



---

**Universidad de Valladolid**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

# **Características Clínicas y Pronóstico del Fracaso Renal Agudo puro vs. Fracaso Renal Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica**

Presentada por:

**MARÍA ISABEL ACOSTA OCHOA**

para optar al grado de

Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

**PROFESOR DR. JESÚS BUSTAMANTE BUSTAMANTE**

Codirector:

**DR. ARMANDO COCA ROJO**

2021

A mis padres y a mi hermano,  
A mis maestros,  
A Montserrat, su apoyo da sustento a mis pasos,  
A Sofía, un nuevo ser a través del cual trascender.

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Jesús Bustamante Bustamante quien desde que revisó el borrador de mi primer trabajo sobre fracaso renal agudo me animó para que lo desarrollara y me ha brindado su apoyo incondicional para la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Armando Coca Rojo, mi codirector, compañero de vicisitudes, que me ha acompañado tanto en la euforia como en la depresión del arduo camino de la investigación y de la publicación. Al Dr. Jesús Francisco Bermejo Martín y a la Dra. M<sup>a</sup> Fe Muñoz Moreno de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid; su inestimable ayuda ha sido el germen de este trabajo. Los tres con sus conocimientos en investigación y estadística me ayudaron a convertir una intuición clínica en la demostración matemática que da sustento a este trabajo.

A las enfermeras y auxiliares de enfermería en general, a las de Nefrología en particular, ya que transforman el conocimiento científico en cuidados atentos y cariñosos a los pacientes.

A las bibliotecarias María Luz de Andrés Loste del Hospital Universitario Río Hortega (jubilada), Sara González Calvo-Baeza (jubilada), Susana Villar Barba (actual) y la administrativa Ana Belén Vázquez Martín del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por encontrar los artículos más extraños que les he solicitado y por su inestimable ayuda para generar y difundir el conocimiento.

A todos mis compañeros adjuntos y residentes del servicio de Nefrología, con su trabajo diario atendemos el fracaso renal agudo y construimos las bases de este estudio.

Al Dr. Javier de Lorenzo Martínez y a la Dra. María Pérez Herrero, por ser unos editores y correctores constructivos y estrictos.

Por último, pero no menos importante a los pacientes; la búsqueda constante por mejorar su atención es la que inspiró este trabajo, que no solo es descriptivo, sino que pretende tener aplicación clínica y generar un cambio en la práctica diaria.

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>ACV</b> Accidente Cerebro Vascular	<b>KDIGO</b> Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>ADQI</b> Acute Dialysis Quality Initiative	<b>KDIGO-2012</b> guías KDIGO AKI 2012
<b>AKI</b> Acute Kidney Injury	<b>MDRD-4</b> Modification of Diet in Renal Disease-4
<b>AKIN</b> Acute Kidney Injury Network	<b>MiH</b> Mortalidad intra-Hospitalaria
<b>AoCKD</b> Acute on Chronic Kidney Disease	<b>NTA</b> Necrosis Tubular Aguda
<b>AsERC</b> FRA sobre Enfermedad Renal Crónica	<b>OR</b> Odds Ratio
<b>CKD</b> Chronic Kidney Disease	<b>REA</b> Reanimación de Anestesia
<b>cKDIGO</b> KDIGO-crónico	<b>RIFLE</b> Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD
<b>COVID-19</b> Coronavirus disease 2019	<b>SPSS</b> Statistical Package for Social Sciences
<b>Cr</b> Creatinina	<b>TP</b> Túbulo Proximal
<b>CrBa</b> Creatinina basal	<b>TRS</b> Terapia Renal Sustitutiva
<b>CrCl</b> Aclaramiento de Creatinina	<b>UVI</b> Unidad de Vigilancia Intensiva
<b>CrMax</b> Creatinina Máxima	
<b>CrS</b> Creatinina Sérica	
<b>DE</b> Desviación estándar	
<b>DM</b> Diabetes Mellitus	
<b>DP</b> Diálisis Peritoneal	
<b>EPOC</b> Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	
<b>ERC</b> Enfermedad Renal Crónica	
<b>ERCT</b> Enfermedad Renal Crónica Terminal	
<b>FG</b> Filtrado Glomerular	
<b>FGe</b> Filtrado Glomerular estimado	
<b>FRA</b> Fracaso Renal Agudo	
<b>HD</b> Hemodiálisis, Hemodialysis	
<b>HR</b> Hazard Ratio	
<b>IC 95%</b> Intervalo de Confianza 95%	
<b>ICC</b> Insuficiencia Cardíaca Congestiva	
<b>IRAp</b> Insuficiencia renal aguda pura	

## RESUMEN

El Fracaso Renal Agudo (FRA) es un problema serio y significativo que aumenta los costes de la atención sanitaria y es considerado la principal causa de interconsulta a nefrología en pacientes hospitalizados. Gracias a la medicina moderna (que expone a los pacientes a intervenciones innovadoras, pruebas diagnósticas y medicinas con potencial nefrotóxico) y al envejecimiento de la población (que aumenta la susceptibilidad a sufrirlo), se ha convertido en una enfermedad nosocomial en el mundo desarrollado. Es un síndrome clínico complejo con múltiples etiologías que aumenta la morbilidad y mortalidad de quienes lo padecen y que parece aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el mediano y largo plazo. Una vez instaurado su tratamiento es casi exclusivamente de soporte y la base de su manejo continúa siendo la prevención.

Con la aparición en 2004 de la clasificación RIFLE se logra un consenso y unificación de los conceptos sobre el FRA; que previamente eran dispersos y confusos. Esta clasificación es propuesta por el grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), suministra un marco de definición y una escala para la estratificación cuando se reporta la severidad y resultados del FRA. El acrónimo se refiere a tres estadios de severidad (Risk, Injury, Failure) basados en una tasa de incrementos a partir de una cifra de creatinina basal (CrBa), la disminución del Filtrado Glomerular estimado (FGe) y/o del gasto urinario y dos resultados con respecto a la pérdida o recuperación de la función renal (Loss, Endstage Renal Disease). Otra clasificación es la de la Acute Kidney Injury Network (AKIN) de 2007 y en 2012 se publican las guías del Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (KDIGO-2012) que introducen cambios en el modelo original del RIFLE a saber: un incremento en la CrBa de 0.3 mg/dl incluye automáticamente a los pacientes en el Estadio 1 y el inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) en el Estadio 3; se elimina el criterio de disminución del FGe y los dos resultados renales; se reduce el espacio de tiempo de 7 días a 48 horas para hacer el diagnóstico de FRA y como novedad las guías KDIGO-2012 contemplan la inclusión en Estadio 3 de todos los pacientes que alcancen una cifra de creatinina sérica (CrS)  $\geq$  4.0 mg/dl.

La prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) puede situarse entre el 8 - 16% de la población mundial, el FRA es más prevalente en (y es un factor de riesgo significativo para) pacientes con función renal alterada; de la misma forma el FRA puede actuar como promotor de la progresión de la ERC de base. Las clasificaciones de FRA se han validado en multitud de estudios con una gran cantidad de pacientes, aunque en algunos sistemáticamente se han excluido pacientes con ERC previa, tanto por sus peores características clínicas como por su menor reserva funcional renal; y en los que estos pacientes son incluidos no se distinguen y esta franja de pacientes no es subanalizada. Esta evidencia epidemiológica y clínica ha llevado a la descripción de un concepto clínico relativamente nuevo, el llamado FRA sobre ERC (AsERC). Sin embargo, no existe una definición estándar ni una escala adaptada para clasificarla.

Para llenar el vacío metodológico en el abordaje científico de esta condición y partiendo de la hipótesis que los pacientes con función renal previa normal se comportan de forma diferente a los pacientes con función renal alterada durante un episodio de FRA, aplicamos los estadios de la clasificación KDIGO-2012 a dos grupos de pacientes: con función renal normal previa,  $FGe \geq 60$  ml/min/m<sup>2</sup> (insuficiencia renal aguda pura: IRAp) y FRA sobre ERC (AsERC) (función renal alterada,  $FGe \leq 59$  ml/min/m<sup>2</sup>) por la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease 4* (MDRD-4). Describimos las diferencias en las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, de clasificación de severidad del episodio de FRA y en los resultados adversos.

#### Objetivos primarios:

1. Comparar la frecuencia de necesidad de HD y la MiH entre los grupos con función renal previamente normal (IRAp) y función renal alterada previa (AsERC).
2. Aplicar la clasificación KDIGO-2012 y analizar las diferencias de distribución por estratos entre individuos con IRAp y AsERC.
3. Contrastar la tasa de incrementos de la CrBa para sufrir estos efectos adversos entre ambos grupos.

#### Objetivos secundarios:

1. Comparar las diferencias en los resultados tiempo de interconsulta a nefrología, estancia hospitalaria y dependencia de HD al alta.

Para validar nuestra hipótesis transformamos la variable categórica de los estadios de severidad del FRA por KDIGO-2012, en una tasa de incrementos de la CrBa dividida en deciles y realizamos un análisis multivariante ajustado por sexo, edad e Índice de Charlson para determinar los puntos de corte necesarios para alcanzar los resultados adversos comparando ambos grupos.

Incluimos a pacientes consecutivos atendidos por el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, institución académica de cuarto nivel, que cuenta con 762 camas. Los individuos se atendieron en régimen de ingreso a nuestro cargo o de interconsulta de otros servicios hospitalarios. Incluimos pacientes que durante el ingreso índice no se encuentren en TRS, que tengan un  $FGe \geq 15$  ml/min/m<sup>2</sup>, que no sean trasplantados de órgano sólido y que cuenten con una cifra de CrBa (que definimos como la más reciente realizada de forma ambulatoria tomada en un período máximo de 365 días y mínimo de 7 días previos al ingreso) para calcular el estadio de severidad de FRA o AsERC durante el ingreso. Un total de 1269 individuos cumplieron los criterios de inclusión, 491 en el grupo FRA y 778 en el grupo AsERC.

En ambos grupos la distribución por sexo fue similar, con alrededor del 70% de varones. Los individuos del grupo AsERC eran mayores y mostraban un Índice de Charlson medio mayor. En orden de frecuencia las etiologías más comunes del FRA son la prerrenal con un 44%, la mixta 35%, parenquimatosa 14% y la obstructiva en 6%. El 64% de los pacientes ingresaron en unidades médicas y los pacientes IRAp fueron admitidos más frecuentemente en una unidad de vigilancia intensiva (UVI). Realizamos una curva comparativa de la tasa de los incrementos de Cr, encontrando que los pacientes de la línea AsERC comparada el grupo IRAp presenta una pendiente mucho más

pronunciada. Al aplicar los criterios KDIGO-2012 más pacientes AsERC son clasificados en el Estadio 1, desapareciendo estas diferencias estadísticas en la distribución del Estadio 3. En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo e Índice de Charlson, encontramos que para alcanzar los efectos adversos de MIH y necesidad de HD, los pacientes AsERC necesitan un incremento menor.

En la estancia hospitalaria no encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero en el resultado de dependencia de HD al alta los individuos AsERC se ven significativamente más afectados.

A la luz de estos resultados consideramos que los pacientes que parten de una función renal alterada presentan características epidemiológicas, clínicas y analíticas esencialmente diferentes al compararlos con los individuos que ostentan un filtrado glomerular normal. Al aplicar los mismos criterios de estratificación de severidad del FRA a este grupo observamos que no alcanzan en la misma proporción la franja de incrementos de tres veces la CrBa y que además precisan de menores tasas de elevación de CrS para presentar los resultados adversos estudiados. Por esta razón los pacientes que sufren de ERC no deberían ser catalogados con los mismos criterios de severidad que la población con función renal previa normal para estratificar el FRA. Y sugerimos una recalibración de los incrementos de Cr y de estratos de severidad para el grupo con función renal alterada previa al episodio de FRA.

Entendemos que esta recalibración requerirá un amplio consenso por parte de la comunidad nefrológica y que deberá ser validada en una población más amplia, incluyendo diferentes razas y múltiples etiologías tanto del FRA como de la ERC. Esta nueva estratificación tendría también utilidad en otra importante población, los pacientes trasplantados renales, quienes son clasificados como pacientes con ERC y en los cuales un episodio de FRA implica consecuencias más deletéreas, que pueden llegar incluso hasta la pérdida del injerto.

## ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is a significant and serious problem, increases sanitary costs, and is the most common reason for nephrology consultation in hospitalized patients. Thanks to modern medicine (that exposes patients to innovative interventions, diagnostic tests, and drugs, all with nephrotoxic potential) and the aging population (which confers augmented susceptibility), AKI has primarily rendered to a nosocomial disease in the developed world. AKI is a complex clinical syndrome with a variety of aetiologies that increases morbidity and mortality, and it appears to increase cardiovascular risk in the median and long term. Once instituted, its treatment is almost exclusively supportive, and the best approach remains prevention.

The Acute Dialysis Quality Initiative group (ADQI) in 2004 introduced the RIFLE classification which provides a frame of staging criteria for reporting severity and results in AKI, the acronym RIFLE refers to 3 stages (Risk, Injury, Failure) of incremental increases in baseline serum creatinine (BaCr) or decrease in estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) or in urine output (UO) and 2 renal outcomes (Loss, End Stage Renal Disease). Two additional AKI classifications exist: the 2007 Acute Kidney Injury Network (AKIN) and in 2012 the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO-2012) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury with some differences with the RIFLE classification: a SCr increment of 0.3 mg/dl classifies patients in Stage 1 and includes patients requiring renal replacement therapy (RRT) automatically in Stage 3, eliminated the eGFR and UO criteria and reduced the time frame for AKI diagnosis from 7 days to 48 hours, and by reaching a SCr  $\geq$  4.0 mg/dl patients are automatically included in Stage 3.

The prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) is estimated to be 8–16% worldwide, AKI is more prevalent in (and a significant risk factor for) patients with impaired renal function; AKI, in turn, may act as a promoter of progression of the underlying CKD. Although many studies have excluded patients whose initial SCr is already elevated (because of worst clinical and epidemiological features), in current clinical research all AKI classifications have been used in several studies to evaluate its severity in mixed populations (with previous normal and impaired renal function, and without discriminating both groups); this clinical and epidemiological evidence has led to the definition of a relative new clinical concept called Acute on Chronic Kidney Disease (AoCKD), but there is a lack of standard definition and no validated scale for staging AoCKD.

To fill this knowledge gap, we hypothesized that patients with normal renal function (IRAp  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/m}^2$ ) differ from individuals with CKD (AsERC  $\text{GFR} \leq 59 \text{ ml/min/m}^2$ ) when they suffer an AKI episode. After comparing both groups and applying the KDIGO-2012 staging criteria, we tested epidemiologic, clinical, laboratory, severity, and hard endpoints differences.

### Primary Objectives

1. Compare the frequency of IHM and necessity of initiation of HD between groups.
2. Apply the KDIGO-2012 staging criteria and observe the differences in the distribution in strata between groups.
3. Test if the rate of SCr increments to reach these adverse events is different between groups.

### Secondary Objectives

1. Compare the differences in the results of time to nephrology consultation, length of hospital stay and dialysis dependence at discharge.

To validate our hypothesis, we transformed the categorical variable of stages of AKI severity based on SCr increments into a rate of these increments divided in deciles and performed a univariate and multivariate analysis (using a stepwise logistic regression model) to find the cut off points of SCr increments in both groups for reaching the adverse outcomes.

We included all the consecutive patients attended by nephrologists in our institution (fourth level, academic hospital with 762 beds) in ward and consultation with a diagnosis of IRAp or AoCKD, with a BaCr value (most recent outpatient SCr from a maximum of 365 days and a minimum of 7 days pre-admission) to stratify AKI severity. We excluded individuals in chronic renal replacement therapy (RRT), with solid organ transplantation (SOT), and with an eGFR  $\leq$  15/ml/min/m<sup>2</sup>. A total of 1269 individuals met the inclusion criteria, 491 in the AKI branch and 778 in the AoCKD group.

In both groups the sex distribution was similar with almost 70% of males. Individuals with AoCKD were older and had a higher mean Charlson's Index. The most frequent AKI etiologies were prerenal 44%, mixed 35%, intrinsic 14% and obstructive 6%. 64% of patients were hospitalized in medical wards and more IRAp patients were admitted to the ICU. We plotted a curve with the rate of SCr increments in both groups and we found a steeper line in the IRAp curve. When we applied the KDIGO-2012 criteria, more AsERC individuals were classified in Stage 1, and the difference in the distribution disappears in Stage 3. In the multivariate analysis, adjusted for age, sex and Charlson's Index we found that individuals in the AsERC group reached the adverse events of IHM and need for hemodialysis (HD) with a lesser SCr increment. In the length of hospital stay we found no differences, but in the dependence of HD at discharge, AsERC individuals were more affected.

Based on these results, we consider that individuals with an altered renal function show unique epidemiological, clinic, and laboratory features which differentiate them from the normal glomerular filtration group. When we apply the same AKI stratification criteria to these individuals, they do not reach the same rate of SCr increments, and the proportion of patients that reach a  $\geq 3x$  increase is lower when compared to the other group. And they require lesser SCr increments to reach the studied adverse outcomes. For all these reasons CKD patients should not be classified with the same criteria to categorize AKI severity. We suggest a recalibration of the severity strata based on SCr increments by lowering the limits of the stages, in this special population.

We understand that the proposed recalibration, will need widespread consensus among the nephrology community and that it will need to be validated in a broader population that includes more individuals, different races and multiple AKI, and CKD etiologies. This new classification could be useful in renal transplantation because these patients are catalogued as having CKD, and an AKI episode implies more deleterious consequences, including allograft loss.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>Dedicatoria .....</b>	<b>3</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>5</b>
<b>Abreviaturas, Siglas y Acrónimos.....</b>	<b>7</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>13</b>
<b>Tabla de Contenido .....</b>	<b>17</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
A. Vacío de Conocimiento referente al Fracaso Renal Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica .....	29
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>33</b>
A. Objetivos .....	33
1. Objetivos Primarios.....	33
2. Objetivos Secundarios.....	33
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>37</b>
A. Población, Lugar y Período del Estudio.....	37
B. Criterios de Exclusión .....	37
C. Diseño .....	38
D. Definiciones .....	39
E. Variables.....	39
F. Recogida de Datos.....	39
G. Análisis Estadístico.....	39
H. Aprobación Institucional.....	40
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
A. Resultados Generales .....	43
C. Objetivos Primarios.....	44
1. Comparación de Mortalidad Intra-Hospitalaria e Inicio de Terapia Renal Sustitutiva entre Grupos.....	44
2. Comparación de la Aplicación de los Criterios de las Guías KDIGO-2012.....	45
3. Regresión de Cox .....	46

4. Comparación de la Tasa de Incremento de Creatinina.....	48
5. Odds Ratio para los Resultados Mortalidad e Inicio de TRS.....	49
D. Objetivos Secundarios .....	51
1. Tiempo de Interconsulta a Nefrología.....	51
2. Estancia Hospitalaria .....	51
3. Dependencia de Hemodiálisis al Alta Hospitalaria.....	52
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>55</b>
A. Limitaciones.....	60
B. Fortalezas .....	61
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>65</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>69</b>

# INTRODUCCIÓN

## I. INTRODUCCIÓN

El Fracaso Renal agudo (FRA) engloba una serie de condiciones y patologías que afectan la función y estructura de los riñones. Se caracteriza por un descenso abrupto de la función renal que implica una disminución del filtrado glomerular (FG) y la acumulación en sangre de productos nitrogenados de desecho como la urea y la creatinina sérica (CrS) <sup>(1-3)</sup>. Es un problema global de salud pública <sup>(4-6)</sup>, es la principal causa de interconsulta hospitalaria a los servicios de nefrología y se asocia con una alta tasa de mortalidad <sup>(1)</sup>. Constituye un síndrome clínico amplio y complejo que agrupa múltiples etiologías que, conceptualmente y para facilitar su estudio, se dividen en tres categorías fisiopatológicas: perfusión renal disminuida (prerenal), lesión parenquimatosa del riñón (renal o intrínseco) y obstrucción del sistema excretor (postrenal) <sup>(1,6,7)</sup>; además en un mismo paciente pueden coexistir más de una clase <sup>(1,7)</sup>.

El descenso rápido del FG normalmente es causado por una disminución del flujo sanguíneo renal <sup>(1)</sup>; la cascada inflamatoria que desencadena esta lesión inicial es otro componente de la fisiopatología del FRA que lleva a una fase de extensión y que puede ser refractaria a la terapia de resucitación y vasodilatadora inicial produciéndose una necrosis tubular aguda (NTA) por la lesión por isquemia-reperusión <sup>(1,9)</sup>. Este daño en el tejido renal se produce por la alteración en la regulación energética de los segmentos nefronales metabólicamente más activos, es decir: los túbulos proximales (TP) y el asa ascendente gruesa que se encuentran en la médula externa, esta particularidad fisiológica explicaría la conversión de una hipoxia transitoria en un fallo renal parenquimatoso <sup>(1,9)</sup>. La lesión que sufre el tejido renal puede afectar a las células en varios grados y producir necrosis, apoptosis, un daño subletal o que permanezcan intactas. El proceso de recuperación renal dependerá de la capacidad que tengan las células con un daño subletal para restaurar la función normal y promover la regeneración <sup>(1,9)</sup>.

Las consecuencias de sufrir incluso un episodio leve y reversible de FRA engloban serias secuelas clínicas incluido un aumento del riesgo cardiovascular y muerte a mediano y largo plazo, estos hallazgos están sustentados en una amplia evidencia epidemiológica <sup>(10-15)</sup>.

Sus manifestaciones, en general, son similares independientemente de la etiología y la terapia siempre se deberá guiar según la causa <sup>(1)</sup>. Al ser un síndrome clínico con gran variedad de etiologías y presentaciones <sup>(16,17)</sup> una vez instaurado su tratamiento es casi exclusivamente de soporte <sup>(18-21)</sup>. La mejor estrategia de abordaje clínico continúa siendo la prevención <sup>(22-25)</sup>, encontramos múltiples ejemplos de la incorporación de estrategias preventivas que incluyen el preconditionamiento isquémico remoto (estudiado sobre todo previo a intervenciones quirúrgicas mayores) <sup>(26,27)</sup>, la hidratación para evitar la nefropatía inducida por contraste <sup>(28)</sup> o corregir la anemia previa a la cirugía cardíaca <sup>(30,31)</sup>.

En un metanálisis sobre la incidencia del FRA de 2013 Susantitaphong<sup>(8)</sup>, usando la definición de FRA de las guías KDIGO-2012<sup>(2)</sup>, encontró que uno de cada cinco adultos y uno de cada tres niños sufren FRA durante el ingreso hospitalario, y que la aparición de FRA se asociaba con una mortalidad de 24% en adultos y 14% en niños. La incidencia del FRA ha venido aumentando de manera constante particularmente entre los ancianos hospitalizados<sup>(1,2)</sup>. A pesar de los avances en el tratamiento a través de la TRS, el pronóstico continúa siendo infausto y la mortalidad intrahospitalaria no ha variado sustancialmente en los últimos 50 años<sup>(4-6)</sup>, ni siquiera al comparar países con alto y bajo ingreso *per cápita*<sup>(6)</sup>. Por esto algunos autores hablan de las proporciones epidémicas de esta condición clínica y que por lo tanto se debe abordar como un problema de salud pública global, teniendo en cuenta las particularidades de cada región del mundo<sup>(5)</sup>.

El FRA se define y reporta a través de 3 principales clasificaciones, sobre las que ahondaremos más adelante, y que han sido extensamente comparadas entre sí<sup>(32-35)</sup>, además es objeto de profundo estudio en población ingresada en unidades de críticos<sup>(6,36-39)</sup>, y dentro de esta población se ha despertado un interés especial en el grupo de individuos afectados por la enfermedad por coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019 por sus siglas en inglés) (COVID-19) y que sufren FRA<sup>(40-42)</sup>. Otra forma de plantear su estudio es diferenciarlo entre FRA adquirido en la comunidad o adquirido en el hospital<sup>(43-45)</sup>.

El abordaje del FRA dio un giro en el año 2004 cuando un panel de expertos de la *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) desarrolla la clasificación RIFLE<sup>(3)</sup> que proporciona un marco de criterios de estratificación para reportar la severidad y los resultados del FRA; el acrónimo se refiere a tres estadios severidad: *Risk* (riesgo), *Injury* (lesión), *Failure* (fallo) basados en la tasa de incremento de la CrBa, la disminución del FG o del gasto urinario, y dos resultados renales: *Loss* (pérdida) y *End Stage Renal Disease* (enfermedad renal terminal). En 2007 se publica la clasificación de la Acute Kidney Injury Network (AKIN)<sup>(46)</sup> que introduce modificaciones a la clasificación RIFLE como que en el Estadio 1 se incorpora a los pacientes con un aumento de 0.3 mg/dl sobre la CrBa, que el inicio de TRS cataloga a los pacientes automáticamente en el Estadio 3, también se eliminan el criterio de disminución del FG y los dos resultados renales. En 2012 se editan las *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* (KDIGO-2012)<sup>(2)</sup> que como novedad a las anteriores contempla la inclusión en el Estadio KDIGO-3 de todos los pacientes que alcancen una cifra de CrS  $\geq 4.0$  mg/dl modificando el criterio RIFLE y AKIN de alcanzar una CrS de 4.0 mg/dl por un aumento agudo al menos  $\geq 0.5$  mg/dl de sobre la CrBa.

En la tabla 1 Fujii, et al<sup>(34)</sup> resumen y comparan los criterios de estas 3 clasificaciones de FRA, que son probablemente las más ampliamente utilizadas en la literatura médica: RIFLE, AKIN y KDIGO-2012.

**Tabla 1. Adaptado de Fujii T, et al.**<sup>(34)</sup>. CrBa, creatinina basal; CrMax, creatinina máxima; TRS, terapia renal sustitutiva; ↑, aumento.

Criterios	RIFLE <sup>(4)</sup>	AKIN <sup>(46)</sup>	KDIGO-2012 <sup>(2)</sup>
<b>Diagnóstico</b>	--	↑ $\geq 0.3$ mg/dl o ↑ $\geq 50\%$ CrBa en 48h	↑ $\geq 0.3$ mg/dl o ↑ $\geq 1.5x$ CrBa en 7d
<b>Estadios</b>	<b>Risk</b> $\geq 1.5x$ CrBa	(1) ↑ $\geq 0.3$ o ↑ $\geq 1.5-2x$ CrBa	(1) ↑ $\geq 0.3$ o ↑ $\geq 1.5-1.9x$ CrBa
	<b>Injury</b> $\geq 2x$ CrBa	(2) ↑ $>2-3x$ CrBa	(2) ↑ $>2-2.9x$ CrBa
	<b>Failure</b> $\geq 3x$ CrBa o $\geq 0.5$ con CrBa 4	(3) ↑ $\geq 3x$ CrBa o $\geq 0.5$ con CrBa 4 o TRS	(3) ↑ $\geq 3x$ CrBa o alcanzar CrMax $\geq 4$ o TRS

Si utilizamos las guías KDIGO 2012 para la evaluación y manejo de la ERC, se calcula que su prevalencia global oscila entre el 8 y 16% de la población mundial<sup>(47)</sup>. Afecta alrededor de 1 de cada 9 norteamericanos y a más de 300 millones de personas en el mundo<sup>(48)</sup>; en España en un estudio de 2018 de Gorostidi, et al, la prevalencia observada de ERC fue del 15%, encontraron que era más frecuente en varones con 23% vs. 7% en mujeres, y concluyeron que la ERC afecta a uno de cada 7 adultos en España<sup>(49)</sup>. Dado que una de las características fisiopatológicas de la ERC es la tendencia a la progresión independientemente de su etiología, llegando a la ERC terminal (ERCT), por lo que se calcula que entre 5.3 y 10.5 millones de personas a nivel mundial necesitan TRS en forma de HD, DP o trasplante renal<sup>(50,51)</sup> y en España según datos preliminares de la memoria de 2020 del Registro Español de Enfermos Renales, presentados en último Congreso de la Sociedad Española de Nefrología de 2021, la prevalencia de ERCT presenta una tasa pmp de 1362.8 con una distribución de HD: 40%, DP: 5% y Trasplante Renal: 55%, similar a la de años anteriores. En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales Hill, et al.<sup>(52)</sup> encontraron una prevalencia según estadio: ERC Estadio 1 3.5%, ERC Estadio 2 3.9%, ERC Estadio 3 (a y b) 7.6%; ERC Estadio 4 0.4% y ERC Estadio 5 0.1%; la prevalencia global de ERC en los 5 estadios fue 13.4%, con la mayoría de los casos concentrados en el ERC Estadio 3. Al ser la ERC una entidad prevalente en la población general y que es progresiva, se aboga por su reconocimiento y tratamiento desde las fases más tempranas de su curso clínico, ya que los costes de atención aumentan a medida que avanza<sup>(12,16,17)</sup>. Por lo tanto, la ERC constituye un problema de salud pública que debe ser tratado de forma seria y responsable por los gobiernos y por los entes encargados por estos para la gestión de los recursos sanitarios<sup>(53)</sup>.

Tras sufrir un episodio de FRA, los mecanismos de recuperación y regeneración renal pueden estar viciados en pacientes ancianos o con ERC<sup>(1,2,11,54-58)</sup>, múltiples trabajos sugieren que el FRA es una causa de la aparición de ERC en los pacientes sobrevivientes y que sucesivos episodios de FRA favorecen la progresión de la ERC<sup>(48,59-61)</sup>.

La evidencia clínica y experimental avala que el FRA sobre ERC sea abordado como una entidad clínica independiente; sin embargo, en estudios sobre FRA los pacientes con ERC previa son sistemáticamente excluidos<sup>(2)</sup>, probablemente al considerar que su reserva funcional renal se encuentra disminuida<sup>(62-65)</sup>, por sus peores características clínicas y epidemiológicas<sup>(66,67)</sup> y cuando se incluyen no suelen ser subanalizados<sup>(2)</sup>.

Realizando una búsqueda bibliográfica en Pubmed con el término «acute-on-chronic renal failure», la primera referencia que hemos encontrado se remonta a 1969 en el British Medical Journal, usada por Lim y Khoo (68) (aunque no podemos precisar si acuñado por ellos) presentando un caso clínico sobre hipermagnesemia. Pasamos luego por un período con ausencia de publicaciones hasta 1976 momento en el que aparece una carta en Lancet de Dosa, et al. (69) documentando otro caso clínico de FRA precipitado por la toma de clofibrato en un paciente con ERC. En 1996 Liaño, et al (45) en su trabajo clásico sobre la epidemiología del FRA en la comunidad de Madrid reportaron una incidencia de 12.7% de «acute-onset chronic renal failure» (término que pienso que corresponde a ERC agudizada, que es como se refieren al FRA sobre ERC por lo menos en Valladolid). Un editorial de 2008 de Dear y Yuen (70) literalmente se titula «preparando el escenario para el FRA sobre ERC», pero este entusiasmo no se tradujo en un auge en las publicaciones ni básicas ni clínicas sobre esta condición.

Otra dificultad que nos encontramos en el abordaje del FRA sobre ERC es que a nivel metodológico la comunidad médica en general y nefrológica en particular carecen de una definición estandarizada y consensuada por las diferentes sociedades científicas y carecemos de una escala de clasificación y estratificación de severidad adecuada; todas estas circunstancias dificultan su investigación y cuantificación. En este sentido, las clasificaciones más frecuentemente utilizadas no discriminan a los individuos con función renal alterada previamente, salvo la inclusión automática en las clasificaciones RIFLE (3) F (Failure) y AKIN 3 (46) de los pacientes con una CrBa ≥ 4.0 mg/dl y que presenten un aumento de la CrS ≥ 0.5 mg/dl (lo que equivaldría a una tasa de incremento de 1.125x) y en las KDIGO-2012 los pacientes son clasificados en Estadio KDIGO-3 automáticamente al alcanzar una CrS ≥ 4.0 mg/dl independientemente de la CrBa de la que se parta.

Para comprender las diferencias entre el FRA y el FRA sobre ERC, explicaremos brevemente su fisiopatología.

En modelos animales de lesión por isquemia-reperfusión Schumer, et al. demostraron que los procesos de necrosis y apoptosis celular renal son dosis dependientes, es decir que a mayor nivel de isquemia o toxicidad mayor grado de manifestación de necrosis y apoptosis (1,71). Estas formas de muerte celular representan manifestaciones dentro del espectro de la severidad de la lesión (1,72), que están esquematizados en la figura 1. La discordancia entre el grado de lesión anatomopatológica y el de disminución del FG se puede explicar, porque no todas las células presentan necrosis o lesiones que puedan ejercer un efecto negativo sobre el FG (1).

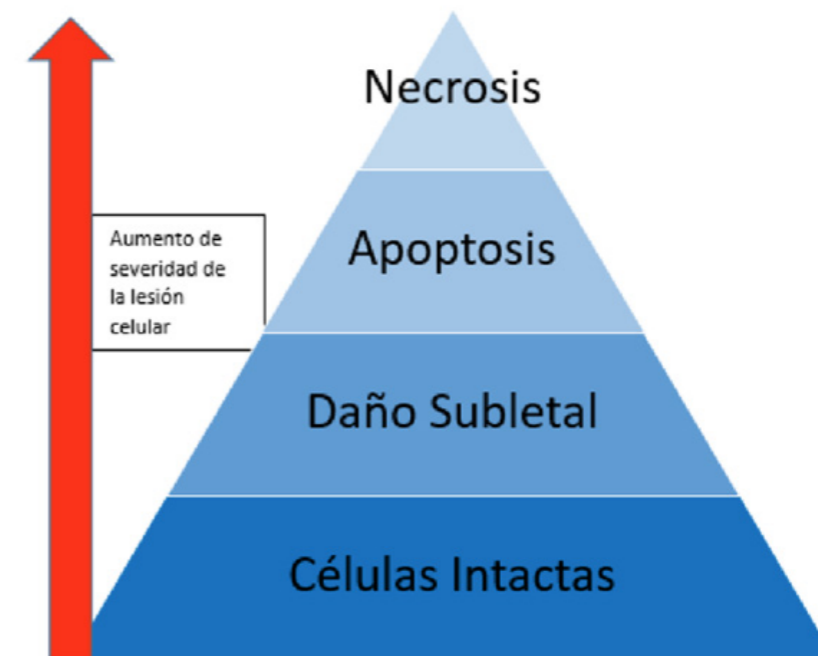


Figura 1. Adaptado de Lieberthal et al. (72).

Clínicamente la NTA y la disminución del FG que se asocia se dividen en fases, ver figura 2.

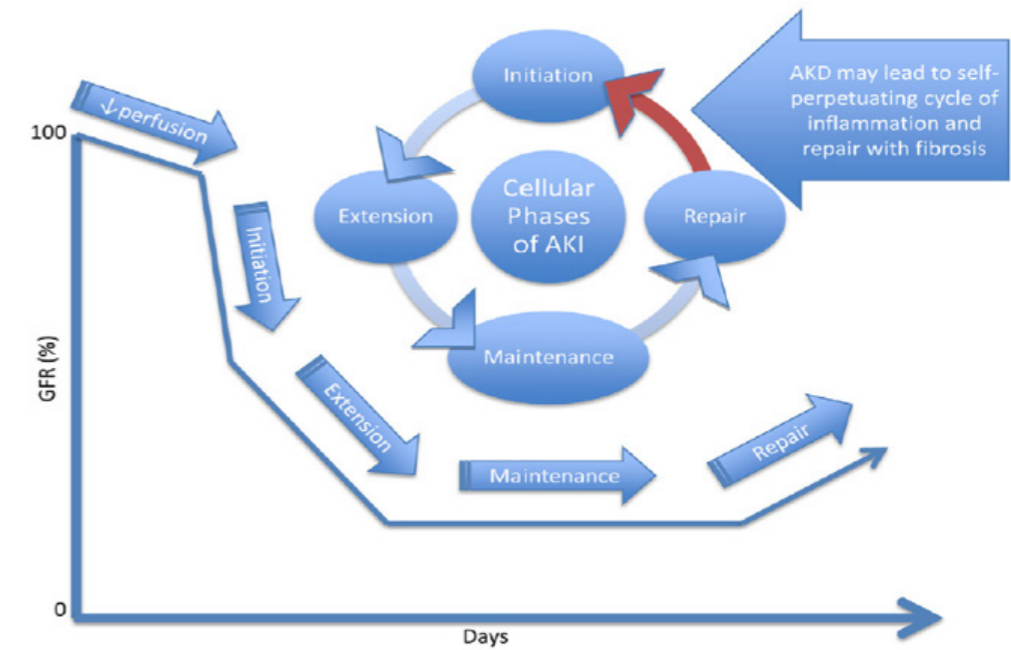


Figura 2. Fases evolutivas propuestas por Sutton, et al. para la necrosis tubular aguda de origen isquémico. Tomado de Tenorio, et al. (7).

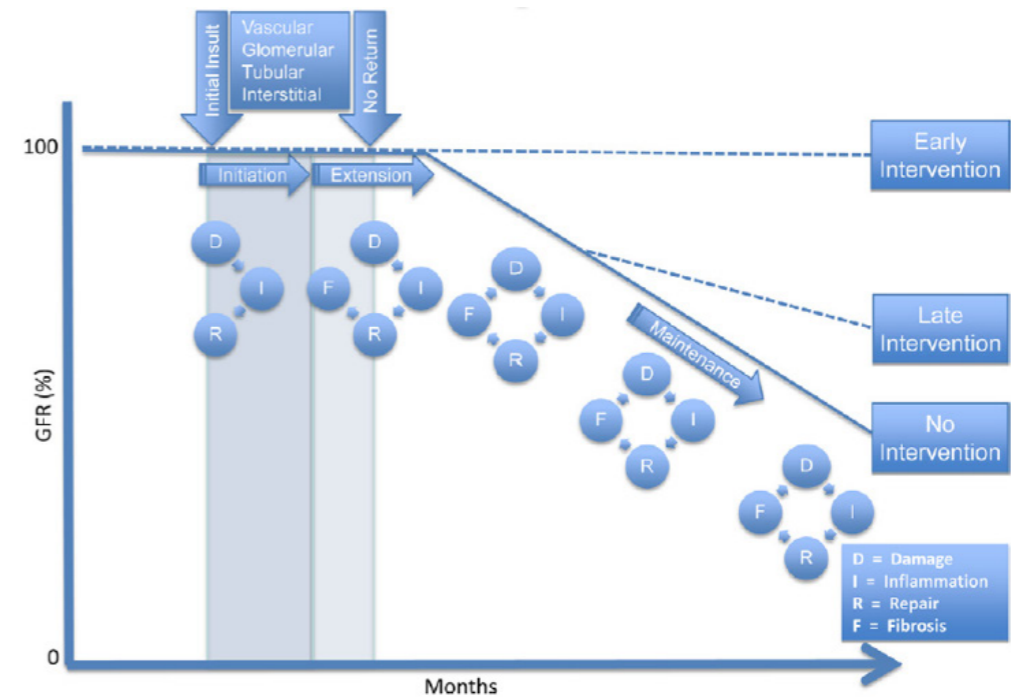
Tras la agresión hemodinámica o tóxica entramos en la primera fase o de **Iniciación**, la falta de flujo sanguíneo renal provoca diversos grados de lesión celular tubular epitelial como pérdida del borde en cepillo y/o desprendimiento, y luego se presenta la disminución del FG (1,7). La isquemia renal induce rápidamente una serie de alteraciones estructurales y funcionales en las células epiteliales del TP y la magnitud de estas alteraciones dependerá de la severidad y duración de la isquemia, aunque la noxa no siempre sea letal para la célula, puede ser suficiente para deteriorar la capacidad del epitelio tubular y del endotelio vascular para mantener la función renal (1). La segunda fase es la de **Extensión**, que se caracteriza por la persistencia de la hipoxia (que es más pronunciada en la unión córtico-medular, por ser la zona donde más se consume oxígeno de la nefrona), a nivel del endotelio se producen entre otros un aumento de la permeabilidad capilar y se favorece un estado procoagulante; estos eventos desencadenan una respuesta inflamatoria que incluye la liberación de citoquinas con desencadenamiento de cascadas inflamatorias y/o la activación de células proinflamatorias produciéndose la necrosis y apoptosis celular, por lo que la disminución del FG continúa (1,7). La interrupción de la amplificación de esta cascada inflamatoria puede tener implicaciones terapéuticas; aunque la ventana que ofrece es muy corta dados los escasos resultados obtenidos en estudios animales (1,7). La tercera fase es la de **Mantenimiento**; aquí las células comienzan a repararse al proliferar en un intento por mantener y/o restablecer la integridad celular y tubular, mecanismo que se ve favorecido por la reparación del flujo sanguíneo renal (1,7); paradójicamente aquí el FG alcanza su nadir siendo su nivel de disminución determinado por la severidad del evento inicial (1,7). La cuarta fase es la de **Recuperación** en la que hay un retorno gradual a la normalidad celular y de la función renal que resulta en una mejoría del FG (1,7). En esta fase la diferenciación celular continúa y la polaridad celular se restablece (1,7). Aunque no se ha dilucidado el proceso fisiopatológico exacto por el cual la lesión tubular lleva a una caída del FG, se han postulado varios mecanismos probables: vasoconstricción de la arteriola aferente, fuga retrógrada del líquido del filtrado glomerular y obstrucción tubular; todos relacionados directamente con los cambios celulares tubulares (1,7).

El tejido renal es capaz de recuperarse del daño subletal, pero al no hacerlo completamente o de forma maladaptativa se desarrolla la ERC. Por lo tanto, la función renal tras un episodio de FRA estaría directamente relacionada con un ciclo de daño y recuperación celular (figuras 3, 4 y 5) (73); existe evidencia de que la lesión de las células epiteliales tubulares es perpetuada por la disfunción y daño del endotelio vascular renal, siendo su reparación una pieza clave en el proceso de recuperación y mantenimiento de la función renal a largo plazo. La intervención temprana (durante las fases de inicio o extensión) puede prevenir la aparición de ERC mientras que si se hace durante la fase de mantenimiento solo se enlentecerá la progresión dependiendo su duración del éxito de la intervención (73). Para que se produzca una transición de FRA a ERC se requiere que se inicie un círculo vicioso, en el que una reparación aberrante reiniciará un ciclo de inflamación y posterior fibrosis del tejido renal. Ver flecha roja en figura 3.

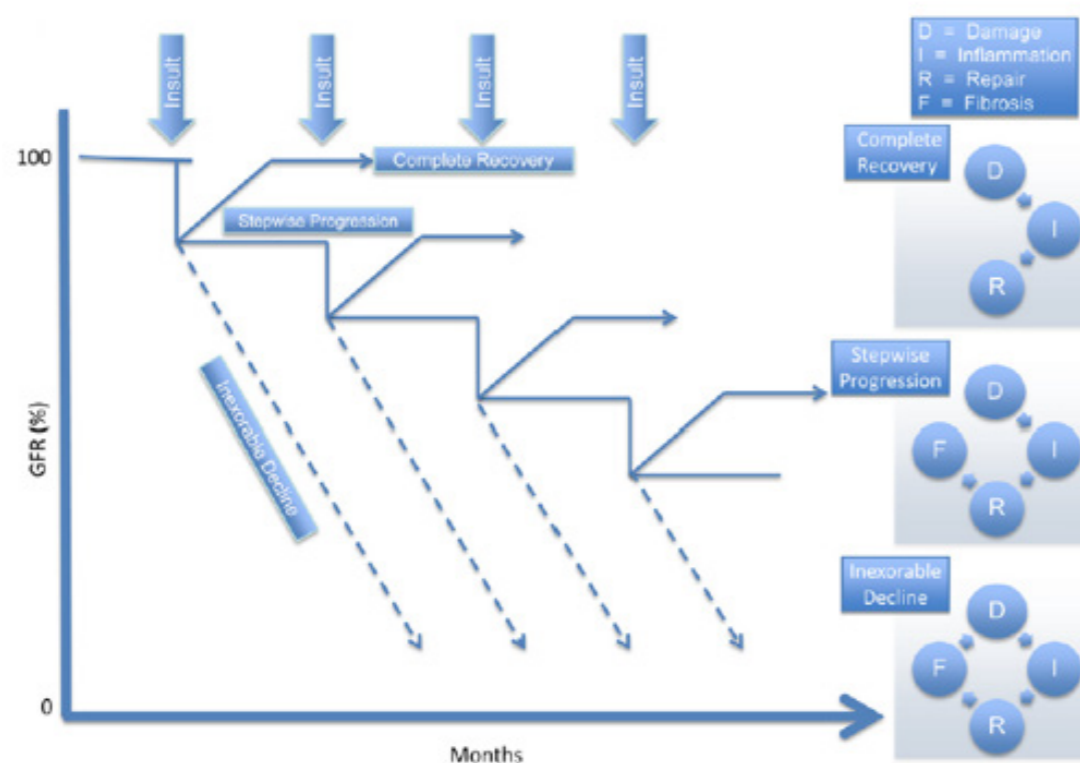
Los pacientes con una reserva funcional renal disminuida pueden padecer una ERC oculta, por lo que poseen factores de riesgo para que la ERC se haga evidente y además si sufren un episodio de FRA, ya estarían predestinados a presentar en el futuro una ERC manifiesta, por lo que el FRA simplemente aceleraría este proceso. Por lo tanto, los resultados del FRA y de la ERC son los mismos sugiriendo que son el continuum de un mismo mecanismo fisiopatológico (73).



**Figura 3. Modelo conceptual del filtrado glomerular (FG) y patología celular a través del tiempo en FRA y ERC.** Las fases celulares (inicio, extensión, mantenimiento y reparación) del FRA acentúan la posibilidad de perpetuación del ciclo de inflamación que produce fibrosis y lleva a ERC. Tomado de Bedford, et al. (73).



**Figura 4. Las fases del daño celular en la transición a ERC.** Después de la agresión inicial se inicia una respuesta inflamatoria y de reparación, que puede dar paso a la fase de extensión con fibrosis añadida. Cuando se pasa un punto de no retorno, el proceso fisiopatológico entra en un círculo vicioso de daño celular y fibrosis (fase de mantenimiento) que conduce a un deterioro del FG y progresión a ERCT. La figura también muestra el efecto del momento de la intervención sobre el proceso patológico. (D: daño, I: inflamación, R: reparación, F: fibrosis). Tomado de Bedford, et al. (73).



**Figura 5. Esquema del efecto de los episodios de FRA sobre la progresión de la ERC.**

Se contemplan 3 posibles resultados: recuperación completa, progresión escalonada o pérdida inexorable de la función renal. Si se sufre de ERC previa al episodio de FRA otro posible resultado es la exacerbación de la ERC que acelera la progresión a ERCT. Tomado de Bedford, et al. (73).

Estudios recientes, tanto epidemiológicos como experimentales, han demostrado que el FRA contribuye al desarrollo y progresión de la ERC y este riesgo depende de la severidad del FRA (54,74). En un meta-análisis de 13 estudios de cohortes, Coca, et al. observaron que los pacientes que sufrieron un episodio de FRA tenían mayor riesgo de desarrollar ERC, ERCT y mayor mortalidad que los pacientes sin FRA (75). Fisiopatológicamente la transición de FRA a ERC se basa en una compleja interacción entre la magnitud y duración de la noxa, la reserva funcional renal, el grado de daño de las células tubulares renales, la vasculatura, el sistema inmunológico y los fibroblastos intersticiales (54). Otras líneas de investigación demuestran que la ERC predispone y sensibiliza a los pacientes a sufrir FRA (10,54,59), entre otras razones porque afecta negativamente la capacidad de recuperación de la función renal hasta los niveles previos (10,54,59). Toda esta evidencia refuerza la idea que en individuos jóvenes y sanos que sufren FRA la mayoría de las veces este es reversible y recuperable, mientras que, en pacientes con mayores, con previa ERC y con comorbilidades es más severo y difícil de recuperar (10,54,59).

Bedford, et al. (73) realizó una extensa revisión del impacto del FRA sobre la aparición y progresión de la ERC; el sugerente título «FRA y ERC: huevo o gallina» resume la eterna pregunta sobre qué fue primero; en el desarrollo del artículo expone conceptos básicos y clínicos sobre la estrecha

relación que une estas dos entidades. Es importante aclarar que existe una coincidencia conceptual e interacción a nivel de fisiopatología, anatomía patológica, definición, factores de riesgo y resultados en ambas condiciones (73). El envejecimiento altera los lechos vasculares, estos cambios asociados a comorbilidades comunes como la HTA y/o la DM llevan a esclerosis glomerular, fibrosis intersticial con hipertrofia compensadora e hiperfiltración de los glomérulos no afectados, sobre todo de la médula, circunstancias que aumentan la susceptibilidad a sufrir FRA y/o contribuyen al desarrollo de ERC (10,54,59). La transición del FRA a ERC se manifiesta por pérdida nefronal, hipertrofia glomerular, fibrosis intersticial, atrofia tubular, daño endotelial y reparación maladaptativa que es consecuencia de alteraciones en el ciclo celular (10,54,59); estos cambios por sí mismos pueden multiplicar el efecto de noxas como la deshidratación o la toxicidad por medicamentos y llevar a que el FRA se manifieste con mayor severidad en los pacientes con ERC (59).

A pesar de toda esta evidencia también encontramos investigadores que no ven tan clara la relación causal entre FRA y ERC. En 2012 Rifkin, et al. (76) llamaron la atención sobre los problemas relacionados con elementos de confusión residual entre las dos entidades como que los factores de riesgo son compartidos, que existe un sesgo de comprobación ya que a los pacientes más enfermos se les realizan pruebas y analíticas más frecuentemente, la errónea clasificación de la exposición por problemas al definir la función renal basal, la confusión de FRA con progresión de ERC o la clasificación errónea de resultados al confundir una ERC de novo con la progresión de una ERC previa.

## A. VACÍO DE CONOCIMIENTO REFERENTE AL FRACASO RENAL AGUDO SOBRE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Teniendo en cuenta estas consideraciones, observamos que en los estudios se utilizan los mismos criterios indiscriminadamente para clasificar la severidad de un episodio de FRA y de FRA sobre ERC, por lo que hemos observado que existe un vacío de conocimiento en esta área de la nefrología. A la luz de los datos epidemiológicos previamente expuestos, cada vez se verán afectados un mayor número de individuos y como médicos y nefrólogos nos tendremos que enfrentar a tratar el FRA sobre ERC con mayor frecuencia y en pacientes cada vez más complejos.

Nuestro trabajo se basa en la hipótesis que los pacientes con ERC basal, al ser comparados con individuos con función renal previa normal, sufren los eventos adversos del FRA de forma diferente. Para abordar el estudio dividimos una cohorte de pacientes con diagnóstico de FRA o FRA sobre ERC, atendidos por el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en dos grupos: pacientes con función renal previa alterada (AsERC) y con función renal previa normal (insuficiencia renal aguda pura: IRAp). Contrastamos variables epidemiológicas y clínicas entre ambos grupos y comparamos la distribución de los grupos a través de los estadios y criterios de cada estadio de la clasificación KDIGO-2012 y analizamos si los individuos del grupo AsERC sufren de manera diferente los resultados adversos necesidad de HD y MiH tras un episodio de FRA.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO



## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Observamos que en los estudios sobre FRA se utilizan los mismos criterios indiscriminadamente para estratificar la severidad de un episodio de FRA sobre ERC, esta circunstancia dificulta su investigación y cuantificación, por lo que consideramos que existe un vacío de conocimiento para abordar esta condición clínica.

Consideramos que se debería contar con una definición estandarizada y con un sistema de clasificación adecuado para esta población especial.

Planteamos la hipótesis que los pacientes con función renal alterada de base (es decir que sufren ERC), alcanzarán los resultados clínicos adversos de necesidad de HD y MiH, con una tasa de incrementos sobre la CrBa menor al compararlos con el grupo de función renal normal previa.

### A. OBJETIVOS

#### 1. Objetivos Primarios

- a) Comparar la frecuencia de necesidad de HD y la MiH entre los grupos con función renal previamente normal (IRAp) y función renal alterada previa (AsERC).
- b) Aplicar la clasificación KDIGO-2012 y analizar las diferencias de distribución por estratos entre individuos con IRAp y AsERC.
- c) Contrastar la tasa de incrementos de la CrBa para sufrir estos efectos adversos entre ambos grupos.

#### 2. Objetivos Secundarios

- a) Comparar las diferencias en los resultados:
  - a. Tiempo de interconsulta a nefrología,
  - b. Estancia hospitalaria y
  - c. Dependencia de HD al alta.

# MATERIAL Y MÉTODO

### III. MATERIAL Y MÉTODO

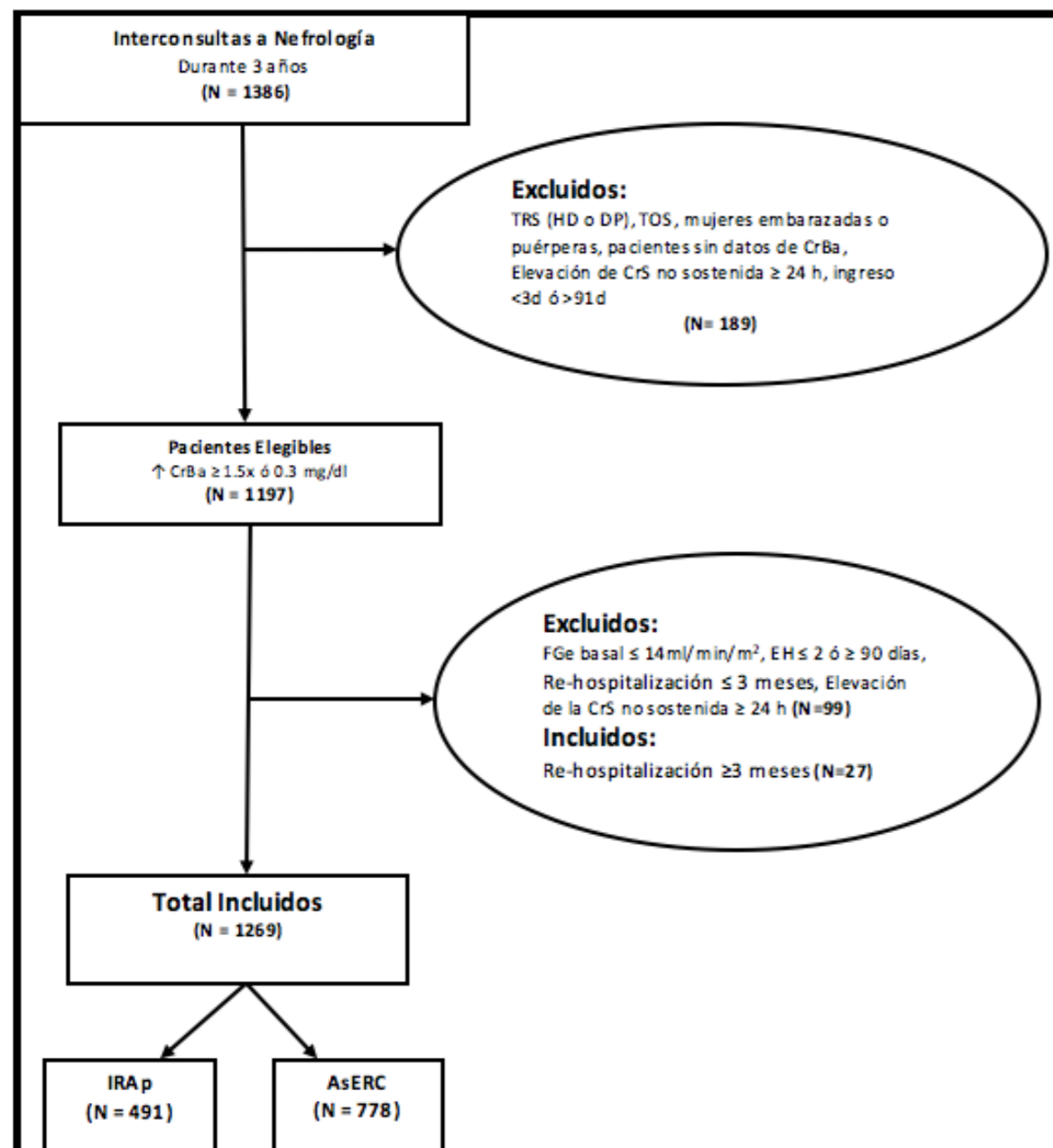
En total se revisaron 1386 interconsultas a nefrología generadas durante el periodo del estudio, 1269 individuos cumplieron los criterios de inclusión, 491 en el grupo IRAp y 778 en el grupo AsERC.

#### A. POBLACIÓN, LUGAR Y PERÍODO DEL ESTUDIO

En nuestro estudio incluimos los pacientes consecutivos atendidos por el servicio de nefrología en régimen de interconsulta o ingreso a nuestro cargo, con diagnóstico (o que cumplieran los criterios de) FRA en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Nuestro hospital es una institución de alta complejidad, que cuenta con 762 camas y es centro de referencia de la comunidad autónoma de Castilla y León para los servicios de Cirugía Cardíaca (incluyendo trasplante cardíaco), Cirugía de Tórax y es centro de referencia regional para Cirugía Vasculat, Unidad de Hemodinámica, Radiología Intervencionista, Código Ictus y trasplante renal de donante cadáver. El período de estudio fue de 3 años. En la figura 6 encontramos el diagrama de flujo con los criterios de inclusión y exclusión de los casos del estudio.

#### B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años, con historia de trasplante de órgano sólido, prevalentes en TRS sea HD o diálisis peritoneal (DP)
- Estancia hospitalaria  $\leq 2$  días o  $\geq 91$  días
- Mujeres embarazadas o puérperas (definidas como las que se encuentran en un período comprendido hasta los 40 días postparto)
- Si la elevación de la CrS no persistía más de 24 horas
- Reingreso hospitalario en un tiempo  $< 3$  meses tras el alta del ingreso índice, si el reingreso ocurría después de 3 meses (y cumplían con los demás criterios de inclusión) se consideró como un nuevo ingreso índice, aunque no se hubiera realizado interconsulta a nefrología
- Ausencia de datos de CrBa ya que el estadio de severidad del FRA se calculó con el incremento sobre la cifra de CrBa y con la cifra de creatinina máxima (CrMax) obtenida en las analíticas del ingreso índice
- Descartamos a pacientes con  $FGe \leq 14$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, calculado por la fórmula MDRD-4<sup>(77)</sup>



**Figura 6. Diagrama de flujo de criterios de inclusión y exclusión del estudio.** TRS, terapia renal sustitutiva; HD, hemodiálisis, DP, diálisis peritoneal; TOS, trasplante de órgano sólido; CrBa, creatinina basal; CrS, creatinina sérica; FGe, filtrado glomerular estimado; IRAp, insuficiencia renal aguda pura; AsERC, fracaso renal agudo sobre enfermedad renal crónica.

### C. DISEÑO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de cohortes. Los casos fueron divididos en 2 grupos: IRAp (FGe basal  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y AsERC (FGe basal entre  $\geq 15$  y  $\leq 59$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> durante más de 3 meses)<sup>(12)</sup>, no utilizamos el criterio de la proteinuria para diagnosticar la ERC. Asignamos los estadios KDIGO-2012 asociados con la CrMax alcanzada durante el ingreso índice,

al obtener la tasa de incremento a partir de la CrBa. No usamos el criterio del gasto urinario ya que los pacientes proceden de prácticamente todas las plantas del hospital y no solo de unidades de críticos como la UVI, Unidad Coronaria o Unidad de Reanimación de Anestesia (REA).

### D. DEFINICIONES

- Estratificamos la severidad del FRA de acuerdo con los criterios de las guías KDIGO-2012 (2).
- Usamos como cifra CrBa la más reciente realizada de forma ambulatoria tomada en un período máximo de 365 días y mínimo de 7 días previos al ingreso (78).
- Definimos el FRA adquirido en la comunidad como un incremento mayor o igual a 1.5 veces sobre la CrBa hasta 24 horas después del ingreso hospitalario (43).

### E. VARIABLES

Recogimos variables epidemiológicas como sexo y edad; características clínicas como la presencia de comorbilidades incluyendo la HTA, DM, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), arteriopatía periférica, accidente cerebro vascular (codificadas como presentes o ausentes), y calculamos el Índice de Charlson<sup>(79)</sup>. Si el ingreso tuvo lugar en plantas médicas o quirúrgicas (si era mixto lo codificamos como quirúrgico si hubo intervención y médico si no se realizó cirugía), la admisión en unidades de críticos como UVI, Coronarias o REA y catalogamos el FRA como adquirido en el hospital o en la comunidad.

### F. RECOGIDA DE DATOS

Todos los casos fueron recogidos a partir de los datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos, por una sola investigadora, quien elaboró la base de datos y codificó las variables en SPSS.

### G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando Statistical Package for Social Sciences software, versión 20.0 (SPSS, IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism, versión 7.04 para Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA) y Microsoft Excel 2013 (Microsoft, Inc. Redmond, WA, USA). Las variables continuas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y comparadas con el test de la t de Student pareado o no pareado y las variables con una distribución no normal fueron reportadas como medianas y rango intercuartílico y analizadas con el test de U Mann–Whitney. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje y analizadas con el test de McNemar (datos pareados) o el test Chi cuadrado (datos no pareados). Utilizamos la tasa de incremento de CrS (transformando la variable categórica de los estadios KDIGO-2012 en la variable continua de tasa) para observar la pendiente de cada grupo y con la tasa dividida en deciles realizamos un análisis univariante y multivariante para encontrar la razón de verosimilitudes (OR) de estos deciles en cada grupo para alcanzar los resultados de necesidad de HD y MiH. En el análisis

univariante todas las variables con un P valor  $\leq 0.1$  fueron seleccionadas y usadas en el análisis de regresión logística multivariante ajustadas por edad, sexo e índice de Charlson. Un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Usamos modelos de riesgo proporcional de Cox, no ajustados y ajustados por edad e Índice de Charlson (modelados como variables continuas), sexo y la presencia o ausencia de: admisión en unidades de críticos, HTA, DM, cardiopatía isquémica, ICC, arteriopatía periférica y hepatopatía para estudiar la tasa de supervivencia intrahospitalaria. Estudiamos la asunción de proporcionalidad de los modelos de Cox usando gráficos residuales de Schoenfeld. La edad y el ingreso en unidades de críticos se consideraron covariables dependientes del tiempo; no encontramos colinearidad entre las variables independientes incluidas en el modelo. El modelo ajustado de Cox para MiH de acuerdo con la severidad del FRA y la función renal basal fue usado para obtener la supervivencia.

## **H. APROBACIÓN INSTITUCIONAL**

El protocolo del estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con el número de registro CINV 14-45, y dado el carácter anónimo, retrospectivo y la ausencia de intervenciones, se obvió la necesidad de consentimiento informado.

# **RESULTADOS**

## IV. RESULTADOS

### A. RESULTADOS GENERALES

En general alrededor de 70% de los pacientes son varones, el grupo AsERC son mayores (68 vs.75 años;  $P < 0.001$ ) y poseen un Índice de Charlson más elevado (3.9 vs. 4.9;  $P = 0.001$ ). En orden de frecuencia las etiologías más comunes que encontramos fueron la prerrenal, seguida por la mixta, la parenquimatosa y por último la obstructiva. Al comparar los grupos según la etiología (ver tabla 2) la parenquimatosa fue significativamente más frecuente en los pacientes con IRAp, sin diferencias entre grupos en las demás etiologías. La proporción de FRA adquirido en la comunidad fue similar. Más del 60% de los pacientes ingresaron en unidades médicas, sin diferencias entre grupos y los individuos con IRAp fueron ingresados más frecuentemente en unidades de cuidados críticos (24% vs.16%;  $P < 0.001$ ).

Característica	IRAp (N=491)	AsERC (N=778)	P Valor
Sexo Masculino	339 (69)	544 (70)	0.75*
Edad – años	<b>68 ± 14</b>	<b>75 ± 12</b>	<b>&lt;0.001‡</b>
HTA	<b>395 (80)</b>	<b>730 (94)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
DM	<b>158 (32)</b>	<b>378 (50)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Cardiopatía Isquémica	<b>107 (22)</b>	<b>278 (36)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
ICC	<b>140 (29)</b>	<b>351 (45)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Enfermedad arterial periférica	<b>108 (22)</b>	<b>284 (37)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
ACV	93 (19)	139 (18)	0.60*
EPOC	161 (33)	252 (32)	0.90*
Índice de Charlson	<b>3.9 ± 2.5</b>	<b>4.9 ± 2.2</b>	<b>&lt;0.001‡</b>
<b>Etiología</b>			
Prerrenal	213 (43)	349 (45)	0.32*
Parenquimatosa	<b>83 (17)</b>	<b>103 (13)</b>	<b>0.04*</b>
Obstructiva	34 (7)	46 (6)	0.27*
Mixta	161 (33)	280 (36)	0.15*

Característica	IRAp (N=491)	AsERC (N=778)	P Valor
<b>FRA Comunitario</b>	331 (67)	539 (69)	0.26*
<b>Unidad de Ingreso</b>			
<b>Médica</b>	311 (63)	497 (64)	0.45*
<b>Críticos</b>	<b>117 (24)</b>	<b>124 (16)</b>	<b>&lt;0.001*</b>

**Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes divididos en 2 grupos: IRAp y AsERC.** Las frecuencias se expresan en número con porcentaje en paréntesis y las medias seguidas de  $\pm$  y desviación estándar (DE). Un P valor  $<0.05$  se consideró estadísticamente significativo. P calculada con la T de Student  $\ddagger$ ; P calculada con el test del Chi cuadrado \*. IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC, HTA, hipertensión arterial; DM, Diabetes Mellitus; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; ACV, accidente cerebrovascular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FRA, fracaso renal agudo.

## C. OBJETIVOS PRIMARIOS

### 1. Comparación de Mortalidad Intra-Hospitalaria e Inicio de Terapia Renal Sustitutiva entre Grupos

Cuando comparamos los números globales entre los grupos, no encontramos diferencias significativas en las proporciones de inicio de HD (IRAp 13% vs. AsERC 14%;  $P = 0.36$ ) y la MiH (IRAp 20% vs. AsERC 23%;  $P = 0.67$ ). Sin embargo, al analizar la distribución de las muertes hospitalarias en cada criterio de cada estadio KDIGO-2012 aparecen algunas diferencias significativas, en la tabla 3 enseñamos las proporciones de mortalidad por grupos (tomado de Acosta-Ochoa, et al.<sup>80</sup>), a destacar encontramos que más individuos AsERC fallecen en el Estadio KDIGO-1 global, con una diferencia significativa en el criterio  $CrS \geq 0.3$  mg/dl, pero no cuando se cumple la condición de un incremento de CrS de 1.5-1.9x, donde no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En el Estadio KDIGO-2 (que contiene un solo criterio de tasa de incremento de CrS de 2-2.9x) los pacientes IRAp fallecen más frecuentemente. En el global del Estadio KDIGO-3 no hay diferencias, pero el criterio del incremento de la  $CrS \geq 3.0x$  lo cumplen 67% de los casos IRAp y 29% de los AsERC, mientras que el de alcanzar una  $CrS \geq 4.0$  mg/dl lo cumplen en una proporción significativamente menor los individuos del grupo IRAp. no encontramos diferencias entre el porcentaje de pacientes que han iniciado HD.

Mortalidad Hospitalaria	IRAp (N=100)	AsERC (N=179)	P Valor
<b>KDIGO-2012</b>			
<b>1 (global)</b>	<b>10 (10)</b>	<b>44 (25)</b>	<b>0.002</b>
CrS $\geq 0.3$ mg/dl	<b>2 (2)</b>	<b>16 (9)</b>	<b>0.02</b>
CrS 1.5-1.9x	8 (8)	28 (16)	0.28
<b>2 (CrS 2.0-2.9x)</b>	<b>21 (21)</b>	<b>12 (7)</b>	<b>0.001</b>
<b>3 (global)</b>	69 (69)	123 (69)	1.00
CrS $\geq 3.0x$	<b>67 (67)</b>	<b>52 (29)</b>	<b>&lt;0.001</b>
CrS $\geq 4.0$ mg/dl	<b>42 (42)</b>	<b>117 (65)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Inicio HD	24 (24)	39 (22)	0.77

**Tabla 3. Comparación de la Aplicación de los Criterios de Clasificación de FRA por las Guías KDIGO-2012 entre los Grupos IRAp y AsERC en Pacientes que sufren Muerte intrahospitalaria.** Las frecuencias se expresan en número con porcentaje en paréntesis. Un P valor  $< 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. P calculada con el test del Chi cuadrado. IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; CrS, creatinina sérica; HD, hemodiálisis. (Tomado de Acosta-Ochoa, et al.<sup>193</sup>).

### 2. Comparación de la Aplicación de los Criterios de las Guías KDIGO-2012

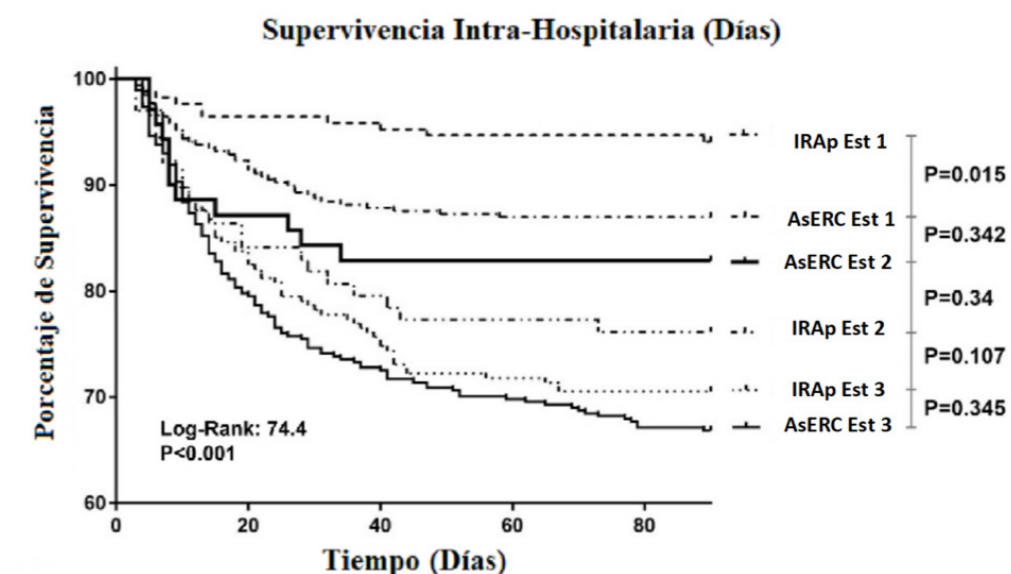
En la tabla 4 detallamos la distribución de los individuos en las categorías FRA por los criterios KDIGO-2012. Encontramos que un mayor número de pacientes AsERC son clasificados en el Estadio KDIGO-1 (42% vs. 33%;  $P = 0.003$ ); esta tendencia se invierte en el Estadio KDIGO-2 con más individuos IRAp siendo catalogados en este estrato (19% vs. 10%;  $P = 0.003$ ). Si nos detenemos solo en las cifras globales de distribución del Estadio KDIGO-3 no encontramos diferencias significativas entre grupos, pero al diseccionar esta categoría en sus diferentes sub-criterios, detectamos que casi la totalidad de individuos del grupo IRAp (98%) alcanzan este estadio por un incremento  $\geq 3.0x$  de la CrBa, mientras que solo el 34% de los AsERC cumplen esta condición, en el criterio de alcanzar una  $CrMax \geq 4.0$  mg/dl el 95% de los AsERC vs. 64% de los IRAp lo cumplen y en la necesidad de inicio de HD no observamos diferencias significativas. En resumen, encontramos diferencias en la distribución por grupos según el estrato y el criterio dentro del estrato que utilizamos para clasificar la severidad del FRA.

KDIGO-2012	IRAp (N=491)	AsERC (N=778)	P Valor
<b>1 (global)</b>	<b>165 (33)</b>	<b>327 (42)</b>	<b>0.003</b>
≥0.3 mg/dl	42 (9)	190 (24)	<0.001
CrS 1.5-1.9x	126 (26)	239 (31)	0.06
<b>2 (CrS 2.0-2.9x)</b>	<b>91 (19)</b>	<b>76 (10)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>3 (global)</b>	<b>235 (48)</b>	<b>372 (48)</b>	<b>1.00</b>
CrS ≥3.0x	230 (98)	129 (34)	<0.001
CrS ≥4.0 mg/dl	151 (64)	354 (95)	<0.001
Inicio HD	62 (13)	105 (14)	0.67

**Tabla 4. Comparación de la Aplicación de los Criterios de Clasificación de FRA por las Guías KDIGO-2012 entre los Grupos IRAp y AsERC.** Las frecuencias se expresan en número con porcentaje en paréntesis. Un P valor < 0.05 se consideró estadísticamente significativo. P calculada con el test del Chi cuadrado. IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; CrS, creatinina sérica; HD, hemodiálisis.

### 3. Regresión de Cox

Realizamos una regresión de Cox (figura 7) usando los individuos del grupo IRAp Estadio KDIGO-1 como grupo de referencia para el análisis. Encontramos que los pacientes AsERC Estadio KDIGO-3 presentan una supervivencia significativamente menor con una proporción de riesgos (HR, por las siglas en inglés de Hazard Ratio) de 4.8 (IC 95%: 2.5 - 9.2; P < 0.001), seguido por los individuos IRAp Estadio KDIGO-3. Otras variables que se asociaron con la mortalidad fueron: Índice de Charlson (HR: 1.16; IC 95%: 1.1–1.23; P < 0.001), admisión en unidades de críticos (HR: 1.04; IC 95%: 1.03–1.05; P < 0.001) e ICC (HR: 1.5; IC 95%: 1.15–1.96; P = 0.003).



#### Número en Riesgo

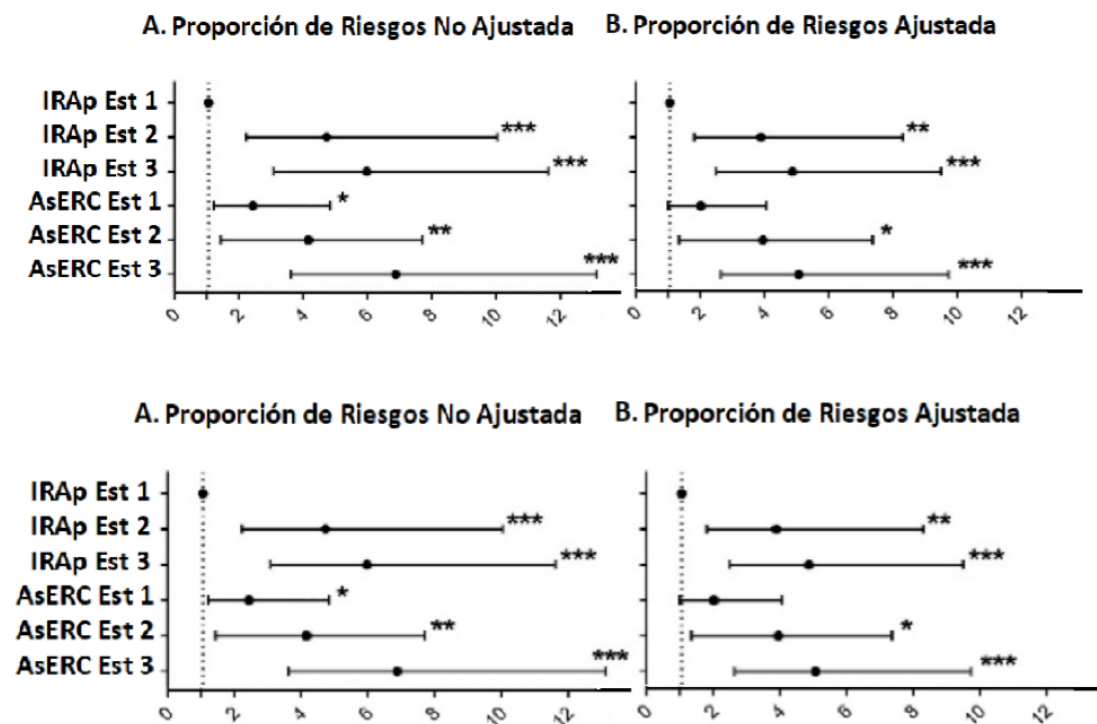
IRAp Est 1	169	163	162	160	160
AsERC Est 1	337	311	296	293	293
AsERC Est 2	70	61	58	58	58
IRAp Est 2	88	74	70	68	67
IRAp Est 3	234	196	177	168	165
AsERC Est 3	371	296	270	259	249

**Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier.** Curvas de supervivencia intrahospitalaria estratificada por función renal basal y severidad del fracaso renal agudo. IRAp, insuficiencia renal aguda pura; AsERC, FRA sobre ERC; Est, estadio. (Adaptada de Acosta-Ochoa, et. al <sup>80</sup>)

También ejecutamos un modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto sobre la mortalidad tanto de la severidad del FRA (representada por los estadios KDIGO-2012) como de la función renal basal previa al episodio (representada por los estados IRAp y AsERC). En el análisis no ajustado se comprobó que los pacientes AsERC presentaban mayor riesgo de mortalidad comparados con pacientes IRAp y que la severidad del FRA en ambos grupos incrementaba el riesgo de MiH.

En un segundo paso, realizamos un análisis de regresión de Cox ajustado incluyendo las variables: estatus IRAp/AsERC y severidad del FRA, edad e ingreso en una unidad de críticos (ambas consideradas como variables dependientes de tiempo a efectos del análisis), sexo, Índice de Charlson y diversas comorbilidades como HTA, DM, enfermedad coronaria, ICC, enfermedad arterial periférica y hepatopatía crónica. Tras el ajuste y en comparación con pacientes IRAp Estadio KDIGO-1, los pacientes AsERC Estadio KDIGO-3 presentaron la peor supervivencia intrahospitalaria entre todos los grupos analizados, con un HR ajustado de 4.8 (IC 95% 2.5-9.2; p<0.001), seguidos de los pacientes IRAp Estadio KDIGO-3, IRAp Estadio KDIGO-2 y AsERC Estadio KDIGO-2. Los pacientes AsERC Estadio KDIGO-1 no presentaron un riesgo de MiH significativamente mayor o menor en comparación con el grupo de referencia (IRAp Estadio KDIGO-1).





**Figuras 8 A y B. Proporción de riesgo (HR) ajustada y no ajustada para mortalidad.**

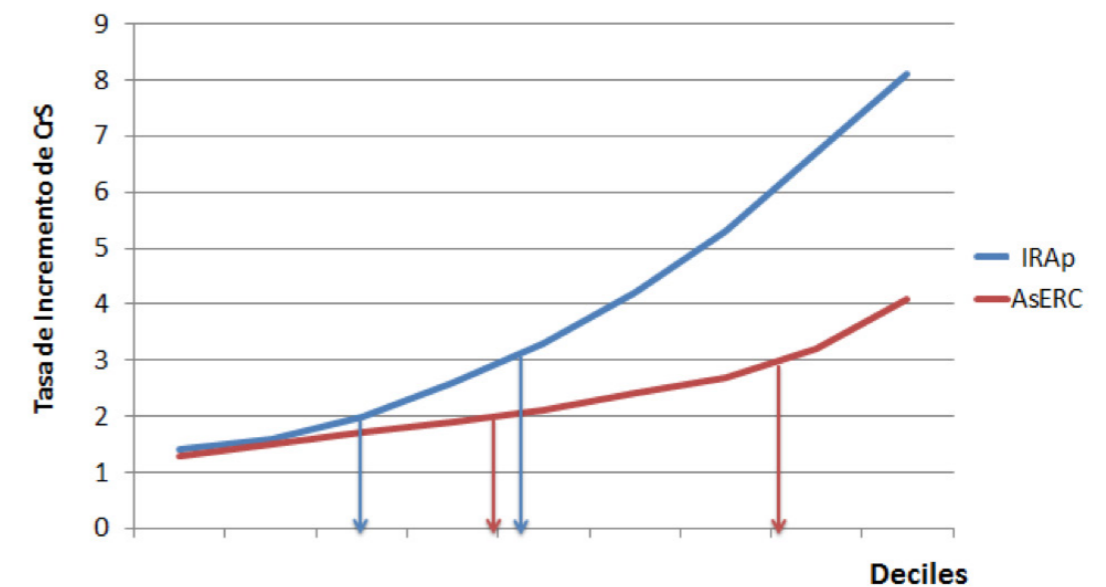
Modelo de HR no ajustado (A.) y ajustado (B.) incluyendo función renal previa -normal/alterada-, edad, ingreso en unidad de críticos (consideradas como variables dependientes de tiempo), sexo, Índice de Charlson y comorbilidades específicas como HTA, DM, cardiopatía isquémica, ICC, enfermedad arterial periférica y hepatopatía crónica. IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; Est, estadio. \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$  (adaptada de Acosta-Ochoa, et. al <sup>80</sup>).

Además del estatus IRAp/AsERC y la severidad del FRA, encontramos que una mayor edad, un Índice de Charlson más elevado, la necesidad de ingreso en una unidad de críticos o el padecimiento de ICC fueron factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad durante el ingreso. Figuras 8 A-B <sup>(80)</sup>.

#### 4. Comparación de la Tasa de Incremento de Creatinina

Comparamos la tasa de incremento de la CrS dividiendo la población de ambos grupos en deciles. En la figura 9 se representan las curvas obtenidas.

A primera vista llama la atención que el grupo AsERC no alcanza la pendiente de los individuos con función renal previa normal. En el grupo IRAp cerca del 50% de los individuos llegan a incrementos de 3 veces sobre la CrBa, mientras que en el grupo AsERC menos del 20% los alcanzan.



**Figura 9. Comparación de la Tasa de Incrementos de la CrS y su Distribución entre los Grupos.** Las líneas azules corresponden al grupo IRAp (insuficiencia renal aguda pura), las rojas al grupo AsERC (fracaso renal agudo sobre enfermedad renal crónica) e indican la tasa de incremento de la CrS dividida en deciles. Las flechas marcan los puntos de corte en la abscisa que indican la distribución porcentual de los individuos con incrementos sobre CrBa de 2.0x y 3.0x. IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; CrS, creatinina sérica.

#### 5. Odds Ratio para los Resultados Mortalidad e Inicio de TRS

Para comprobar nuestra hipótesis de que los pacientes con AsERC precisan menores incrementos de CrS para alcanzar los resultados adversos de necesidad de HD y MiH, en el análisis univariante y multivariante encontramos los puntos de corte con los que se alcanzan estos resultados en cada grupo, ajustado por sexo, edad e Índice de Charlson. Los valores más relevantes que observamos en el análisis de razón de verosimilitudes u Odds Ratio (OR por sus siglas en inglés) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) fueron en el grupo IRAp para el resultado necesidad de HD con CrS 4.2x (OR: 5.9; IC 95%: 2.3 - 15.1;  $P < 0.001$ ), para el grupo AsERC con CrS 1.9x (OR: 3.1; IC 95%: 1.2 - 7.7;  $P = 0.02$ ). Para el resultado MiH del grupo IRAp con CrS 2.6x (OR: 5.2; IC 95%: 2.8 - 9.5;  $P < 0.001$ ), para el grupo AsERC con CrS 1.5x (OR: 3.4 IC 95%: 1.2 - 10.0;  $P = 0.03$ ).

En la tabla 5A resumimos los hallazgos del análisis de regresión logística multivariante ajustada por sexo, edad e Índice de Charlson para necesidad de HD, y en la 5B para MiH.

Decil	↑CrBa	OR IC 95%	P Valor	↑CrBa	OR IC 95%	P Valor
	IRAp			AsERC		
10	1,4	NC	NC	1,3	7.2 (1.7-29.9)	0,01
20	1,6	NC	NC	1,5	5.6 (2.2-14.1)	<0,001
30	2,0	32.9 (4.5-241)	0,01	1,7	8.6 (3.7-20.0)	<0,001
40	2,6	26.5 (6.4-110.4)	<0,001	1,9	5.9 (3.2-10.8)	<0,001
50	3,3	26.5 (8.2-86.4)	<0,001	2,1	6.0 (3.5-10.2)	<0,001
60	4,2	16.5 (7.3-37.3)	<0,001	2,4	3.9 (2.5-6.1)	<0,001
70	5,3	7.8 (4.3-147.2)	<0,001	2,7	3.0 (1.9-4.6)	<0,001
80	6,7	7.4 (4.2-13.1)	<0,001	3,2	3.0 (1.9-4.8)	<0,001
90	8,1	4.6 (2.3-9.1)	<0,001	4,1	2.8 (1.6-5.1)	0,01

**Tabla 5A. Estudio multivariante para Necesidad de HD vs. Tasa de Incremento de CrS dividida en Deciles.** IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; CrBa, creatinina basal; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; TRS, inicio de terapia renal sustitutiva; NC, no calculable; NS, no significativo.

Decil	↑CrBa	OR IC 95%	P Valor	↑CrBa	OR IC 95%	P Valor
	IRAp			AsERC		
10	1,4	NC	NC	1,3	4.0 (1.8-8.9)	<0,001
20	1,6	NC	NC	1,5	3.5 (2.0-6.3)	<0,001
30	2,0	6.3 (2.9-14)	<0,001	1,7	3.1 (2.0-4.9)	<0,001
40	2,6	5.2 (2.8-9.5)	<0,001	1,9	2.6 (1.8-3.9)	<0,001
50	3,3	3.5 (2.1-5.8)	<0,001	2,1	2.6 (1.8-3.8)	<0,001
60	4,2	2.6 (1.7-4.2)	<0,001	2,4	3.0 (2.0-4.0)	<0,001
70	5,3	2.2 (1.3-3.5)	<0,001	2,7	3.2 (2.2-4.6)	<0,001
80	6,7	2.0 (1.2-3.4)	0,01	3,2	3.6 (2.4-5.4)	<0,001
90	8,1	1.8 (0.9-3.6)	0.10 NS	4,1	2.9 (1.7-4.9)	<0,001

**Tabla 5B. Estudio multivariante para Necesidad de HD vs. Tasa de Incremento de CrS dividida en Deciles.** IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC; CrBa, creatinina basal; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; TRS, inicio de terapia renal sustitutiva; NS, no significativo.

Observamos que, en todos los puntos de corte, los individuos del grupo AsERC alcanzan los resultados adversos necesidad de HD y MiH con una tasa de incremento sobre la CrBa menor que los del grupo IRAp.

## D. OBJETIVOS SECUNDARIOS

### 1. Tiempo de Interconsulta a Nefrología

Para comparar el tiempo de interconsulta a nefrología excluimos a los pacientes que ingresaron directamente a nuestro cargo. En total analizamos 735 casos, de los cuales 301 (41%) proceden del grupo IRAp y 434 (59%) del grupo AsERC. Encontramos una media de 8 días con una DE  $\pm$  7 días para el grupo IRAp y de 6  $\pm$  4 días en los pacientes AsERC ( $P = <0.001$ ). Cuando analizamos el tiempo de interconsulta estratificado por el estadio KDIGO-2012 encontramos un tiempo significativamente menor en el grupo AsERC en el Estadio KDIGO-3 y en el global, pero esta diferencia no es significativa en el Estadio KDIGO-1 y Estadio KDIGO-2. En la tabla 6 resumimos los hallazgos.

TIC	IRAp	AsERC	P Valor
<b>Total (301/434)</b>	<b>8 <math>\pm</math> 7</b>	<b>6 <math>\pm</math> 4</b>	<b>&lt;0.001‡</b>
<b>KDIGO-1 (76/155)</b>	5 $\pm$ 5	5 $\pm$ 4	0.30‡
<b>KDIGO-2 (57/49)</b>	6 $\pm$ 7	5 $\pm$ 4	0.17‡
<b>KDIGO-3 (168/230)</b>	6 $\pm$ 7	4 $\pm$ 4	<b>&lt;0.001‡</b>

**Tabla 6. Comparación del tiempo de interconsulta a nefrología, estratificado por los estadios KDIGO-2012.** Las medias se expresan seguidas de  $\pm$  y desviación estándar (DE). Un P valor  $<0.05$  se consideró estadísticamente significativo. P calculada con la T de Student ‡. TIC, tiempo de interconsulta; IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC.

### 2. Estancia Hospitalaria

Al cotejar la duración de la estancia hospitalaria observamos que la media es de 18  $\pm$  16 días para el grupo IRAp y de 16  $\pm$  14 días en los pacientes AsERC; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $P = 0.50$ ). Analizamos la estancia hospitalaria estratificada por el estadio KDIGO-2012 y no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estadios (ver tabla 7). Es de reseñar que en el Estadio KDIGO-3 en ambos grupos que es el de mayor severidad la estancia hospitalaria aumenta, sobre todo en el grupo IRAp, lo que podría significar que los pacientes se encuentran en peores condiciones y más graves en general, lo que también repercutiría en los costes de la atención hospitalaria, pero el análisis de las causas y consecuencias de este hallazgo se encuentran fuera del alcance de este trabajo.

Estancia Hospitalaria	IRAp	AsERC	P Valor
<b>Total (491/778)</b>	18 ± 16	17 ± 14	0.08‡
<b>KDIGO 1 (165/331)</b>	16 ± 15	14 ± 11	0.20‡
<b>KDIGO 2 (91/77)</b>	16 ± 14	18 ± 12	0.40‡
<b>KDIGO 3 (235/370)</b>	20 ± 17	18 ± 17	0.15‡

**Tabla 7. Comparación de la estancia hospitalaria estratificada por los estadios KDIGO-2012.** Las medias se expresan seguidas de ± y desviación estándar (DE). Un P valor <0.05 se consideró estadísticamente significativo. P calculada con la T de Student ‡. TIC, tiempo de interconsulta; IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC.

### 3. Dependencia de Hemodiálisis al Alta Hospitalaria

Al analizar la dependencia de HD al alta, tomamos como referencia a los individuos que necesitaron HD en el ingreso índice y encontramos que 7 individuos en el grupo IRAp (11% de los que necesitaron HD y 1% del total) y 40 en el grupo AsERC (38% de los que iniciaron HD y 5% del total) continuaban en HD, con una diferencia estadísticamente significativa (P = <0.001).

Cuando estratificamos según el estadio ERC, como cabe esperar encontramos que a mayor estadio de ERC mayor el número de individuos continúan precisando HD al alta, ambas observaciones probablemente se expliquen por la reserva funcional renal disminuida del grupo AsERC y que va descendiendo con el deterioro del FGe y el paso a estadios ERC superiores. En la tabla 8 exponemos la distribución de individuos en cada estrato.

	Dependencia HD
<b>IRAp</b>	7
<b>AsERC</b>	
<b>Total</b>	<b>40</b>
<b>Estadio 3a</b>	<b>2 (5)</b>
<b>Estadio 3b</b>	<b>4 (10)</b>
<b>Estadio 4</b>	<b>34 (85)</b>

**Tabla 8. Comparación de la dependencia de Hemodiálisis al alta hospitalaria estratificada por los estadios ERC.** HD, hemodiálisis; IRAp, grupo insuficiencia renal aguda pura; AsERC, grupo FRA sobre ERC.

# DISCUSIÓN

## V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que, en comparación con el grupo IRAp, los pacientes del grupo AsERC son mayores, sufren más frecuentemente HTA y/o DM, poseen un mayor Índice de Charlson y son ingresados en unidades de críticos con menos frecuencia, por lo que confirmamos que ambas ramas difieren en sus características epidemiológicas y clínicas <sup>(80)</sup>.

Al comparar la clasificación del FRA según las guías KDIGO-2012, con respecto a la distribución global en los estadios, hallamos que una proporción mayor del grupo AsERC son clasificados en el Estadio KDIGO-1, esta proporción se invierte en el Estadio KDIGO-2 y se iguala en el Estadio KDIGO-3; una peculiaridad del Estadio KDIGO-2 es la baja proporción de pacientes que se catalogan en esta franja en ambos grupos (IRAp 19%, AsERC 10%  $P < 0.001$ ) (ver tabla 4), pero este dato no es tan excepcional y se ha visto en pacientes no críticos <sup>(81,82)</sup>, de UCI general <sup>(83,84)</sup> y REA cardiaca <sup>(85)</sup>, algunos autores explican este fenómeno por el paso automático de los pacientes que requieren HD al Estadio KDIGO-3. A este respecto y como excepción a la regla, encontramos un grupo especial de pacientes donde la proporción de individuos en el Estadio KDIGO-2 aumenta y es en los pacientes que sufren COVID-19 <sup>(86,87)</sup>, este hallazgo no es analizado por los autores, y profundizar en las causas de esta diferencia supera al ámbito de este estudio.

A diferencia de los trabajos que hemos revisado que reportan las tasas de FRA en el global de los estadios KDIGO-2012 del 1 al 3, nosotros desgranamos los estratos analizando por separado cada criterio de cada estadio y al cotejar ambos grupos observamos de nuevo que la distribución difiere (ver tabla 4) <sup>(80)</sup>. Vemos que los individuos AsERC son catalogados más frecuentemente en el Estadio KDIGO-1 cuando cumplen el criterio de elevación de la CrS 0.3 mg/dl y que la proporción se iguala con el criterio de una tasa de aumento de 1.5 a 1.9 veces la CrBa. El Estadio KDIGO-2 no posee criterios y como ya fue expuesto previamente nuestros resultados no difieren excesivamente de los encontrados en estudios anteriores. En el Estadio KDIGO-3 el grupo AsERC alcanza este estrato mucho más frecuentemente al cumplir el criterio de alcanzar una CrMax mayor o igual a 4.0 mg/dl, este hallazgo se podría explicar porque niveles cada vez más altos de CrBa requerirán elevaciones cada vez menores de la CrS para llegar a esta cifra de CrMax, este fenómeno ha sido también descrito por Hatakeyama, et al. <sup>(88)</sup>, a modo de apunte en nuestro estudio encontramos que 21 pacientes de este grupo ya presentaban una CrBa igual o superior a 4.0 mg/dl, estos pacientes fueron excluidos de análisis, mientras que en la rama IRAp los individuos que alcanzan el Estadio KDIGO-3 lo hacen más frecuentemente al cumplir el criterio de triplicar el valor de la CrBa <sup>(80)</sup>; ambos grupos alcanzan este estadio al iniciar HD en una proporción similar. Podemos afirmar que hemos sido los primeros en publicar un desglose de los estadios KDIGO-2012 con cada uno de sus criterios, aplicándolos en pacientes con y sin ERC previa y valorando su posible implicación en el pronóstico para presentar efectos adversos clínicos y renales <sup>(80)</sup>. Algunos autores propugnan por la disolución del Estadio KDIGO-2 y que se integre en el Estadio KDIGO-3, pero esta propuesta ha tenido poco eco en la comunidad nefrológica, creemos que por el cambio que supondría a nivel de

clasificación y porque harían falta estudios específicos para determinar la capacidad pronóstica de efectos adversos que se obtendría al modificar los límites de los estratos de severidad.

Con respecto al inicio de HD y la MiH, las tasas globales en ambos grupos no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, de nuevo al desglosar los criterios de los estadios KDIGO-2012, encontramos una mayor mortalidad en los individuos AsERC catalogados en Estadio KDIGO-1 y 3, comparados con los individuos IRAP en el mismo estrato, salvo con los que cumplían el criterio de aumento de tres veces la CrBa (ver tabla 4). En consonancia con la evidencia clínica los resultados adversos de necesidad de HD y MiH se asocian con mayor severidad del FRA independientemente de la función renal basal <sup>(4,6,85,90-92)</sup>, esta asociación también es evidente en pacientes con FRA sobre ERC <sup>(93)</sup>, y estos efectos se observan igualmente a largo plazo <sup>(94)</sup> y en pacientes que sufren COVID-19 <sup>(95)</sup>, de una manera dosis dependiente.

En nuestro estudio los individuos AsERC que son clasificados con el mismo criterio en cada estadio presentan un mayor riesgo de morir que los IRAP, estos hallazgos se podrían explicar en parte porque la población de nuestro estudio se compone en su mayoría de pacientes ancianos que sufren comorbilidades importantes, y consideramos que en estos pacientes se presenta una compleja relación entre el FRA sobre ERC, el grado de severidad y múltiples factores de riesgo tanto clásicos como emergentes, lo que se desemboca en el exceso de mortalidad en este grupo <sup>(80)</sup>. Los factores de riesgo que encontramos en la regresión de Cox ajustada en nuestro estudio fueron estatus ERC previa, severidad del FRA, mayor edad, mayor Índice de Charlson, ingreso en una unidad de críticos e ICC (ver figuras 8 A y B).

Con respecto a la necesidad de HD, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, e independientemente de su función renal previa, los pacientes que iniciaron HD presentaron una mayor MiH <sup>(80)</sup> (tabla 3).

Sí que encontramos una discrepancia en la dependencia de HD al alta (objetivo secundario del estudio), que en el grupo AsERC fue mayor en todos los grados de severidad del FRA y con una proporción global de 5.7:1. Al dividir los individuos AsERC según el estadio de ERC y a medida que el estadio de ERC se incrementa (3a, 3b y 4) la tasa de dependencia a HD aumenta. Los peores resultados en el grupo AsERC tanto para la necesidad de HD como la dependencia al alta se pueden explicar por su reserva renal disminuida y el avance de la ERC hacia la necesidad de TRS causado por el episodio de FRA.

Con respecto a los demás objetivos secundarios al analizar el tiempo de interconsulta encontramos que fue menor en los pacientes AsERC, en concordancia con estudios de Khosla, et al en 2009 <sup>(95)</sup>, Soares, et al en 2017 <sup>(96)</sup> y Acosta-Ochoa, et al en 2020 <sup>(97)</sup>; creemos que este hallazgo se podría explicar porque los pacientes son mayores, presentan más comorbilidades y el desconocimiento sobre el manejo de pacientes con ERC genera incertidumbre y un estado de alerta en los médicos no nefrólogos. En estos estudios se concluye que la atención nefrológica es un factor protector para el resultado de MiH.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la estancia hospitalaria, ni globalmente ni estratificada por severidad del FRA; es llamativo el aumento de la estancia asociada

al aumento de la severidad del FRA, lo que podría significar que los pacientes se encuentran en peores condiciones y más graves en general, lo que también repercutiría en los costes de la atención hospitalaria, pero el estudio de las causas y consecuencias de este hallazgo se encuentra más allá del alcance de este de este trabajo.

En otro análisis contrastamos la tasa de incremento de la CrBa dividiéndola en deciles y al trazar las curvas observamos que el grupo AsERC no alcanza la pendiente de los individuos IRAP ya que en estos últimos cerca del 50% alcanzan un incremento mayor o igual a 3 veces la CrBa, mientras que en el grupo AsERC menos del 20% llega a este límite (ver figura 9). Estos resultados nos llevaron a plantearnos que como la clasificación de severidad del FRA en las tres definiciones más ampliamente utilizadas se basa en puntos de corte de la tasa de incremento de la CrBa, con límites establecidos arbitrariamente y contrastados en población con función renal previa normal, y como observamos que los pacientes con ERC previa en su mayoría no logran una elevación por encima de 3 veces sobre su CrBa, pensamos que los resultados adversos estudiados se presentarían con incrementos menores en este grupo. Para profundizar en este hallazgo, llevamos a cabo una regresión logística multivariante ajustada por sexo, edad e Índice de Charlson, para encontrar los puntos de corte de la tasa de incrementos de CrBa para alcanzar los efectos adversos necesidad de HD y MiH. En la tabla 5 A y B exponemos los resultados del análisis. En resumen, los efectos adversos se presentan en el grupo AsERC a partir de incrementos de la CrBa de 1.3 veces, siendo estadísticamente significativos en todos los deciles de la tasa de aumento de la CrBa. En el grupo IRAP los resultados no son concluyentes o se encuentran desfasados para el inicio de HD en los deciles bajos, pero a partir de 4.2x sobre la CrBa se tornan significativos, para la MiH a partir de 2.0 x sobre la CrBa son significativos. A la luz de estos resultados comprobamos nuestra hipótesis que los pacientes AsERC presentan los efectos adversos clínicos y renales del FRA con incrementos menores de la CrBa.

Al comparar nuestros resultados con estudios anteriores sobre FRA que dividan los grupos según su función renal previa encontramos uno de Ali, et al <sup>(98)</sup>, que es un estudio epidemiológico sobre FRA aplicando los criterios RIFLE, dividió la cohorte en FRA y FRA sobre ERC y encontró una incidencia 6 veces menor de FRA sobre ERC, estos pacientes eran mayores, eran tratados por nefrología más frecuentemente y no presentaban un exceso de mortalidad. En 2012 Zhou, et al <sup>(99)</sup> evaluaron más de 1000 pacientes con ICC descompensada que presentaban FRA o FRA sobre ERC y encontraron que los segundos eran mayores, presentaban más comorbilidades, mayor estancia hospitalaria, mayor inicio de HD, mayor dependencia de HD al alta y mayor MiH. En 2013 Wang, et al <sup>(100)</sup> estudiaron los incrementos absolutos de la CrBa vs. los estadios KDIGO-2012 en casi 20000 ingresos, 28% de los pacientes con FRA tenían ERC y este grupo presentó una MiH mayor (datos no publicados, cedidos por el autor).

Nuestros resultados se encuentran en concordancia con la mayoría de los hallazgos de los trabajos publicados, en general coincidimos en que los pacientes con FRA sobre ERC son mayores, tienen más comorbilidades y que dependen de HD al alta o fallecen más frecuentemente. Nos diferenciamos de los demás estudios por el abordaje que realizamos ya que al comparar los grupos por cada criterio de cada estadio KDIGO-2012 descubrimos diferencias que en las tasas globales no son apreciables <sup>(80)</sup>. Además, aunque los resultados del análisis de los puntos de corte de la

tasa de incrementos sobre la CrBa no los hemos publicado previamente, consideramos que ambos hallazgos constituyen las bases que soportan nuestra hipótesis de trabajo.

Esta evidencia nos ha llevado a atrevernos a poner en duda que los actuales sistemas de clasificación del FRA sean adecuados para definir y estratificar el FRA sobre ERC. Aunque en este empeño no somos los primeros ya que investigadores de todo el mundo proponen nuevas (o viejas) formas de diagnosticar y estratificar la severidad del FRA, por ejemplo, algunos propugnan por la implementación de modelos cinéticos de la creatinina, el aclaramiento de Cr por cortos períodos de tiempo o medir el FG en tiempo real <sup>(101-103)</sup>, estas determinaciones pueden ser técnicamente difíciles y algunas necesitan reactivos y laboratorios especializados. Xu, et al en 2020 <sup>(104)</sup> analizaron pacientes con ERC estadio 3 y propusieron como diagnóstico de FRA sobre ERC el criterio de un aumento del 25% de la CrBa en un período de 7 días, encontrando para MiH una HR 5.5 (IC 95%: 3.8-8.2). Ya habíamos mencionado antes a Wang, et al <sup>(100)</sup> quienes en su estudio proponen cifras fijas de delta Cr para estratificar la severidad del FRA, en estadios que van del cero (con un incremento menor de 0.3 mg/dl) al estadio 3 (incremento mayor o igual a 1.2 mg/dl o inicio de HD), obtuvieron una predicción de mortalidad superior a la clasificación KDIGO-2012. Aunque estas reclasificaciones han demostrado su posible utilidad en el pronóstico del FRA, y algunas se pueden llevar a cabo con analíticas de laboratorio de fácil acceso y ampliamente disponibles, ninguna propuesta ha logrado llegar a la escena internacional, o ser universalmente aceptada por las sociedades nefrológicas para su implementación generalizada.

Nosotros proponemos la recalibración de la clasificación de severidad del FRA cuando ocurre en pacientes con ERC previa y que los criterios de tasa de aumento de CrBa deberían ser revisados a la baja en este conjunto de pacientes, ya que no sería necesario llegar a 3.0x de aumento para ya ser catalogado como FRA severo y sufrir sus efectos deletéreos. Nuestra propuesta se basa en cambiar los estadios KDIGO-2012, cuyos parámetros fueron validados en población con función renal normal, para estratificar el FRA sobre ERC, ya que los mismos parámetros hemos demostrado que podrían ser demasiado elevados para esta población especial.

Para solventar este escollo, encontramos, por ejemplo, el *pediatric*-RIFLE (pRIFLE) <sup>(105)</sup>, una clasificación adaptada para la población pediátrica y su uso es ampliamente aceptado. En este sentido, consideramos que la solución sería simplificar los criterios y disminuir la tasa de incrementos de CrBa en cada estadio de la clasificación KDIGO-2012 y nuestra propuesta es establecer un *chronic*-KDIGO (cKDIGO), con unos nuevos parámetros, a saber:

- Estadio cKDIGO-1 CrBa 1.2-1.5x o un incremento mayor de 0.3 mg/dl
- Estadio cKDIGO-2 CrBa 1.5-2x
- Estadio cKDIGO-3 CrBa  $\geq 2x$  o inicio de HD (eliminando el criterio de alcanzar una CrMax mayor o igual a 4.0 mg/dl).

Consideramos que la justificación para la implementación de esta nueva clasificación sería poder identificar con mayor celeridad y tratar más agresivamente a los pacientes que sufren FRA sobre ERC (retirando medicamentos nefrotóxicos, mejorando su hidratación y estado hemodinámico), y a través de estas acciones intentar mejorar los resultados como por ejemplo de inicio de HD o una

vez instaurada promover la recuperación renal y así evitar la permanencia en HD; todo ello con el fin principal de intentar reducir la mortalidad de los individuos que la sufren.

Otra área en la cual podría ser de utilidad el replantear los límites de la tasa de incrementos de CrBa para estratificar la severidad del FRA, es en la población receptora de trasplante renal. En las guías KDIGO-2012 se considera a este grupo de pacientes como individuos que padecen de ERC independientemente de su cifra de FG <sup>(2)</sup>. La evidencia científica y la experiencia clínica nos indican que los pacientes trasplantados presentan una serie de factores de riesgo muy específicos que los hacen más susceptibles a sufrir episodios de FRA como mayor vulnerabilidad a padecer infecciones, episodios de rechazo, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, recurrencia de la enfermedad renal de base, glomerulonefritis *de novo* y la diabetes de nueva aparición tras el trasplante <sup>(106)</sup>, otro factor de riesgo es la presencia de una Cr elevada de base <sup>(107,108)</sup>, también se ha reportado mayor incidencia de nefropatía inducida por contraste <sup>(108,109)</sup> y una circunstancia que se presenta en situaciones especiales como la cirugía cardíaca la constituye la mayor susceptibilidad a sufrir inestabilidad hemodinámica, <sup>(110)</sup> (circunstancia que se podría explorar por si es extrapolable a cualquier cirugía mayor). Para estudiar el FRA en pacientes trasplantados se usan las clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO-2012 con los mismos criterios que para la población sin ERC y en general las investigaciones se centran en desentrañar por qué estos pacientes presentan mayor riesgo de sufrir FRA y cómo estos episodios alteran la función del injerto renal a corto y largo plazo <sup>(106)</sup>. Las consecuencias deletéreas de uno o varios episodios consecutivos de FRA se podrían explicar porque pueden llegar a inducir rechazo, fibrosis, progresión de la disfunción renal y en resumen disminuir la supervivencia del injerto <sup>(106,111)</sup>. Otra particularidad de los pacientes trasplantados es que cuando sufren la infección y enfermedad por COVID-19 que se complica con FRA muestran más necesidad de HD, mayor tasa de pérdida del injerto y una mayor MiH <sup>(112-116)</sup>. El FRA que se presenta en pacientes trasplantados es un tema apasionante, y relativamente poco estudiado, pensamos que se podría también ampliar a pacientes con trasplante de otros órganos sólidos y de médula ósea no solo en el período perioperatorio, sino a largo plazo, pero profundizar en este tema está fuera del alcance de nuestro trabajo.

Otra área en la que podría ser de utilidad esta reclasificación incluye a los pacientes con ERC que sufren COVID-19 ya que padecen la enfermedad de manera diferente a la población general exhibiendo peores resultados clínicos como se ha observado por ejemplo en un estudio español llevado a cabo por Portolés, et al <sup>(117)</sup> quienes encontraron que la ERC previa aumentaba el riesgo de MiH con una HR: 1.6 (IC 95%: 1.1 - 2.4; P < 0.001). En varios estudios sobre mortalidad por COVID-19, el padecer de ERC se equiparó e incluso superó a los antecedentes de ICC o EPOC como factor de riesgo de mortalidad <sup>(118-120)</sup>. La pandemia por COVID-19 ha traído consecuencias devastadoras para la población general, los pacientes presentan un elevado riesgo de padecer diversos grados de FRA y a su vez los pacientes que padecen trastornos renales se ven afectados de forma desproporcionada, especialmente los pacientes con ERC, trasplantados renales y en TRS crónica, por lo que el panorama de la atención nefrológica a corto y largo plazo se va a ver modificada <sup>(121)</sup> y deberemos adaptarnos a estas nuevas circunstancias.

Con el advenimiento de las historias clínicas electrónicas observamos la protocolización en algunos sistemas sanitarios de alarmas FRA debido a la capacidad de generar estas alertas de forma automatizada <sup>(122)</sup>, por lo que esta nueva clasificación también tendría implicaciones sobre los

límites o valores con los cuales se generarían dichas alertas y probablemente sobre la aplicación temprana de los paquetes de acción sobre la atención del FRA <sup>(123)</sup>, (AKI care bundles <sup>(2)</sup>), su terminología en inglés).

Como ya hemos expuesto anteriormente, el FRA es una condición seria y frecuente, que acarrea un aumento de los costes de la atención sanitaria y es un grave problema de salud pública, esto asociado a las proporciones epidémicas de la prevalencia de la ERC, hace que cada día nos enfrentemos con más frecuencia a pacientes con FRA sobre ERC. Estos pacientes son mayores, con más comorbilidades y por lo tanto más complejos en su evaluación y manejo. La ausencia de un consenso sobre la definición y clasificación de la severidad del FRA sobre ERC afecta su abordaje, estudio y cuantificación.

¿Disminuir los límites de la tasa de incrementos de CrBa en los pacientes se podrá traducir en mejorar la atención de los episodios de FRA sobre ERC y por tanto a mejorar los resultados clínicos y renales? La respuesta a esta pregunta requerirá estudios prospectivos bien diseñados, en poblaciones amplias y diversas y en múltiples escenarios clínicos.

## A. LIMITACIONES

Nuestro estudio al ser retrospectivo nos impide referirnos a las relaciones de la edad, ciertas comorbilidades, el ingreso en unidades de críticos o la tasa de aumento de CrBa con los eventos adversos estudiados como un vínculo de causa y efecto, y solo podemos hablar de asociaciones.

Nuestro trabajo se basa en los datos de pacientes ingresados en un solo centro, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, sin embargo, nuestro hospital es centro de referencia de la comunidad autónoma de Castilla y León y de la región para diversas especialidades y procedimientos.

Aunque la creatinina es un marcador tardío e imperfecto del FRA, tanto la evidencia como la trayectoria que soportan su uso hacen que como clínicos debamos sacar el máximo provecho de este dato analítico para seguir evaluando, cuantificando y pronosticando este complejo y multifacético síndrome; por lo menos hasta que los biomarcadores (individuales o en paneles) sean validados y se usen masivamente <sup>(124,125)</sup>.

Los límites que proponemos para la calibración del *chronic*-KDIGO son arbitrarios, pero estos valores se derivan de los puntos de corte para presentar resultados adversos obtenidos en nuestro análisis multivariante (OR). Se requerirán estudios prospectivos y con un mayor número de pacientes para contrastar estos valores ya sea para confirmarlos o para modificarlos.

Nuestro número muestral es pequeño para cumplir el objetivo de recalibrar sistemas de clasificación que han sido validados en cientos de miles de pacientes e intentar cambiar el paradigma de la clasificación del FRA sobre ERC. Sin embargo, nuestro estudio podría servir como cohorte de descubrimiento para realizar futuros estudios multicéntricos, con una población mucho más extensa como cohorte de validación.

Para no perder potencia estadística no dividimos a los pacientes del grupo AsERC en las categorías 3a, 3b y 4 según su nivel de FG; consideramos que con una población más amplia, se podría comprobar nuestra hipótesis también en cada estadio de la ERC.

La casi totalidad de los pacientes son de raza blanca, por lo que nuestra hipótesis debe comprobarse en individuos de diferentes razas para verificar la aplicación universal de nuestros hallazgos.

En nuestro trabajo se llevó a cabo biopsia renal en 2% de los individuos (en casos muy específicos de sospecha de glomerulonefritis o vasculitis). El diagnóstico del FRA y su etiología por lo tanto fue analítico y clínico en la práctica totalidad de los pacientes.

No utilizamos el criterio de la proteinuria en el diagnóstico y estratificación de la ERC, solo el criterio del FG.

El hecho de que solamente hayamos incluido pacientes que ingresaron a cargo de nefrología o provenientes de interconsulta a nuestro servicio, incrementa la especificidad del diagnóstico de FRA y FRA sobre ERC, pero también induce un sesgo de mayor severidad. Aunque matizamos que en las interconsultas de nefrología atendemos también la hipertensión, las alteraciones del equilibrio ácido-base, las diselectrolitemias o intoxicaciones (como por litio, metanol, etc.) y de este grupo de pacientes proceden los individuos de los estadios menos severos del KDIGO-2012.

No utilizamos el criterio del gasto urinario para el diagnóstico ni para la estratificación del FRA ya que nuestros pacientes provienen de prácticamente todas las unidades de ingreso hospitalarias, no solo unidades de críticos, pero debemos destacar que esta cuestión ha recibido renovada atención y continúa siendo un aspecto de intensa investigación ya que se viene utilizando para clasificar la severidad y dirigir el manejo y tratamiento dialítico del FRA sobre todo en pacientes críticos <sup>(13,126-131)</sup>.

Una dificultad metodológica que encontramos al estudiar el FRA sobre ERC y que casi todos los autores mencionamos, es que es complicado diferenciar entre un verdadero FRA y la progresión de la ERC de base; esta cuestión se podrá resolver cuando biomarcadores tanto de FRA como de ERC se encuentren disponibles, sean validados en diversas poblaciones y demuestren su utilidad y eficacia, lo que arrojará luz sobre este enigma médico.

## B. FORTALEZAS

Este estudio es el primero que aborda la comparación del FRA vs. FRA sobre ERC dividiendo los pacientes en dos grupos IRAp vs. AsERC contrastando cada criterio de los estadios KDIGO-2012.

Aportamos un enfoque fresco a la definición y diagnóstico del FRA sobre ERC con la recalibración de los estratos para su estudio. Nuestra propuesta se basa en la observación que los intentos de recalibración previos no logran el impacto deseado para promover la visibilización, cuantificación, clasificación y estudio de esta entidad clínica, ya que no son específicos.

Todos los casos cuentan con el dato de CrBa lo que nos permite una estricta estratificación del estadio FRA que alcanzan los pacientes, siendo un criterio de exclusión la ausencia de este parámetro.

Una única investigadora diseñó todas las fases del estudio y recogió todos los datos del trabajo de investigación; por lo que se anula el efecto de la variabilidad interobservador.

Este trabajo, al ser retrospectivo, que no implica intervenciones terapéuticas y comprende la revisión de las historias clínicas y de las analíticas de los pacientes; conllevó un esfuerzo personal que no ha sido financiado externamente, lo que suprime los sesgos de influencia de patrocinadores en el momento de incluir variables o de obtener conclusiones del estudio.

De esta base de datos han surgido varias comunicaciones orales y comunicaciones póster en congresos nacionales e internacionales y un artículo y esperamos que en el futuro muchos más.

## CONCLUSIONES



## VI. CONCLUSIONES

1. Al comparar los pacientes del grupo con función renal normal (Insuficiencia Renal Aguda pura) con el grupo con función renal alterada (Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica), encontramos que estos últimos son mayores, sufren de más comorbilidades o son ingresados menos frecuentemente en unidades de críticos, por lo que constatamos que ambos grupos difieren en sus características basales epidemiológicas y clínicas.
2. Encontramos que la clasificación para Fracaso Renal Agudo de las guías KDIGO-2012 predijo la mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos de pacientes, pero con una diferencia de peores resultados en la rama Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica, este efecto se podría explicar por la mayor edad, mayor índice de comorbilidades y la influencia de la severidad y forma de presentación del Fracaso Renal Agudo en este conjunto de pacientes.
3. Al aplicar los estadios de la clasificación de Fracaso Renal Agudo de las guías KDIGO-2012 a los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda pura y Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica, observamos que al desgranar cada criterio de cada estadio evidenciamos diferencias significativas en la distribución entre grupos, (hallazgo que hemos publicado).
4. En nuestro estudio observamos que los individuos del grupo Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica presentan los resultados adversos de necesidad de hemodiálisis y mortalidad intrahospitalaria con una tasa de incremento sobre la creatinina basal menor que el grupo Insuficiencia Renal Aguda pura.
5. Por toda esta evidencia, consideramos que el Fracaso Renal Agudo sobre Enfermedad Renal Crónica constituye una entidad clínica única, que no se debería clasificar con los mismos parámetros de incremento sobre la creatinina basal y proponemos una recalibración a la baja de los puntos de corte para la graduación de su severidad, utilizando como base los estadios de las guías KDIGO-2012, con una clasificación que se podría denominar *chronic-KDIGO*.

# BIBLIOGRAFÍA

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Waikar SS, Murray PT, Singh AK, Waikar SS, Murray PT, Singh AK, et al. Core Concepts in Acute Kidney Injury. Springer Nature;. 2018. doi:10.1007/978-1-4939-8628-6.
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
- 3 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative 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(4):R204-R212. doi:10.1186/cc2872.
- 4 Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):607-625. doi:10.1038/s41581-018-0052-0.
- 5 Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A Anders H. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>. doi:10.1038/s41572-021-00284-z.
- 6 Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Semin Dial.* 2018;31(5):519-527. doi:10.1111/sdi.12705.
- 7 M.T. Tenorio, C. Galeano, N. Rodríguez, F. Liaño. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3(2):16-32.
- 8 Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun 6;9(6):1148]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
- 9 Shiva N, Sharma N, Kulkarni YA, Mulay SR, Gaikwad AB. Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on in vitro and in vivo models. *Life Sci.* 2020;256:117860. doi:10.1016/j.lfs.2020.117860.
- 10 Liyu He, Qingqing Wei, Jing Liu, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney International* (2017) 92, 1071–1083; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.030>.

- 11 Neyra JA, Chawla LS. Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Crit Care Clin.* 2021;37(2):453-474. doi:10.1016/j.ccc.2020.11.013.
- 12 Fortrie G, de Geus HRH, Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care.* 2019;23 (1):24. Published 2019 Jan 24. doi:10.1186/s13054-019-2314-z.
- 13 Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):70. Published 2017 Feb 20. doi:10.1186/s12882-017-0487-8.
- 14 Nagata K, Horino T, Hatakeyama Y, Matsumoto T, Terada Y Okuhara Y. Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event. *Nephrology (Carlton).* 2021; 26 (4): 312-318. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33207040>. doi:10.1111/nep.13831.
- 15 James, M. T., Chawla, L. S., & Kimmel, P. L. (2020). Acute kidney injury and chronic kidney disease. In *Chronic renal disease* (pp. 397-409). Academic Press.
- 16 Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):217-230. doi:10.1038/nrneph.2017.184.
- 17 Chawla LS. Disentanglement of the acute kidney injury syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(6):579-584. doi:10.1097/MCC.0b013e328358e59c.
- 18 Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-148. doi:10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
- 19 Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):835-850. doi:10.1007/s00134-021-06454-7.
- 20 Valdenebro M, Martín-Rodríguez L, Tarragón B, Sánchez-Briales P, Portolés J. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: 2020 nephrologist's perspective. *Nefrologia.* 2021;41(2):102-114. doi:10.1016/j.nefro.2021.05.003.
- 21 Bagshaw SM, Wald R. Starting Kidney Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2021;37(2):409-432. doi:10.1016/j.ccc.2020.11.005.
- 22 Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet.* 2017;389(10084):2139-2151. doi:10.1016/S0140-6736(17)31329-6.
- 23 Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, et al. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva.* 2017;41(2):116-126. doi:10.1016/j.medint.2016.12.004.
- 24 Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(5):335-349. doi:10.1038/s41581-021-00394-7.
- 25 Liu KD, Forni LG, Heung M, et al. Quality of Care for Acute Kidney Disease: Current Knowledge Gaps and Future Directions. *Kidney Int Rep.* 2020;5(10):1634-1642. Published 2020 Aug 6. doi:10.1016/j.ekir.2020.07.031.
- 26 Long YQ, Feng XM, Shan XS, et al. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [published online ahead of print, 2021 Nov 5]. *Anesth Analg.* 2021;10.1213/ANE.0000000000005804. doi:10.1213/ANE.0000000000005804.
- 27 Fernandes M, Majoni M, Garg AX, Dubois L. Systematic Review and Meta-Analysis of Preventative Strategies for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2021;74:419-430. doi:10.1016/j.avsg.2020.12.061.
- 28 Rosner MH. Prevention of Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2018;378(7):671-672. doi:10.1056/NEJMe1715190.
- 29 Toso A, Leoncini M, Maioli M, Bellandi F. Pharmacologic Prophylaxis of Contrast-Induced Nephropathy. *Interv Cardiol Clin.* 2020;9(3):369-383. doi:10.1016/j.iccl.2020.02.006.
- 30 Karkouti K, Yip P, Chan C, Chawla L, Rao V. Pre-operative anaemia, intra-operative hepcidin concentration and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study. *Anaesthesia.* 2018;73(9):1097-1102. doi:10.1111/anae.14274.
- 31 Van den Eynde J, Cloet N, Van Lerberghe R, et al. Strategies to Prevent Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(10):1480-1490. doi:10.2215/CJN.05800421.
- 32 Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, et al. A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis. Comparación de los sistemas de clasificación del fracaso renal agudo en la sepsis. *Nefrologia.* 2016;36(5):530-534. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.021.
- 33 Sutherland L, Hittesdorf E, Yoh N, Lai T, Mechling A, Wagener G. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(3):212-218. doi:10.1111/nep.13669.
- 34 Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):848-854. doi:10.2215/CJN.09530913.

- 35 Vodovar D, Peyre H, Mégarbane B. Relationship between acute kidney injury and mortality in poisoning - a systematic review and metanalysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(9):771-779. doi:10.1080/15563650.2021.1928161.
- 36 Co I, Gunnerson K. Emergency Department Management of Acute Kidney Injury, Electrolyte Abnormalities, and Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(3):459-471. doi:10.1016/j.emc.2019.04.006.
- 37 Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(4):217-230. doi:10.1038/nrneph.2017.184.
- 38 Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1198-1209. doi:10.1007/s00134-017-4687-2.
- 39 Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):435-452. doi:10.1053/j.ajkd.2019.10.010.
- 40 Santos RPD, Lordani TVA, Peres LAB, Carvalho ARDS. Ocurrencia de lesión renal aguda en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19: revisión sistemática y metanálisis [Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis] [published online ahead of print, 2021 Sep 20]. *Nefrologia*. 2021;10.1016/j.nefro.2021.09.002. doi:10.1016/j.nefro.2021.09.002.
- 41 Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738-742. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
- 42 Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2020 Nov 2;:]. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-764. doi:10.1038/s41581-020-00356-5.
- 43 Inokuchi R, Hara Y, Yasuda H, Itami N, Terada Y, Doi K. Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2017;88(10):167-182. doi:10.5414/CN109011.
- 44 Huang L, Xue C, Kuai J, Ruan M, Yang B, Chen X, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Community-Acquired versus Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44 (5): 879-896. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31553972>. doi:10.1159/000502546.
- 45 Liaño F, Pascual J; Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int*. 1996;50:811-818.

- 46 Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al; AKIN Working Group. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. *Int J Artif Organs*. 2007 May;30(5):373-6.
- 47 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1–150.
- 48 Quaggin SE. Kindling the Kidney. *N Engl J Med*. 2016;374(3):281-283. doi:10.1056/NEJMcibr1514351
- 49 Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018;38(6):606-615. doi:10.1016/j.nefro.2018.04.004
- 50 GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- 51 Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol*. 2021;52(2):98-107. doi:10.1159/000514550
- 52 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
- 53 Fraser SDS, Roderick PJ. Public Health and Nephrology: Contributions of Epidemiology to the Study, Understanding, Prevention and Treatment of Kidney Disease [published online ahead of print, 2021 Jul 27]. *Contrib Nephrol*. 2021;199:1-14. doi:10.1159/000517671.
- 54 Sato Y, Takahashi M, Yanagita M. Pathophysiology of AKI to CKD progression. *Semin Nephrol*. 2020; 40 (2): 206-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32303283>. doi:10.1016/j.semnephrol.2020.01.011.
- 55 Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2. PMID: 31777389.
- 56 Kaballo MA, Elsayed ME, Stack AG. Linking acute kidney injury to chronic kidney disease: the missing links. *J Nephrol*. 2017;30(4):461-475. doi:10.1007/s40620-016-0359-5.
- 57 Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(3):310-318. doi:10.1097/MNH.0000000000000605.

- 58 Kurztagen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J Nephrol.* 2020;33(6):1171-1187. doi:10.1007/s40620-020-00793-2.
- 59 Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014 Jul 3;371(1):58-66.
- 60 Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1690-1695. doi:10.2215/CJN.00830110.
- 61 Zuk A, Bonventre JV. Recent advances in acute kidney injury and its consequences and impact on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(4):397-405. doi:10.1097/MNH.000000000000050.
- 62 Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med.* Intensive care medicine, June 2017, Vol.43(6), pp.917-920.
- 63 Armenta A, Madero M, Rodriguez-Iturbe B. Functional Reserve of the Kidney [published online ahead of print, 2021 Nov 10]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;CJN.11070821. doi:10.2215/CJN.11070821.
- 64 Palsson R, Waikar SS. Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3): e1-e8. doi:10.1053/j.ackd.2018.03.001.
- 65 Gabbai FB. The role of renal response to amino acid infusion and oral protein load in normal kidneys and kidney with acute and chronic disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(1):23-29. doi:10.1097/MNH.00000000000003804.
- 66 Heung M, Steffick DE, Zivin K, 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):742-752. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.019.
- 67 Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(4):194-204. doi:10.1053/j.ackd.2017.05.001.
- 68 Lim P, Khoo OT. Hypermagnesaemia in presence of magnesium depletion in acute-on-chronic renal failure. *Br Med J.* 1969;1(5641):414-416. doi:10.1136/bmj.1.5641.414.
- 69 Dosa S, Mallick NP, Slotki IN. Letter: Acute-on-chronic renal failure precipitated by clofibrate. *Lancet.* 1976;1(7953):250. doi:10.1016/s0140-6736(76)91370-2.
- 70 Dear JW, Yuen PS. Setting the stage for acute-on-chronic kidney injury. *Kidney Int.* 2008;74(1):7-9. doi:10.1038/ki.2008.126.
- 71 Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS, et al. Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am J Pathol.* 1992;140(4):831-838.
- 72 Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol.* 1996;271(3 Pt 2):F477-F488. doi:10.1152/ajprenal.1996.271.3.F477.
- 73 Bedford M, Farmer C, Levin A, Ali T, Stevens P. Acute kidney injury and CKD: chicken or egg?. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):485-491. doi:10.1053/j.ajkd.2011.09.010.
- 74 Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765-1776. doi:10.1681/ASN.2015010006.
- 75 Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442-448. doi:10.1038/ki.2011.379.
- 76 Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD?. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):979-984. doi:10.1681/ASN.2011121185.
- 77 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- 78 Hatakeyama Y, Horino T, Nagata K, Kataoka H, Matsumoto T, Terada Y, et al. Evaluation of the accuracy of estimated baseline serum creatinine for acute kidney injury diagnosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22 (2): 405-412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983757>. doi:10.1007/s10157-017-1481-y.
- 79 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- 80 Acosta-Ochoa I, Bustamante-Munguira J, Mendiluce-Herrero A, Bustamante-Bustamante J, Coca-Rojo A. Impact on outcomes across KDIGO-2012 AKI criteria according to baseline renal function. *J Clin Med.* 2019;8(9):1323. DOI: 10.3390/jcm8091323.
- 81 Kanic V, Ekart R, Kanic Z. Outcome in Patients Resuscitated following Myocardial Infarction with Acute Kidney Injury. *Int J Med Sci.* 2020;17(10):1333-1339. Published 2020 May 29. doi:10.7150/ijms.45686.
- 82 Nascimento GVRd, Silva MdN, Carvalho Neto JdD, Feitosa Filho LR Antão JD. Outcomes in acute kidney injury in noncritically ill patients lately referred to nephrologist in a developing country: a comparison of AKIN and KDIGO criteria. *BMC Nephrol.* 2020; 21 (1): 1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160876>. doi:10.1186/s12882-020-01751-7.

- 83 Neyra JA, Mescia F, Li X, et al. Impact of Acute Kidney Injury and CKD on Adverse Outcomes in Critically Ill Septic Patients. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1344-1353. Published 2018 Jul 29. doi:10.1016/j.ekir.2018.07.016.
- 84 Inda-Filho AJ, Ribeiro HS, Vieira EA, Ferreira AP. Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort. *J Bras Nefrol.* 2021;. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0191.
- 85 Jentzer JC, Breen T, Sidhu M, Barsness GW, Kashani K. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cardiac intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2020;60:127-134. doi:10.1016/j.jcrc.2020.07.031.
- 86 Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail.* 2021; 43 (1): 911-918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8168780/>. doi:10.1080/0886022X.2021.1933530.
- 87 Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 911-918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8168780/>. doi:10.1080/0886022X.2021.1933530.
- 88 Hatakeyama Y, Horino T, Nagata K, Matsumoto T, Terada Y, Okuhara Y. Transition from acute kidney injury to chronic kidney disease: a single-centre cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(6):1281-1293. doi:10.1007/s10157-018-1571-5.
- 90 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
- 91 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). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1645-y>. doi:10.1186/s12882-019-1645-y.
- 92 Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):18-28. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.018.
- 93 Abdalrahim MS, Khalil AA, Alramly M, Alshlool KN, Abed MA, Moser DK. Pre-existing chronic kidney disease and acute kidney injury among critically ill patients. *Heart Lung.* 2020;49(5):626-629. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.04.013.
- 93 Ikizler TA, Parikh CR, Himmelfarb J, Chinchilli VM, Liu KD, Coca SG, et al. A prospective cohort study that examined acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events and death informs on long-term clinical outcomes. *Kidney Int.* 2020;. doi:10.1016/j.kint.2020.06.032.
- 94 Paek JH, Kim Y, Park WY, et al. Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243528. Published 2020 Dec 9. doi:10.1371/journal.pone.0243528.
- 95 Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1914-1919. doi:10.2215/CJN.01690309.
- 96 Soares DM, Pessanha JF, Sharma A, Brocca A, Ronco C. Delayed Nephrology Consultation and High Mortality on Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):57-67. doi:10.1159/000452316.
- 97 Acosta-Ochoa I, Coca A, Lorenzo A, Mendiluce A. P0575 TIME TO NEPHROLOGY CONSULTATION AND MORTALITY RISK IN COMMUNITY ACQUIRED AKI. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020; 35 (Supplement\_3). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0575>. doi:10.1093/ndt/gfaa142.P0575.
- 98 Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1292-1298. doi:10.1681/ASN.2006070756.
- 99 Zhou Q, Zhao C, Xie D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrol.* 2012;13:51. Published 2012 Jul 2. doi:10.1186/1471-2369-13-51.
- 100 Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1447-1454. doi:10.1093/ndt/gfs533.
- 101 Bairy M, See FHW, Lim RS. Using the Kinetic Estimating Glomerular Filtration Rate Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate and Detecting Acute Kidney Injury: A Pilot Study. *Nephron.* 2018;140(4):231-239. doi:10.1159/000492439.
- 102 Law LS, Lo EA, Yeoh SF. Direct Measurement of Creatinine Clearance over a Short Interval in Intensive Care Settings. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Jul;25(7):800-802. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23825. PMID: 34316176; PMCID: PMC8286371.
- 103 Schneider AG, Molitoris BA. Real-time glomerular filtration rate: improving sensitivity, accuracy and prognostic value in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2020 Dec;26(6):549-555. doi: 10.1097/MCC.0000000000000770. PMID: 33002974.
- 104 Xu X, Wang L, Xiong M, et al. New Criterion to Evaluate Acute-on-Chronic Kidney Injury Based on the Creatinine Reference Change. *Am J Nephrol.* 2020;51(6):453-462. doi:10.1159/000506664.

- 105 Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028-1035. doi:10.1038/sj.ki.5002231.
- 106 Nagarajan M, Ramanathan S, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Subramaniyan TB, Gopalakrishnan N. Impact of acute kidney injury on renal allograft survival. *Ren Fail.* 2017;39(1):40-44. doi:10.1080/0886022X.2016.1244076.
- 107 Camargo-Salamanca A, Garcia-Lopez A, Patino-Jaramillo N, Giron-Luque F. Acute Kidney Injury in Hospitalized Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(10):3209-3213. doi:10.1016/j.transproceed.2019.12.046.
- 108 Lee SR, Dardik A, Ochoa Chara CI. Postcontrast Acute Kidney Injury after Peripheral Vascular Interventions in Kidney Transplant Recipients. *Ann Vasc Surg.* 2020;68:8-14. doi:10.1016/j.avsg.2020.04.057.
- 109 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, et al. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant.* 2017;7(1):81-87. doi:10.5500/wjt.v7.i1.81.
- 110 Hundemer GL, Srivastava A, Jacob KA, et al. Acute kidney injury in renal transplant recipients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):185-196. doi:10.1093/ndt/gfaa063.
- 111 Palmisano A, Gandolfini I, Delsante M, et al. Acute Kidney Injury (AKI) before and after Kidney Transplantation: Causes, Medical Approach, and Implications for the Long-Term Outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(7):1484. Published 2021 Apr 2. doi:10.3390/jcm10071484.
- 112 Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1825-1837. doi:10.1111/ajt.16369.
- 113 Azzi Y, Parides M, Alani O, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int.* 2020;98(6):1559-1567. doi:10.1016/j.kint.2020.10.004.
- 114 Elias M, Pievani D, Randoux C, et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(10):2413-2423. doi:10.1681/ASN.2020050639.
- 115 Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients?. *Am J Transplant.* 2021;21(3):1295-1303. doi:10.1111/ajt.16424.
- 116 Chen JJ, Kuo G, Lee TH, et al. Incidence of Mortality, Acute Kidney Injury and Graft Loss in Adult Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(21):5162. Published 2021 Nov 4. doi:10.3390/jcm10215162.

- 117 Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (8): 1353-1361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462722/>. doi:10.1093/ndt/gfaa189.
- 118 Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):705-706. doi:10.1038/s41581-020-00349-4.
- 119 Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258154. Published 2021 Oct 5. doi:10.1371/journal.pone.0258154.
- 120 Brogan M, Ross MJ. The Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit [published online ahead of print, 2021 Oct 11]. *Nephron.* 2021;1-5. doi:10.1159/000519530.
- 121 Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(2):81-82. doi:10.1038/s41581-020-00381-4.
- 122 Zhao Y, Zheng X, Wang J, et al. Effect of clinical decision support systems on clinical outcome for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):271. Published 2021 Aug 4. doi:10.1186/s12882-021-02459-y
- 123 Schaubroeck HAI, Vargas D, Vandenberghe W, Hoste EAJ. Impact of AKI care bundles on kidney and patient outcomes in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):335. Published 2021 Oct 8. doi:10.1186/s12882-021-02534-4
- 124 Kane-Gill SL, Meersch M, Bell M. Biomarker-guided management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(6):556-562. doi:10.1097/MCC.0000000000000777.
- 125 Ostermann M, Karsten E, Lumlertgul N. Biomarker-Based Management of AKI: Fact or Fantasy? [published online ahead of print, 2021 Aug 26]. *Nephron.* 2021;1-7. doi:10.1159/000518365
- 126 F. Alfieri F, Ancona A, Tripepi G, et al. A deep-learning model to continuously predict severe acute kidney injury based on urine output changes in critically ill patients [published online ahead of print, 2021 Apr 26]. *J Nephrol.* 2021;10.1007/s40620-021-01046-6. doi:10.1007/s40620-021-01046-6.
- 127 Schwager E, Lanius S, Ghosh E, et al. Including urinary output to define AKI enhances the performance of machine learning models to predict AKI at admission. *J Crit Care.* 2021;62:283-288. doi:10.1016/j.jcrc.2021.01.003.
- 128 Zhang Z, Ho KM, Hong Y. Machine learning for the prediction of volume responsiveness in patients with oliguric acute kidney injury in critical care. *Crit Care.* 2019;23(1):112. Published 2019 Apr 8. doi:10.1186/s13054-019-2411-z.



- 129 Alkhairy S, Celi LA, Feng M, Zimolzak AJ. Acute kidney injury detection using refined and physiological-feature augmented urine output. *Sci Rep.* 2021;11(1):19561. Published 2021 Oct 1. doi:10.1038/s41598-021-97735-0.
- 130 Heffernan AJ, Judge S, Petrie SM, et al. Association Between Urine Output and Mortality in Critically Ill Patients: A Machine Learning Approach [published online ahead of print, 2021 Sep 22]. *Crit Care Med.* 2021;10.1097/CCM.0000000000005310. doi:10.1097/CCM.0000000000005310.
- 131 Bianchi NA, Stavart LL, Altarelli M, Kelevina T, Faouzi M, Schneider AG. Association of Oliguria With Acute Kidney Injury Diagnosis, Severity Assessment, and Mortality Among Patients With Critical Illness. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2133094. Published 2021 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33094.

