablemente más a la preocupación general del riesgo de la realización de

biopsias renales en pacientes críticamente enfermos, así como a la falta de opciones de tratamiento más específicas.

A pesar de esta limitación en la información sobre los cambios histopatológicos asociados a la LRA asociada a sepsis, la revisión de la literatura demuestra que existe una heterogeneidad en los hallazgos histopatológicos que van desde la histología normal, hasta la NTA severa. Estas observaciones son consistentes con la heterogeneidad de la sepsis como condición clínica, y sugieren precaución en atribuir cualquier tipo en particular de lesión estructural a este síndrome. En nuestro estudio se evidencia lo encontrado en la literatura revisada, con presencia de NTA en solo el 20% de los casos, correspondiendo al 22% reportado en la literatura.

El presente estudio posee fortalezas y limitaciones. Se realizó una revisión extensa en cuanto a la definición de la LRA, así como de la LRA asociada a sepsis. Asimismo se realizó una recopilación de literatura que aborda a los cambios histopatológicos de la LRA asociada a sepsis, evaluando estudios publicados tanto en lenguaje español, como inglés.

Cabe mencionar que los estudios revisados fueron observacionales, al igual que el nuestro, y asimismo con muestras pequeñas, limitados en su diseño (sin controles) y con hallazgos que muestran una heterogeneidad considerable. Por lo anterior es evidente la perspectiva parcial que es presentada, por lo que las inferencias globales son limitadas. Cuestionamos la fuerte asociación que existe entre la LRA asociada a sepsis y la NTA clásica y marcamos la urgente necesidad de un mejor entendimiento a la correlación de la histopatología renal en la LRA asociada a sepsis.

CONCLUSIONES

La evidencia actual no apoya a la NTA como la lesión histopatológica típica de la LRA asociada a sepsis. Los hallazgos experimentales más que eso soportan la evidencia que la NTA es poco común en la sepsis. Asimismo los estudios existentes sugieren que no existe una presentación histológica característica de la LRA asociada a sepsis.

El entendimiento completo de la histopatología de cualquier enfermedad representa un paso fundamental en la comprensión de su patogénesis, y es necesario antes del desarrollo de intervenciones terapéuticas potenciales.

El estudio actual demuestra lo previamente señalado en la literatura en la heterogeneidad de la histopatología de la LRA asociada a sepsis.

Sugerimos la continuación de la elaboración de nuevos protocolos de estudio para agrandar el muestreo existente a nivel mundial, necesario para una mejor evaluación, y posteriormente tratamiento de la LRA asociada a sepsis, que por si misma constituye un factor de gravedad en los pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

ANEXOS

Figura 1

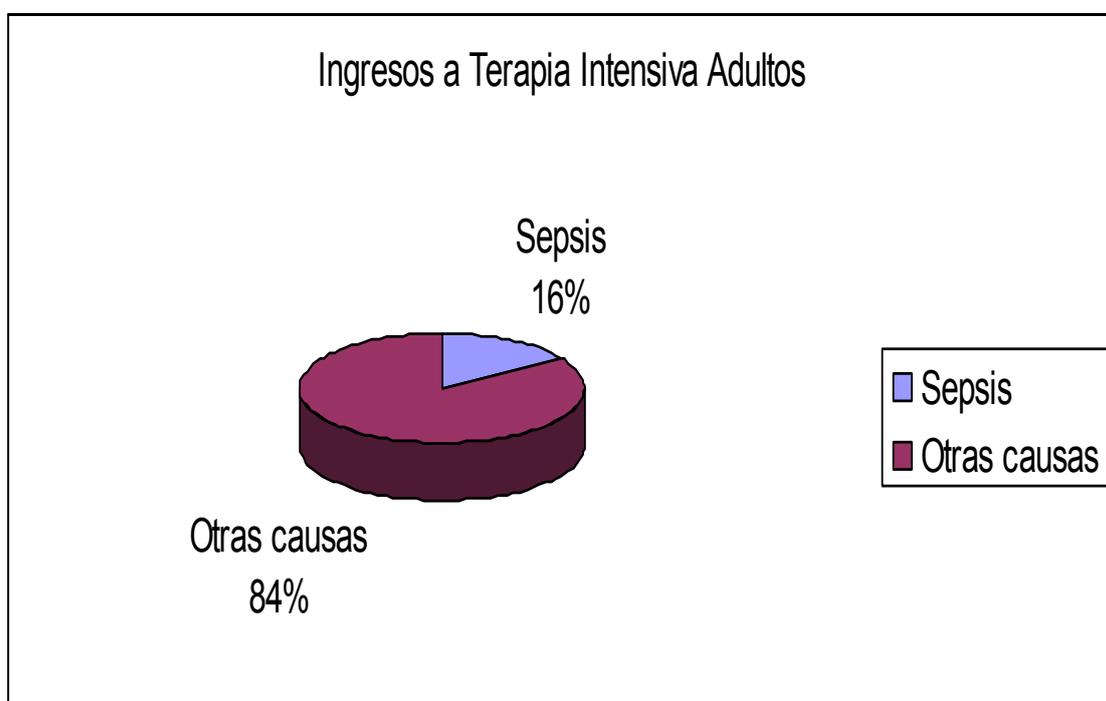


Figura 2



Figura 3

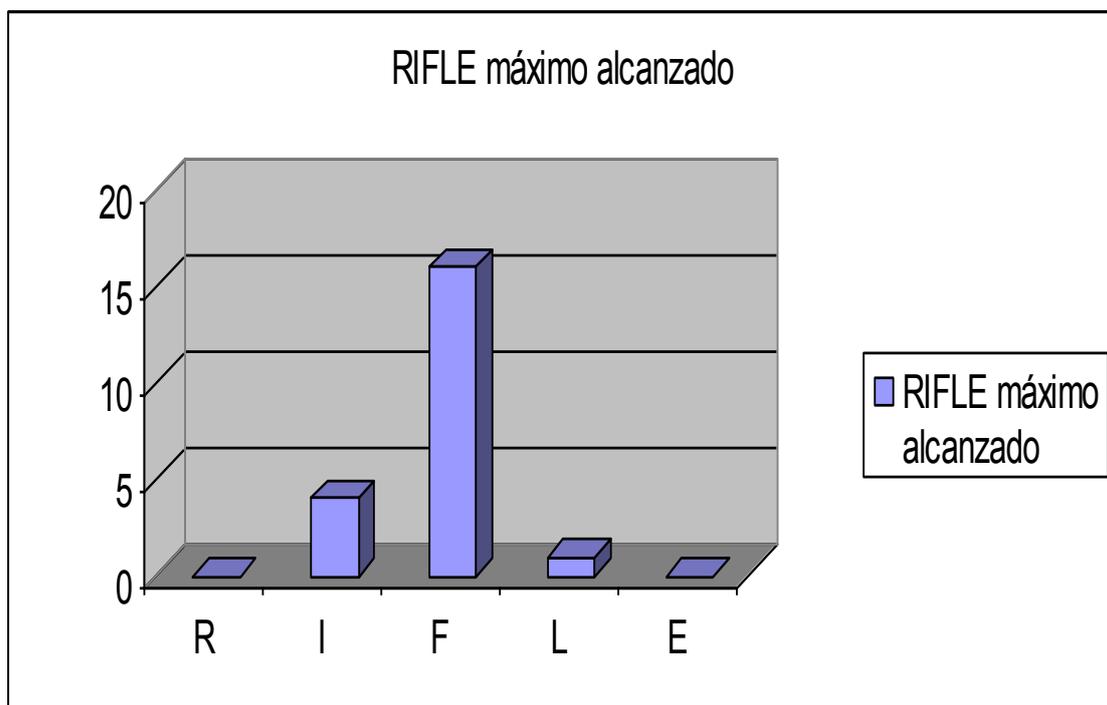


Figura 4

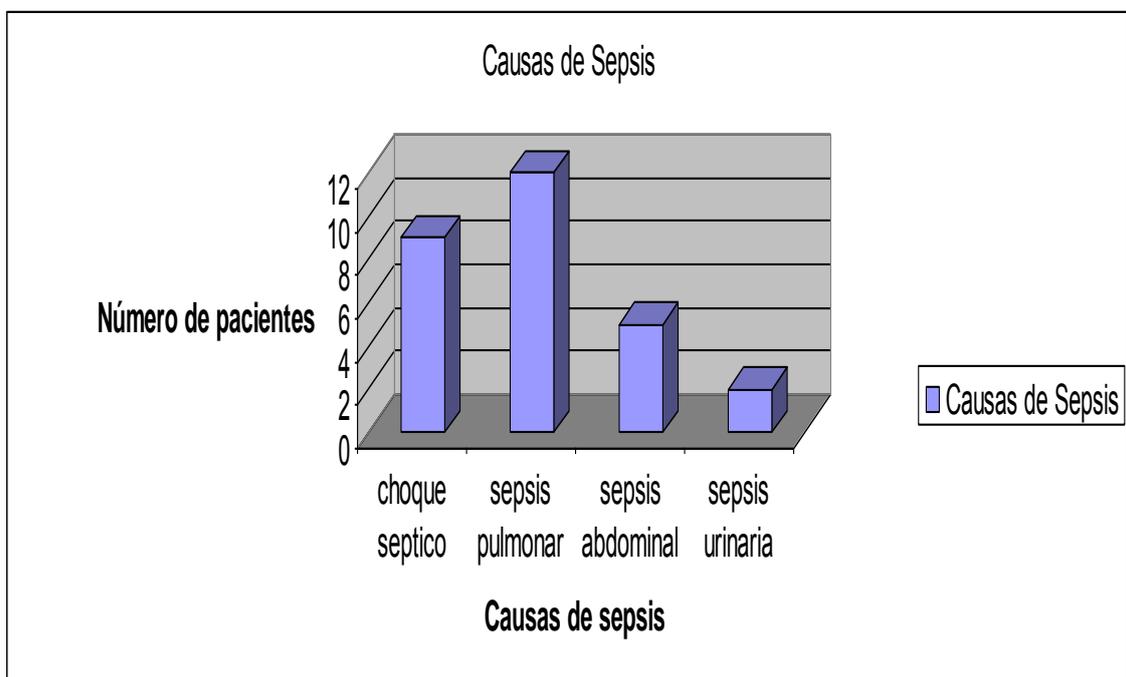


Figura 5

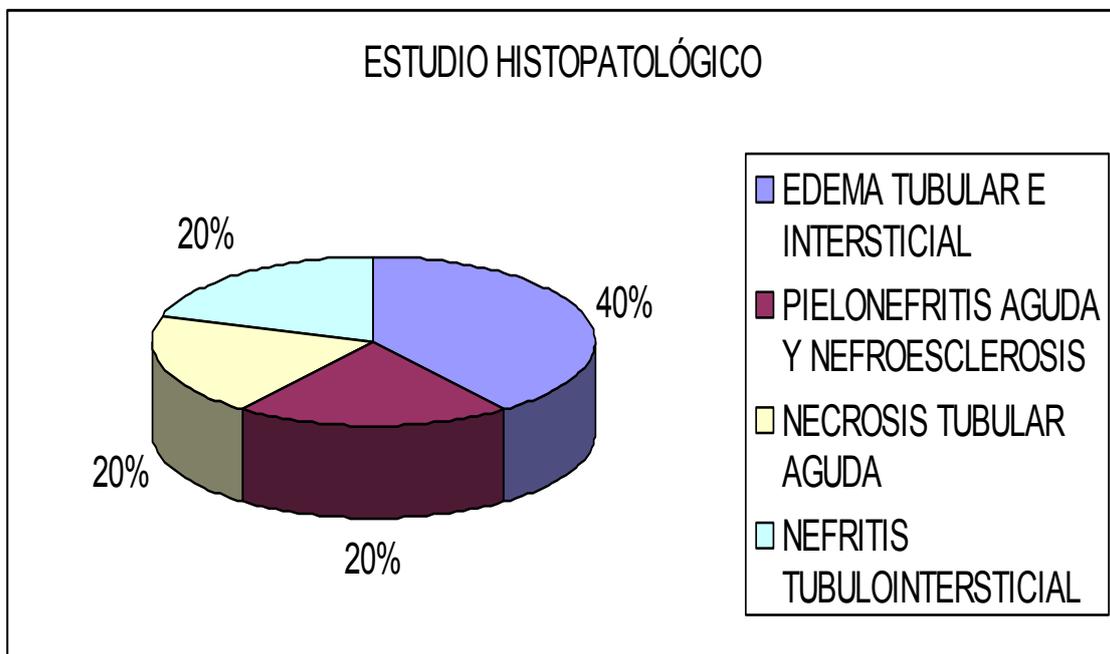


Tabla 1

VARIABLE	VALORES
SEXO	HOMBRES 13 (62%) MUJERES 8 (38%)
EDAD	DESDE 20 HASTA 90 AÑOS, CON UN PROMEDIO DE 68.42 AÑOS
BUN	MEDIANA DE 52 MG/DL
UREA	MEDIANA DE 111 MG/DL
CREATININA	MEDIANA DE 3.6 MG/DL
VASOPRESORES	76.1% (16 PACIENTES)
INOTROPICOS	28.5% (6 PACIENTES)
VENTILACIÓN MECÁNICA	90.4% (19 PACIENTES)
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL	19% (4 PACIENTES)

BIBLIOGRAFÍA

1. Langenberg C, Bagshaw SM, Clive NM, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care* 2008
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal MS, Vincent JL, Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Car Med* 2003 31(4):1250-1256.
3. Martin G.s., Mannino D.M., Eaton S. and Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554.
4. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lamiere N: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:509-514.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004,8:R204-R212.
6. Van Biesen W., Vanholder R. and Lamiere R. Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-1319.
7. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. *Kidney Int* 2007;(10):971-976.
8. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007 Jul-Aug;22(4):187-193.

9. Bellomo R: Defining, Quantifying, and Classifying Acute Renal Failure. Crit Care Clin 21 (2005) 223-237.
10. Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. Adv Chronic Kidney Dis 2008 15(3):213-221.
11. Solomon R, Segal A. Defining acute kidney injury: what is the most appropriate metric? Nat Clin Pract Nephrol 2008;4(4):208-15.
12. Bagshaw SM, George C, Dinu I, *et al.* A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1203-1210
13. Hoste EA, Vanholder R. Epidemiology of AKI in the ICU. Acta Clin Belg Suppl. 2007;(2):314-317.
14. Cerdá J, Lamiere N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, Bagga A, Levin A. Epidemiology of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jan
15. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., Doig G.S., Morimatsu H., Morgera S., Schetz M., Tan I., Bouman C., Macedo E., Gibney N., Tolwani A., Ronco C., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. JAMA. 2005;294(7):813-818.
16. Mataloun S.E., Machado F.R., Senna A.P.R., Guimaraes H.P., Amaral J.L.G. Incidente, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. Braz J Med Biol Res 39(10) 2006.

17. Díaz de León M., Moreno S.A., González Díaz D.J., Briones G.J. Severe sepsis as a cause of acute renal failure. *Nefrología* 2006;26(4):439-444.
18. Hoste E.A.J., Lamiere N.H., VanHolder R.C., Benoit D.D., Decruyenaere J.M.A., Colardyn F.A. Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-1030.
19. Cruz D.N., Bolgan I., Parazella M.A., Bonillo M., de Cal M., Corradi V., Polanco N., Ocampo C., Nalesso F., Piccinni P. and Ronco C.; for the North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418-425.
20. Ostermann M., Chang R.W.S. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35(8):1837-1847.
21. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, *et al.* The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008: Epub April 2.
22. Abosaif N.Y., Tolba Y.A., Heap M., Russell J., Nahas M.E. The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1038-1048.
23. Hoste E.A.J., Clermont G., Karsten A., Venkataraman R., Angud D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.

24. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients Crit Care Med 2006;34:1913-1917
25. Hoste E.A.J, Kellum J.A. Incidence, Classification, and Outcomes of Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol 2007;156:32-38.
26. Matejovic M, Radermacher P, Joannidis M. Acute kidney injury in sepsis: is renal blood flow more than just an innocent bystander? Intensive Care Med 2007 Sep;33(9):1498-1500.
27. Schrier R.W., Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. N Engl J Med 2004;351(2):159-169.
28. Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. J Am Soc Nephrol 2006;17:103-1520.
29. Lamire N. The Pathophysiology of Acute Renal Failure. Crit Care Clin 2005;197-210.
30. Abuelo J.G. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. N Engl J Med 2007;357:797-805.
31. Wan L., Bellomo R., Di Giantomasso D. and Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. Curr Opin Crit Care 2003;9:496-502.
32. Bonventre J.V. Pathophysiology of Acute Kidney Injury: Roles of Potential Inhibitors of Inflammation. Contrib Nephrol 2007;156:39-46.004;351(2):159-169.
33. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. Critical Care 2008. 12;R38

34. Mustonen J, Pasternack A, Helin H, Pystynen S, Tuominen T: Renal Biopsy in acute renal failure. *Am J Nephrol* 1984. 4;27-31
35. Diaz de León M, Moreno SA, González Díaz DJ, Briones GJ: Severe sepsis as a cause of acute renal failure. *Nefrología* 2006. 26;439-444
36. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Mautschak GM, Buchman TG, Karl IE: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999. 27;1230-1252
37. Sato T, Kamiyama Y, Jones RT, Cowley RA, Trump BF: Ultrastructural study on kidney cell injury following various types of shock in 26 immediate autopsy patients. *Adv Shock Res* 1978. 1;55-69
38. Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas CE, Khan AA, Rosenberg BF: Renal insufficiency after trauma and sepsis. A prospective functional and ultrastructural analysis. *Arch Surg* 1971. 103;175-183
39. Joannidis M. Medical therapy of acute kidney injury. *Acta Clin Bel Suppl* 2007;(2):353-356.
40. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and Initial Management of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar
41. Dellinger R, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Ken D, Marshall J, Parker M, Ramsay G, Zimmerman J, Vincent J, Levy M; for the Surviving Sepsis Campaign Management: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
42. Russell JA. Management of Sepsis *N Engl J Med* 2006;355(16):1699-1713.

43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
44. Otero R.M, Nguyen H.B, Huang D.T, et al: Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited: Concepts, Controversies, and Contemporary Findings *Chest* 2006;130:1579-1595.
45. Van Biesen W, Yegenaga I, VanHolder R: Relationship between fluid status and its management on acute renal failure AKI in intensive care unit ICU patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005;18:54-60.
46. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
47. Sark Y, Vincent JL, Reinhart K: High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098:3108.
48. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ: Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:924-929.
49. Mehta RL, Clark WC, Schetz M: Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:535:543.
50. De Vriese A. S. Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in Sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:792-805.
51. House AA, Silva Oliveira S, Ronco C. Anti-inflammatory drugs in the kidney. *Int J Artif Organs* 2007 Dec;30(12):1042-1046.

52. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;2(2):356-365.
53. De Vriese A.S., Bourgeois M. Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:474-480.
54. Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Jul;2(4):623-630.
55. Kanagasundaram NS. Renal replacement therapy in acute kidney injury: an overview. *Br J Hosp Med* 2007 Jun;68(6):292-297.
56. Palevsky PM: Renal Replacement Therapy I: Indications and Timing. *Crit Care Clin* 2005;347:356.
57. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Metha RL, Ronco C. Timing of Initiation and Discontinuation of Renal Replacement Therapy in AKI: Unanswered Key Questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar
58. Palevsky PM. Clinical review: timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(6):232.
59. Bouman CS, Oudermans-van Straaten HM. Timing of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2007 Dec;13(6):656-661.
60. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler A, Soroki SH, Metha RL and Chertow GM: Timing of Initiation of Dialysis in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-919.

61. Ronco C, Bagshaw SM, Gibney RT, Bellomo R. Outcome comparisons of intermittent and continuous therapies in acute kidney injury: What do they mean? *Int J Artif Organs* 2008 Mar;31(3):213-220.
62. Bagshaw SM, Barthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 Feb;36(2):249-250.
63. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008 Feb;299(7):793-805.
64. Bagshaw SM, Brindley PG, Gibney N, Bellomo R. Best evidence in critical care medicine. Continuous or intermittent renal replacement for treatment of severe acute kidney injury in critically ill patients. *Can J Anaesth* 2007 Oct;54(10):845-847.
65. Hoste E.A.J., Kellum J.A. Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:133-143.
66. Ricci Z, Ronco C: Renal Replacement II: Dialysis Dose. *Crit Care Clin* 2005;357-366.
67. Kellum J, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
68. Metha RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-1163.

69. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, et al. Delivery of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: What Are the Key Issues? Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jan
70. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. Lancet 2000;356:26-30.
71. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 2002;346:305-310.