

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de una escala pronóstica como predictora del fracaso
en la retirada de la terapia de reemplazo renal continuo en
pacientes con fracaso renal agudo en la Unidad de Cuidados
Intensivos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Miguel Gil Perdomo

DIRIGIDA POR

**Francisco Ortuño Andériz
Elpidio Calvo Manuel**

Madrid

©José Miguel Gil Perdomo, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE UNA ESCALA PRONÓSTICA COMO PREDICTORA DEL
FRACASO EN LA RETIRADA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL
CONTINUO EN PACIENTES CON FRACASO RENAL AGUDO EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

JOSÉ MIGUEL GIL PERDOMO

DIRECTORES

PROF. DR. FRANCISCO ORTUÑO ANDÉRIZ
PROF. DR. ELPIDIO CALVO MANUEL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA



**UTILIDAD DE UNA ESCALA PRONÓSTICA COMO PREDICTORA DEL
FRACASO EN LA RETIRADA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL
CONTINUO EN PACIENTES CON FRACASO RENAL AGUDO EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

Programa de Doctorado: Investigación en Ciencias Médico - Quirúrgicas

Doctorando: Jose Miguel Gil Perdomo

Directores:

Prof. Dr. D. Francisco Ortuño Andériz

Prof. Dr. D. Elpidio Calvo Manuel

Curso Académico 2024/2025

“La paciencia todo lo alcanza”

Santa Teresa de Ávila.

DEDICATORIAS:

Para Esther, mi más dulce tesoro. Con paciencia, cariño y esfuerzo silencioso has creado los momentos para que este trabajo saliera adelante.

Para Fátima e Ignacio, los regalos más grandes de Esther.

Para mi madre, ¿quién podrá contar o pagar todos los sacrificios que has hecho por mí?

A la memoria de mi abuela Josefa, casi analfabeta, por enseñarme, de todo, lo más valioso.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a Dios humilde, que da generosamente todos los dones y no reclama salir en los créditos.

Gracias a Paco, a quien admiro profundamente. He aprendido de tu ejemplo a ser un poco más humilde, esforzado, disponible, amable, prudente y un gran etcétera. Has sido ideario, precursor, motivador, obrero, corrector, compañero y amigo. Gracias por tu inestimable ayuda, que supera los límites de este pequeño trabajo de investigación.

Gracias al Dr. Elpidio Calvo por su gran paciencia e indefectible disponibilidad, virtudes que admiro en la misma medida que carezco de ellas.

Gracias al Dr. Miguel Sánchez, jefe de Servicio de Medicina Intensiva del HCSC por permitirme realizar este trabajo y alentarme a conseguirlo.

Gracias a todos los que han trabajado y trabajan en la UCI del Hospital Clínico San Carlos (residentes, adjuntos, enfermeras, auxiliares de enfermería, celadores) por vuestra disponibilidad para ayudarme en todo lo que os pedía, que no fue poco. No habría podido llegar a tanto solo. Os recuerdo con mucho cariño y sois para mí algo parecido a mi casa.

Gracias a mis hermanos, sois en la distancia un bastión en mi vida. Sobre estas bases es fácil trabajar.

Gracias a mis suegros, por vuestra desinteresada disponibilidad para aliviar cargas mientras yo me encerraba en una habitación a trabajar.

Gracias a nuestros amigos, en especial a Ignacio y Penélope, que nos favorecen continuamente con toda clase de bienes.

ÍNDICE

RESUMEN:	17
ABSTRACT:	19
1.- INTRODUCCIÓN	21
1.1.- FRACASO RENAL AGUDO. DEFINICIÓN.....	21
1.2.- FRACASO RENAL AGUDO. CLASIFICACIÓN.	23
1.2.1.- <i>Clasificación según la gravedad del FRA</i>	23
1.2.2.- <i>Clasificación según la etiología del FRA</i>	24
1.3.- FRACASO RENAL AGUDO. EPIDEMIOLOGÍA.....	25
1.4.- ETIOLOGÍA DEL FRA	29
1.5.- FISIOPATOLOGÍA DEL FRA.....	31
1.5.1.- <i>FRA asociado a la sepsis</i>	32
1.5.2.- <i>FRA relacionado a la cirugía cardiaca</i>	33
1.5.3.- <i>FRA por nefrotoxicidad</i>	34
1.5.4.- <i>FRA por hipoperfusión</i>	35
1.5.5.- <i>Efectos sistémicos del fracaso renal agudo</i>	35
1.6.- BALANCE HÍDRICO Y FRA.....	39
1.6.1.- <i>Fisiología del balance hídrico en el FRA. Hipótesis del “Síndrome compartimental intrarrenal”</i>	40
1.6.2.- <i>Balance hídrico restrictivo y des-resucitación</i>	44
1.7.- TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO (TRRC).....	46
1.7.1.- <i>Modalidad de la TRRC</i>	47
1.7.2.- <i>Dosis de la TRRC</i>	48
1.7.3.- <i>Ultrafiltración (UF) / control de volumen durante la TRRC</i>	48
1.7.4.- <i>Inicio de la TRRC</i>	51
1.7.5.- <i>Discontinuación de la TRRC</i>	54
1.7.6.- <i>Complicaciones de la TRRC</i>	54
1.7.7.- <i>Coste de la TRRC</i>	56
1.8.- DISCONTINUACIÓN DE LA TRRC Y PREDICTORES DEL ÉXITO O FRACASO DE SU RETIRADA.....	57
1.8.1.- <i>Gasto urinario</i>	59
1.8.2.- <i>Balance hídrico</i>	60
1.8.3.- <i>Marcadores de la bioquímica urinaria</i>	61
1.8.4.- <i>Aclaramiento de creatinina</i>	62
1.8.5.- <i>La razón de creatinina</i>	63
1.8.6.- <i>Otras variables</i>	64
1.9.- LA ULTRASONOGRAFÍA RENAL EN EL FRA.....	64
1.9.1.- <i>El Índice de Resistencia Renal (IRR)</i>	65
1.9.1.1.- <i>IRR en la ERC</i>	71
1.9.1.2.- <i>IRR en el FRA</i>	72
1.9.2.- <i>Escala VExUS (Venous Excess Ultrasound)</i>	74
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	78
2.1.- HIPÓTESIS.....	78
2.2.- OBJETIVO PRINCIPAL.....	78
2.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	78
3.- MATERIAL Y MÉTODO	80
3.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	80
3.2.- PERÍODO DE ESTUDIO.....	80

3.3.- ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	80
3.4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	80
3.5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	80
3.6.- OBTENCIÓN DE DATOS Y MÉTODOS ANALÍTICOS.	81
3.7.- DEFINICIONES.....	83
3.8.- PROTOCOLO DE ESTUDIO ECOGRÁFICO.....	85
3.9.- MANEJO CLÍNICO DEL ENFERMO.....	86
3.10.- TAMAÑO MUESTRAL.....	87
3.11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	87
3.12.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	89
4.- RESULTADOS.....	91
4.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	91
4.2.- VARIABLES RELACIONADAS CON LA TRRC.....	92
4.3.- EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES.....	94
4.4.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS POTENCIALES VARIABLES PREDICTORAS DEL FRACASO O ÉXITO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	95
4.5.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS.....	96
4.6.- IMPACTO DEL USO DE DIURÉTICOS EN EL VALOR PREDICTIVO DE LA DIURESIS EN EL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	98
4.7.- VALOR DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA COMO PREDICTOR DEL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO.....	100
4.8.- VALOR DE LA RAZÓN DE CREATININA (DÍA +2 / DÍA 0) COMO PREDICTOR DEL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO.....	100
4.9.- VALOR DE LA DURACIÓN DE LA TRRC COMO PREDICTOR DEL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA MISMA.....	101
4.10.- CREACIÓN DE UNA ESCALA PRONÓSTICA DEL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	102
4.11.- DESEMPEÑO DE LA CURVA COR TRAS CREACIÓN DE LA ESCALA PRONÓSTICA DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	104
4.12.- EVOLUCIÓN DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA RENAL.....	105
4.12.1.- <i>Evolución del Índice de resistencia renal en relación al éxito o fracaso de la retirada de la TRRC.....</i>	<i>105</i>
4.12.2.- <i>Relación del IRR y la mortalidad hospitalaria.....</i>	<i>106</i>
4.12.3.- <i>Relación del IRR y la estancia hospitalaria, FG al alta hospitalaria y a los 30 días tras el alta.....</i>	<i>107</i>
4.13.- FRA DE ORIGEN SÉPTICO.....	108
4.13.1.- <i>Características basales de los pacientes.....</i>	<i>108</i>
4.13.2.- <i>Variables clínicas, analíticas y ecográficas el día de la retirada de la TRRC según la etiología del FRA.....</i>	<i>109</i>
4.13.3.- <i>Variables relacionadas con la evolución clínica según la etiología del FRA.....</i>	<i>110</i>
4.13.4.- <i>Relación del IRR y la mortalidad hospitalaria en pacientes sépticos.....</i>	<i>110</i>
4.13.5.- <i>Relación del IRR y el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC en pacientes sépticos.....</i>	<i>111</i>
4.13.6.- <i>Relación del IRR y la estancia hospitalaria, FG al alta hospitalaria y el FG a los 30 días tras el alta en pacientes sépticos.....</i>	<i>112</i>
5.- DISCUSIÓN.....	114
5.1.- POBLACIÓN A ESTUDIO Y FRACASO RENAL AGUDO.....	114
5.2.- TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	116
5.3.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	117
5.3.1.- <i>Diuresis de las últimas 24 h previas a la retirada de la TRRC.....</i>	<i>118</i>
5.3.2.- <i>Aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas el día de la retirada.....</i>	<i>120</i>
5.3.3.- <i>Razón de creatinina (día +2/día 0).....</i>	<i>121</i>
5.3.4.- <i>Duración de la TRRC.....</i>	<i>122</i>
5.4.- ESCALA PRONÓSTICA DEL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.....	123

5.5.- OTRAS VARIABLES CLÍNICAMENTE RELEVANTES NO RELACIONADAS DE FORMA INDEPENDIENTE CON EL FRACASO DE LA RETIRADA DE LA TRRC.	124
5.5.1.- <i>Gravedad de la enfermedad en el momento de la retirada de la TRRC</i>	124
5.5.2.- <i>Balance hídrico acumulado</i>	125
5.5.3.- <i>Índice de resistencia renal (IRR)</i>	126
5.6.- FRACASO RENAL AGUDO EN EL PACIENTE SÉPTICO Y NO SÉPTICO.....	129
5.7.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	130
<u>6. CONCLUSIONES</u>	133
<u>7.- BIBLIOGRAFÍA</u>	135
<u>8.- APÉNDICES</u>	160
<u>9.- ACRÓNIMOS</u>	172

Utilidad de una escala pronóstica como predictora del fracaso en la retirada de la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes con fracaso renal agudo en la unidad de cuidados intensivos.

Resumen:

Introducción: Los criterios para iniciar la terapia reemplazo renal continua (TRRC) en pacientes con fracaso renal agudo (FRA) están bien establecidos, pero no así para su retirada. El objetivo principal de nuestro estudio fue identificar variables clínicas y analíticas el día de la retirada de la TRRC y dos días después de la misma, que pudieran predecir el fracaso de la retirada de la terapia y servir como herramienta para la toma de decisiones clínicas.

Métodos: estudio observacional prospectivo en 55 pacientes con FRA de cualquier causa en una UCI polivalente de 38 camas. El fracaso de la retirada de la TRRC se definió como la necesidad de reiniciar la terapia dentro de los 7 días posteriores a la retirada. Se recogieron variables clínicas, analíticas y ecográficas de interés el día de la retirada (día 0) y 2 días después de la retirada (día +2) de la TRRC. A través de un modelo de regresión logística y el uso de curvas COR se determinó el modelo con mejor rendimiento.

Resultados: La retirada de la TRRC fue exitosa en 30/55 pacientes. Los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC tuvieron una diuresis más baja el día 0, un peor aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas (CrCl-2h), una mayor ratio de creatinina plasmática (ratio Crs día +2/día 0) y una mayor duración de la TRRC. En el análisis multivariado, la diuresis en el día 0 (odds ratio (OR) 0,93, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,89-0,98, p 0,007), CrCl-2 h en el día 0 (OR 0,95, IC del 95% 0,90-0,99, p 0,015), la ratio Crs día +2/día 0 (OR 37,89, IC del 95% 3,67-391,05, p 0,002) y la duración de la TRRC (OR 1,29, IC del 95% 1,03-1,64, p 0,028) se asociaron de forma independiente con el fracaso de la interrupción de la TRRC. El área bajo la curva (AUC) para predecir el fracaso en la retirada de la TRRC de la diuresis sin uso de diuréticos fue de 0,815 (IC del 95%: 0,593-1,000), punto de corte óptimo de 935 ml/día, de la diuresis con uso de diuréticos fue de 0,712 (IC del 95%: 0,550-874), punto de corte óptimo de 1815 ml/día, del aclaramiento de creatinina a las 2 h fue de 0,81 (IC del 95%: 0,67-0,95), punto de corte óptimo de 16,7 ml/min, del cociente de creatinina fue de 0,86 (IC del 95%: 0,75-0,97), punto de corte óptimo de 1,65 y de la duración de la TRRC fue de 0,68 (IC del 95%: 0,53-0,82), punto de corte óptimo de 4 días. La combinación de las cuatro variables obtuvo el mejor rendimiento con un AUC de 0,92 (0,83-1,00).

Conclusiones: en este estudio prospectivo encontramos que el uso combinado de variables clínicas y analíticas en el día 0 y día +2 de retirada de la terapia de reemplazo renal es una herramienta útil para predecir el fracaso de la retirada de la TRRC y podría ayudar en la toma de decisiones clínicas.

Utility of a prognostic score as a predictor of failure in withdrawing continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury in the intensive care unit.

Abstract:

Introduction: The criteria for initiating continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury (AKI) are well established, but not for its withdrawal. The main objective of our study was to identify clinical and analytical variables on the day of CRRT withdrawal and two days after it, that could predict the failure of discontinuing the therapy and serve as a tool to clinical decision making.

Methods: prospective observational study in 55 patients with AKI of any cause in a 38-bed polyvalent ICU. The failure of the withdrawal of CRRT was defined as the need to restart therapy within 7 days after withdrawal. We collected clinical, analytical and ultrasound variables of interest on the day of removal (day 0) and 2 days after removal (day +2) the CRRT. Through a logistic regression model and the use of COR curves, the model with the best performance was determined.

Results: CRRT withdrawal was successful in 30/55 patients. Patients in whom CRRT withdrawal failed had a lower diuresis on day 0, a worse 2-hours (2-h) urine creatinine clearance, a greater plasma creatinine ratio (day +2/day 0) and a longer duration of CRRT. In multivariate analysis diuresis on day 0 (Odds Ratio (OR) 0,93, 95% confidence interval (CI) 0,89-0,98, p 0.007), 2h creatinine clearance on day 0 (OR 0.95, 95% CI 0,90-0,99, p 0.015), a plasma creatinine ratio (day +2/day 0) (OR 37,89, 95% CI 3,67-391,05, p 0.002) and the duration of CRRT (OR 1,29, 95% CI 1,03-1,64, p 0.028) were independently associated with failure of CRRT discontinuation. The area under the curve (AUC) to predict failure in CRRT withdrawal of diuresis with no use of diuretics was 0,815 (95% CI 0,593-1,000), optimal cut-off of 935 ml/day, of diuresis with the use of diuretics was 0,712 (95% CI 0,550-874), optimal cut-off of 1815 ml/day, of 2-h creatinine clearance was 0.81 (95% CI 0,67-0,95), optimal cut-off of 16,7 ml/min, of creatinine ratio was 0,86 (95% CI 0,75-0,97), optimal cut-off of 1.65 and of duration of CRRT was 0,68 (95% CI 0,53-0,82), optimal cut-off of 4 days. The combination of the four variables obtained the best performance with an AUC of 0.92 (0.83-1.00).

Conclusions: in this prospective study we found that the combined use of clinical and analytical variables on day 0 and day +2 of withdrawal of renal replacement therapy is a useful tool to predict failure of discontinuation of CRRT and could help in clinical decision making.

Utilidad de una Escala Pronóstica como predictora del fracaso en la retirada de la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes con Fracaso Renal Agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Fracaso Renal Agudo. Definición.

El Fracaso Renal Agudo (FRA) es un síndrome caracterizado por un rápido empeoramiento de la función renal, tiene múltiples etiologías y una presentación clínica variada. Su diagnóstico, según criterios KDIGO, se realiza si se cumplen cualquiera de las siguientes condiciones:

- Incremento de la Crs $\geq 0,3$ mg/dl en las primeras 48 h; o
- Incremento de la Crs $\geq 1,5$ veces de su valor basal, que es conocido y que se presume ha ocurrido en los últimos 7 días; o
- Gasto urinario $< 0,5$ ml/Kg/h durante 6 horas (1).

Aunque la implementación de estos criterios ha ayudado a homogeneizar la definición de la enfermedad y facilitado su estudio, sigue teniendo algunas debilidades (2). El aumento de los niveles de creatinina es el criterio en el que pivota la definición actual, sin embargo, no es infrecuente que los pacientes con un incremento de los niveles de creatinina al ingreso no dispongan de un valor basal de referencia. Para solventar este problema se ha sugerido usar una estimación basada en un valor de referencia poblacional de la tasa de filtración glomerular (3) o utilizar el valor de creatinina más bajo (valor nadir) durante el ingreso hospitalario como valor de creatinina basal, sin embargo, ambos métodos tienen el riesgo de subestimar o sobreestimar el FRA (4,5).

Por esta razón, se ha propuesto diferenciar la creatinina "basal" de la creatinina "de referencia" (6). El primer valor indicaría la función renal previa del paciente, tomando el valor de creatinina más bajo de los 90 días previos (7). La creatinina de referencia por su parte, sería el valor más bajo en los 90 días siguientes tras el inicio del FRA. Este enfoque permitiría clasificar a los pacientes como FRA *de novo*, FRA sobre enfermedad renal crónica (ERC) o FRA con estado de salud renal previo desconocido. Por otro lado, en pacientes críticos en los que suele haber una pérdida importante de la masa muscular, una disminución del consumo proteico y un aumento en el volumen de distribución, los valores de creatinina podrían estar claramente subestimados, lo que podría derivar en un retraso en el diagnóstico y tratamiento del FRA (8).

Considerando variables como la evolución temporal, cambios funcionales e histológicos renales, se han diferenciado tres etapas en la progresión de la disfunción renal: fracaso renal agudo, enfermedad renal aguda y enfermedad renal crónica. En la Tabla 1 se mencionan las características de cada una (9).

	Tiempo	Cambios funcionales		Daño estructural
		Cambio	Puntos de corte de TFGe	
Fracaso renal agudo	≤7 días	Creatinina ≥1,5 veces (o incremento de ≥0,3 mg/dl en 48h) o diuresis <0,5 ml/Kg/h en 6h		No definido
Enfermedad renal aguda	>7 días, <90 días	Creatinina ≥1,5 veces (o incremento de ≥0,3 mg/dl en 48h)	TFGe <90 ml/min/1,73m ² (con marcador de daño*) o <60 mL/min/1,73m ²	Daño renal
Enfermedad renal crónica	≥90 días	No aplicable	TFGe <90 ml/min/1,73m ² (con marcador de daño*) o <60 ml/min/1,73m ²	Daño renal

*El daño renal puede ser evaluado por anatomía patológica, marcadores urinarios o plasmáticos o por prueba de imagen.

Tabla 1. Comparación entre el fracaso renal agudo, enfermedad renal aguda y enfermedad renal crónica. TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. *Adaptado de Ronco C et al. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1949-1964.*

1.2.- Fracaso Renal Agudo. Clasificación.

1.2.1.- Clasificación según la gravedad del FRA.

Los sistemas de clasificación RIFLE, AKIN y KDIGO (Tabla 2) catalogan la severidad del fracaso renal agudo en función de cambios en la creatinina sérica (CrS) y el gasto urinario (1). La magnitud del incremento de la creatinina y de reducción de la diuresis se asocian a un riesgo incremental de malos resultados (2,10).

	RIFLE		AKIN		KDIGO		
Fecha de publicación	2004		2007		2012		
Valores de referencia	No definido específicamente. Si no está disponible, calcule de manera retrospectiva una creatinina sérica utilizando una TFG estimada de 75 ml/min/1,73 m ² utilizando la ecuación MDRD.		Ventana de 48h		No se define específicamente. Si no está disponible, utilice la creatinina sérica más baja durante la hospitalización o calcule la creatinina sérica utilizando MDRD suponiendo que la TFGe basal es de 75 ml/min/1,73 m ² cuando no hay evidencia de ERC.		
Intervalo de tiempo	Diagnóstico y estadificación: en un plazo de 1 a 7 días y sostenido durante más de 24 h.		Diagnóstico: dentro de 48h. Estadificación: 1 semana.		Diagnóstico: aumento del 50 % de la creatinina sérica en 7 días o 0,3 mg/dl en 48 h.		
Criterios	Creatinina Gasto urinario		Creatinina (mismo criterio de gasto urinario)		Creatinina (mismo criterio de gasto urinario)		
Estadio	Risk	Aumento de la CrS 1,5-1,9 veces el valor basal o disminución >25% de la TFG	<0,5 ml/kg/h durante 6-12 h	1	Aumento de la CrS 1,5-1,9 veces el valor basal o un incremento ≥0,3 mg/dl	1	Aumento de la CrS 1,5-1,9 veces el valor basal (7 días) o un incremento ≥0,3 mg/dl (48 h)
	Injury	2-2,9 veces el valor basal o disminución de >50% de la TFG	<0,5 ml/kg/h durante ≥12 h	2	El mismo criterio que RIFLE excepto el criterio de FG.	2	El mismo criterio de AKIN.
	Failure	3 veces el valor basal o disminución >75% o CrS ≥4 mg/dl con un incremento agudo ≥0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/h durante ≥24 h o aurina ≥12 h	3	El mismo criterio que RIFLE o necesidad de TRR. Se excluye el criterio de FG.	3	Incremento de ≥3 veces el valor basal o CrS ≥4 mg/dl o necesidad de TRR

Tabla 2. Comparación entre los sistemas de clasificación RIFLE, AKIN y KDIGO. CrS: creatinina sérica, ERC: enfermedad renal crónica; MDRD: modification of diet in renal disease, fórmula para el cálculo estimado de la tasa de filtrado glomerular; TFG; tasa de filtrado glomerular; TRR: terapia de reemplazo renal. *Adaptado de: Bellomo R et al. Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):49.*

Los tres sistemas de clasificación tienen una capacidad similar para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes críticos, sin embargo, la clasificación KDIGO tienen una mayor sensibilidad, para el diagnóstico de FRA (11,12).

1.2.2.- Clasificación según la etiología del FRA

El fracaso renal agudo clásicamente se ha ordenado según categorías semi-anatómicas en referencia al riñón: pre-renal, renal o intrínseco y post-renal (Figura 1) (9). Esta forma de clasificarlo, aunque simple y fácil de aplicar, podía aglomerar en un mismo grupo enfermedades con una fisiopatología muy diversa. Por ello, en los últimos años se ha ido mudando a una descripción de síndromes más específicos (hepatorrenal, cardiorrenal, FRA nefrotóxico, FRA relacionado a la sepsis) (Ver apartado 1.4.- Etiología del FRA más adelante). Este incremento en la especificidad ha permitido individualizar mejor el estudio diagnóstico y tratamiento (9).

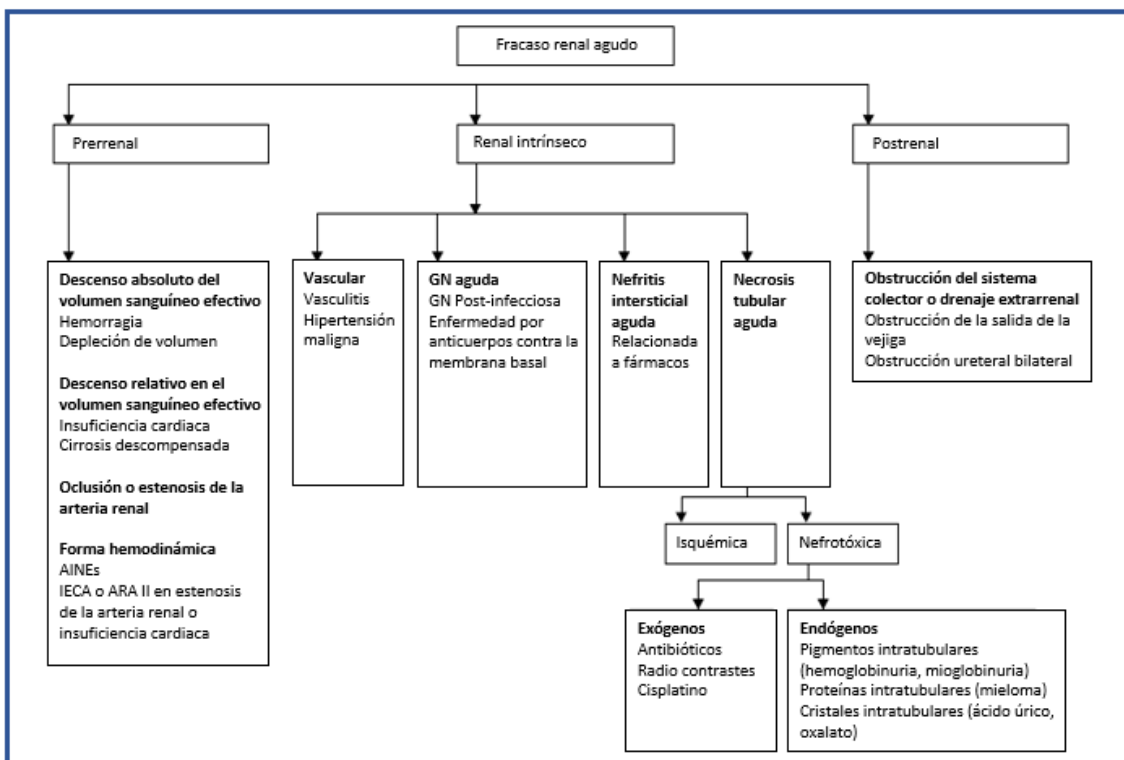


Figura 1. Categorización “clásica” del fracaso renal agudo. Adaptado de Lameire N et al. Lancet. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30.

1.3.- Fracaso Renal Agudo. Epidemiología.

La incidencia del Fracaso Renal Agudo (FRA) varía entre 172 a 620 casos por millón de adultos y año dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico (13–18). Según datos de una revisión sistemática que analizó 312 estudios, la incidencia de FRA adquirida en el hospital, usando los criterios KDIGO, se encuentra entre el 3-18,3% de todos los pacientes ingresados, con una mortalidad de 23,9% (19).

Los pacientes hospitalizados a menudo tienen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de FRA, por ejemplo, edad avanzada, sexo masculino y comorbilidades como la diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca e hipoalbuminemia (20–22). La presencia de ERC y/o proteinuria es también un factor particularmente importante en la aparición de FRA (20). Pannu *et al*, en una cohorte de 43.006 pacientes observaron que a menor tasa de filtración glomerular (TFG) previo al ingreso, el riesgo de desarrollar FRA se incrementaba progresivamente (8,9% con TFG >60 ml/min/1,73 m² vs 68,9% con TFG <30 ml/min/1,73 m²) (23). El uso de combinaciones de fármacos nefrotóxicos puede también incrementar el riesgo de FRA, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) combinados con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y diuréticos (24). Finalmente, situaciones particulares como la sepsis, hipotensión, hipovolemia y la exposición a contrastes yodados también pueden incrementar el riesgo de FRA (25).

El FRA se asocia a mal pronóstico vital. En pacientes hospitalizados (no críticos) la mortalidad se encuentra entre un 10-20% (26–28). La probabilidad de muerte aumenta en la medida en que se incrementa la gravedad del FRA, incluso con

cambios modestos en la Crs (más de 0,5 mg/dl). Uchino *et al*, usando de referencia la definición RIFLE, encontraron una asociación casi lineal de la mortalidad con respecto a la gravedad del FRA (Normal, 4,4%; Risk, 15,1%; Injury, 29,2%; y Failure, 41,1%) (28,29). La presencia y la gravedad del FRA también se asocian a la duración de la estancia hospitalaria, incremento de ingresos no programados en UCI, requerimiento de Terapias de Reemplazo Renal Continuas (TRRC) y a un aumento del riesgo de desarrollar ERC en el seguimiento. En un estudio, el 24,6% de los pacientes que desarrollaron FRA durante un ingreso hospitalario, acabó teniendo ERC a los 3 años de seguimiento (18,30). En pacientes con ERC, el FRA acelera la progresión a ERC terminal (31,32) (ver Figura 2). El cociente de riesgo (Hazard Ratio; HR) para el desarrollo de ERC terminal fue mayor en pacientes con FRA y ERC (HR 41,2; 95% IC 34,6-49,1) al compararla con aquellos con FRA y sin ERC (HR 13,0; 95% IC 10,6-16,0) y aquellos sin FRA ni ERC (HR 8,4; 95% IC 7,4-9,6) (31).

Asimismo, pacientes con FRA y ERC tienen mayor riesgo de necesitar diálisis a largo plazo (HR 91,6; 95% IC 49,3-170,1), seguidos por aquellos con ERC sin FRA (HR 40,9; 95% IC 20,0-83,5) y aquellos con FRA sin ERC (HR 4,6; 95% IC 2,5-8,6) versus aquellos sin FRA ni ERC (32). Aproximadamente entre el 10-30% de los pacientes que han requerido Terapias de Reemplazo Renal (TRR) en la UCI siguen necesitando diálisis al alta hospitalaria y entre el 16-29% persisten dependientes de la diálisis tras los primeros 90 días tras el alta (33).

En España, el estudio multicéntrico FRAMI describió la epidemiología del FRA en 43 UCI españolas, encontrando una incidencia del 5,7%, un uso de TRR en

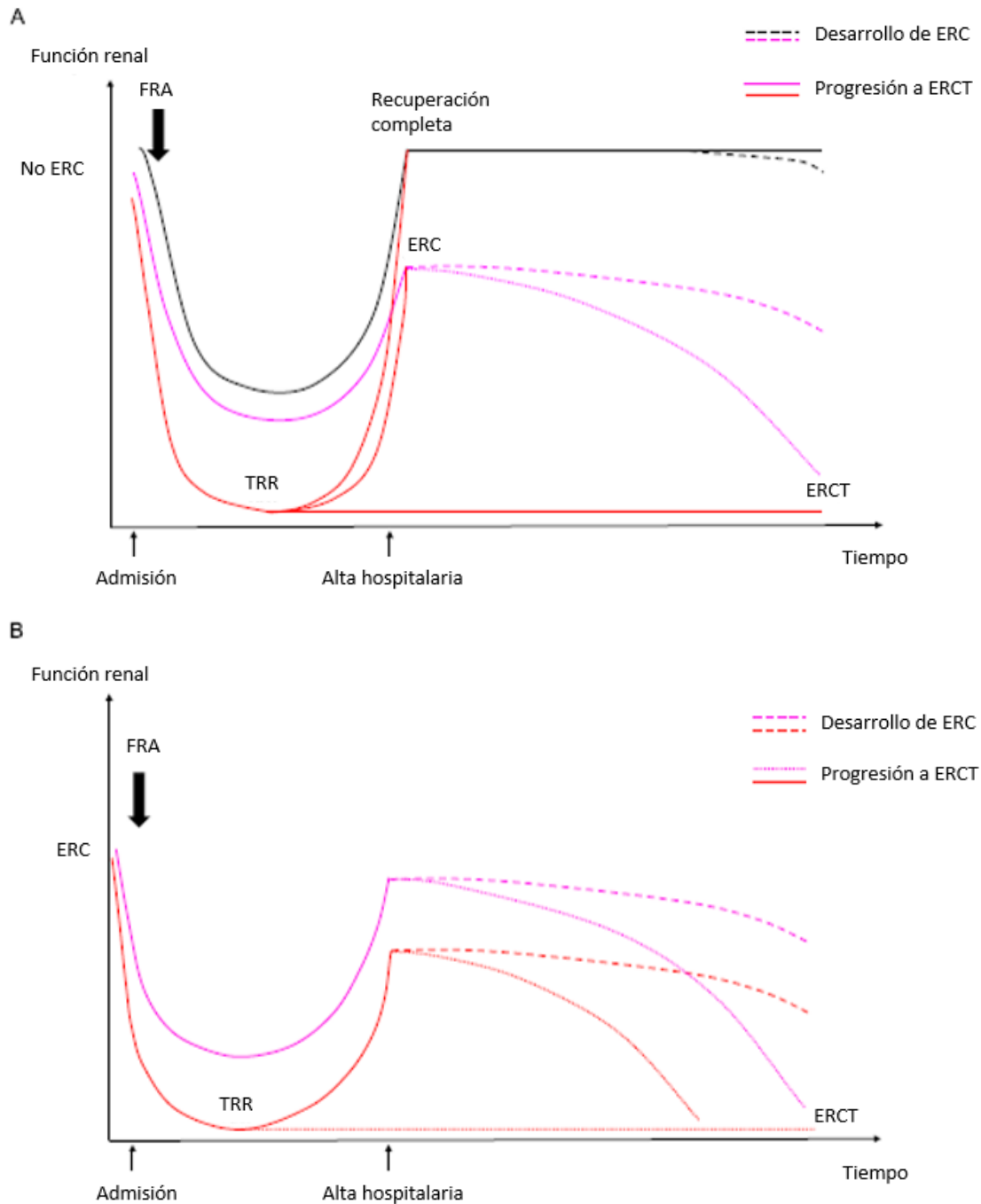


Figura 2. Progresión de la función renal en pacientes con o sin enfermedad renal crónica (ERC) previa. ERCT enfermedad renal crónica terminal, FRA: fracaso renal agudo; TRR: terapia de reemplazo renal. Adaptado de: Shige N et al. Semin Dial 2018 Sep;31(5):519-527.

el 38% de los pacientes y una mortalidad del 42,3%. En este estudio, el FRA se definió como una creatinina plasmática mayor de 1,9 mg/dl o una diuresis menor de 400 ml en 24 horas en pacientes sin enfermedad renal previa, mientras que

en pacientes crónicos, se definió como un aumento de creatinina del 100%, excluyendo aquellos pacientes con creatinina basal mayor de 3,9 mg/dl (34).

Mientras múltiples estudios se han enfocado en la epidemiología del FRA adquirido en el hospital (FRA-AH), poco se sabe del FRA adquirido en la comunidad (FRA-AC) (previo a la hospitalización). El FRA-AC es entre 3 a 4 veces más frecuente que el FRA-AH, sin embargo, la mortalidad hospitalaria (2 a 3 veces) y la necesidad de diálisis crónica tras el ingreso (2 veces) son mayores en los pacientes con FRA-AH. La estancia hospitalaria también es mayor en este grupo (35–43).

A pesar de que el FRA se asocia de forma independiente a una alta mortalidad, la causa que desencadena el mismo también juega un papel importante; de esta manera se observan diferencias en la mortalidad según la causa del FRA: secundario a enfermedades urológicas (7,8%) (44), insuficiencia cardiaca (11-13%) (45), infección (33%) (46), enfermedad hepática (36%) (47) y neumonía (36,2%) (48,49).

Pero, ¿de qué se mueren los pacientes con FRA? La causa de muerte intrahospitalaria en los pacientes con FRA está usualmente relacionada con la enfermedad concurrente. Sin embargo, dado que el deterioro de la función renal tiene un efecto deletéreo en múltiples órganos y sistemas, causando disfunción de los mismos (*ver apartado 1.5.- Fisiopatología del FRA más adelante*), el FRA en sí mismo puede condicionar la aparición o empeoramiento de complicaciones graves que eventualmente causen la muerte del paciente (50). Las infecciones son la causa más frecuente de muerte en los pacientes con FRA y este hecho podría estar condicionado por un deterioro importante de la inmunocompetencia,

añadido a la necesidad de accesos vasculares en los pacientes con TRR, que aumentan el riesgo de infecciones relacionadas a catéter (51–54). Selby *et al*, en una cohorte de 3.930 pacientes con AKI, encontraron que la infección más frecuente era la neumonía representando 33,3% del total de muertes. Otras causas de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardiaca [9,8%], cardiopatía isquémica [6,5%], ictus [2,4%]) y el fracaso multiorgánico (FMO) (2,9%). Cabe destacar que, las complicaciones clásicas del FRA (acidosis, desequilibrios electrolíticos e hipervolemia) solo representaron el 3,1% del total de muertes en esta cohorte (54).

1.4.- Etiología del FRA

En la UCI hasta el 30-50% de los episodios de FRA pueden atribuirse a la sepsis, sobre todo en el seno de un FMO (sólo en una minoría de casos el FRA en pacientes críticos se presenta de forma aislada) (55–59). El FRA de origen séptico es más frecuente en pacientes médicos o quirúrgicos urgentes y en pacientes añosos (60,61) y en comparación con otras causas de FRA, se asocia a peor pronóstico (62). La necesidad de ventilación mecánica y de drogas vasoactivas son mayores que cuando la etiología es otra distinta a la sepsis (70% versus 47% y 74,5% versus 45,2% respectivamente) y su mortalidad oscila entre el 57-89% (62,63). El deterioro de la función renal sucede de forma característica en las fases iniciales del cuadro séptico y su gravedad puede incrementarse por la mayor necesidad del uso de agentes nefrotóxicos, técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas y disfunción miocárdica (62). Estos pacientes presentan una mejor recuperación de la función renal una vez superado el cuadro infeccioso, independientemente del grado de disfunción renal alcanzado (62).

La cirugía cardíaca es la segunda causa de FRA en la UCI (20-30% de los casos) y se define como la aparición de FRA en los 7 primeros días tras la cirugía (64). Aunque la mortalidad de la cirugía cardíaca es baja, la presencia de FRA en el postoperatorio puede aumentar el riesgo de muerte hasta aproximadamente el doble cuando el fracaso renal es grave (AKIN III) (65). Por otro lado, el curso clínico del FRA puede ser muy variado y está estrechamente relacionado con el estado general del paciente. En pacientes que desarrollan shock cardiogénico en el postoperatorio y que requieren soporte vital avanzado, el FRA puede ser grave y persistir por semanas o meses. En otros pacientes que muestran una rápida recuperación clínica, el incremento de la creatinina puede ser corto (2-3 días) (66). Otras cirugías como la cirugía mayor abdominal presentan una incidencia de FRA de alrededor 13%; sin embargo, la incidencia es mayor al 50% en el trasplante hepático y en la cirugía de aorta urgente (67).

El FRA secundario a nefrotoxicidad podría contribuir al 8-60% de los episodios de FRA en el hospital y al 19% de los episodios de FRA con necesidad de TRR en la UCI (67,68). La mayoría de los casos de nefrotoxicidad son agudos, no oligúricos y se resuelven con la discontinuación del fármaco o tóxico causante; sin embargo, para algunos fármacos y cuando coexisten otros factores de riesgo de FRA, el patrón de recuperación es más heterogéneo (67).

A pesar de que la isquemia ha sido históricamente el paradigma del FRA, su epidemiología es difícil de definir. En el estudio epidemiológico AKI-EPI (69), la hipovolemia y el shock cardiogénico representaban la segunda (34,1%) y la cuarta causa (13,2%) de FRA en la UCI, respectivamente; dos causas asociadas a hipoperfusión renal. Sin embargo, otros autores defienden que una reducción significativa del flujo sanguíneo renal, como la que ocurre en una disección

aguda de aorta, el trauma exanguinante o la parada cardiorrespiratoria (PCR) mantenida, no es tan prevalente en países desarrollados. Así, argumentan que en el caso de la PCR, en el que puede haber una disminución muy importante del flujo renal durante un largo periodo de tiempo, la aparición de FRA no es universal y está relacionada más bien a la persistencia del shock cardiogénico tras la PCR (70). Además, cuando se han evaluado las variables hemodinámicas que influyen en el empeoramiento de la función renal en pacientes con shock cardiogénico, se ha encontrado que la función renal en este contexto depende esencialmente de la congestión venosa (presión venosa central, PVC) y no del índice cardiaco (IC) como previamente se pensaba, y que incluso cuando el IC era más alto de lo normal, esto se asociaba con mayor aparición de FRA (71). Por otro lado, ciertos individuos tienen un alto riesgo inherente de desarrollar FRA tras reducciones leves o moderadas del flujo renal debido a la presencia de comorbilidades (HTA crónica, DM) o ciertas medicaciones (AINEs, inhibidores de la calcineurina). Todas estas razones hacen pensar que la hipoperfusión renal podría ser un factor contribuyente más que el único desencadenante de FRA en múltiples entornos clínicos (67). Por último, otras causas de FRA como el síndrome hepatorenal (3,1%) y la obstrucción del tracto urinario (1,4%) son menos frecuentes en los pacientes críticos (69).

1.5.- Fisiopatología del FRA

El FRA es un síndrome con múltiples etiologías y por tanto con fisiopatologías distintas pero que conducen todas a una disfunción renal. Varios de estos mecanismos fisiopatológicos coexisten en algunos casos, dificultando el diagnóstico y tratamiento (9). A continuación, se explica brevemente la fisiopatología de las principales causas de FRA en la UCI.

1.5.1.- FRA asociado a la sepsis.

Hasta hace unos años, respaldado por algunos estudios experimentales, se pensaba que el FRA de origen séptico estaba relacionado esencialmente con una disminución del flujo sanguíneo e isquemia renal, secundaria a la situación de hipoperfusión sistémica producida por este cuadro (72). Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que en la sepsis, la circulación renal participa de la vasodilatación sistémica, por lo que el flujo renal habitualmente se encuentra normal o aumentado (73,74) y en los casos en donde se encuentra disminuido depende principalmente de situaciones de bajo gasto cardiaco, como sería de esperar, situación, por otro lado, menos frecuente en el contexto de la sepsis (75). De hecho, en pacientes con sepsis que no han sido ingresados en la UCI y que nunca han tenido hipotensión, el FRA también se desarrolla (48). Asimismo, estudios histológicos *postmortem* de pacientes con FRA séptico han encontrado áreas focales de lesión tubular con mínima muerte celular (76,77), sugiriendo que la NTA no explica este fenotipo (78). Finalmente, estudios *in vitro* con cultivos celulares, en los que la hemodinámica no es relevante, han mostrado que muchos de los hallazgos cardinales del FRA inducido por la sepsis pueden ser reproducidos en células del epitelio tubular humano cuando son expuestas a plasma de pacientes sépticos (79). Así, aunque la sepsis causa una profunda alteración tanto de la macrocirculación como de la microcirculación (78,80–83) el paradigma tóxico-inflamatorio del FRA séptico implicaría a numerosos factores no solo relacionados con la perfusión renal, entre los que se encuentran, disfunción endotelial con aumento de permeabilidad vascular y desarrollo de edema intersticial (84), pérdida de la regulación del tono vascular peritubular (82) con hipoperfusión e hipoxia tubular parcheadas (75,78,82,83,85),

enlentecimiento del flujo sanguíneo con una mayor exposición del endotelio y de las células epiteliales tubulares a los leucocitos activados secretores de citoquinas (86–88), lesión del glicocálix celular (89,90), activación de la coagulación con depósitos de fibrina (83) y lesión inflamatoria mitocondrial (91–94).

1.5.2.- FRA relacionado a la cirugía cardíaca.

La fisiopatología del FRA en este contexto es compleja y no del todo comprendida, incluye múltiples factores que operan en diferente forma, tiempo y magnitud en los distintos pacientes (95). Entre ellos se encuentran:

La hipoperfusión: asociada principalmente a escenarios de bajo gasto cardíaco e hipotensión persistente antes, durante o tras la cirugía (96). La situación de bajo flujo, baja presión y perfusión no pulsátil propias del bypass cardiopulmonar (BCP) también se ha asociado con la aparición de FRA (97,98), sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados con mayor tamaño muestral no han podido confirmar esta asociación (99–101), por lo que se piensa que el impacto del BCP *per se* en el desarrollo del FRA es limitado. Sin embargo, situaciones relacionadas al procedimiento como un tiempo prolongado de BCP y de clampaje aórtico, la presencia de hemólisis y hemodilución sí que se asocian a su aparición (102).

La isquemia-reperfusión: que tras la reinstauración del flujo renal induce lesión renal a través de la apertura de poros de transición de la permeabilidad mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno, que a su vez inducen inflamación (60,61).

Inflamación y estrés oxidativo: la lesión a los tejidos inherente a la cirugía y la exposición de la sangre al circuito del BCP incrementa la producción de citoquinas proinflamatorias y la activación de la vía alternativa del complemento, lo que se asocia a la aparición del FRA y a un incremento en la mortalidad (105,106). La producción de hierro catalítico lábil, como producto del estrés oxidativo, puede inducir defectos en la proliferación celular y oxidación proteica en las células del epitelio tubular renal (107).

Nefrotoxinas: tales como antibióticos (por ejemplo, glucopéptidos y aminoglucósidos), antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) que, a través de un efecto directo sobre las células del túbulo renal o de la autorregulación vascular renal, contribuyen al FRA (108).

Otros factores asociados: embolismos sépticos en casos de endocarditis infecciosa, embolismos de colesterol secundarios a la manipulación quirúrgica, que pueden producir (ambos) fenómenos embólicos renales y cierta predisposición genética (109–112).

1.5.3.- FRA por nefrotoxicidad.

El efecto biológico de las nefrotoxinas es muy variado. La lesión renal puede producirse por alteraciones hemodinámicas, daño de la célula tubular debido a toxicidad directa o lesión osmótica, obstrucción del lumen del túbulo debido a precipitación de toxinas (por ejemplo, bilirrubina o mioglobina), inflamación intersticial directa o indirecta (inmunológica) o lesión vascular debida a microangiopatía trombótica (113). Hay que destacar que algunas toxinas se asocian con múltiples formas de lesión y que algunos pacientes están expuestos

a múltiples toxinas al mismo tiempo (67).

1.5.4.- FRA por hipoperfusión.

Diferentes situaciones clínicas pueden contribuir a una reducción del flujo sanguíneo renal, generando así isquemia renal localizada o generalizada (114). Estas situaciones incluyen depleción del volumen intravascular, hipotensión sistémica y creación de tercer espacio (por ejemplo, insuficiencia cardíaca y cirrosis), fármacos que producen vasoconstricción renal (por ejemplo, AINE, radiocontrastes o inhibidores de la calcineurina), entre otras (67). Como respuesta a la hipoperfusión se activan mecanismos adaptativos (el sistema nervioso simpático, el eje renina-angiotensina-aldosterona) para mantener el flujo renal normal. Cuando la hipoperfusión se mantiene o la respuesta adaptativa es inadecuada, el flujo sanguíneo renal disminuye sin daño parenquimatoso; luego, si la perfusión renal normal no se restaura, el daño renal sucede, generando necrosis tubular aguda (NTA) isquémica (115–117). Es importante decir que, debido a la anatomía de la microcirculación renal, la zona de la médula y cortico-medular reciben, en el contexto de hipoperfusión un suministro más bajo de sangre que la corteza renal. Esta situación hace que esta zona sea más susceptible al bajo flujo sanguíneo, sobre todo aquellas con un alto consumo de oxígeno para el transporte activo de iones como es el caso del túbulo contorneado proximal. Por otro lado, tras la reperfusión, se genera una respuesta inflamatoria innata y adaptativa y disfunción de la microcirculación renal que juegan un papel clave en la aparición del FRA (114,118).

1.5.5.- Efectos sistémicos del fracaso renal agudo.

El FRA no es un proceso patológico restringido a los riñones; tampoco se asocia

solo a las “complicaciones clásicas” como la uremia, desequilibrios hidroelectrolíticos y sobrecarga hídrica, sino que ejerce profundos efectos en prácticamente todas las funciones biológicas y órganos del cuerpo (119). Estos efectos son explicados principalmente por cuatro mecanismos, interrelacionados entre sí y difícilmente separables (50).

El estado urémico: que produce alteraciones en el transporte iónico celular, aumentando la concentración intracelular de calcio, acumulación de toxinas urémicas, inducción de acidosis metabólica, depleción del sistema antioxidante, afectación del metabolismo de aminoácidos, lípidos y carbohidratos, defectos en la secreción y acción de algunas hormonas, entre otros (50,120).

Inflamación: durante cualquier episodio de FRA, sin importar la causa, se produce una respuesta inflamatoria, mediada por células polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos T, además de mediadores inflamatorios solubles que ejercen su efecto en los túbulos y el intersticio (121,122). Originalmente, este estado inflamatorio está restringido a los riñones, pero eventualmente se convierte en una respuesta inflamatoria sistémica. Este es el mecanismo principal por el cual se media la afectación de otros órganos (123,124).

El riñón como modulador de enfermedades: es fundamental el rol que cumplen los riñones en la homeostasis de las citoquinas, a través de su degradación en los túbulos. Cuando la función renal empeora, el aclaramiento de citoquinas disminuye y su concentración en el plasma aumenta (125,126). Así, en modelos experimentales de sepsis, se ha observado un aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y de Interleucina 6 (IL-6) en los animales con FRA comparados con los controles (127). Este efecto modulador, ejerce un papel

central en el control de enfermedades subyacentes. La neumonía en presencia de FRA presenta un peor intercambio gaseoso (128). En otras etiologías de FRA, también se ha encontrado una estrecha correlación entre la concentración de citoquinas en plasma y la mortalidad o la dependencia a la diálisis (129,130).

Los efectos adversos relacionados a las terapias de reemplazo renal: estos efectos negativos son mediados por varios elementos, entre los que destacan, un probable empeoramiento hemodinámico tras el inicio de la terapia, pérdida de nutrientes (como antioxidantes, proteínas y electrolitos como el fósforo) y, por mecanismos de bio-incompatibilidad, generación de especies reactivas de oxígeno y la inducción de una reacción inflamatoria (50,131). También, la heparina no fraccionada, usada como estándar de anticoagulación en muchos centros, además de aumentar las complicaciones hemorrágicas, podría activar varias poblaciones de células inflamatorias e interactuar con otras vías proinflamatorias (132,133).

El FRA produce efectos sistémicos profundos en la mayoría, sino en todos, los órganos y sistemas. Esta afectación multisistémica es producto de un “estado inflamatorio aumentado”. Este efecto predispone a la progresión del FMO, lo que al final, es lo que genera el incremento de la mortalidad asociada al FRA (50). Algunas de las consecuencias fisiopatológicas del FRA en otros órganos se comentan a continuación:

Pulmón: las alteraciones en este órgano se caracterizan por un incremento de la permeabilidad vascular, formación de edema alveolar, extravasación y migración de neutrófilos y formación de múltiples microhemorragias (124,134). Es importante mencionar que no solo existe un aumento en la formación de edema,

sino que al mismo tiempo hay una inhibición de los mecanismos compensatorios debido a una “*down-regulation*” de la bomba sodio-potasio y de canales de acuaporina, por lo que la resolución del edema queda bloqueada (135–137).

Intestino e hígado: debido a la sobrecarga hídrica causada por el FRA, la integridad del intestino y su función de barrera se pierden. El incremento en la permeabilidad de la mucosa predispone a la traslocación de endotoxinas y/o microorganismos vivos; situación que podría contribuir a una endotoxemia y a agravar al estado inflamatorio. Por otro lado, la sangre proveniente del intestino con endotoxinas y mediadores inflamatorios es drenada por el sistema portal al hígado, resultando en la activación de células de Kupffer y un aumento de la producción y liberación de citoquinas a la circulación (138–140).

Corazón: la disfunción miocárdica asociada al FRA incluye varios mecanismos como el estado urémico *per se* (cardiomiopatía urémica, pericarditis, sobrecarga hídrica, desequilibrios electrolíticos, acidosis) y los múltiples efectos de la inflamación sobre el corazón, el sistema vascular y la hemodinámica (141,142). Mediadores inflamatorios como el FNT- α y la IL-6 ejercen efectos en el remodelado ventricular, en la hipertrofia y apoptosis de miocitos, resultando en una disminución de su función contráctil (143).

Cerebro: el FRA genera en el cerebro un aumento de la proteína ácida fibrilar glial (un marcador de inflamación) en los astrocitos de la corteza y cuerpo calloso, activación de la microglía (macrófagos cerebrales), aumento de la permeabilidad capilar a la albúmina, incremento de los niveles de citoquinas inflamatorias en la corteza e hipocampo, y una disminución de la actividad motora (144).

Sistema inmune: desde un punto de vista clínico, la consecuencia más

importante del FRA es el profundo impacto en la inmunocompetencia. Esto es resultado de factores como desajustes metabólicos y nutricionales, acumulación de moléculas solubles y toxinas urémicas, incremento del estrés oxidativo, deterioro de la función de aclaramiento del sistema retículo-endotelial, entre otros (145). El riñón cumple una importante función inmunológica, no solo por el rol que ejerce en la homeostasis de citocinas. Los riñones en sí mismos son una importante fuente de mediadores inflamatorios y tienen un rol relevante en la presentación de antígenos y estimulación de células dendríticas (121). En el FRA, el sistema inmune es sobre estimulado y esta situación le incapacita para responder a más estímulos, como resultado de un agotamiento del sistema (146). La consecuencia de este deterioro de la inmunocompetencia es una tasa extremadamente alta de infecciones en pacientes con FRA (51). Por último, en pacientes con necesidad de TRR, la necesidad de accesos vasculares aumenta este riesgo (52).

1.6.- Balance hídrico y FRA

La principal razón que explica el uso de fluidos en el fracaso renal agudo en los pacientes críticos se basa en la hipótesis de que existe un estado de hipoperfusión mantenida, con un espectro que va desde el fracaso prerrenal funcional hasta la necrosis tubular aguda (NTA) (147). De acuerdo con este marco conceptual, la oliguria está inicialmente relacionada a una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y un incremento en la reabsorción de agua y sodio. Aunque, inicialmente reversible, la isquemia persistente y el acúmulo de sustancias nefrotóxicas en los túbulos renales resulta en una lesión tubular establecida (148–150). El uso de fluidos en este contexto, estaría dirigido a revertir o prevenir la isquemia y diluir las sustancias nefrotóxicas en los túbulos

y así evitar la persistencia del FRA. Así, es entendible que la oliguria fuera el segundo motivo más frecuente (seguida de la hipotensión) para la administración de fluidos en los pacientes críticos, según el estudio de prevalencia internacional FENICE (151). Sin embargo, la oliguria *per se* no refleja en todos los contextos clínicos una situación de hipoperfusión macrovascular renal (152). En el paciente crítico, factores como la hipotensión, el dolor o la injuria sobre tejidos activará el sistema simpático autónomo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y un incremento en la secreción de hormona antidiurética que, anulando mecanismos homeostáticos normales, desencadenarán la retención de agua y sodio (153). De este modo, incluso antes del deterioro de la función renal, la relación entre la entrada de líquidos y la diuresis es débil.

Muchas formas de FRA son consideradas como no respondedoras a fluidos (154), en particular, en casos en los que la hipoperfusión no juega un papel en su etiología, como el secundario a nefrotoxicidad o inflamación. En estas situaciones el uso de fluidos lleva en sí mismo el riesgo de contribuir en el desarrollo o empeoramiento del FRA por sobrecarga hídrica (152).

1.6.1.- Fisiología del balance hídrico en el FRA. Hipótesis del “Síndrome compartimental intrarrenal”.

Desde un punto de vista renal, la fluidoterapia es usada para restaurar el filtrado glomerular (FG) y así incrementar el gasto urinario. La filtración glomerular requiere un adecuado gradiente de presión transglomerular, el cual es determinado mayoritariamente por el flujo sanguíneo renal (FSR), el tono arteriolar glomerular y la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas (155) (Figura 3). Durante la hipovolemia, la perfusión renal puede estar

comprometida por una disminución del gasto cardiaco (GC). Así, la administración de fluidos podría aumentar el volumen sistólico (VS) y el GC, el flujo sanguíneo renal (FSR), el suministro renal de oxígeno y la tasa de filtrado glomerular (TFG) (152). Sin embargo, durante el FRA establecido, el FSR y la TFG se encuentran pobremente relacionados (156). De hecho, en modelos experimentales de FRA séptico el FSR se ha encontrado normal o alto. Por tanto, la administración de fluidos con el fin de aumentar el FSR, cuando este ya es normal o incluso alto, no tendría el efecto deseado sobre la TFG.

El efecto de la fluidoterapia es altamente dependiente de la fase de la enfermedad, conceptualizada en 4 fases diferentes: resucitación, optimización, estabilización y desescalada (157). Los efectos beneficiosos de los fluidos en la fase de resucitación pueden volverse deletéreos en fases posteriores debido a sobrecarga hídrica. Similarmente, variables como la oliguria que pueden indicar hipovolemia y deterioro de la perfusión tisular en la fase de resucitación, pueden indicar FRA establecido en el curso posterior de la enfermedad (1). Por otra parte, el efecto de una carga de volumen en los pacientes críticos es altamente variable y con un efecto corto en el tiempo. Una revisión sistemática sobre cambios fisiológicos tras la administración de una carga de volumen en pacientes sépticos mostró un incremento promedio en la presión arterial media (PAM) de 7,8 mmHg inmediatamente tras su administración, retornando a la situación basal tras 1 hora; pero sin incrementos en el gasto urinario (GU) (158). Asimismo, datos de un modelo animal de sepsis mostraron que bolos sucesivos de cristaloides condujeron a incrementos sostenidos del GC y del VS, sin efectos en la presión de perfusión renal, el FSR global o en la perfusión cortical (159).

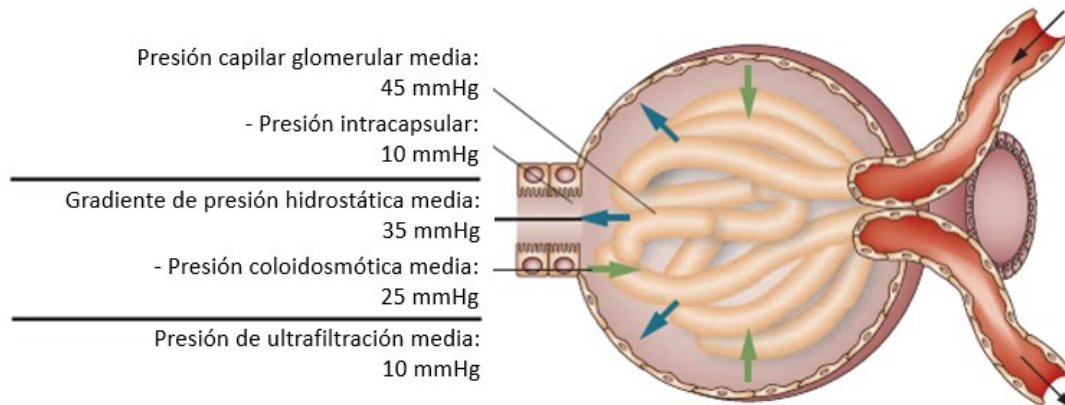


Figura 3. Hemodinámica glomerular normal. Adaptado de: Prowle JR et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 107–115 (2010).

Clínicamente, la sobrecarga hídrica se manifiesta como una expansión del espacio intersticial y un incremento de la presión venosa. Una sobrecarga hídrica grave y el resultante edema visceral es factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión intraabdominal (HIA) (160). El incremento de la presión intraabdominal aumenta la presión venosa renal, reduce el flujo sanguíneo y eleva la presión en el espacio de Bowman (161,162). La HIA está fuertemente asociada con la aparición de FRA (163,164). La evidencia sostiene que en situaciones menos extremas como la HIA, el efecto de la sobrecarga hídrica y la congestión venosa sobre la función renal se mantienen. Estudios observacionales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica han mostrado que una PVC alta predice un empeoramiento de la función renal (71,165). Un aumento de la PVC puede reducir el FSR por disminución del gradiente de presión arterio-venoso, induciendo a congestión renal. Experimentalmente, el incremento de la PVC conduce a una disminución del FSR y de la TFG, con incremento de la actividad de renina plasmática, aldosterona sérica y pérdida de proteínas por la orina (166). También, en un modelo experimental de isquemia-reperfusión, el clampaje de la vena renal indujo un descenso persistente del FSR

y el desarrollo de FRA más rápidamente que el clampaje de la arteria renal o de la arteria y la vena al mismo tiempo, sugiriendo un rol independiente de la congestión venosa en la fisiopatología del FRA (167). En otro modelo animal similar, el FRA se asoció a un aumento de la presión subcapsular renal 7 veces mayor que en los modelos sin FRA, siendo este incremento proporcional a la severidad del FRA. Además, la descapsulación renal mejoró el FSR, la TFG y la lesión histológica, sugiriendo que el aumento de la presión en el parénquima renal secundario al edema que genera la inflamación, podría jugar un papel importante en la persistencia del FRA (168). El incremento de la presión intrarrenal genera un aumento de la presión intratubular, reduciendo o aboliendo el gradiente de ultrafiltración glomerular (Figura 4). Durante la fase de mantenimiento del FRA, la presión tubular elevada podría ser el principal factor en la persistencia del FRA (169). Es importante mencionar que en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos en los que se administraban 2 litros de suero salino 0,9% y Plasma-lyte® con el fin de evaluar la velocidad del flujo renal y la perfusión del tejido cortical renal, medido por resonancia magnética, se encontró que la administración de volúmenes modestos de fluidos intravenosos a estos pacientes incrementaba significativamente el volumen renal. En conclusión, tanto la congestión venosa como el edema intersticial renal son factores importantes en el desarrollo y mantenimiento del FRA y la administración excesiva de fluidos exagera estos efectos. Este planteamiento fisiopatológico es lo que algunos autores llaman el “síndrome compartimental intrarrenal” (168,170,171).

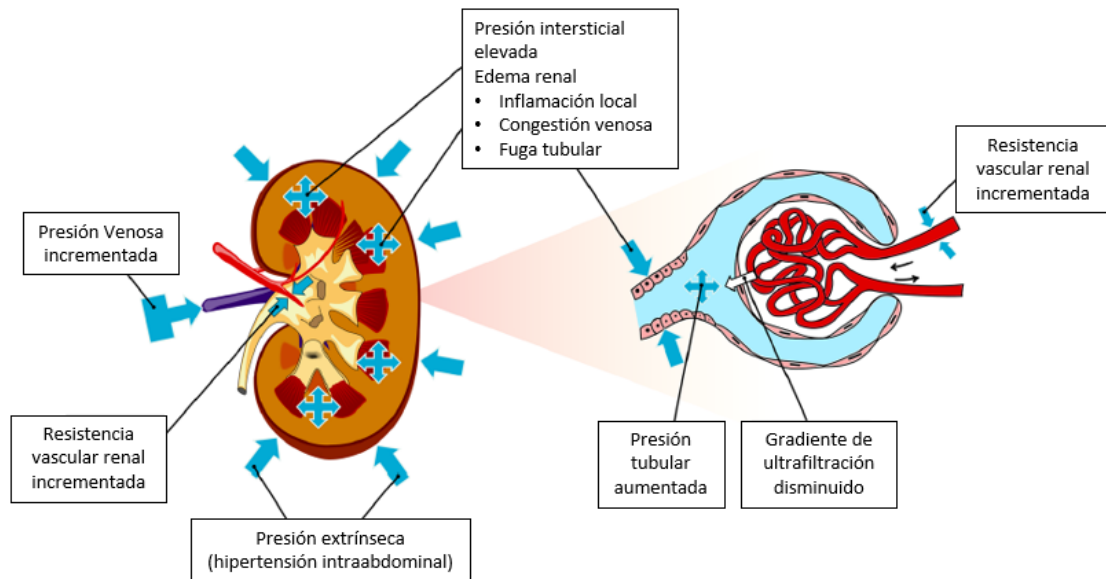


Figura 4. Efectos de la sobrecarga hídrica a nivel renal. Adaptado de: Perner A et al. *Intensive Care Med* (2017) 43:807–815.

1.6.2.- Balance hídrico restrictivo y des-resucitación.

La aparición de edema renal, el aumento de la congestión venosa y sus efectos deletéreos sobre la función renal, hacen plantear la pregunta de si una estrategia restrictiva o conservadora en la administración de fluidos podría mejorar los resultados en los pacientes críticos. El estudio CLASSIC, en pacientes con shock séptico, encontró menor prevalencia de FRA en los pacientes con una estrategia restrictiva (restrictiva: 37%, estándar: 54%; $p = 0,03$) (172). En este ensayo, la media del volumen de fluidos de resucitación administrados fue 500 ml comparado con 2.200 ml en el grupo estándar. Resultados similares fueron reportados en el estudio FACTT, ensayo clínico que examinó dos estrategias de balance hídrico en pacientes con SDRA. En la estrategia conservadora el balance hídrico acumulado al día +7 de ingreso fue de -136 ml vs +6.692 ml en la estrategia liberal. Encontraron un descenso, casi estadísticamente significativo en los requerimientos de TRR en el grupo con un manejo conservador de fluidos

(10% Vs 14%, $p = 0.06$), además de diferencias significativas en los días libres de ventilación mecánica y en la estancia en UCI a favor de la estrategia conservadora (173). En un metaanálisis de 11 ensayos clínicos (2.051 pacientes) se confirmaron estos efectos en la disminución de los días de ventilación mecánica y en la estancia en UCI en los pacientes tratados con una estrategia conservadora o “des-resucitativa”, sin diferencias en la mortalidad (174).

La evidencia en contra surge de un estudio aleatorizado publicado en 2018, en el que 3.000 pacientes fueron asignados a una estrategia liberal o restrictiva durante y tras una cirugía abdominal mayor. Hasta 24 horas tras la cirugía, los pacientes en la estrategia liberal y restrictiva recibieron una media de 6,1 L y 3,7 L de fluidos intravenosos, respectivamente. Los pacientes asignados a una estrategia liberal tuvieron menor tasa de FRA, necesidad de TRR e infecciones del sitio quirúrgico (175). Estos datos indican que la evidencia de ensayos clínicos, sobre todo aquellos con sepsis, no deben ser extrapolados para guiar el tratamiento perioperatorio y viceversa (170).

Incluso cuando la resucitación inicial con fluidos ha sido guiada cuidadosamente, casi siempre resulta en un balance hídrico positivo y edema tisular, en particular en pacientes con FRA. Así, tras esta fase inicial, algunos sugieren que el objetivo del tratamiento debería dirigirse a la prevención de una mayor sobrecarga hídrica y la eliminación del exceso de agua y sodio acumulados (152).

Determinar la cantidad total de líquido sobrante es difícil y las mediciones del balance hídrico en las gráficas de la UCI son usualmente inexactas, no teniendo en cuenta las pérdidas insensibles ni los cambios en el peso seco de los pacientes con estancias prolongadas. Sin embargo, este método parece ser más

útil para determinar el riesgo de sobrecarga hídrica que el método de peso diario, que es aún más inexacto en los pacientes críticos (176). Durante el proceso de eliminación de fluidos, una evaluación fisiológica del estado de hidratación es tan importante como en la resucitación inicial, ya que, si el líquido eliminado es excesivo dando lugar a hipovolemia y disminución del GC, podría incrementar el riesgo de disfunción orgánica. Durante el seguimiento de un pequeño subgrupo de pacientes del estudio FACTT, se observó una peor función cognitiva tras la recuperación de la enfermedad crítica en los pacientes en los que se había seguido una estrategia conservadora en el uso de fluidos. Hipotéticamente, este efecto podría estar relacionado con episodios transitorios de hipoperfusión cerebral durante la eliminación de fluidos (177).

Por todo lo expuesto anteriormente parece que la sobrecarga hídrica se relaciona con peores resultados en los pacientes críticos, entre ellos, un aumento de la incidencia de FRA. Por otro lado, una des-resucitación desproporcionada también podría tener efectos adversos relevantes. Minimizar en lo posible la adquisición de sobrecarga hídrica tendría una importancia clave y la estrategia de extracción de fluidos necesitaría ser cuidadosamente titulada y monitorizada para asegurar su tolerancia (152). Son necesarios más estudios que ayuden a dilucidar el manejo óptimo de fluidos en los diferentes escenarios terapéuticos.

1.7.- Terapias de reemplazo renal continuo (TRRC)

Se estima que un 8-12% de los pacientes con FRA en la UCI reciben TRR (69), aunque en los últimos años, por múltiples factores, este número parece estar incrementándose (178).

Varios de los aspectos relacionados con el uso de las TRR en la UCI no están estandarizados ni soportados por evidencia de alta calidad (179) y, a pesar de la publicación de guías de práctica clínica enfocadas en optimizar la calidad y resultados de estas terapias en el contexto de la UCI, existe aún gran variabilidad en su utilización y resultados (1,180).

A continuación, se comentarán algunos de los puntos más relevantes a tener en cuenta en las TRRC:

1.7.1.- Modalidad de la TRRC.

Existen tres modalidades ampliamente utilizadas que se diferencian entre ellas por el mecanismo que utilizan en el aclaramiento de solutos. La hemofiltración (HF) realiza este aclaramiento por convección, hemodiálisis (HD) por difusión y la hemodiafiltración (HDF) usa una mezcla de los dos anteriores (181). La convección es más efectiva que la difusión removiendo moléculas grandes como citoquinas inflamatorias (182), sugiriendo que podría existir alguna ventaja de la HF sobre la HD en pacientes con FRA séptico. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha mostrado una clara ventaja de una modalidad sobre otra. Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos no encontró beneficios en la mortalidad (183). Sin embargo, estos estudios fueron realizados con un modesto número de pacientes, por lo que estudios con un mayor número de pacientes son necesarios para aclarar este aspecto de la TRR. Algunos expertos sugieren que el uso de técnicas difusivas (HD, HDF) están relacionadas con una mayor duración del circuito (184,185).

1.7.2.- Dosis de la TRRC.

La dosis de la terapia se evalúa en función de la velocidad del flujo de efluente, es decir, la suma del flujo de diálisis y del ultrafiltrado (186). Aunque varios estudios anteriormente publicados sugerían que dosis altas de terapia se asociaba a un incremento en la supervivencia (187,188), los resultados fueron inconsistentes (189,190), y esta relación no fue confirmada en dos ensayos clínicos multicéntricos y con mayor número de pacientes. El estudio ATN, aleatorizó 1.124 pacientes críticos con FRA y necesidad de TRR a recibir una estrategia más intensa (35 ml/Kg/h de flujo de efluente) o una menos intensa (20 ml/Kg/h de flujo de efluente). En ninguno de los grupos de tratamiento se encontró beneficios en la mortalidad, recuperación de la función renal o en la tasa de disfunción orgánica de otros órganos (191). El estudio RENAL Replacement Therapy aleatorizó 1.508 pacientes con FRA en 31 UCI de Australia y Nueva Zelanda a HDFVVC con un flujo de efluente de 25 o 40 ml/Kg/h (192). En este estudio, el uso de un aclaramiento de solutos más intenso tampoco se asoció con una mejoría en los resultados clínicos. En base a estos datos, las guías KDIGO recomienda una dosis de efluente entre 20-25 ml/Kg/h, teniendo en cuenta que podría ser necesaria prescribir una dosis más alta para asegurar la administración de esta dosis objetivo, por las diferencias que existen entre la dosis pautada y la administrada (1,186).

1.7.3.- Ultrafiltración (UF) / control de volumen durante la TRRC.

Un aspecto importante en la prescripción de la TRRC es el manejo de los fluidos. La ultrafiltración, que es la cantidad de líquido que se extrae del paciente, puede ser ajustada independientemente del aclaramiento de solutos. Como ha sido

previamente discutido, la sobrecarga hídrica se asocia de forma importante a un incremento en la mortalidad (193,194). Sin embargo, la estrategia óptima de manejo de volumen no está clara, requiriendo un balance entre el ultrafiltrado de líquidos para alcanzar la euvolemia, la optimización cardiopulmonar y el riesgo de exacerbar la hipotensión. El manejo, por tanto, debe ser individualizado en cada paciente, con reevaluación frecuente del objetivo de ultrafiltración (181).

En los últimos años, evidencia de estudios observacionales sugiere que existe una asociación en forma de “J” entre la UF de líquidos y la mortalidad en pacientes críticos (195,196). En un análisis secundario de la cohorte del estudio RENAL, se exploró la asociación entre el UF de líquidos y la mortalidad ajustada a los 90 días en 1.434 pacientes críticos con FRA tratados con TRRC (196). Encontraron, al analizar la tasa de UF como una variable continua, una relación en “J” entre la tasa de UF y la mortalidad a los 90 días (Figura 5). Tasas de UF $<1,01$ ml/Kg/h y $>1,75$ ml/Kg/h se asociaron a un incremento en la mortalidad, mientras que tasas moderadas de UF (1,01-1,75 ml/Kg/h) se asociaron a un menor riesgo de muerte. Altas tasas de UF podrían estar asociadas a isquemia de órganos y bajas tasas de UF a edema de órganos. Otro estudio realizado en una cohorte de 347 pacientes confirmó los efectos negativos en la mortalidad (a los 28 días) de una que una tasa de UF $>1,75$ ml/Kg/h. Interesantemente, este efecto parecía no estar mediado por el balance hídrico o por la inestabilidad hemodinámica (197).

El aumento de la mortalidad asociado al uso de una tasa alta de UF podría ser secundario al desarrollo de nueva disfunción de órganos. Varios estudios realizados en pacientes con ERC sometidos a HD sugieren que altas tasas de UF se asocian a mayor riesgo de hipotensión (198,199), disminución del flujo de

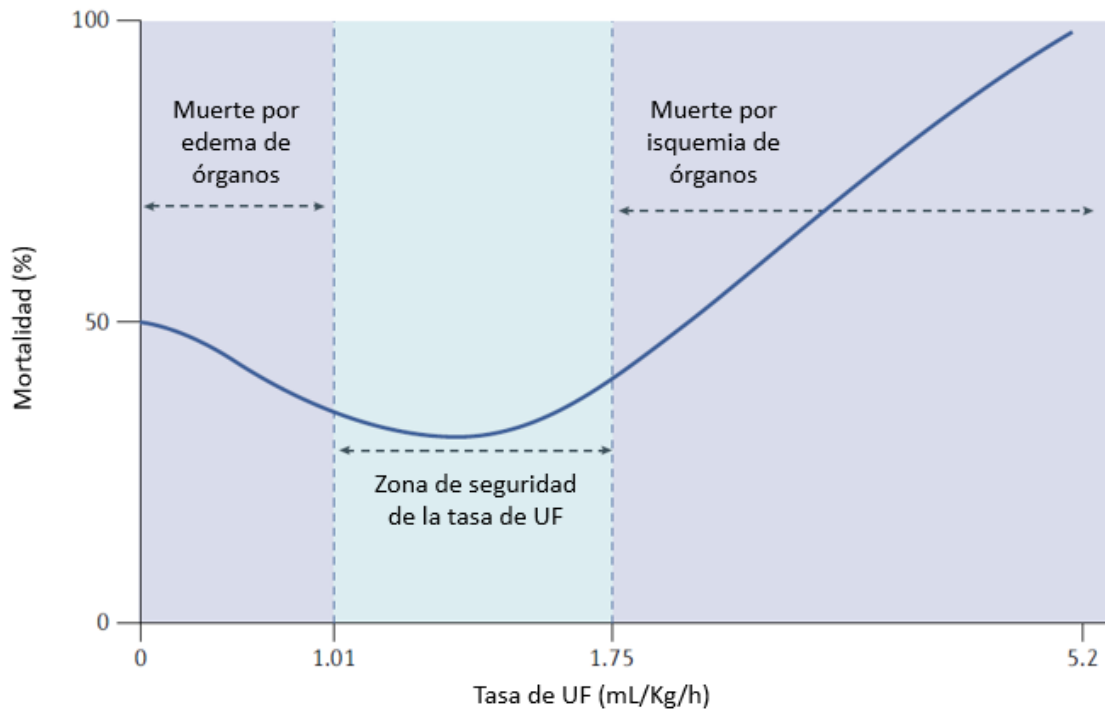


Figura 5. Relación en “J” entre la ultrafiltración (UF) de la TRR y la mortalidad en pacientes críticos. Adaptado de: Murugan R et al. Nat Rev Nephrol. 2021 Apr;17(4):262-276.

sangre a nivel microcirculatorio (200,201), hipoperfusión cardiaca (202,203), cerebral (204,205), renal (206) e intestinal (207). Estos cambios en la perfusión orgánica se ha asociado a efectos adversos a nivel clínico como disfunción cognitiva (208,209), pérdida de función renal residual (210,211), disfunción ventricular izquierda, arritmias y un incremento en la mortalidad (212). La mayoría de estos estudios han sido realizados en pacientes estables sometidos a HD crónica. Basados en estos datos, algunos centros de EEUU han propuesto que las tasas de UF en pacientes con ERC sometidos a HD se limitaran a <13 ml/kg/h (213). Sin embargo, es importante resaltar que la tasa de UF que se ha asociado a un aumento de mortalidad en pacientes críticos (>1,75 ml/kg/h) es considerablemente más baja. Esta diferencia podría ser debida a un incremento en la susceptibilidad a la hipotensión y a la lesión isquémica de órganos en estos pacientes (214).

1.7.4.- Inicio de la TRRC.

Las indicaciones para el inicio de las TRRC incluyen alteraciones electrolíticas graves (potasio sérico superior a 6 mmol/L), acidosis metabólica (pH menor de 7,20 o Bicarbonato sérico menor de 12 mmol/L), sobrecarga hídrica y sus consecuencias (PaO₂/FiO₂ menor de 200), uremia (Urea sérica superior a 220 mg/dl) (9,215). Aunque estas indicaciones están bien establecidas, existe una alta variabilidad en su interpretación (los valores colocados entre paréntesis no son los mismos en los diferentes centros) por lo que deberían considerarse como criterios más bien semi-objetivos. En ausencia de indicaciones específicas, el momento óptimo para el inicio de la TRRC en pacientes con FRA ha resultado incierto durante años y la evidencia científica disponible era discordante. El inicio precoz de la TRRC tras el comienzo del FRA permitiría la optimización de la volemia, una temprana corrección de desequilibrios ácido-base y electrolíticos y el control de la azoemia antes del desarrollo de disturbios metabólicos mayores que condujeran a una indicación formal (181). Sin embargo, los beneficios potenciales del inicio precoz necesitarían ser balanceados con los riesgos asociados al uso de la TRR, que incluyen los relacionados al acceso vascular (hemorragia, trombosis, lesión vascular, infección), hipotensión intradialítica, entre otros; la utilización de recursos y la preocupación de que la TRR podría alterar la recuperación de la función renal (216). Por otro lado, a menudo no es posible saber si un paciente persistirá con el FRA o tendrá una recuperación rápida de la función renal y por lo tanto si le indicamos un tratamiento, que finalmente, no necesitaría (181).

Varios ensayos clínicos han ayudado a aclarar esta cuestión, aunque los resultados han sido discrepantes. El estudio ELAIN, realizado en un único centro

alemán, en 231 pacientes con FRA estadio 2, aleatorizó a los pacientes a recibir TRR de forma precoz o tardía (si aparecía una indicación formal o FRA estadio 3). Todos los pacientes de la estrategia precoz y el 91% de los pacientes de la estrategia tardía recibieron HDFVVC. La mortalidad a los 90 días fue 39,3% en la estrategia precoz comparada con un 54,7% en la tardía (p 0,03) (217). Por el contrario, el estudio AKIKI, multicéntrico, en 31 UCI francesas, en 619 pacientes con FRA estadio 3, no encontró diferencias en la mortalidad a los 60 días entre los dos grupos (48,5% vs 49,7%, p 0,79) (218). De los pacientes aleatorizados en la estrategia tardía solo el 51% necesitó iniciar la TRR. Tampoco se encontraron diferencias en los resultados en el análisis de subgrupos de pacientes sépticos y con SDRA (219). Los resultados del estudio IDEAL-ICU fueron similares a los del estudio AKIKI. El estudio IDEAL-ICU enroló 488 pacientes con AKI de origen séptico en 29 UCI en Francia. Los pacientes fueron aleatorizados a un inicio precoz en las primeras 12 horas de FRA RIFLE-F o a un inicio tardío al alcanzar una indicación emergente de TRR o si el FRA persistía durante 48 h. En este estudio tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad a los 90 días (58% en la estrategia precoz vs 54% en la tardía, p = 0,38). De los pacientes del grupo de inicio tardío solo el 62% requirió iniciar TRR. Por último, en 2020 se publicó el estudio STARRT-AKI, el más robusto de todos los ensayos clínicos hechos hasta ahora sobre el tema y que parece haber aclarado las incógnitas existentes. Multicéntrico (168 hospitales), multinacional (15 países), con 2.927 pacientes críticos con FRA estadio KDIGO 3 sin criterio emergente de TRR (más que la suma de los tres ensayos clínicos previos). Aleatorizó a los pacientes a una estrategia acelerada de TRR (primeras 12 horas) o una estrategia estándar (cuando alcanzaban criterios de TRR emergente o

FRA persistente tras 72 horas de su inicio) (220). De los pacientes aleatorizados en la estrategia estándar solo el 61,8% recibieron TRR. Al igual que en los estudios AKIKI e IDEAL-ICU, no se encontraron diferencias en la mortalidad (43,9% en la estrategia acelerada vs 43,7% en la estrategia estándar). Pero, además, se encontraron otros hallazgos muy interesantes. Entre los supervivientes a los 90 días, la dependencia a la TRR fue mayor en el grupo de terapia acelerada (10,4% vs 6%; RR 1,74; 95% IC, 1,24-2,43) y los efectos adversos también fueron más frecuentes en este grupo (23% en la terapia acelerada vs 16,5% en la terapia estándar; $p = 0,001$). Tras la publicación de este último ensayo clínico, parece haberse descartado la sospecha de que iniciar precozmente la TRR en pacientes críticos con FRA podría redundar en algún beneficio. Sin duda, el inicio de la diálisis precozmente evita la sobrecarga hídrica y elimina la acumulación de productos tóxicos como la urea. Entonces, ¿cómo es posible que esto no sea bueno? Cuando se analizan los datos, se observa que casi el 40% de los pacientes en el brazo estándar, acabaron no necesitando la TRR. Evitar el uso de la TRR significa evitar también sus complicaciones: hipotensión, complicaciones relacionadas con el catéter, etc. Se presume que los episodios de hipotensión que ocurren durante la TRR podrían haber causado un empeoramiento en la función renal y una mayor dependencia a la TRR a los 90 días en los pacientes incluidos en el brazo de la estrategia acelerada. Esto también podría explicar las diferencias en los resultados obtenidos en el estudio ELAIN, donde la mayoría de los pacientes en los dos grupos de tratamiento iniciaron la TRR. Por tanto, el beneficio del inicio tardío de la TRR en los pacientes críticos parece estar en evitarla en los pacientes que nunca la necesitarían (221).

1.7.5.- Discontinuación de la TRRC.

Este punto se comentará en detalle en el próximo apartado.

1.7.6.- Complicaciones de la TRRC.

Como toda intervención médica, las TRRC tiene complicaciones. Las principales se nombran a continuación:

Complicaciones asociadas al catéter: para el inicio de la TRRC se necesita un catéter de gran calibre en una vena central que permita un flujo adecuado y la duración del circuito. Algunas de las complicaciones que pueden aparecer durante su inserción incluyen lesiones vasculares y viscerales que resultan en hemorragia, hemotórax, pneumotórax, fistulas arterio-venosas, embolismo aéreo. Las complicaciones hemorrágicas han disminuido con el uso de la ecografía en la inserción del catéter (222) y de la anticoagulación regional con citrato (223). El uso prolongado del catéter se asocia a la formación de trombos y estenosis venosa e infecciones (181,224,225). La exposición de la sangre al circuito puede producir también reacciones alérgicas e inmunológicas mediadas por citoquinas (226).

Alteraciones hemodinámicas: una de las principales complicaciones de la TRRC es la hipotensión, la cual podría estar relacionada a distintos mecanismos incluyendo hipovolemia, alteración de la función miocárdica (asociada al acetato y lactato usados como buffers en el líquido de reposición, actualmente poco usados) (227,228), cambios en las resistencias vasculares y arritmias cardiacas (especialmente por alteraciones iónicas relacionadas al potasio y al calcio) (229). La extracción de volumen durante la terapia (UF) es una causa potencial de hipovolemia y se relaciona a hipoperfusión de múltiples órganos y peores

resultados (*ver apartado Ultrafiltración (UF) / control de volumen durante la TRRC*). Episodios de hipotensión durante la terapia podrían estar relacionados con una peor recuperación de la función renal y mayor dependencia a la TRR tras el FRA (220). Sin embargo, una evidencia creciente sugiere que otros factores no relacionados con la perfusión podrían estar también relacionados con la disfunción de órganos en pacientes tratados con HD sin ultrafiltración (230). Estos factores podrían incluir cambios en el equilibrio ácido-base (231), reacciones de biocompatibilidad, estrés oxidativo e inflamación mediada por citoquinas (232,233).

Alteraciones del equilibrio ácido-base: especialmente relacionadas con la acumulación de citrato cuando este es usado como método de anticoagulación del circuito (229)

Alteraciones electrolíticas: bajas concentraciones de potasio (Potasio menor o igual a 2 mmol/L) en el líquido de reposición pueden causar hipopotasemia iatrogénica (192). Con el uso de la anticoagulación regional de citrato la hipocalcemia es frecuente como consecuencia de la quelación del calcio por el citrato (234). También puede aparecer hipomagnesemia por este mismo mecanismo de quelación, pero en una menor medida (235). La hipofosfatemia puede afectar hasta el 65% de los pacientes tratados con TRRC, dependiendo de la dosis del tratamiento y el líquido de reposición usado. Las repercusiones clínicas no están bien caracterizadas, pero algunos estudios reportan una asociación entre la hipofosfatemia y una disminución de la contractilidad miocárdica, alteraciones del ritmo cardíaco y fracaso en el destete de la ventilación mecánica (229). Otros desequilibrios hidroelectrolíticos son menos frecuentes (181).

Aclaramiento indeseado de metabolitos y fármacos: la TRRC remueve productos de desecho del metabolismo, pero también muchos elementos esenciales como electrolitos, vitaminas hidro-solubles, elementos traza, proteínas de bajo peso molecular y fármacos. El aclaramiento de estas moléculas depende principalmente de su peso molecular, carga iónica, su unión a proteínas plasmáticas, el tipo de membrana, la modalidad de la TRR y la dosis del tratamiento. El aclaramiento de fármacos conduciría a una concentración en sangre subterapéutica, con potenciales consecuencias en los resultados. El uso de una dosis similar a la usada en pacientes sin FRA permite un tratamiento efectivo en más del 90% de los casos (236). En la práctica clínica, una vez un antibiótico se ha indicado en un paciente con TRRC, se recomienda la monitorización de sus niveles en sangre (229).

1.7.7.- Coste de la TRRC.

Varios estudios observacionales han cuantificado el coste de la TRRC. Manns *et al* (237), en dos UCI de Canadá encontraron que el coste de la TRRC a la semana oscilaba entre 3.486 y 5.117 dólares. Vitale *et al* (238), de datos de un único centro en Italia, reportaron que el coste diario de la TRRC fue de 276,70 dólares. Finalmente, Rauf *et al* (239) estimaron que el coste medio ajustado al alta hospitalaria fue de 140.733 dólares en los pacientes que habían recibido TRRC. En un análisis post hoc de un estudio observacional multicéntrico realizado en 53 centros de 23 países (240), se encontró que la diferencia de coste promedio entre las TRRC y la terapia de reemplazo renal intermitente (TRRI) era de 289,60 dólares/día. Se tuvo en cuenta el coste en personal de enfermería, líquido de reposición, anticoagulante y circuito extracorpóreo. El coste del líquido de reposición fue el mayor contribuyente de esta diferencia. Los

investigadores además calcularon que la disminución del volumen de líquido de reposición a menos de 25 ml/min resultaría en un ahorro de 67,20 dólares/día en promedio.

1.8.- Discontinuación de la TRRC y predictores del éxito o fracaso de su retirada.

La mayoría de los pacientes críticos que sobreviven a un episodio agudo de FRA y han requerido TRR recuperan la suficiente función renal como para ser independientes de terapias de soporte renal al alta de la UCI y del hospital (33). El objetivo de las TRR es reemplazar las funciones del riñón sobre el control de la volemia, el equilibrio ácido-base y de electrolitos y el aclaramiento de sustancias de desecho del metabolismo. Una vez estos objetivos se han alcanzado y la función renal se ha recuperado, la terapia debería suspenderse. Sin embargo, la toma de decisiones relacionada a la discontinuación de la TRR en pacientes de UCI no está estandarizada (241) y no se han realizado hasta la fecha, ensayos clínicos aleatorizados que estudien este aspecto de la TRR (242). Las guías de práctica clínica KDIGO (1) sugieren que la TRR se debe discontinuar cuando esta no se requiera tras una recuperación suficiente de la función renal y cuando el mantenimiento de la TRR no sea coherente con los objetivos de tratamiento del paciente. La poca especificidad de esta recomendación indica la falta de variables claras, clínicas y funcionales, que puedan ayudar a predecir la retirada exitosa de la TRR. Actualmente, la decisión de parar el curso de la TRR está influenciada por una variedad de factores clínicos tales como características del paciente (estabilidad hemodinámica, balance hídrico / sobrecarga hídrica, alteraciones electrolíticas), parámetros renales (gasto urinario, bioquímica urinaria y sustitutos de la TFG), y

características logísticas (disponibilidad de personal, disfunción del catéter, coagulación del circuito) (243). Una encuesta realizada en el Reino Unido sobre el manejo del FRA en pacientes críticos mostró que las razones más comunes para discontinuar la TRR fueron un incremento del gasto urinario (74%), normalización del pH (70%) y la obtención de una adecuada volemia (55%). La normalización de la urea y creatinina séricas como criterio para discontinuar la TRR solo fue citada por el 39% de los encuestados (244). Estos resultados muestran la dificultad de valorar la progresión de la función renal en estos pacientes, basados solo en variables analíticas (por ejemplo, pH, creatinina y urea séricas), que están modificadas por la misma terapia y que pueden ser incluso normales en presencia de un deterioro grave de la función renal.

La falta de evidencia en este punto se ha traducido en una amplia variabilidad en la práctica clínica, entre estrategias de discontinuación precoz y otras más conservadoras o tardías. Una discontinuación precoz fallida podría exponer al paciente a un período de FRA grave sin soporte renal que podría causar sobrecarga hídrica, síndrome urémico persistente o anormalidades electrolíticas, con sus consecuencias deletéreas. Por el contrario, una estrategia más conservadora podría prolongar el soporte renal y exponer al paciente a efectos adversos innecesarios, tales como episodios de hipotensión repetidos, infecciones relacionadas al catéter, sangrado, dosificación inadecuada de fármacos, entre otros (245).

A continuación, se comentarán algunas de las variables que podrían ser útiles para predecir la retirada exitosa de las TRR.

1.8.1.- Gasto urinario.

El volumen de orina medido durante un período de tiempo es el predictor más importante del éxito o fracaso de la retirada de las TRR. Wu *et al* (246) en un estudio retrospectivo de 304 pacientes postquirúrgicos de cirugía cardíaca con FRA y necesidad de TRR encontraron que al 32% de los pacientes se tuvo que reiniciar la diálisis los primeros 30 días tras la retirada de la TRR. Los predictores independientes del fracaso de la retirada de la TRR fueron: a) mayor duración de la diálisis (OR 1,06), b) una mayor puntuación de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment; evaluación secuencial del fracaso de órganos. Apéndice 1) el día de la retirada (OR 1,44), c) oliguria (gasto urinario menor de 100 ml/8 horas; OR 4,17) y (d) edad mayor de 65 años (OR 6,35). Uchino *et al* (247) en un análisis *post hoc* de un estudio prospectivo observacional multicéntrico en 529 pacientes críticos, realizado con la finalidad de identificar las variables relacionadas con un retirada exitosa de la TRR (definida como el cese de la TRR los siguientes 7 días tras su retirada) encontraron que la variable más significativa fue el gasto urinario de las 24 horas previas a la retirada del dispositivo extracorpóreo. La capacidad predictiva de esta variable se afectaba de forma negativa con el uso de diuréticos. En la curva COR, un gasto urinario de 436 ml/día sin diuréticos (área bajo la curva 0,845) y de 2330 ml/día con diuréticos (área bajo la curva 0,671) tuvieron la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo más altos (80,9 and 87,9%, respectivamente) (Figura 6).

Un estudio retrospectivo observacional realizado por Raurich *et al* (248) en 86 pacientes de UCI reportaron que el gasto urinario de 6 horas y el sexo fueron los mejores variables predictoras de la discontinuación exitosa de la TRR. De hecho,

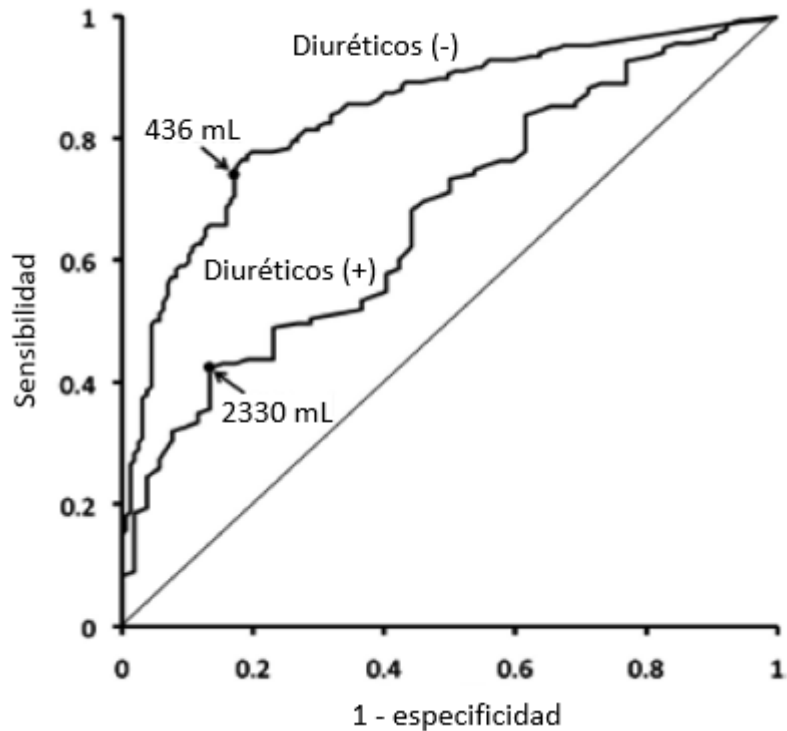


Figura 6. Impacto de los diuréticos sobre la diuresis y su capacidad de predecir la retirada exitosa de la TRRC.

Adaptado de: Uchino S et al. Crit Care Med 2009 Sep;37(9):2576-82.

el 70% de los pacientes que fracasaron en el intento de retirada de la TRR tuvieron un gasto urinario menor de 0,3 ml/Kg/h.

1.8.2.- Balance hídrico.

Como hemos visto previamente (*Apartado 1.6.- Balance hídrico y FRA*) existe evidencia que sugiere que la sobrecarga hídrica se asocia a una mayor incidencia de FRA y un incremento de los requerimientos de TRR (172,173). El papel predictor de esta variable en la discontinuación de la TRR no se ha evaluado en estudios prospectivos. Wu *et al* (249) en una cohorte retrospectiva de 52 pacientes con síndrome cardiorenal tipo 1 [definido como un deterioro agudo de la función cardíaca que conduce a un fracaso renal agudo (250)] con necesidad de TRR, encontraron diferencias significativas en el balance hídrico entre los pacientes clasificados como éxito, fracaso (de la retirada de TRR) y los que habían fallecido (167, 250 y 1.270 ml, respectivamente; $p = 0,016$). Los

pacientes a los que se les pudo retirar con éxito la terapia de soporte renal tenían un gasto urinario superior a 880 ml/día y un balance hídrico menor de 150 ml. De igual forma, en un estudio observacional retrospectivo de Raurich *et al* (previamente citado) (248) también se encontró que los pacientes en los que había fracasado la retirada de la terapia de soporte renal tenían, de media, un balance hídrico más positivo (0,1 litros en el grupo de éxito vs 4,8 litros en el grupo de fracaso de la retirada de la TRR; $p = 0,002$).

1.8.3.- Marcadores de la bioquímica urinaria.

Se han evaluado la excreción diaria en orina de urea y creatinina, con la finalidad de predecir el éxito en la discontinuación de la TRR.

Excreción diaria de creatinina en orina: Viallet *et al* (251) diseñaron un estudio retrospectivo con 54 pacientes con el fin de identificar variables predictoras de la retirada de la TRR. La retirada exitosa fue definida como el cese de la TRR por al menos 15 días. La tasa de excreción de creatinina en 24 horas (superior a 5,2 mmol/día) fue el mejor predictor de éxito en la retirada (área bajo la curva de 0,86, valor predictivo positivo de 84%; independiente de la edad, peso y diuresis). Ni variables clínicas como la edad, la presencia de ERC previa, el SOFA o la duración de la TRR, ni variables bioquímicas como la urea y creatinina séricas fueron útiles para guiar la discontinuación de la TRR.

Excreción diaria de urea en orina: Aniort *et al* (252), en un estudio retrospectivo sobre 67 pacientes tratados por al menos 7 días y 4 sesiones de HD intermitente (HDI) en la UCI de un hospital universitario francés, encontraron que tanto el gasto urinario como la excreción urinaria de urea estaban asociados con la retirada exitosa de la TRR. El punto de corte óptimo para el destete de la HDI fue

un gasto urinario superior a 8,5 ml/Kg/24 horas, una concentración de urea en orina superior a 148 mmol/L y una tasa de excreción diaria de urea superior a 1,35 mmol/Kg/24 horas. El área bajo la curva de la tasa de excreción diaria de urea (0,96) fue mayor que la del gasto urinario (0,86) y de la concentración urinaria de urea (0,83) ($p = 0,001$).

1.8.4.- Aclaramiento de creatinina.

Varios estudios han usado el aclaramiento de creatinina como criterio para discontinuar la TRR en pacientes críticos. El estudio retrospectivo de Fröhlich *et al* (253) dirigido a investigar si la medición del aclaramiento de creatinina de 2 horas (CrCl-2h) podría predecir la retirada exitosa de la TRR (definida como el cese de la TRR los siguientes 7 días tras su retirada), encontraron que el CrCl-2h fue mejor predictor de retirada exitosa de la TRR que el gasto urinario, la creatinina sérica y la edad. Un CrCl-2h mayor o igual a 23 ml/min tenía un valor predictivo positivo de 88,8%. Por otro lado en un análisis retrospectivo de una base de datos de un registro alemán, se evaluaron 289 pacientes críticos con FRA sometidos a HDI diariamente o a días alternos (254). La HDI se finalizaba según un protocolo basado en el aclaramiento de creatinina de 6 horas (CrCl-6h), gasto urinario, creatinina sérica y balance hídrico. La terapia se retiraba si el CrCl-6h era mayor a 15-20 ml/min, la creatinina sérica descendía espontáneamente, el gasto urinario aumentaba y no había evidencia de sobrecarga hídrica. Todos los pacientes a los que se les retiró la TRR siguiendo estos criterios no necesitaron nuevamente TRR en los próximos 30 días. Por último, Wheeler y Tolwani retrospectivamente evaluaron la utilidad del aclaramiento de creatinina de 24 horas (CrCl-24h) en un pequeño grupo de pacientes con FRA y necesidad de TRR (255). De los 23 pacientes incluidos, 9

tenían un CrCl-24 h superior a 15 ml/min previo a la retirada de la TRRC, mientras que 14 tenían un CrCl-24 h menor de 15 ml/min. Ocho de los nueve pacientes (89%) con un CrCl-24 h mayor de 15 ml/min no necesitaron reiniciar la TRRC por al menos 2 semanas, mientras que solo en 4 de los 14 pacientes (29%) con un CrCl-24 h menor de 15 ml/min se retiró con éxito la TRR. El área bajo la curva fue de 0,81.

1.8.5.- La razón de creatinina.

En el único estudio prospectivo multicéntrico realizado hasta la fecha, Stads *et al* (256) en una muestra de 92 pacientes analizaron las variables que podrían ayudar a predecir el éxito de la retirada de la TRRC (definido como el cese de la terapia al menos durante los siguientes 7 días). Las variables a estudio fueron medidas a los 2 días tras la retirada de la TRRC. Los pacientes en los que la discontinuación de la TRRC fue exitosa tuvieron un mayor CrCl-6h, menor razón de creatinina (día 2/día 0), menor necesidad de vasopresores, menor duración de la TRRC y menor sobrecarga hídrica (día 0-día 2). La razón de creatinina se obtiene de la división entre la creatinina del día 2 y del día 0. Valores más bajos de esta variable representan un menor aumento espontáneo de la creatinina en el periodo de 2 días y por tanto mejoría de la función renal. En el análisis multivariante el CrCl-6h (OR 1,066, 95% CI 1,022–1,111, $p = 0,003$), la razón de creatinina (OR 0,149, 95% CI 0,037–0,583, $p = 0,006$) y el SOFA no renal (OR 0,822, 95% CI 0,678–0,996, $p = 0,045$) estuvieron independientemente relacionados con el éxito en la retirada de la TRRC. El área bajo la curva del CrCl-6h para predecir el éxito en la retirada de la TRRC fue de 0,791, con un punto de corte óptimo de 11 ml/min (95% CI 6–16 ml/min); de la razón de

creatinina el área bajo la curva fue de 0,819, con un punto de corte óptimo de 1,41 (95% CI 1,27–1,59).

1.8.6.- Otras variables.

Una puntuación de SOFA alto el día de la retirada (10 Vs 6), una edad por encima de 65 años y un tiempo prolongado de TRR (12,8 Vs 22,3 días) son también variables asociadas al fracaso de la retirada de la TRR (246,247). Un estudio retrospectivo en 160 pacientes, analizó la capacidad del NT-ProBNP para predecir la retirada de la TRRC, encontrando que los pacientes con un valor menor de 15.700 pg/ml tenían un 63% más de probabilidad de tener éxito en la retirada que aquellos que tenían un valor de NT-ProBNP con encima de ese valor (OR 0,37 (0,178-0,787) $p = 0,010$) con un área bajo la curva de 0,579 (257). Stads *et al* (256) encontraron que un NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) urinario bajo se asociaba al éxito de la retirada de la TRRC.

Hasta el momento, se desconoce el papel de la ecografía Doppler renal como variable pronóstica de la retirada de la TRR.

1.9.- La ultrasonografía renal en el FRA.

La ultrasonografía (US) renal es la técnica radiológica más usada en la evaluación del paciente con FRA (258). El Modo B de la US es capaz de proveer información de características anatómicas que incluyen el tamaño renal y su apariencia (ecogenicidad del parénquima, corteza, médula), la presencia y grado de hidronefrosis, así como de cálculos, quistes o masas sólidas (259). A pesar de que la presencia o ausencia de estos hallazgos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial del fracaso renal (260), a menudo la US es normal a pesar de una severa disfunción de este órgano (261). Así, además de inespecíficos,

estos hallazgos son subjetivos y muy dependientes de la experiencia del explorador, de la técnica usada e incluso del ecógrafo empleado, lo que le confiere poca utilidad práctica para realizar un diagnóstico, establecer el pronóstico o guiar el tratamiento.

Esto ha hecho que se haya intentado generalizar el uso de la US Doppler para medir la velocidad del flujo sanguíneo intra-renal y así mejorar la evaluación ecográfica en el FRA (261). La US Doppler presenta menor variación inter-observador y se ha usado como herramienta para evaluar los cambios de perfusión renal y en el FRA en pacientes críticos (262–265). Se basa en la detección de la velocidad del flujo sanguíneo mediante el análisis de la magnitud y frecuencia de los ecos devueltos al transductor por el paso de los glóbulos rojos desplazándose por el interior de los vasos sanguíneos.

1.9.1.- El Índice de Resistencia Renal (IRR).

El Índice de Resistencia Renal (IRR) es probablemente el indicador más usado para evaluar este flujo a nivel intra-renal y expresa la reducción proporcional del flujo sanguíneo diastólico final (EDV) en relación al flujo sanguíneo sistólico máximo (266,267) . Su fórmula es:

$$\text{IRR} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{PSV}$$

Donde PSV = peak systolic velocity (velocidad sistólica pico) en cm/s y EDV = end diastolic velocity (velocidad diastólica final) en cm/s (Figura 7) (266).

Teóricamente, su rango es de 0 a 1 y no tiene unidades (259). Si éste muestra un valor elevado, existirá una gran diferencia entre el flujo sistólico máximo y el

flujo diastólico final. Si el IRR es bajo, la diferencia entre estas dos velocidades será menor (266).

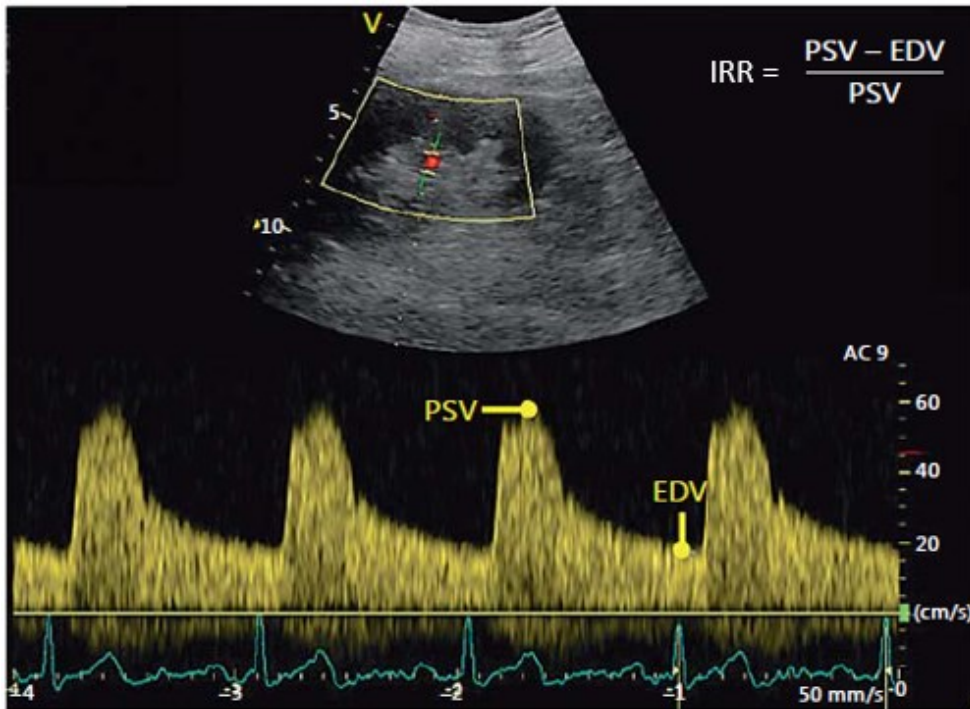


Figura 7. Valoración del IRR en la ecografía renal. PSV: velocidad sistólica pico; EDV: velocidad al final de la diástole. Adaptado de: Cauwenberghs et al. *Pulse (Basel)*. 2016 Apr;3(3-4):172-8.

El IRR se mide en arterias intra-renales, generalmente en arterias arcuatas en la unión córtico-medular o en arterias interlobares en el borde de las pirámides medulares (Figura 8) (261).

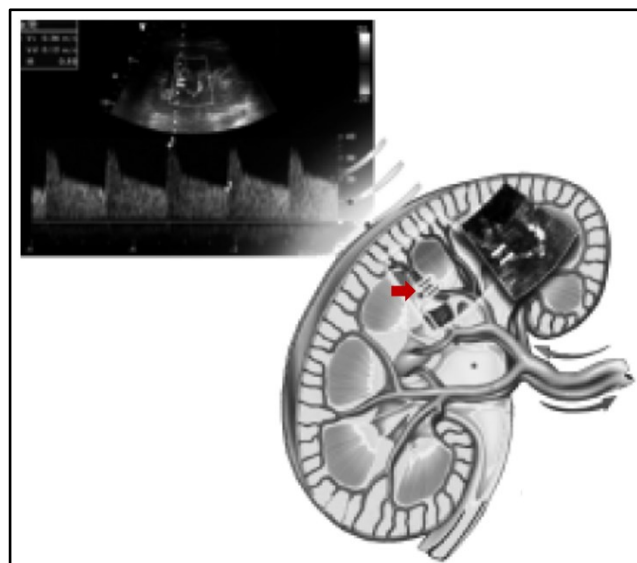


Figura 8. Medición del índice de resistencia renal. El volumen de muestra (flecha roja) es colocado en una de las arterias interlobares. Adaptado de: Carrillo-Esper et al. *Rev Invest Med Sur Mex* 2014.

El IRR normal en promedio es 0,6 (0,56-0,66) (268) y 0,7 se considera el límite superior de la normalidad (269,270). Aunque, en niños menores de 4 años (271,272) y adultos mayores de 60 años con función renal conservada (273) es común encontrar valores por encima de este límite. Cuando el IRR es medido en ambos riñones, la diferencia entre ambos lados es usualmente menor al 5% (274). En general, niveles más altos a 0,7 están asociados a un mayor daño del parénquima renal y peor pronóstico funcional (265,275,276).

El IRR es muy reproducible al ser una razón (ratio) entre dos velocidades tomadas en el mismo momento y con el mismo ángulo de insonación (en contraste con la importancia que tiene el ángulo de insonación cuando queremos estudiar la estenosis de la arteria renal) (266,268). Un estudio que evaluó la reproducibilidad de la medición del IRR en pacientes críticos entre médicos sin experiencia tras un curso corto de medio día, encontró que sus mediciones eran fiables al compararlo con las hechas por médicos más experimentados (277).

Para la interpretación del IRR es necesario considerar los factores hemodinámicos envueltos en su génesis y esquemáticamente clasificarlos en extrarrenales y renales. Los factores extrarrenales incluyen la presión de pulso (PP), la “*compliance*” (distensibilidad) del sistema vascular y la función cardiaca. Los factores renales incluyen la presión de enclavamiento capilar renal (PECR), resultado de la suma de la presión intersticial y presión venosa, y en menor medida de la resistencia vascular periférica renal (RVPR) (Figura 9) (278,279).

La presión de pulso está estrechamente conectada a la función cardiaca y a la “*compliance*” del sistema arterial. De hecho, la “*compliance*” de la aorta y de las grandes arterias determinan el grado de pulsatilidad de la presión sanguínea a

través de la expansión de la pared vascular durante la fase de sístole y de su relajación durante la diástole (278). En situaciones en las que la “*compliance*” vascular está disminuida como en casos de rigidez arterial (arteriosclerosis, calcificación aórtica) junto con las modificaciones de la PP, los valores del IRR se ven fuertemente afectados, estableciéndose un vínculo significativo entre la macro y la microcirculación (280–282). La presión de enclavamiento capilar renal (PECR) es otro factor contribuyente en la determinación del IRR y, como se ha mencionado previamente, se deriva de la combinación de las presiones intersticial y venosa renales. Por tanto, factores que aumentan la presión dentro del riñón, como es el caso de la inflamación del parénquima renal, obstrucción de la vía urinaria, efecto de masa por una colección o hematoma, hipertensión intraabdominal, trombosis venosa u otras, podrían aumentar significativamente la PECR (283,284).

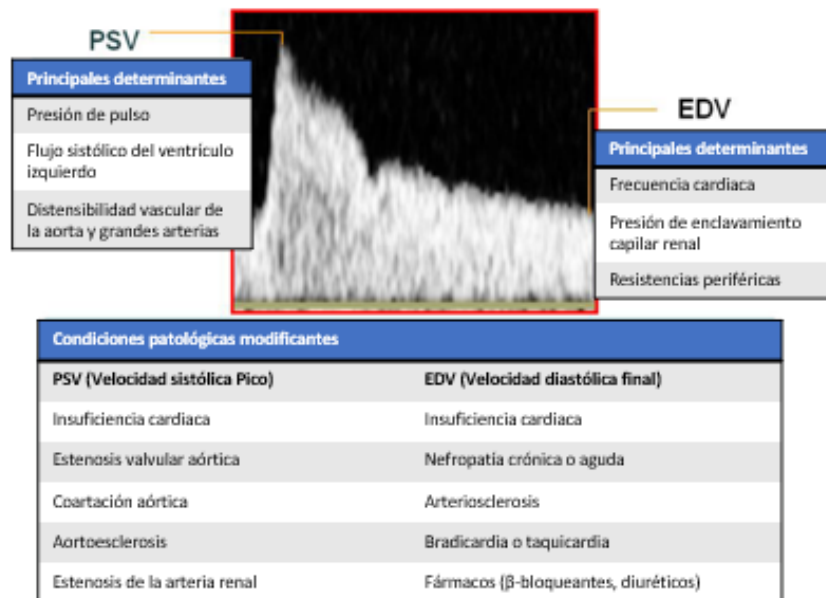


Figura 9. Factores hemodinámicos que modifican el índice de resistencia renal. Adaptado de: Di Nicolò P. *Journal of Nephrology* (2019) 32:527–538.

En pacientes con insuficiencia cardíaca el aumento de las presiones en la aurícula derecha y la subsecuente congestión venosa sistémica lleva a un incremento de la presión venosa renal y al empeoramiento de su función; el

incremento del IRR en este contexto probablemente sea secundario a una elevación de la PEGR (71). En un estudio experimental con riñones de ratones (285), los investigadores sometieron los riñones a una presión pulsátil, mientras que la pelvis renal fue presurizada por vía ureteral. Los incrementos resultantes en la presión intersticial renal disminuían la distensibilidad arterial, siendo estos efectos más marcados durante la diástole. Estos cambios en la vasculatura renal afectaban sustancialmente el IRR (Figura 10).

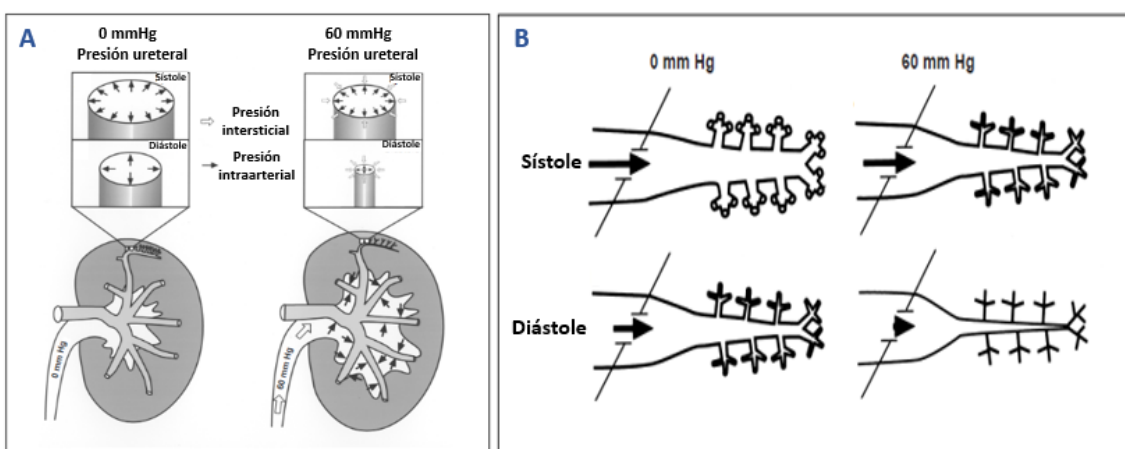


Figura 10. Efectos del aumento de presión intersticial en las resistencias arteriales renales. El diagrama muestra un modelo experimental de riñón murino sometidos a cambios de presión intersticial a través de la canulación ureteral. A) Muestra la reducción del calibre en sístole y en diástole (donde es más marcada) con el aumento de presión intersticial. B) Los cambios de calibre en las arteriolas generan también una reducción en la velocidad medida por Doppler, siendo esta reducción más marcada en la diástole, esto explica el incremento del IRR con el aumento de la presión intersticial, por ejemplo, en la congestión sistémica. *Adaptado de: Tublin M et al. AJR Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):885-92.*

La frecuencia cardíaca también puede modificar el IRR. La bradicardia disminuye la EDV, lo que aumenta el IRR al existir más tiempo para el descenso del flujo diastólico; lo contrario pasa con la taquicardia en la que disminuye el IRR al disminuir el tiempo diastólico, aumentando por tanto la EDV (Figura 11). Por esta razón, se ha desarrollado una fórmula para corregir el valor del IRR por frecuencia cardíaca [IRR corregido = IRR observado - 0,0026 x (80 - frecuencia cardíaca)] (286). Sin embargo, esta fórmula no ha sido validada y no se usa habitualmente en la práctica clínica (287,288).

Algunas arritmias y especialmente la fibrilación auricular pueden tener un impacto en la medición e interpretación del IRR. La irregularidad de la frecuencia cardiaca característica de la fibrilación auricular genera cambios en el tiempo de llenado ventricular y en el volumen sistólico de cada latido, por este motivo, en algunas mediciones de ecocardiografía (por ejemplo, integral velocidad tiempo (IVT) del tracto de salida del ventrículo izquierdo) en pacientes con fibrilación auricular, se toma como valor el promedio de la medición de 3-5 latidos (289). En la US Doppler arterial renal este aspecto no ha sido estudiado.

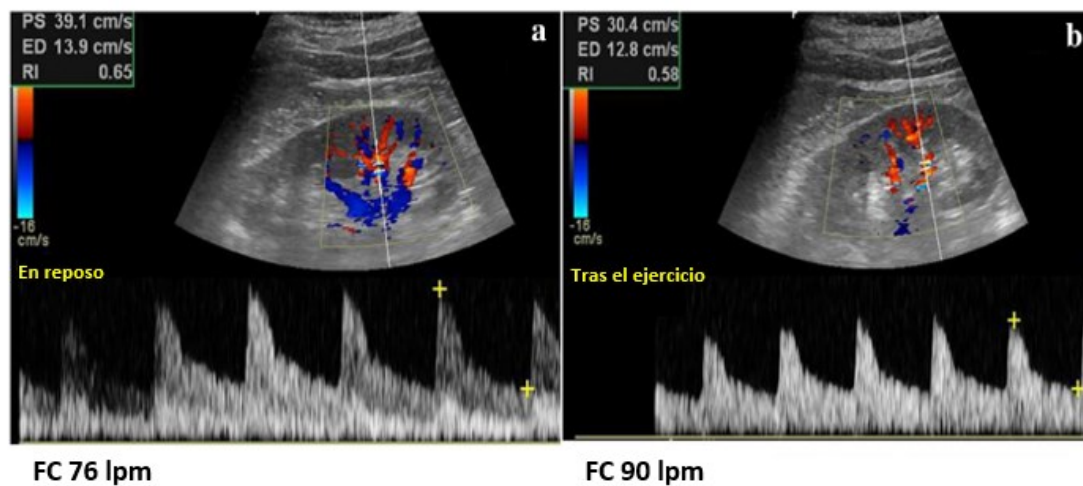


Figura 11. Modificaciones del índice de resistencia renal (IRR) con los cambios en la frecuencia cardiaca. (a) IRR de un adulto sano en reposo, (b) y tras ejercicio moderado. *Adaptado de: Di Nicolò P. Journal of Nephrology (2019) 32:527–538.*

Otros factores que modifican el IRR son: la hipoxemia leve (SatO₂ 88-90% = IRR 0,78 vs SatO₂ 98-99% = IRR 0,72, $p = 0,003$) (290), la hipercapnia (291,292), la edad avanzada (mayores de 60 años) (293), el tabaquismo, la HTA, la ERC (281,282) y el uso de ventilación mecánica con presiones elevadas (aunque esta es solo una hipótesis de momento) (294).

Por último, vale la pena mencionar que el término “índice de resistencia” es erróneo desde un punto de vista interpretativo ya que varios estudios han demostrado que este término no expresa apropiadamente o exclusivamente las

resistencias vasculares periféricas de la microcirculación renal. En un modelo animal, Tublin et al (287), usando riñones de ratón perfundidos con un sistema pulsátil, observaron que notables incrementos farmacológicos en las resistencias vasculares periféricas solo modificaron modestamente el IRR, mientras que esta supuesta correlación entre el IRR y las resistencias vasculares periféricas ocurría solo con incrementos extremos de estas últimas, una condición difícil de hipotetizar en un contexto fisiológico. Por lo tanto, sería correcto considerar al IRR no como un índice de resistencia sino más bien como un índice de pulsatilidad (o impedancia) de la microcirculación renal. Un término más general como “índice vascular renal” podría ser preferible para evitar interpretaciones erróneas (295).

1.9.1.1.- IRR en la ERC.

El IRR se ha usado ampliamente en la valoración de pacientes con enfermedad renal crónica o con alto riesgo de desarrollarla. En pacientes con nefropatía crónica, muchos autores han encontrado que un IRR de 0,7 o mayor es un factor de riesgo independiente para la progresión del fracaso renal, sin importar la TFG estimada, la presencia de proteinuria o hipertensión sistólica (275,296). Un IRR superior a 0,7 se ha asociado también a un incremento en la mortalidad a los 2 años (297). En pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico y nunca tratados se han encontrado valores de IRR más altos que en voluntarios sanos, incluso antes del desarrollo de microalbuminuria. Valores de IRR por encima de 0,73 predicen progresión a nefropatía diabética, independiente del grado de albuminuria (298,299). En pacientes con nefropatía diabética, la aparición de microalbuminuria se acompaña de un incremento en el IRR, especialmente si se desarrolla fracaso renal (300,301). Por esta razón, se acepta que el IRR es un

indicador dinámico “válido” de nefropatía diabética, útil tanto en los estadios precoces de la enfermedad como durante su evolución (302).

1.9.1.2.- IRR en el FRA.

El IRR puede aumentar en diversas causas de FRA, incluyendo la uropatía obstructiva (303), la disfunción renal postrasplante (304–307), el síndrome hepato-renal (308) y la sepsis (265,309), y es normal en la azoemia pre-renal (308,310,311) y en glomerulopatías (312).

En estudios en los que se ha intentado diferenciar entre pacientes con azoemia prerrenal vs NTA (308,310,311), un IRR superior o igual a 0,75 se asociaba con el diagnóstico de NTA, mientras que la azoemia prerrenal se asociaba con un IRR menor o igual a 0,71.

En pacientes con shock séptico, la determinación del IRR en las primeras 24 horas podría ser útil para identificar a los pacientes que desarrollarán FRA durante la evolución, especialmente cuando se combina con la medición de la PVC. Song *et al* encontraron que el valor predictivo del uso combinado del IRR y la PVC era mejor para predecir el desarrollo de FRA séptico que el IRR y la PVC por separado (área bajo la curva COR = 0,858, 0,811 y 0,780, respectivamente). (265,313). Por otro lado, en un estudio en pacientes críticos con FRA de cualquier etiología se observó que la presencia de valores elevados de IRR (mayor de 0,795) era mejor que los índices urinarios para discriminar el FRA persistente del transitorio (314). Un metaanálisis en el que se incluyó 9 estudios confirmó estos hallazgos (315). Encontraron puntos de corte de IRR entre 0,71 y 0,8, por encima de los cuales el 83% de los pacientes tenían FRA persistente (persistencia de FRA al 3-5 día o necesidad de TRR) vs un 16% de

FRA persistente en los pacientes que tenían valores de IRR más bajos. Los autores subrayaron la marcada heterogeneidad que existía entre los estudios incluidos.

Beloncle *et al* (316), en 65 pacientes con shock séptico, reportaron que en aquellos pacientes con FRA que experimentaron una mejoría de la función renal se evidenció un descenso evolutivo del IRR. La magnitud de este descenso fue similar a la del incremento previo asociado al FRA. Se observó, por tanto, un comportamiento reversible del IRR, que podría evolucionar en el tiempo de una forma similar al FRA. Los investigadores postularon que el hallazgo de valores altos de IRR en el contexto del FRA podría estar relacionado con la fisiopatología de la enfermedad y no solo con factores predisponentes.

También en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la medición del IRR en el preoperatorio y el postoperatorio inmediato ha sido útil para discriminar los pacientes que desarrollarán FRA durante el ingreso y la reversibilidad del mismo (317–321).

En pacientes con cirrosis, las alteraciones precoces en el IRR pueden usarse para obtener información pronóstica útil; de hecho, la presencia de valores altos de IRR (mayor a 0,7) es un marcador precoz muy sensible de empeoramiento de la función renal y aparición de síndrome hepato-renal (322–324).

En pacientes con signos obstrucción de la vía urinaria, valores de IRR superiores a 0,68-0,7 y/o diferencias en el IRR inter-renal superiores a 0,06-0,08 han mostrado ser consistentes en el diagnóstico de obstrucción renal aguda (325,326). Así mismo, una vez se resuelve la obstrucción, el descenso del IRR

previamente elevado es un indicador pronóstico precoz favorable de recuperación de la función renal (327).

A pesar de la probable utilidad del IRR en los pacientes críticos, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha son preliminares, poco homogéneos y con pocos pacientes, por lo que estos resultados necesitan ser validados en estudios de mayor calidad (266).

Se desconoce la utilidad del IRR como herramienta pronóstica de la retirada exitosa de la TRRC.

1.9.2.- Escala VExUS (Venous Excess Ultrasound).

Los métodos tradicionales encaminados a valorar el estado de volemia en los pacientes críticos, como las variaciones de peso, el balance hídrico diario o acumulado, la diuresis o biomarcadores plasmáticos (ej, NT-proBNP) tienen probadas limitaciones (*Ver Apartado 1.6.- Balance hídrico y FRA*) y no son capaces de valorar con precisión el estado de congestión venosa a tiempo real, variable asociada a disfunción de órganos y al pronóstico vital en estos pacientes (328). La escala VExUS surge como una herramienta útil para valoración de la congestión venosa de forma no invasiva y a pie de cama. Fue publicada en 2020 por Beaubien-Souligny *et al.* (329) y explora el grado de dilatación de la vena cava inferior y las curvas de flujo obtenidas a través de Doppler pulsado en tres localizaciones: las venas suprahepáticas, la porta e intrarrenales. Se inicia explorando la vena cava inferior, en la cual la presencia de un diámetro superior a 2 cm, sin variaciones respiratorias indica que ha alcanzado su máximo grado de distensibilidad y futuros incrementos de volumen en el sistema venoso se transmitirán al resto de venas abdominales. Así, se puede detectar por

ultrasonido un patrón progresivo de congestión: ligeramente ondulado (congestión ligera), pulsátil (congestión moderada) e inversión del flujo sistólico (congestión grave).

Existen algunas condiciones en las que los hallazgos del VExUS pueden ser ambiguos y difíciles de interpretar, entre los que se encuentran: la cirrosis, la presencia de trombos o estenosis de los vasos estudiados, la pericarditis constrictiva, la fibrilación auricular, la ventilación mecánica, entre otros (330).

A nivel renal, el incremento de la congestión venosa medida por VExUS manifiesta un descenso en el drenaje venoso pasivo del parénquima renal que induce una acumulación del volumen venoso dentro de la cápsula renal y así, un incremento de la presión intrarrenal. Este incremento de presión, genera un descenso de la presión de perfusión y de la tasa de filtración, con el consiguiente deterioro de la función renal (330). En este sentido, la escala VExUS ha demostrado tener utilidad pronóstica en la evolución del fracaso renal agudo en distintos escenarios como el post-operatorio de la cirugía cardiaca (329), insuficiencia cardiaca aguda (331), pacientes críticos médicos y quirúrgicos (332).

La escala VExUS también puede ser útil para guiar la toma de decisiones en pacientes con FRA. Frata *et al*, en un estudio prospectivo en pacientes críticos con FRA grave demostraron que el VExUS era capaz de guiar el uso de diuréticos encaminado al control de la volemia. El grupo de pacientes en los que la escala disminuyó >1 punto tras 48h de tratamiento diurético presentaron una reducción significativa de los días de TRR a los 28 días (333).

Hasta la fecha, no hay estudios publicados sobre el uso de la escala VExUS en la retirada de la terapia de reemplazo renal continua.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1.- Hipótesis.

En los pacientes ingresados en UCI con FRA de cualquier etiología y necesidad de TRRC, el uso combinado de variables clínicas, analíticas y ecográficas (que incluye el Índice de Resistencia Renal) es capaz de predecir el fracaso de la retirada del dispositivo, definido como la necesidad de reiniciar la terapia de reemplazo renal (continua o intermitente) durante los 7 días siguientes tras su retirada.

2.2.- Objetivo principal.

Desarrollar un modelo predictivo basado en variables clínicas, analíticas y ecográficas medidas el día 0 y día +2 de la retirada de la TRRC que permita predecir el fracaso de la retirada de la TRRC en pacientes con FRA de cualquier etiología ingresados en la UCI.

2.3.- Objetivos secundarios.

2.3.1.- Valorar la capacidad del IRR medido el día 0 para predecir el fracaso de la retirada de la TRRC.

2.3.2.- Determinar la relación entre el IRR el día de inicio, de la retirada y a los 7 días tras la retirada de la TRRC y la mortalidad, la estancia hospitalaria, el FG a los 30 días.

2.3.3.- Comparar las variables clínicas, analíticas y ecográficas en los pacientes incluidos, según la etiología del FRA.

3.- MATERIAL Y MÉTODO.

3.1.- Diseño del estudio.

Serie de casos prospectiva de pacientes ingresados en UCI con FRA de cualquier etiología y sometidos a TRRC.

3.2.- Período de estudio.

Mayo de 2017 – marzo de 2020

3.3.- Ámbito del estudio.

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos (HCSC), que se conforma de una UCI de 38 camas, dividida en 3 unidades (Polivalente, Cirugía Cardíaca y Neuropolitrauma) en un hospital universitario de tercer nivel de 850 camas que presta servicio al Área de Salud VII de Madrid. Se nutre de pacientes procedentes tanto del servicio de Urgencias, plantas de hospitalización, quirófanos (cirugías programadas y urgentes), servicios de atención extrahospitalaria y traslados de otros centros de menor complejidad.

3.4.- Criterios de inclusión.

Pacientes con FRA de cualquier etiología y sometidos a TRRC. El FRA es definido según las guías KDIGO (1) por la aparición de cualquiera de los siguientes criterios: un incremento del valor de creatinina sérica ≥ 1.5 veces de la creatinina basal, un incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o un gasto urinario < 0.5 ml/Kg/h durante 6 horas.

3.5.- Criterios de exclusión.

- Menores de 18 años.

- Trasplantados renales.
- Pacientes con ERC en HD.
- Pacientes que hayan recibido TRRC durante el ingreso actual o en el último mes.
- Pacientes con asistencia mecánica circulatoria (BCIAo, ECMO, etc.).
- Pacientes que hayan fallecido en los primeros 7 días tras la retirada de la TRRC y no se haya reiniciado la terapia en ese tiempo.
- Pacientes de los que no se haya obtenido el consentimiento informado.

3.6.- Obtención de datos y métodos analíticos.

En todos los casos, tras la comprobación de los criterios de inclusión y descartar los criterios de exclusión, se procedió a incluir al paciente en el estudio y a realizar el estudio ecográfico. Se hizo un seguimiento clínico y analítico diario del paciente durante su estancia en hospitalaria a criterio de sus médicos responsables, siendo de especial interés los datos de los siguientes días: ingreso en la UCI, día de inicio del FRA, día de inicio de la TRRC, día de la retirada de la TRRC, día de reinicio de la TRRC (en caso de fracaso de la retirada) y a los 7 días tras la retirada de la misma; así como también, el día de alta de la UCI, del hospital y el día 30 tras el alta hospitalaria, día en que acababa el seguimiento del paciente. Se usó un valor de Creatinina sérica (Crs) previa como la basal del enfermo. En caso de no disponer de una Crs previa se clasificó a estos pacientes como FRA con estado de salud renal previo desconocido (6). Se estimó la TFG según la fórmula de MDRD-4, descrita en el apartado Apéndice 2. La

clasificación de gravedad del FRA se realizó según las guías KDIGO, siendo nivel 3 en todos los casos, dado que todos los pacientes incluidos en el estudio necesitaron de terapia de reemplazo renal.

Se realizó, el día de la retirada de la TRRC, una determinación de creatinina urinaria de una muestra de orina de 2 horas, con la que posteriormente se calculó el aclaramiento de creatinina, según la fórmula descrita en el apartado Apéndice 2. El resto de pruebas complementarias y tratamiento se realizaron según el criterio de los médicos tratantes.

Se recogieron datos clínicos, analíticos y ecográficos de probables variables predictoras de la mejoría de la función renal en el momento de la retirada de la TRRC: SOFA no renal el día de la retirada, duración en días de la TRRC, diuresis el día de la retirada (clasificándola según el uso o no de diuréticos), balance hídrico acumulado y de las últimas 24 horas, creatinina plasmática, urea plasmática, bicarbonato plasmático, lactato en sangre, aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas y el índice de resistencia renal (IRR) promedio. Se recogió también el valor de la creatinina plasmática el día +2 de la retirada, con lo que se calculó la razón de creatinina (día +2/día 0), obtenida de la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada de la TRRC entre la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada de la misma. Se recogieron, finalmente, otros datos clínicos, analíticos, epidemiológicos de interés, así como datos referentes al diagnóstico, evolución y tratamiento, incluyendo la programación de la TRRC.

Se determinaron los valores de SOFA y APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; evaluación de la fisiología aguda y el estado de salud

crónico. Apéndice 1) usando los peores valores clínicos y analíticos en las primeras 24 horas de estancia en UCI; y de SOFA (solamente) el día de inicio de la TRRC, de su retirada, del reinicio de la misma (en los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC) y a los 7 días.

En el caso de existir varias determinaciones analíticas en un mismo día se seleccionó la más cercana al momento de la realización de la ecografía. Con respecto a la dosis de inotropos y vasopresores, se seleccionó la usada en el momento de la evaluación ecográfica. Las determinaciones analíticas se hicieron en el laboratorio del Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Los datos se recogieron debidamente codificados en un formulario y en una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2016 diseñados al efecto y debidamente protegidos.

3.7.- Definiciones.

Se definieron las siguientes variables:

- **Aclaramiento de creatinina de 2 horas:** volumen de plasma en mililitros depurada totalmente de creatinina en unidad de tiempo (minuto), a través de una muestra de orina de 2 horas.
- **Creatinina basal:** valor de creatinina plásmática previa al ingreso. En caso de no disponer de una Crs previa se clasificó a estos pacientes como FRA con estado de salud renal previo desconocido.
- **Diuresis de las últimas 24 horas:** con respecto al día de la retirada de la TRRC o día 0.
- **Duración de la TRRC:** número de días desde el inicio hasta la finalización

- del la terapia de reemplazo renal continua.
- **Enfermedad renal crónica:** pacientes con una TFG <60 ml/min/1.73m² durante al menos 90 días previos al ingreso, calculada a través de la fórmula de MDRD-4.
 - **Éxito en la retirada de la TRRC:** cese de la terapia de reemplazo renal (continua o intermitente) durante al menos los siguientes 7 días tras su retirada.
 - **Fracaso en la retirada de la TRRC:** necesidad de reinicio de la terapia de reemplazo renal (continua o intermitente) en los siguientes 7 días tras su retirada.
 - **Fracaso renal agudo:** El FRA es definido según las guías KDIGO (1) por la aparición de cualquiera de los siguientes criterios: un incremento del valor de creatinina sérica ≥ 1.5 veces de la creatinina basal, un incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o un gasto urinario <0.5 ml/Kg/h durante 6 horas.
 - **Índice de resistencia renal (IRR) promedio:** valor sin unidad de medida obtenido a través de ecografía doppler de ambas arterias intrarrenales y que expresa la reducción proporcional del flujo sanguíneo diastólico final en relación al flujo sanguíneo sistólico máximo.
 - **Oliguria:** descenso del gasto urinario <0.5 ml/Kg/h durante al menos 6 horas.
 - **Razón de creatinina (día +2/día 0):** valor sin unidad de medida obtenido de la división de la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada entre la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada.
 - **Razón de diuresis / dosis de diurético:** valor sin unidad obtenido de la

división de la diuresis (ml) de las últimas 24 horas previo a la retirada de la TRRC entre la dosis de diurético de asa (furosemida) usado en ese período de tiempo.

- **SOFA no renal:** valor obtenido de la diferencia del valor total de la escala SOFA menos el valor determinado por fracaso renal agudo.

3.8.- Protocolo de estudio ecográfico.

Se realizó un estudio ecográfico por parte del investigador de cada paciente incluido. Los días en los que se realizó el estudio ecográfico fueron: el día de inicio de la TRRC, el día de retirada de la TRRC y a los 7 días de la misma. El paciente reclutado salía del estudio ecográfico en las siguientes situaciones:

- A los 7 días de la retirada de la TRRC
- Exitus
- Alta de UCI.

El estudio ecográfico se realizaba de la siguiente manera:

- Exploración de Riñón derecho: línea medio-axilar o axilar anterior, entre el hipocondrio y flanco derecho (Figura 12).
- Exploración de Riñón izquierdo: línea axilar posterior, a nivel del hipocondrio derecho (Figura 12).
- Examinar el sistema colector y la corteza renal para evaluar posibles masas sólidas, quistes, hidronefrosis, infarto renal, entre otras anomalías anatómicas.
- Uso de Doppler color para detectar vasculatura intra-renal (arterias interlobares o arcuatas) (Figura 8).

- Uso de Doppler pulsado sobre arterias intra-renales para determinar flujos sistólicos y diastólicos (Figura 8 y 9). Elegir el menor volumen de muestra, la menor frecuencia de repetición sin aliasing y la mayor ganancia sin ruido de fondo. Obtener 3 a 5 curvas similares y calcular la media de las mediciones de las PSV y EDV. En el caso del paciente en fibrilación auricular, obtener al menos 5 mediciones y luego promediarlas.
- Cálculo del Índice de Resistencia Renal (IRR) mediante la fórmula: $IRR = (PSV - EDV) / PSV$ donde PSV = peak sistolic velocity en cm/seg y EDV = end diastolic velocity en cm/seg.
- Realizar la medición del IRR en ambos riñones. Se escogió el valor promedio del IRR en los casos en los que se pudo medir en ambos riñones, de lo contrario, se recogió el valor del riñón que se haya podido medir.



Figura 12. Método de exploración ecográfica renal. Adaptado de Berchid Débdi M et al. Med fam Andal. 2019;1:55-70.

3.9.- Manejo clínico del enfermo.

El tratamiento, las pautas de ventilación mecánica y las exploraciones complementarias se realizaron a indicación del médico (intensivista)

responsable, guiándose por las guías de práctica clínica disponibles. La indicación y programación de las TRRC la realizó el intensivista responsable. La indicación y programación de la hemodiálisis intermitente estuvo a cargo del nefrólogo, a quien consultaba el intensivista responsable.

3.10.- Tamaño muestral.

El tamaño muestral se determinó con la regla de Freeman [$10 \times (k + 1)$] donde k representa el número de posibles variables predictoras independientes usadas en el modelo multivariante. Según esta regla, si el número de variables independientemente relacionadas con el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC es de 4, el tamaño muestral tendría que ser, al menos, de 50 (334).

3.11.- Análisis estadístico.

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entraron en el análisis como numéricas en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 0 = no y 1 = sí. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico.

Las variables categóricas se presentaron con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas con la distribución normal, se resumieron en su media y desviación estándar. En el caso de las variables con distribución no normal, se usó la mediana y rango intercuartílico (Percentil 25 – Percentil 75). Se comprobó la distribución normal de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

La asociación entre variables categóricas se evaluó con el test de X^2 o con la

prueba exacta de Fischer en el caso de que más de un 25% de los valores esperados en las celdas fueran menores de 5. Para variables independientes cuantitativas con distribución normal se usó el test de T de Student. En caso de no seguir una distribución normal se usaron los test de Kruskal Wallis o el test de la mediana.

Se determinó la asociación entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de distribuciones normales) o de Spearman (en el caso de distribuciones no normales). La correlación se consideró débil si el valor absoluto era menor de 0,3, moderada entre 0,3-0,7 y fuerte si era superior a 0,7.

Se ajustó un modelo de regresión logística binario explicativo para evaluar el grado de asociación de las distintas variables estudiadas con el fracaso de la retirada de las TRRC, ajustando el efecto por todas aquellas que en el análisis univariado hubieran mostrado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) o fueran clínicamente relevantes en relación con el fracaso de la retirada de las TRRC. La existencia de interacciones se estudió introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística, manteniéndose en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentaron los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Mediante el uso de curvas COR se determinó el área bajo la curva de cada una de las variables significativas en el análisis univariante. Se estableció, en cada una de las curvas COR, un punto de corte con la más alta sensibilidad y especificidad para predecir el fracaso de la retirada de las TRRC.

Se realizaron varios modelos predictivos a través de la combinación de 2, 3 y 4 variables, siempre clínicamente relevantes, para determinar el modelo con mejor desempeño para predecir el fracaso de la retirada del dispositivo, es decir, el que mostrará una mayor AUC de la curva COR.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α , menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó con los paquetes informáticos SPSS 26.0, Epidat 3.1 y Microsoft Office Excel 2016.

3.12.- Consideraciones éticas.

Este trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (CEIC) (Apéndice 3). Siguiendo sus recomendaciones se solicitó a los pacientes incluidos en el trabajo o a sus familiares la firma de un consentimiento informado (Apéndices 4, 5). En todos los casos se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos.

4.- RESULTADOS

4.1.- Características basales de los pacientes.

Se analizaron un total de 55 pacientes. El primer paciente fue incluido en mayo de 2017 y el último en marzo de 2020. El 80% de los pacientes incluidos eran varones y la edad media de la muestra fue de 66,8 años. El 18% de los pacientes

CARACTERÍSTICAS	Todos los pacientes (n=55)	Fracaso de la retirada TRRC (n=25)	Éxito de la retirada TRRC (n=30)	p
Edad, años	71 (57-77)	72 (76-79)	68 (57-75)	0,26
Sexo masculino, n	44 (80)	21 (84)	23 (76,6)	0,49
Índice de masa corporal, Kg/m ²	26,2 (24,5-29,4)	26,1 (24,7-29,8)	26,6 (24-29,3)	0,39
Creatinina basal, mg/dl	1 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	1 (0,8-1,1)	0,91
TFG estimada basal, ml/min/1.73 m ²	75 (67,3-90)	79,5 (70,7-93)	74 (62-89)	0,63
ERC (TFG <60 ml/min/1.73 m ²), n	10 (18,2)	4 (17,4)	6 (22,2)	0,67
Índice de Charlson, puntos	4,3 (3-6)	5 (2,5-6)	4 (3-6,3)	0,98
APACHE II al ingreso, puntos	25 (20-30)	26 (22-30,5)	23,5 (19-30)	0,24
SOFA al ingreso, puntos	8 (5-10)	8 (5-10)	8 (6-9)	0,79
Tipo de ingreso, n				0,18
Ingreso médico	36 (65,5)	14 (25,5)	22 (40)	
Ingreso quirúrgico	19 (35,5)	11 (20,5)	8 (15)	
Causa del FRA, n				0,88
Séptico	27 (49,1)	12 (21,8)	15 (27,3)	
No séptico	28 (50,9)	13 (23,6)	15 (27,3)	
Cirugía cardíaca	12 (21,8)	7 (12,7)	5 (9,1)	
NTA por hipoperfusión	12 (21,8)	4 (7,3)	8 (14,5)	
Tóxico	2 (3,6)	0 (0)	2 (3,6)	
Desconocido	2 (3,6)	2 (3,6)	0 (0)	

Tabla 3. Características basales al momento del ingreso de los pacientes incluidos según el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC. Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. Charlson: índice usado para valorar la esperanza de vida según la edad y el grado de comorbilidad (Apéndice 1); TFG: tasa de filtrado glomerular, ERC: enfermedad renal crónica; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

tenía ERC previo al ingreso, definido por una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m². La gravedad de los pacientes al ingreso, calculadas a través de las escalas APACHE II y SOFA en la UCI era alta. Dos tercios ingresaron por un motivo médico y el tercio restante tras una cirugía (urgente o programada). Todos los pacientes incluidos tenían FRA estadio 3 según los criterios KDIGO (la necesidad de TRRC era uno de los criterios de inclusión del estudio). La causa del FRA en la mitad de los pacientes fue la sepsis. Entre los que tenían FRA no relacionado a la sepsis, la cirugía cardíaca (21,8%) y la NTA por hipoperfusión (21,8%) fueron las causas más frecuentes. En ninguna de las variables basales se encontraron diferencias entre los pacientes en cuanto al éxito o fracaso de la retirada de la TRRC.

4.2.- Variables relacionadas con la TRRC.

Los 55 pacientes incluidos presentaron FRA grave con necesidad de TRRC. La creatinina promedio al inicio de la TRRC fue mayor en los pacientes en los que posteriormente fracasó la retirada de la TRRC (2,6 [2,1-3,7] vs 2,4 [2-3,1] mg/dl; p 0,05).

La oliguria, la acidosis metabólica y la combinación de varios criterios (mixta) representaron las indicaciones más frecuentes para iniciar la técnica de reemplazo renal. Al compararlas, con respecto al fracaso o éxito de la terapia, no se encontraron diferencias significativas entre éstas. Sin embargo, los pacientes en los que la oliguria había sido la única razón para iniciar la TRRC tuvieron una menor proporción de fracaso en la retirada de la misma (3/14 pacientes).

El tipo de terapia más frecuentemente usada fue la hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC), seguida de la hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) y de la hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC).

En el 60% de las ocasiones, la retirada de la TRRC fue programada; esto significa que no existía una causa urgente que haya condicionado la suspensión de la terapia, como coagulación del circuito u otra complicación.

La duración de la terapia de reemplazo renal fue mayor en los pacientes en los que fracasó la retirada del dispositivo (4 [2-7,5] vs 3 [2-5] días; p 0,02).

CARACTERÍSTICAS	Todos los pacientes (n=55)	Fracaso de la retirada TRRC (n=25)	Éxito de la retirada TRRC (n=30)	p
Creatinina al inicio de la TRRC, mg/dl	2,5 (2,1-3,4)	2,6 (2,1-3,7)	2,4 (2-3,1)	0,05*
Indicación de TRRC, n				0,38
Oliguria	14 (25,5)	3 (5,5)	11 (20,0)	
Uremia	3 (5,5)	2 (3,7)	1 (1,8)	
Alteraciones hidroelectrolíticas	4 (7,3)	3 (5,5)	1 (1,8)	
Acidosis metabólica	13 (23,6)	6 (10,9)	7 (12,7)	
Sobrecarga hídrica	6 (10,9)	2 (3,7)	4 (7,2)	
Mixta	15 (27,3)	9 (16,4)	6 (10,9)	
Tipo de terapia, n				0,74
HDVVC	13 (23,6)	7 (12,7)	6 (10,8)	
HFVVC	3 (5,5)	1 (1,8)	2 (3,7)	
HDFVVC	39 (70,9)	17 (30,9)	22 (40)	
Duración de la TRRC, días	3 (2-5)	4 (2-7,5)	3 (2-5)	0,02*
Retirada programada de la TRRC, n	33 (60)	15 (60)	18 (60)	
SOFA no renal día de inicio de TRRC, puntos	7 (5-10)	7 (5,5-9,5)	7 (5-10)	0,41
SOFA no renal día de retirada de TRRC, puntos	7 (4-10)	7 (5-10)	5,5 (4-10)	0,49
SOFA no renal día +7 de retirada TRRC, puntos	6 (2,3-8,8)	6 (3-9)	6,0 (2-8)	0,74

Tabla 4. Variables relacionadas con la TRRC según el fracaso o el éxito de la retirada de la TRRC. Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. HDVVC: hemodiálisis veno-venosa continua; HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua; HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Se calculó el SOFA no renal, descontándose de la puntuación de SOFA total la obtenida por el FRA, con el objetivo de discriminar mejor el grado de fallo de otros órganos y, por tanto, la gravedad del paciente. Esta puntuación fue mayor al inicio de la TRRC en todos los pacientes y fue disminuyendo progresivamente durante la evolución de la enfermedad, sin diferencias entre ambos grupos.

4.3.- Evolución clínica de los pacientes.

La mortalidad de los pacientes incluidos fue alta (alrededor de un 50%), siendo mayor, aunque no estadísticamente significativa, en los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC (56% vs 43,3%; p 0,25). La estancia en la UCI (25 [13-46] días) y la estancia hospitalaria (42 [27-86]) también fueron altas y, al igual que en la mortalidad, mostraron una tendencia a ser mayores en los pacientes en los que la retirada de la terapia de reemplazo renal había fracasado (33 [15,5-58] vs 22,5 [11,8-41,3] días; p 0,15 y 49 [26,5-108,5] vs 36,5 [26,8-75,5] días; p 0,4, respectivamente).

CARACTERÍSTICAS	Todos los pacientes (n=55)	Fracaso de la retirada TRRC (n=25)	Éxito de la retirada TRRC (n=30)	p
Mortalidad, n	27 (49,1)	14 (56)	13 (43,3)	0,25
Estancia en UCI, días	25 (13-46)	33 (15,5-58)	22,5 (11,8-41,3)	0,15
Estancia hospitalaria, días	42 (27-86)	49 (26,5-108,5)	36,5 (26,8-75,5)	0,4
Creatinina al alta del hospital, mg/dl	1,2 (0,8-1,8)	1,4 (1,0-2,1)	1,0 (0,8-1,7)	0,11
TFG al alta del hospital, ml/min/1.73 m ²	75,3 (50,1-92,2)	70,6 (48,3-85,5)	78,7 (50,8-94,8)	0,27
Creatinina a los 30 días, mg/dl ⁽¹⁾	1,0 (0,9-1,3)	0,9 (0,8-1)	1,0 (0,9-1,3)	0,98
TFG a los 30 días, ml/min/1.73 m ² ⁽¹⁾	74,9 (55,6-89)	78 (67,8-105,5)	66,8 (55-83,1)	0,33

Tabla 5. Variables relacionadas con la evolución clínica de los pacientes incluidos según el éxito o fracaso de la TRRC. Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. TFG: tasa de filtración glomerular. ⁽¹⁾Entre los supervivientes (n=28).

Los valores de creatinina al alta hospitalaria fueron mayores en el grupo de fracaso de la retirada de la TRRC, aunque a los 30 días tras el alta, los valores de creatinina se igualaron entre los grupos.

4.4.- Análisis univariante de las potenciales variables predictoras del fracaso o éxito de la retirada de la TRRC.

Los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC tuvieron una mayor duración de la TRRC (4 [2-7,5] vs 3 [2-5] días; p 0,02), una menor diuresis en las 24 horas previas a la retirada del dispositivo (835 [128-1893] vs 2170 [1098-3130] ml; p 0,03) y un peor aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas el día de la retirada del mismo (12,9 [5,7-30,4] vs 41,5 [21,9-58,2] ml/min; p 0,01).

A las 48 horas de la retirada de la TRRC se midió nuevamente la creatinina plasmática de los pacientes y se calculó la razón de creatinina (día +2/día 0), obtenida de la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada y la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada. El valor de la razón de creatinina fue mayor en los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC (1,85 [1,7-2,1] vs 1,29 [1-1,6]; p 0,001), indicando un mayor aumento de la creatinina plasmática en este grupo durante este periodo de tiempo y, por tanto, una peor función renal.

El balance hídrico acumulado y en las últimas 24 horas fue más positivo en los pacientes en los que la retirada de la TRRC fracasó, aunque estas diferencias no fueron significativas. Dado que el Índice de resistencia renal (IRR) puede estar condicionado por la edad, IMC y la presencia de ERC previa, se corrigió por estas variables, no encontrándose diferencias entre ambos grupos. En el resto de variables clínicas y analíticas tampoco se observaron diferencias.

VARIABLES	Todos los pacientes	Fracaso de la	Éxito de la retirada	p
	(n=55)	retirada TRRC (n=25)	TRRC (n=30)	
SOFA no renal, puntos	7 (4-10)	7 (5-10)	5,5 (4-10)	0,49
Duración de la TRRC, días	3 (2-5)	4 (2-7,5)	3 (2-5)	0,02*
BH acumulado, ml	3110 (-1440-6147)	3110 (-332-7545)	3346 (-2911-6331)	0,36
BH últimas 24 horas, ml	-590 (-2037-399)	-172 (-804-651)	-840 (-2610-(-228))	0,09
Diuresis últimas 24 horas, ml	1670 (360-2690)	835 (128-1893)	2170 (1098-3130)	0,03*
Creatinina plasmática, mg/dl	1,4 (1,0-1,9)	1,4 (1,1-1,8)	1,5 (0,9-2,0)	0,95
Razón de creatinina (día +2/día 0)	1,62 (1,2-2)	1,85 (1,7-2,1)	1,29 (1-1,6)	0,001*
Urea plasmática, mg/dl	75,5 (56-95,3)	78,5 (56,3-105)	72,5 (55,8-92)	0,96
Bicarbonato plasmático, mg/dl	27,1 (24,8-30)	26,8 (24,7-29,7)	27,3 (24,8-30)	0,33
Lactato, mmol/l	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,6-1,5)	1,0 (0,8-1,5)	0,48
Aclaramiento Cr 2h, ml/min	29,4 (12,9-43,8)	12,9 (5,7-30,4)	41,5 (21,9-58,2)	0,01*
IRR promedio †	0,76 (0,71-0,82)	0,76 (0,66-0,83)	0,77 (0,72-0,82)	0,29

Tabla 6. Análisis univariante de las variables clínicas, analíticas y ecográficas obtenidas el día de la retirada de la terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y al día +2 de la misma, según el éxito o fracaso de la retirada de la terapia extracorpórea. Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BH: balance hídrico; Razón de creatinina (día +2/día 0): la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada entre la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada; Aclaramiento Cr 2h: aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas. *Estadísticamente significativo; †Corregido por la edad, IMC, presencia o ausencia de ERC previa.

4.5.- Análisis multivariante de las variables significativas.

Las variables que resultaron significativas en el análisis univariante fueron las siguientes: diuresis de las últimas 24 horas antes de la retirada de la TRRC, el aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas, la razón de creatinina del día +2/día 0 (obtenida de la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada y la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada) y la duración de la TRRC. De ellas, las dos variables que tuvieron un mejor desempeño para predecir el fracaso de la retirada de la TRRC fueron la razón de creatinina (día +2/día 0) (Odds Ratio (OR): 37,89 [3,67-391,05]; p 0,002 y área bajo la curva (AUC): 0,86 [0,75-0,97]; p 0,001), seguida del aclaramiento de creatinina en orina

de 2 horas el día de la retirada (OR 0,95 (0,90-0,99); p 0,015 y AUC: 0,81 [0,67-0,95]; p 0,001). La diuresis de las últimas 24 horas y el aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas presentaron una relación inversa con respecto al fracaso de la retirada de la TRRC; es decir, en la medida que disminuían, aumentaba la probabilidad de que la retirada del dispositivo extracorpóreo fuera fallida. Por el contrario, la razón de creatinina y los días de duración de la TRRC, presentaron una relación directa con respecto a la variable independiente (fracaso de la retirada de la TRRC).

VARIABLES	OR (IC 95%)	p	Modelo	Área bajo la curva	p
Diuresis las últimas 24 horas (dl) [†]	0,93 (0,89-0,98)	0,007*	A	0,73 (0,60-0,86)	0,003*
Aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas (ml/min)	0,95 (0,90-0,99)	0,015*	B	0,81 (0,67-0,95)	0,001*
Razón de creatinina (día +2/día 0)	37,89 (3,67-391,05)	0,002*	C	0,86 (0,75-0,97)	0,001*
Duración de la TRRC, días	1,29 (1,03-1,64)	0,028*	D	0,68 (0,53-0,82)	0,027*
			A+B	0,79 (0,66-0,93)	0,002*
			A+C	0,86 (0,76-0,97)	0,001*
			A+D	0,77 (0,64-0,89)	0,001*
			B+C	0,88 (0,75-0,99)	0,001*
			B+D	0,86 (0,74-0,98)	0,001*
			C+D	0,87 (0,76-0,97)	0,001*
			A+B+C	0,88 (0,77-1,00)	0,001*
			A+B+D	0,85 (0,73-0,97)	0,001*
			A+C+D	0,88 (0,79-0,98)	0,001*
			B+C+D	0,92 (0,82-1,00)	0,001*
			A+B+C+D	0,92 (0,83-1,00)	0,001*

Tabla 7. Análisis univariante y multivariante de las variables clínicas y analíticas relevantes obtenidas el día de la retirada de la terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y al día +2 de la misma. Razón de creatinina (día +2/día 0): la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada entre la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada; [†]Cambios por cada 100 ml de diuresis en las últimas 24h; *Estadísticamente significativo.

Se realizaron combinaciones entre 2, 3 y 4 variables para determinar el modelo con mejor desempeño para predecir el fracaso de la retirada del dispositivo. Se encontró que la combinación entre las cuatro variables: diuresis de las últimas 24 horas, aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas, razón de creatinina (día +2/día 0) y días de duración de la TRRC, fue la que mejor desempeño tuvo, con una AUC de 0,92 (0,83-1,00); p 0,001.

4.6.- Impacto del uso de diuréticos en el valor predictivo de la diuresis en el fracaso de la retirada de la TRRC.

La mayoría de los pacientes de la muestra (72%) recibieron el día de la retirada de la TRRC, dosis variables de diuréticos. La capacidad de la diuresis para predecir fracaso de la retirada de la TRRC fue mejor cuando estos fármacos (diuréticos) no fueron usados (AUC sin uso de diuréticos de 0,815 [0,593-1,000] vs AUC con uso de diuréticos 0,712 [0,550-874]).

Los pacientes con una diuresis (sin uso de diuréticos) por debajo de 935 ml en las 24 horas previas a la retirada del dispositivo tenían una mayor probabilidad de fracaso de la retirada del dispositivo extracorpóreo (S: 0,78; E: 0,83; VPP: 0,76, VPN: 0,8). En los pacientes en los que se usó diuréticos, este punto de corte aumentó hasta 1815 ml (S: 0,63; E: 0,75; VPP: 0,66, VPN: 0,71).

Por otra parte, dada la variabilidad de la dosis de diurético usado en cada paciente, con el fin de homogeneizar la relación entre la diuresis y la dosis del fármaco, se calculó una razón entre la diuresis en ml/día y la dosis de diurético administrado en mg/día (diuresis/dosis de diurético). El uso de esta razón mejoró discretamente la capacidad de predecir el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC con respecto a solo la diuresis en los pacientes en lo que se había

administrado diuréticos (AUC de la razón diuresis/dosis de diurético 0,758 [0,610-0,905] vs AUC de la diuresis con diuréticos 0,712 [0,550-874]), con el mejor punto de corte en 4,37 (S: 0,69; E: 0,75; VPP: 0,68; VPN: 0,73) por debajo del cual aumentaba la probabilidad de fracaso de la retirada del dispositivo extracorpóreo.

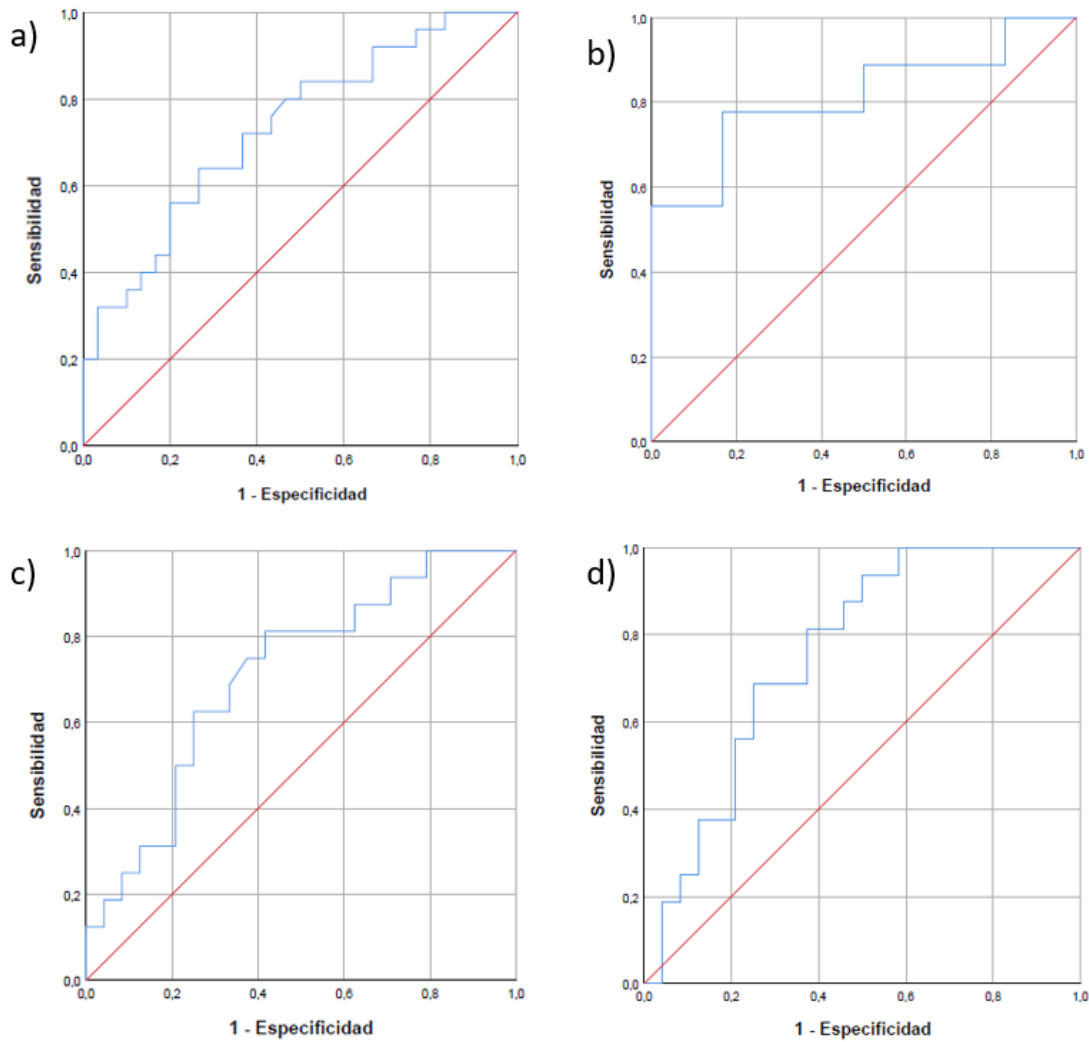


Figura 13. Impacto de la diuresis como predictor del fracaso de la retirada de la TRRC y el papel del uso de diuréticos en su capacidad predictiva. (a) El AUC de la diuresis de las últimas 24 horas en todos los pacientes (con/sin uso de diuréticos) fue de 0,73 (0,60-0,86) (b) El AUC de la diuresis en los pacientes en los que no se usó diuréticos fue de 0,815 (0,593-1,000) y (c) el AUC en la diuresis en los que se usó de diuréticos fue de 0,712 (0,550-874). (d) El AUC de la razón de la diuresis (ml/día) / dosis de diurético (mg/día) mejoró discretamente a 0,758 (0,610-0,905). Una diuresis de 935 ml/día (S: 0,78; E: 0,83; VPP: 0,76, VPN: 0,8) en los pacientes en los que no se usaron diuréticos, de 1.815 ml/día (S: 0,63; E: 0,75; VPP: 0,66, VPN: 0,71) en los pacientes con diuréticos y una razón de 4,37 (ml al día de diuresis / dosis de diurético en mg) (S: 0,69; E: 0,75; VPP: 0,68, VPN: 0,73) tuvieron la máxima precisión.

4.7.- Valor del aclaramiento de creatinina como predictor del fracaso de la retirada de la terapia de reemplazo renal continuo.

El AUC del aclaramiento de creatinina fue de 0,810 (0,670-0,950), siendo el mejor punto de corte un valor de 16,7 ml/min (S: 0,63; E: 0,92, VPP: 0,88, VPN: 0,76). Al elegir este punto de corte, se le dio mayor importancia a la especificidad de la variable. Con esto se tendría una mejor capacidad para discriminar a los pacientes en los que fracasaría la retirada de la TRRC en caso de tener un aclaramiento de creatinina por debajo de este valor.

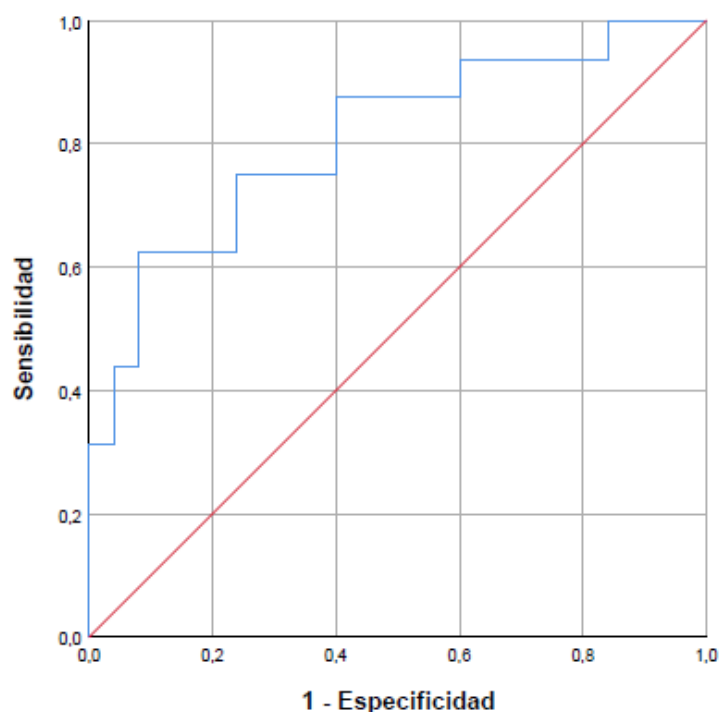


Figura 14. Curva COR del aclaramiento de creatinina (ml/min) y su valor para predecir el fracaso en la retirada de la TRRC. AUC 0,810 (0,670-0,950) y mejor punto de corte de 16,7 ml/min (S: 0,63; E: 0,92, VPP: 0,88, VPN: 0,76).

4.8.- Valor de la razón de creatinina (día +2 / día 0) como predictor del fracaso de la retirada de la terapia de reemplazo renal continuo.

La razón de creatinina (día +2 / día 0) fue la variable con mejor capacidad predictora del fracaso de la retirada de la TRRC, con un AUC de 0,863 (0,755-0,972) siendo el mejor punto de corte un valor de 1,65 (S: 1; E: 0,8, VPP: 0,81,

VPN: 1). Los pacientes por encima de este valor tendrían una probabilidad del 100% de fracaso en la retirada de la TRRC.

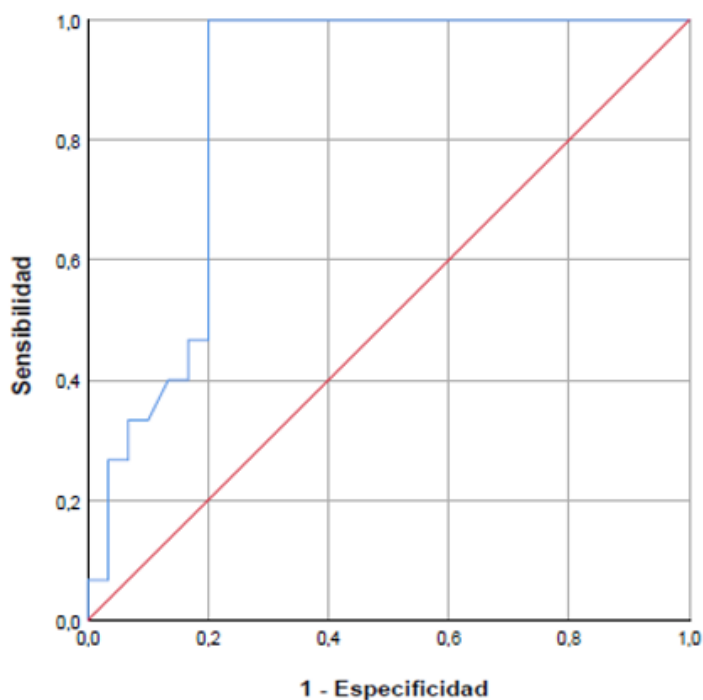


Figura 15. Curva COR de la ratio de creatinina (día +2/ día 0) y su capacidad para predecir el fracaso en la retirada de la TRRC. AUC de 0,863 (0,755-0,972) y mejor punto de corte de 1,65 (S: 1; E: 0,8, VPP: 0,81, VPN: 1).

4.9.- Valor de la duración de la TRRC como predictor del fracaso de la retirada de la misma.

Entre las cuatro variables que resultaron significativas para predecir el fracaso de la retirada de la TRRC, la duración (en días) de la TRRC fue la que tuvo un peor desempeño (AUC: 0,68 [0,53-0,82]). Con una sensibilidad de 0,64 y especificidad de 0,7, el punto de corte de la curva COR fue de 4 días, momento en el cual la probabilidad de fracaso en la retirada de la TRRC aumentaba aproximadamente un 30% por cada día adicional (OR: 1,29 [1,03-1,64]). Así, al día 7 la especificidad para determinar el fracaso de la interrupción del dispositivo era de 0,97.

El 60% de los episodios de retirada de la TRRC fueron realizados de forma programada, es decir, a criterio del clínico responsable y no por complicaciones de la terapia que hayan obligado a su interrupción. No se encontraron diferencias en la mediana de días duración de la TRRC cuando la retirada se hizo de forma programada o no programada (3 [2-5] vs 4 [2-5]; p 0,34, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias en la duración de la TRRC según la etología del fracaso renal (FRA relacionado a la sepsis 4 [2-6] vs FRA no relacionado a la sepsis 3 [2-5]; p 0,4).

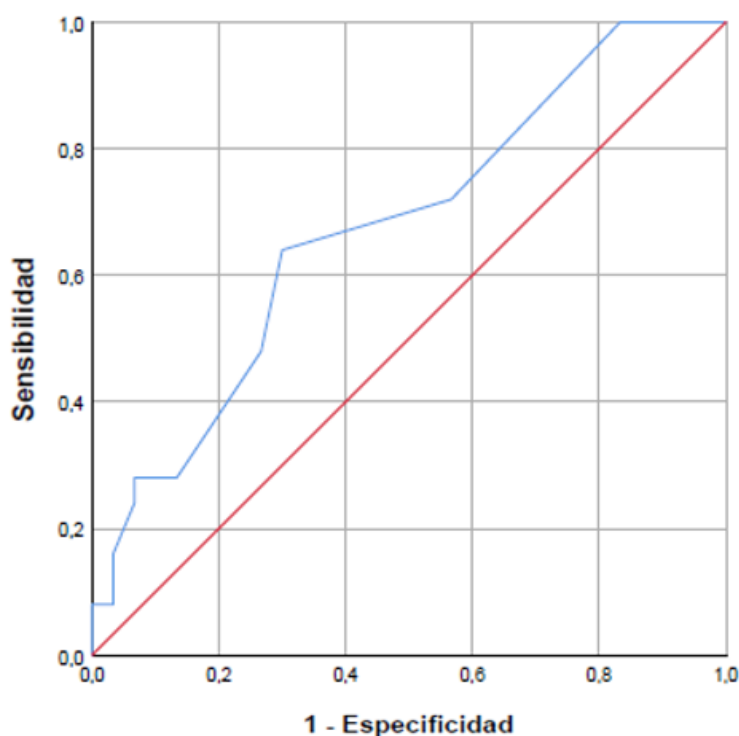


Figura 16. Curva COR de la duración (en días) de la TRRC y su capacidad para predecir el fracaso en la retirada de la TRRC.

4.10.- Creación de una escala pronóstica del fracaso de la retirada de la TRRC.

Teniendo en cuenta las cuatro variables que resultaron significativas en el análisis univariante y la mejor combinación de variables en el análisis multivariante, construimos una escala pronóstica dividiendo las variables en

rangos de valores numéricos y confiriéndoles un peso en función del efecto que tenía cada variable en la probabilidad del fracaso de la retirada de la TRRC (ver tabla 8). Así, la variable que tuvo más peso por cada rango de valores fue la razón de creatinina (día +2 / día 0) y la que menos, la diuresis de las últimas 24 horas. Por otro lado, es importante destacar que el aclaramiento de creatinina era una variable protectora, es decir, que su incremento restaba a la puntuación final de la escala y por tanto valores más altos reducía la probabilidad de fracaso en la retirada de la TRRC.

Variable	Puntuación
A) Diuresis de las últimas 24h (ml/día)	
≥1600	0
<1600	+1
B) Aclaramiento de creatinina en orina de 2 h (ml/min)	
<8	0
8 – 17,9	-2
18 – 28,9	-4
29 – 41,9	-6
42 – 65,9	-8
>66	-10
C) Razón de creatinina (día +2 / día 0)	
<1,1	0
1,1 – 1,6	+3
1,6 – 1,9	+6
>1,9	+9
D) Duración de la TRRC (días)	
1	0
2	+2
3	+4
4	+6
5	+8
≥6	+10

Tabla 8. Escala pronóstica del fracaso de la retirada de la TRRC.

Puntuación	Sensibilidad	Especificidad
5	0,89	0,72
6	0,89	0,76
7	0,89	0,8
8	0,56	0,88
9-10	0,56	0,92
≥11	0,33	0,96

Tabla 9. Puntos de corte según puntuación de la escala pronóstica de la retirada de la TRRC.

4.11.- Desempeño de la curva COR tras creación de la escala pronóstica de la retirada de la TRRC

Tras la creación de la escala pronóstica se observó una reducción del AUC de la curva COR, aunque esta seguía teniendo un buen rendimiento diagnóstico (AUC previo a la escala de 0,92 [0,83-1] vs AUC tras la creación de la escala de 0,89 [0,79-1]). El mejor punto de corte de la escala fue de 7 puntos (S: 0,89, E: 0,8).

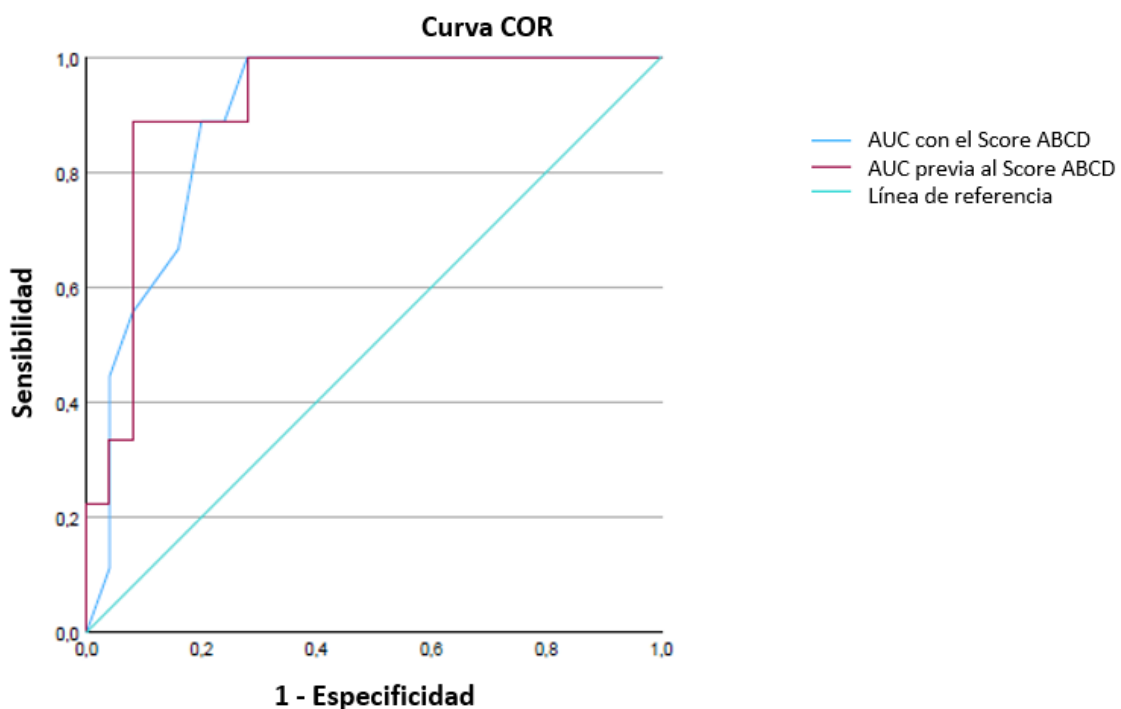


Figura 17. Comparación de curvas COR del modelo ABCD (que incluye las variables: diuresis, aclaramiento de creatinina, razón de creatinina (día +2 / día 0) y duración de la TRRC) antes y después de la creación del “score” pronóstico.

4.12.- Evolución del Índice de resistencia renal.

Se realizó la medición del índice de resistencia renal (IRR) en tres momentos de la evolución del FRA en todos los pacientes incluidos: el día de inicio de la TRRC, el día de la retirada y a los 7 días de la misma, independientemente si la retirada había sido exitosa o no. El día del inicio de la TRRC la mediana del IRR fue de 0,78 (0,73-0,84), el día de la retirada de 0,76 (0,71-0,82) y a los 7 días de la retirada de la TRRC de 0,78 (0,69-0,84). No se encontraron diferencias significativas entre las tres determinaciones.

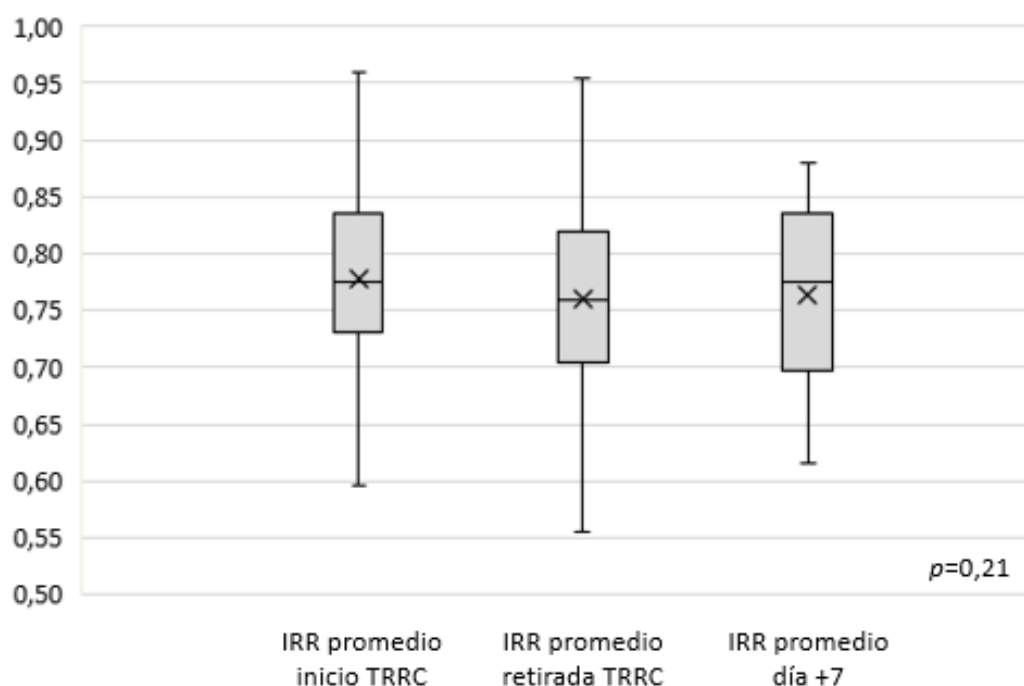


Figura 18. Valores del índice de resistencia renal (IRR) en tres diferentes momentos de la evolución clínica.

4.12.1.- Evolución del Índice de resistencia renal en relación al éxito o fracaso de la retirada de la TRRC.

Al comparar las mediciones del IRR en los tres momentos protocolizados (día de inicio de la TRRC, día de la retirada y día +7 tras la retirada de la misma) en los

pacientes divididos según el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al día del inicio (éxito 0,77 [0,71-0,83] vs fracaso 0,78 [0,74-0,85]; p 0,94), al día de la retirada (éxito 0,77 [0,72-0,82] vs fracaso 0,75 [0,67-0,83]; p 0,97), ni al día +7 tras la retirada de la TRRC (éxito 0,78 [0,67-0,84] vs fracaso 0,76 [0,69-0,83]; p 0,46).

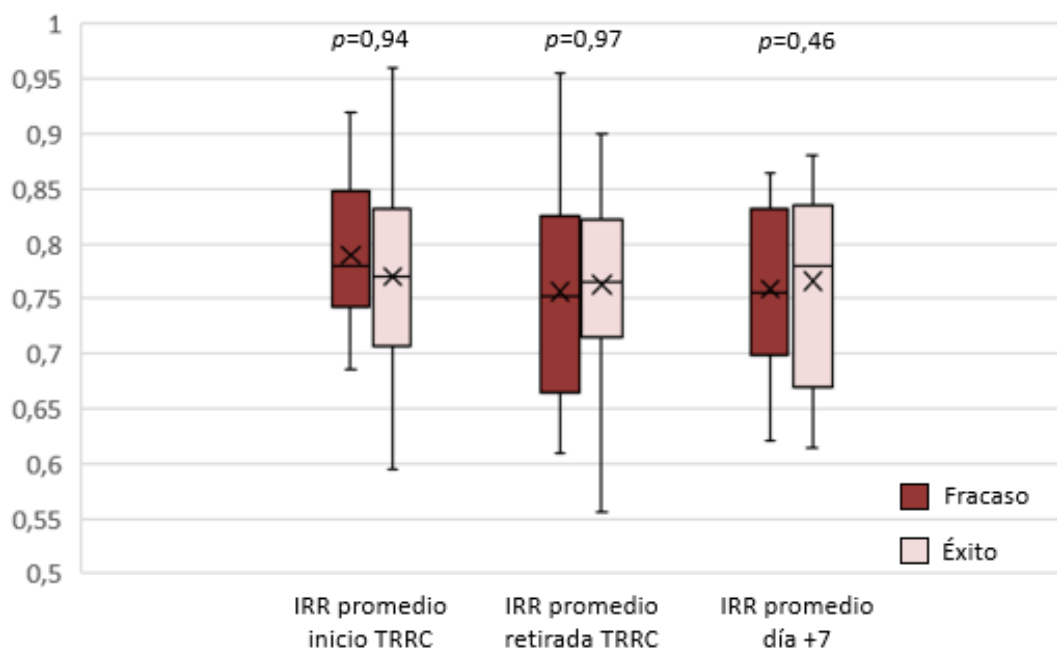


Figura 19. Comparación del IRR el día de inicio, de la retirada y el día +7 tras la retirada del dispositivo extracorpóreo según el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC.

4.12.2.- Relación del IRR y la mortalidad hospitalaria.

Los IRR medidos al inicio de la TRRC (vivos 0,77 [0,70-0,85] vs muertos 0,79 [0,74-0,83]; p 0,6), el día de la retirada (vivos 0,76 [0,71-0,82] vs muertos 0,76 [0,67-0,82]; p 0,17) y el día +7 tras la retirada (vivos 0,80 [0,67-0,84] vs muertos 0,74 [0,70-0,83]; p 0,07) no presentaron diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los que no durante el ingreso hospitalario.

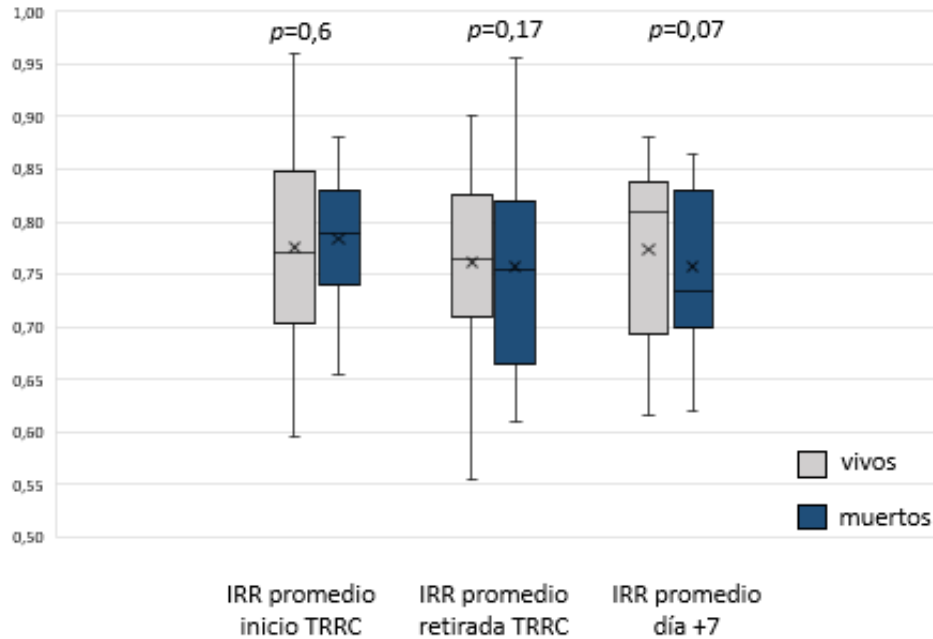


Figura 20. Comparación del IRR el día de inicio, de la retirada y el día +7 tras la retirada de la TRR en los pacientes que sobrevivieron o fallecieron durante el ingreso.

4.12.3.- Relación del IRR y la estancia hospitalaria, FG al alta hospitalaria y a los 30 días tras el alta.

		IRR día de inicio TRRC	IRR día retirada TRRC	IRR día +7 tras retirada TRRC
Estancia hospitalaria	Correlación de Spearman	-0,4	0,16	0,49
	<i>p</i>	0,8	0,28	0,003*
FG al alta hospitalaria	Correlación de Pearson	-0,39	-0,14	-0,08
	<i>p</i>	0,06	0,49	0,756
FG al día 30	Correlación de Pearson	-0,19	-0,43	-0,16
	<i>p</i>	0,44	0,05*	0,6

Tabla 10. Correlación entre el IRR el día de inicio, retirada y día +7 tras la retirada de la TRRC y la estancia hospitalaria, el FG al alta hospitalaria y el FG a los 30 días. (*) estadísticamente significativo.

Se valoró la probable asociación entre el IRR y variables de interés como la estancia hospitalaria, el FG al alta hospitalaria y a los 30 días. En el caso de la estancia hospitalaria se encontró una correlación positiva (0,49) con el IRR medido el día +7. Esto significa que valores altos de IRR estarían relacionados a una mayor estancia hospitalaria. Por otro lado, en el caso del FG a los 30 días

del alta hospitalaria, se encontró una correlación negativa en todas las mediciones, siendo significativa el día de la retirada de la TRRC. Esto supondría que, incrementos en los valores de IRR estarían asociados a valores de FG más bajos al mes del alta hospitalaria.

4.13.- FRA de origen séptico.

4.13.1.- Características basales de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS	Todos los pacientes (n=55)	FRA relacionado a la sepsis (n=27)	FRA no relacionado a la sepsis (n=28)	<i>p</i>
Edad, años	71 (57-77)	70 (56-78)	71 (58-77)	0,89
Sexo masculino, n	44 (80)	22 (40)	22 (40)	0,78
Índice de masa corporal, Kg/m ²	26,2 (24,5-29,4)	26,1 (24,5-29,3)	27,3 (23,4-29,6)	0,85
Creatinina basal, mg/dl	1 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	1 (0,8-1,1)	0,26
TFG estimada basal, ml/min/1.73 m ²	75 (67,3-90)	78,9 (67,7-95,3)	74,9 (61,4-88,6)	0,66
ERC (TFG <60 ml/min/1.73 m ²), n	10 (18,2)	6 (24)	4 (16)	0,49
Índice de Charlson, puntos	4,3 (3-6)	4 (3-7)	5 (3,3-6)	0,73
APACHE II al ingreso, puntos	25 (20-30)	26 (22-31)	23,5 (17,3-29,8)	0,14
SOFA al ingreso, puntos	8 (5-10)	9 (7-10)	7 (5-9)	0,07
Tipo de ingreso, n				0,002*
Ingreso médico	36 (65,5)	23 (41,8)	13 (23,7)	
Ingreso quirúrgico	19 (35,5)	4 (7,5)	15 (28)	

Tabla 11. Características basales al momento del ingreso de los pacientes incluidos y según la etiología del FRA (relacionado a la sepsis y no relacionado a la sepsis). Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. Charlson: Charlson: índice usado para valorar la esperanza de vida según la edad y el grado de comorbilidad; TFG: tasa de filtrado glomerular, ERC: enfermedad renal crónica; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

La mitad de los pacientes incluidos desarrollaron FRA en relación a la sepsis. Las características basales de los pacientes, divididos según la etiología del FRA (relacionado a la sepsis y no relacionado a la sepsis), fueron muy similares, diferenciándose solamente en el tipo de ingreso. En el grupo de FRA de origen séptico el ingreso hospitalario fue mayoritariamente de causa médica (85%),

mientras que, en el otro grupo, la causa quirúrgica fue la más frecuente (53,5%). En este último, la mayoría ingresaron a la UCI en el postoperatorio de cirugía cardiaca.

4.13.2.- Variables clínicas, analíticas y ecográficas el día de la retirada de la TRRC según la etiología del FRA.

En ninguna de las variables recogidas el día de la retirada de la terapia de reemplazo renal se encontraron diferencias importantes al comparar los grupos según la etiología del fracaso renal. Solo en el caso de la urea se observó cierta diferencia entre los grupos (87,0 [32,1] vs 73,2 [26,0] mg/dl; p 0,08), pero esta no fue significativa.

VARIABLES	Todos los pacientes (n=55)	Pacientes con sepsis (n=27)	Pacientes sin sepsis (n=28)	p
SOFA no renal día retirada TRRC, puntos	7 (4-10)	7 (5-10)	5,5 (4-10)	0,63
Duración de la TRRC, días	3 (2-5)	4 (2-6)	3 (2-5)	0,27
Balance hídrico acumulado, ml	3110 (-1440-6147)	3110 (-2829-5617)	4018 (-933-6776)	0,76
Balance hídrico últimas 24 horas, ml	-590 (-2037-399)	-702 (-2422-399)	-346 (-1411-451)	0,31
Diuresis últimas 24 horas, ml	1670 (360-2690)	1890 (835-2770)	1245 (524-2571)	0,46
Creatinina plasmática, mg/dl	1,4 (1,0-1,9)	1,3 (1-1,7)	1,7 (1,2-2)	0,19
Razón de creatinina (día +2/día 0)	1,62 (1,2-2)	1,6 (1,1-2)	1,5 (1,2-1,9)	0,96
Urea plasmática, mg/dl	75,5 (56-95,3)	80 (67,3-99)	65 (53,3-88)	0,08
Bicarbonato plasmático, mg/dl	27,1 (24,8-30)	26,9 (25,1-29,4)	27,1 (24,7-29,9)	0,39
Lactato, mmol/l	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,8-1,8)	0,9 (0,6-1,3)	0,06
Aclaramiento de creatinina 2 h, ml/min	29,4 (12,9-43,8)	34,0 (9,0-46,0)	25,0 (14,5-43,5)	0,79
IRR promedio	0,76 (0,71-0,82)	0,76 (0,72-0,82)	0,78 (0,68-0,84)	0,6

Tabla 12. Variables clínicas, analíticas y ecográficas obtenidas el día de la retirada de la terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y al día +2 de la misma, según la etiología del FRA (relacionado a la sepsis y no relacionado a la sepsis). Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; Razón de creatinina (día +2/día 0): la división entre la creatinina plasmática del día +2 tras la retirada entre la creatinina plasmática obtenida el día de la retirada.

4.13.3.- Variables relacionadas con la evolución clínica según la etiología del FRA.

La mortalidad de los pacientes con sepsis fue algo mayor que en los pacientes con FRA de otras etiologías (55,6% vs 42,9%; p 0,34). La mediana de la estancia hospitalaria en el grupo de sepsis fue de 61 (35-78) días, bastante por encima a la mediana del grupo de FRA no relacionado con la sepsis que fue de 31,5 (22,3-95) días. Sin embargo, al ser una variable con una alta dispersión, estas diferencias no resultaron significativas (p 0,08). En el resto de variables no se observaron diferencias entre ambos grupos.

CARACTERÍSTICAS	Todos los pacientes (n=55)	Pacientes con sepsis (n=27)	Pacientes sin sepsis (n=28)	p
Mortalidad, n	27 (49,1)	15 (55,6)	12 (42,9)	0,34
Estancia en UCI, días	25 (13-46)	31 (14-44)	24,5 (10,3-55)	0,61
Estancia hospitalaria, días	42 (27-86)	61 (35-78)	31,5 (22,3-95)	0,08
Creatinina al alta del hospital, mg/dl	1,2 (0,8-1,8)	1,2 (0,8-1,9)	1,2 (0,9-1,7)	0,64
TFG al alta hospital, ml/min/1.73 m ²	75,3 (50,1-92,2)	85,9 (42,2-109,9)	71,7 (56,8-83,3)	0,23
Creatinina a los 30 días, mg/dl ⁽¹⁾	1,0 (0,9-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,9-1,3)	0,36
TFG a los 30 días, ml/min/1.73 m ² ⁽¹⁾	74,9 (55,6-89)	78,5 (55,6-110,2)	73,1 (56,8-81)	0,59

Tabla 13. Variables relacionadas con la evolución clínica en los pacientes incluidos, divididos según la etiología del FRA (relacionado a la sepsis y no relacionado a la sepsis). Datos en mediana (rango intercuartílico) o n (porcentaje) según variable cuantitativa o cualitativa. TFG: tasa de filtración glomerular. ⁽¹⁾Entre los supervivientes (n=28).

4.13.4.- Relación del IRR y la mortalidad hospitalaria en pacientes sépticos.

Al comparar los pacientes sépticos que habían sobrevivido con los que no, el IRR medido al inicio de la TRRC (vivos 0,78 [0,75-0,85] vs muertos 0,78 [0,71-0,83]; p 0,6), el día de la retirada (vivos 0,73 [0,69-0,79] vs muertos 0,79 [0,75-0,82]; p 0,2) y el día +7 tras la retirada (vivos 0,79 [0,72-0,84] vs muertos 0,76 [0,70-0,82]; p 0,1) no mostró diferencias entre ambos grupos.

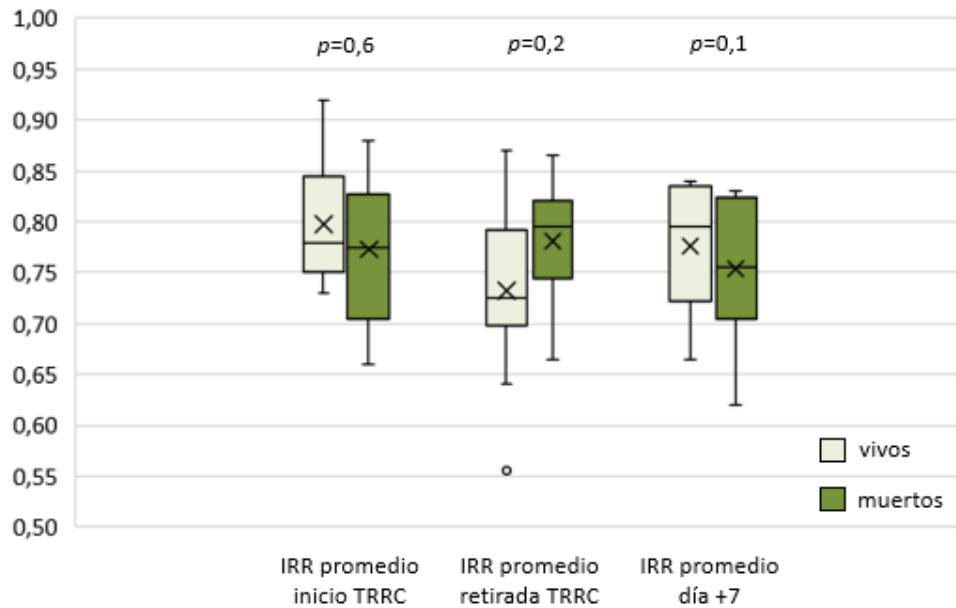


Figura 21. Comparación del IRR el día de inicio, de la retirada y el día +7 tras la retirada de la TRR en los pacientes, ingresados por sepsis, que sobrevivieron o fallecieron durante el ingreso.

4.13.5.- Relación del IRR y el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC en pacientes sépticos.

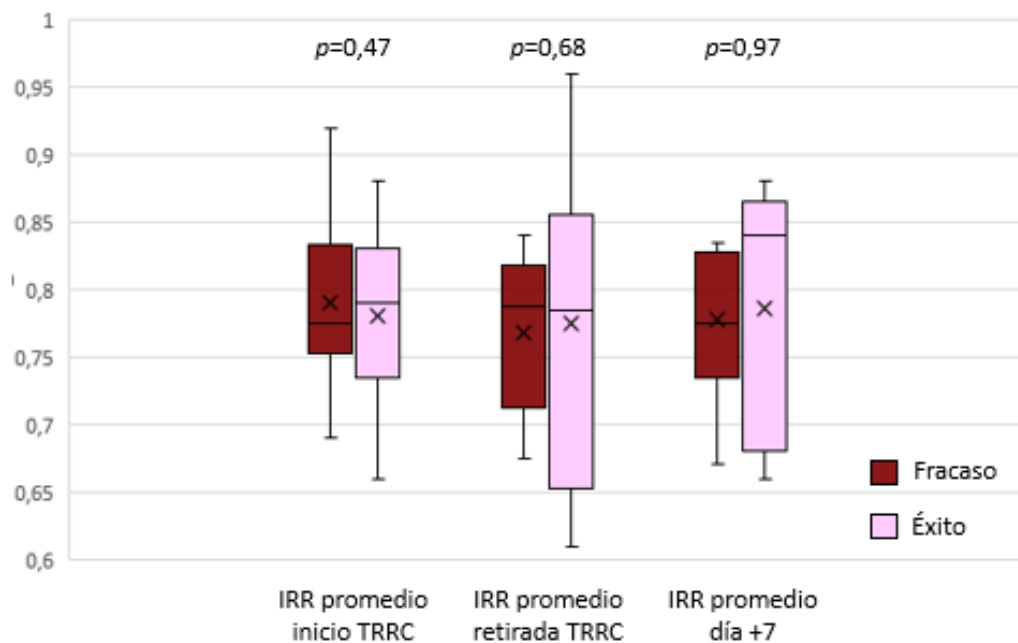


Figura 22. Comparación del IRR el día de inicio, de la retirada y el día +7 tras la retirada del dispositivo extracorpóreo en pacientes ingresados por sepsis según el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC.

Al comparar las mediciones del IRR en los pacientes con FRA de origen séptico divididos según el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC no se encontraron

diferencias significativas entre ambos grupos al día del inicio (éxito 0,77 [0,72-0,83] vs fracaso 0,77 [0,75-0,83]; p 0,47), al día de la retirada (éxito 0,75 [0,73-0,82] vs fracaso 0,75 [0,68-0,81]; p 0,68), ni al día +7 tras la retirada de la TRRC (éxito 0,79 [0,69-0,83] vs fracaso 0,77 [0,73-0,83]; p 0,97).

4.13.6.- Relación del IRR y la estancia hospitalaria, FG al alta hospitalaria y el FG a los 30 días tras el alta en pacientes sépticos.

Al igual que en el total de pacientes, el IRR medido al día +7 tras la retirada mostró una correlación positiva (0,49) con respecto a la estancia hospitalaria (a mayor valor de IRR, mayor estancia hospitalaria), mientras que el IRR el día de la retirada mostró una correlación negativa con respecto al FG (a valores mayores de IRR, menor FG). Esta asociación no se mantuvo en el IRR medido al día +7.

		IRR día de inicio TRRC	IRR día retirada TRRC	IRR día +7 tras retirada TRRC
Estancia hospitalaria	Correlación de Spearman	-0,174	-0,004	0,496
	p	0,22	0,98	0,003*
FG al alta hospitalaria	Correlación de Spearman	-0,334	-0,148	-0,220
	p	0,10	0,45	0,38
FG al día 30	Correlación de Spearman	-0,260	-0,431	-0,160
	p	0,24	0,04*	0,60

Tabla 14. Correlación entre el IRR el día de inicio, retirada y día +7 tras la retirada de la TRRC y la estancia hospitalaria, el FG al alta hospitalaria y el FG a los 30 días en los pacientes ingresados por sepsis. (*) estadísticamente significativo.

5.- DISCUSIÓN.

5.1.- Población a estudio y fracaso renal agudo.

En nuestro estudio, el 80% de los pacientes eran hombres, una cifra algo superior al 60-70% encontrado en otros estudios de TRRC (1–3). Esta desproporcionada prevalencia de FRA grave en hombres parece responder a factores relacionados con el sexo y no solo a una mayor prevalencia de factores de riesgo para FRA en la población masculina (335). La sepsis y el shock séptico son más frecuentes en hombres (la mitad de nuestros pacientes ingresaron por sepsis) (336) y aunque el posible mecanismo que explica esta diferencia no está claro, se ha sugerido el papel beneficioso de genes expresados en el cromosoma X y de hormonas sexuales como el estrógeno en la modulación de la respuesta inmune en la sepsis (337). En grandes estudios poblacionales se ha identificado al sexo masculino como factor de riesgo de FRA: en hombres la incidencia de FRA es el doble que en mujeres (338). Esta tendencia se mantiene al corregir por otros factores de riesgo como edad, tasa de filtrado glomerular previa, IMC, consumo de tabaco o alcohol, raza y otras comorbilidades pre-existentes y tratamiento previo al ingreso (335). Al igual que en el caso de la sepsis, los estrógenos confieren a la mujer un efecto protector para el desarrollo de FRA, que condiciona una mejor respuesta adaptativa a la isquemia – reperfusión e inflamación, dos mecanismos claramente identificados en la aparición de esta enfermedad (338).

El 18% de la muestra tenía ERC previa. El rango de prevalencia de ERC en estudios previos es muy amplio y oscila entre el 5-55% (2,4). En nuestro caso, este porcentaje podría haber sido subestimado por el hecho de que no en todos

los pacientes disponíamos de Crs basal (50/55) y por tanto fueron clasificados como FRA con estado de salud renal previo desconocido.

La gravedad de los pacientes en nuestra muestra fue alta, con una puntuación promedio al ingreso de 24,6 y 7,9 en las escalas APACHE y SOFA, respectivamente. Esto explica la alta mortalidad mostrada en nuestra serie (49%), que podría estar justificada en gran medida por la gravedad del FRA, como se ha encontrado en estudios previos, en los que la mortalidad en los pacientes con necesidad de TRRC aumenta hasta el 60% (5,6).

En nuestro estudio se incluyeron a pacientes con FRA grave de cualquier etiología. La etiología más frecuente fue la séptica que alcanzó el 50% de la muestra, seguida de las secundarias a cirugía cardíaca y a hipovolemia. Las frecuencias encontradas fueron similares a las de cohortes más grandes de estudios epidemiológicos (339). Cada una de las etiologías del fracaso renal agudo tienen una fisiopatología diferente y por tanto su evolución y recuperación son distintos. Al incluir pacientes de cualquier etiología tuvimos en cuenta que esto podría dificultar la interpretación de los resultados; por esta razón analizamos la muestra dividiéndola en dos subgrupos (sépticos y no sépticos) cuyos hallazgos comentaremos más adelante.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en las características basales de los pacientes según el éxito o fracaso en la retirada de la TRRC. Esto contrasta con los resultados de Wu *et al* y Uchino *et al*, que encontraron en cohortes de 304 y 313 pacientes respectivamente, que el fracaso en la retirada de la TRRC era más frecuente en pacientes mayores de 65 años (56,7% vs 32,8%; $p = 0,025$) y con ERC previa (39,8% vs 26,5%; $p = 0,017$) (246,340). Esta relación entre la edad, ERC previa y una peor evolución del fracaso renal agudo

es conocida. Así, estudios epidemiológicos de gran escala sugieren que el 44% de las personas mayores de 65 años tienen ERC (341). Este grupo etario tiene una probabilidad cercana al 10% de desarrollar ERC terminal en el seguimiento tras un episodio de FRA en que haya sido necesario usar terapias de reemplazo renal (342). Igualmente, se conoce que la necesidad de hemodiálisis a largo plazo es mucho más alta en pacientes con FRA y ERC (HR 91,6; 95% IC 49,3-170,1) comparado con aquellos con FRA sin ERC (HR 4,6; 95% IC 2,5-8,6) (7). El hecho de que estas diferencias no se hayan evidenciado en nuestro estudio podría ser por falta de poder estadístico por el pequeño tamaño muestral.

5.2.- Terapia de reemplazo renal y evolución clínica.

Con respecto a la TRRC, el nivel de creatinina sérica al inicio de la misma fue mayor en los pacientes en los que fracasó la retirada del dispositivo extrarrenal. Esta diferencia entre ambos grupos podría significar que una mayor gravedad del FRA determinada por el valor de creatinina sérica al momento de iniciar la TRRC se podría relacionar con un mayor tiempo de dependencia a las TRR. No obstante, vale la pena tener en cuenta algunos matices: la diferencia encontrada en los valores de creatinina, aunque estadísticamente significativa, fue más bien discreta en términos clínicos (diferencia entre medianas de solo 0,2 mg/dl). El valor de creatinina al inicio de la TRRC no necesariamente corresponde a su valor pico (el FRA podría estar en una fase precoz de su evolución al momento de iniciar la terapia de depuración extracorpórea) y por tanto podría tener limitaciones en identificar a los pacientes que realmente habían desarrollado un FRA más grave. Por último, el hecho de que la terapia podía ser iniciada teniendo en cuenta un criterio clínico diferente al valor de creatinina (ej, oliguria, acidosis metabólica) también limita la interpretación de estos hallazgos.

Las indicaciones más frecuentes de TRRC fueron la oliguria, la acidosis metabólica y la combinación de varios criterios (mixta). Como hallazgo interesante encontramos que el fracaso en la retirada del dispositivo extracorpóreo fue menor en los pacientes en los que la oliguria había sido la única razón para el inicio de la misma. Así, creemos que el hecho de que la oliguria no estuviera acompañada de disturbios ácido-base, electrolíticos o de un incremento de la creatinina plasmática supondría una menor gravedad del FRA y por tanto una recuperación más rápida del mismo.

La mortalidad, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria fueron más altas, aunque no de forma significativa, en el grupo de pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC. En estudios con mayor tamaño muestral estas diferencias sí que han sido significativas; Uchino *et al* encontraron una mortalidad (42,7% vs 28,5%; p 0,001) y una estancia hospitalaria (42 [25–77] días vs 33 [19– 61] días; p 0,05) superiores en el grupo en los que la terapia de depuración extrarrenal tuvo que ser reiniciada (3). En el caso de Wu *et al*, las diferencias en mortalidad fueron aún más llamativas (60% vs 20,1%; p = 0,001) (2).

5.3.- Variables relacionadas con el fracaso de la retirada de la TRRC.

El objetivo de la TRRC es restaurar la homeostasis perdida por la situación de FRA en cuanto al control de la volemia, el equilibrio ácido-base y de electrolitos y el aclaramiento de sustancias de desecho del metabolismo. Una vez estos objetivos se han alcanzado y la función renal se ha recuperado, la terapia debería suspenderse, pues el hecho de prolongar el soporte renal podría exponer al paciente a efectos adversos innecesarios, tales como episodios de hipotensión repetidos, infecciones relacionadas al catéter y sangrado, dosificación

inadecuada de fármacos, entre otros (8). En este sentido, el estudio BICAR-ICU ha demostrado que la administración de bicarbonato en pacientes con FRA y acidosis metabólica grave puede reducir de forma significativa la mortalidad a los 28 días (46% vs 63%; p 0,01) y esta mejoría podría estar relacionada con la reducción del 20% en el uso de TRRC (indicada por acidosis metabólica) y una disminución en la duración de la misma, pues cuando se iniciaba, se hacía más tardíamente en el grupo de administración de bicarbonato que en el grupo control (9). Por tanto, conocer de forma precoz el momento en el que la función renal es suficientemente buena como para mantener la homeostasis metabólica, prescindiendo de la terapia de depuración renal parece ser, a la luz de esta evidencia, de marcada importancia. Para ello, elegimos en nuestro estudio variables clínicas y analíticas relevantes que pudieran ayudar a predecir el momento óptimo para la retirada del dispositivo de depuración extrarrenal.

Entre las variables que se relacionaron de forma independiente con el fracaso de la retirada de la TRRC encontramos: la diuresis de las últimas 24 horas previas a la retirada del dispositivo extrarrenal, el aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas el día de la retirada, la razón de creatinina (día +2/día 0) y la duración (en días) de la TRRC. Comentaremos a continuación cada una de ellas.

5.3.1.- Diuresis de las últimas 24 h previas a la retirada de la TRRC.

Los criterios diagnósticos de FRA incluyen un descenso de la diuresis y un incremento en los valores de creatinina sérica (10). Cuando valoramos la recuperación del FRA esperamos encontrar, por tanto, un aumento en el volumen de diuresis y un descenso de la creatinina sérica. Ahora bien, durante

la TRRC los valores de creatinina plasmática se normalizan por el efecto de la terapia de depuración extrarrenal y, por tanto, su capacidad de valorar la recuperación de la función renal se pierde. Por otro lado, la diuresis también se puede ver influenciada por otras variables como la presencia de dolor, el uso de fármacos (diuréticos, opiáceos, etc.) y el grado de ultrafiltración o extracción programado durante la terapia que, al cambiar el estado de volemia, reduce el volumen de orina. A pesar de esto, estudios observacionales han concluido que la diuresis representa un indicador muy sólido de recuperación de la función renal en pacientes sometidos a TRRC (246,247,256). El estudio más representativo publicado al respecto, encontró que la diuresis era la variable más significativa para predecir el éxito o fracaso de la retirada de la terapia de reemplazo renal continua. Aunque su valor predictor disminuía de forma importante con el uso de diuréticos (247).

En nuestro estudio, la diuresis estuvo relacionada de forma independiente con el éxito o fracaso de la retirada del dispositivo extracorpóreo. Cada 100 ml de descenso de la diuresis representaba un descenso promedio del 7% de la probabilidad de éxito de la retirada de la TRRC. Al igual que en el estudio de Uchino *et al*, el uso de diuréticos reducía de forma importante la capacidad predictora de la diuresis para predecir el fracaso de la retirada de la TRRC. Los puntos de corte en nuestro trabajo por debajo del cual era más probable el fracaso de la retirada del dispositivo extracorpóreo fue 935 ml/día cuando no se usaron diuréticos y 1815 ml/día cuando sí se hizo. En el estudio de Uchino *et al*, los puntos de corte fueron de 436 ml/día y 2330 ml/día, respectivamente.

Una consideración a tener en cuenta es que en el estudio de Uchino *et al* no se tuvo en cuenta la dosis de diurético usada y esto, según nuestra opinión, dificulta

la interpretación de los hallazgos obtenidos, pues no es lo mismo una diuresis de 500 ml en 12 horas tras un bolo de 20 mg de furosemida que el mismo volumen diurético con el uso de una perfusión de 500 mg de furosemida durante ese tiempo. Por esta razón, decidimos incluir una variable que incluyera la relación entre la diuresis y la dosis de diurético usado a la que llamamos “*razón de diuresis*”. Un valor alto implicaría una mayor respuesta diurética (mayor volumen de diuresis con una menor dosis de diurético). Una razón de diuresis mayor de 4,37 (ml al día de diuresis / dosis de diurético en mg) hacía más probable el éxito de la retirada de la TRRC, aunque el AUC mejoró solo discretamente con respecto a la variable diuresis sola (AUC de 0,758 [0,610-0,905] vs AUC 0,712 [0,550-874]).

5.3.2.- Aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas el día de la retirada.

El aclaramiento de creatinina valora la concentración de creatinina tanto en sangre como en orina y permite calcular la cantidad de creatinina que se ha eliminado de la circulación al pasar por el riñón. Representa una medida indirecta del filtrado glomerular y es un parámetro ampliamente aceptado para determinar la función renal, además de ser simple, barato y accesible (343,344). Tradicionalmente la medida de orina se realizaba en 24 horas, sin embargo, estudios previos han demostrado que una muestra de orina de 2 horas sería suficiente para determinarlo (345). El valor para predecir la retirada exitosa de la TRRC se ha valorado en varios estudios, aunque solo en uno de ellos el período de recolección fue de 2 horas (253), otros usaron 6 y 24 horas (243,255,256). En todos ellos, los puntos de corte oscilaban entre 11-23 ml/min, con una muy buena discriminación de los pacientes que necesitarían en el futuro reiniciar el dispositivo extracorpóreo. En nuestro estudio el valor de aclaramiento de

creatinina con mejor desempeño en la curva COR fue de 16,7 ml/min. Este valor disponía de una especificidad muy alta (0.92), lo que significa que 9 de cada 10 pacientes con valores por debajo de este punto de corte necesitarían reiniciar en los siguientes 7 días la TRR.

5.3.3.- Razón de creatinina (día +2/día 0).

La razón de creatinina se obtiene de la división entre la creatinina del día 2 y del día 0 de la retirada de la TRRC. Valores más bajos de esta variable representan un menor aumento espontáneo de la creatinina en este periodo de 2 días, en el que la capacidad de depuración de la creatinina sanguínea no está soportada por el dispositivo de depuración extrarrenal, y por tanto expresa una mejor función renal. Entre las variables independientemente relacionadas con el fracaso de la retirada de la terapia en nuestro estudio, la razón de creatinina tuvo la mayor capacidad predictiva (OR 37,8 [3,67-391,05]), aunque el rango de la “odds ratio” fue muy amplio, probablemente relacionado por el tamaño muestral. La curva COR tuvo el mejor desempeño individual entre las variables analizadas (0,86 [0,75-0,97]). Un valor de 1.65 fue el punto de corte óptimo. A este punto, el valor predictivo positivo era de 1, lo que significa que todos los pacientes en los que el valor de la ratio estuviese por encima de 1,65 necesitarían reiniciar la TRR en los siguientes 7 días. Stads *et al* publicaron en 2019 el único estudio que, hasta la fecha, ha valorado la razón de creatinina para predecir el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC. En este estudio prospectivo en que se incluyeron 92 pacientes, los autores encontraron un punto de corte óptimo de 1,41, por debajo del cual aumentaba la probabilidad de éxito de la retirada del dispositivo extracorpóreo (256). En su cohorte, al igual que en la nuestra, la razón de

creatinina tuvo un mayor valor predictivo en comparación al aclaramiento de creatinina.

La razón de creatinina tiene la desventaja evidente de que la información que ofrece se obtiene una vez transcurridos dos días tras la retirada de la TRRC, a diferencia del resto de variables predictoras que se obtienen el mismo día de la misma.

5.3.4.- Duración de la TRRC.

La duración (en días) de la TRRC estuvo también relacionada de forma significativa con el fracaso de la retirada de la TRRC, aunque de forma más débil que las variables previamente mencionadas. La relación entre los días de TRRC y el fracaso de la retirada era directa, es decir, a mayor duración de la terapia mayor probabilidad de fracaso al intentar retirar la misma. En estudios previos, el valor predictivo de la duración de la TRRC se ha encontrado de forma constante (246,247,251,256), aunque con una amplia variabilidad en la mediana de días en los que la probabilidad de fracaso tras la retirada del dispositivo aumentaba (entre 7-17 días). En nuestra muestra, a partir del día 4 se incrementaba este riesgo. Esta diferencia de días con respecto a estudios previos no se relacionó con el tipo de retirada (programada o no programada) ni con la etiología del FRA (relacionado a la sepsis o no relacionado a la sepsis).

Un estudio retrospectivo de más de 47000 pacientes realizado con el objetivo de valorar la relación entre el tiempo de recuperación de la función renal y el pronóstico renal a largo plazo, encontró que la mayoría de los pacientes (61%) se recuperaban del FRA en los primeros 4 días tras el diagnóstico, el 21% los siguientes 5-10 días, el 9% entre los 11-30 días y el 8% entre los 31-90 días.

Estos patrones de recuperación fueron similares en las distintas etiologías de FRA (sepsis, NTA, insuficiencia cardiaca, postoperatorios, etc.). Por otro lado, el riesgo de ERC terminal y la necesidad de hemodiálisis a largo plazo aumentaba progresivamente al alargarse el tiempo de recuperación del FRA (346).

5.4.- Escala pronóstica del fracaso de la retirada de la TRRC.

Una vez encontradas en el análisis multivariante las cuatro variables que de forma independiente podían predecir el fracaso de la retirada de la TRRC y el peso de cada una en la predicción de este evento (OR), era necesario, con el objeto de hacer más accesible la interpretación de estos datos en la práctica habitual, diseñar una escala pronóstica que le diera un valor numérico ponderado a cada una de estas variables. Así, en un paciente en el que conocemos los valores obtenidos de cada una de estas variables podríamos disponer, según el resultado de la puntuación obtenida de la escala, de una probabilidad objetiva del riesgo de fracasar tras un intento de retirada de la terapia de reemplazo renal.

Era esperable que el paso de las variables originales a variables de una escala pronóstica implicaría una disminución de información y por tanto del AUC del modelo resultante; sin embargo, este cambio fue pequeño y el rendimiento diagnóstico seguía siendo muy bueno (AUC previo a la creación de la escala de 0,92 [0,83-1]; AUC tras la creación de la escala de 0,89 [0,79-1]). El mejor punto de corte de la escala fue de 7 puntos (S=0,89, E=0,8).

No hemos encontrado hasta la fecha estudios en los que se haya diseñado una escala pronóstica para predecir el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC.

5.5.- Otras variables clínicamente relevantes no relacionadas de forma independiente con el fracaso de la retirada de la TRRC.

5.5.1.- Gravedad de la enfermedad en el momento de la retirada de la TRRC.

Tras un episodio de FRA el riñón dispone de mecanismos adaptativos que le permiten recuperar su estructura y función previas. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias se genera una respuesta mal adaptativa que conlleva a inflamación, fibrosis y rarefacción vascular que perpetua el daño celular y la disfunción renal. La severidad, tipo y duración del insulto renal juegan un papel importante en esta respuesta mal adaptativa (347). Teniendo en cuenta esto, se piensa que los pacientes que al momento de la retirada de la TRRC no han resuelto el cuadro que condicionó la aparición del FRA y persisten con cierto grado de fracaso multiorgánico tendrían mayor probabilidad de necesitar nuevamente de la terapia de depuración extracorpórea. En tres de los estudios antes mencionados se ha valorado el grado de disfunción orgánica al momento de la retirada de la TRRC, teniendo en cuenta variables como la necesidad de vasopresores, parámetros de oxigenación y necesidad de ventilación mecánica, entre otros; o a través de la escala SOFA, que adjudica una puntuación pronóstica del fracaso multiorgánico en pacientes críticos (246,247,256). En dos de estos estudios (246,256) se observó una mayor puntuación de SOFA en los pacientes en los que fracasó la retirada de la TRRC; en otro (247) el resultado fue neutro. En nuestro estudio no se encontraron diferencias en el SOFA no renal ($\text{SOFA no renal} = \text{SOFA total} - \text{puntuación por fracaso renal}$) al día del inicio, día de la retirada y a los 7 días de la misma en los pacientes según el éxito o fracaso en la retirada de la terapia de depuración extrarrenal.

5.5.2.- Balance hídrico acumulado.

El efecto de la fluidoterapia en el contexto del FRA es altamente dependiente de la fase de la enfermedad. En las fases de resucitación inicial, en la que la perfusión puede estar comprometida por una situación de hipovolemia (absoluta o relativa) la administración agresiva de volumen puede mejorar los resultados. Sin embargo, cuando el FRA ya está establecido el balance hídrico positivo puede ser deletéreo, al generar edema intersticial, incremento de la presión intraabdominal, de la presión venosa renal y del espacio de Bowman, con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo renal y empeoramiento de la función de este órgano (162). Existe evidencia que sugiere que la sobrecarga hídrica se asocia a una mayor incidencia de FRA y un incremento de los requerimientos de TRR (172,173). Asimismo, datos de estudios retrospectivos sugieren que existe una estrecha relación entre un mayor balance hídrico positivo al momento de la retirada de la TRRC y el fracaso de la misma (257,258). En este sentido, Raurich *et al* (248) encontraron que los pacientes en los que había fracasado la retirada de la terapia de soporte renal tenían, de media, un balance hídrico más positivo (0,1 litros en el grupo de éxito vs 4,8 litros en el grupo de fracaso de la retirada de la TRR; p 0,002). En nuestro estudio, a pesar de que existía una clara tendencia en concordancia con la evidencia existente (BH 566,5 ml en el grupo de éxito vs BH 2.742,6 ml en el grupo de fracaso), dada la importante dispersión en los datos de esta variable no se obtuvieron diferencias significativas.

Las mediciones del balance hídrico en las gráficas de la UCI son usualmente inexactas, no suelen calcularse adecuadamente las pérdidas insensibles ni los cambios en el peso seco de los pacientes con estancias prolongadas. Esto representa una gran limitación de cara a obtener datos fiables de balance hídrico

y disminuye la capacidad de esta variable de informar sobre el estado real de volemia de los pacientes y, por tanto, de predecir el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC. En este punto toma importancia una valoración fisiológica del estado de hidratación del paciente a tiempo real, en el que la ecografía renal podría tener un papel relevante.

5.5.3.- Índice de resistencia renal (IRR).

El IRR es una herramienta ampliamente utilizada en la valoración de los pacientes con ERC, en los que es capaz de identificar los que tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad (275,296).

En pacientes con FRA, el IRR se ha usado en varios contextos (FRA obstructivo, prerrenal, NTA, sepsis). En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la medición del IRR pre y post-intervención ha ayudado a discriminar a los pacientes que desarrollarían FRA y la reversibilidad del mismo (317–321). En el FRA secundario a shock séptico se ha observado un descenso evolutivo del IRR en los pacientes que mostraban una mejoría de la función renal durante su ingreso en UCI (316). Por otro lado, en el FRA obstructivo se ha observado también un descenso del IRR en el grupo de pacientes en los que mejoraba la función renal tras la resolución de la obstrucción (327).

Ahora bien, la interpretación de los valores de IRR puede ser compleja, pues no solo depende de factores renales (presión de enclavamiento capilar renal, presión intersticial, presión venosa y en menor medida la resistencia vascular periférica renal) sino que también puede ser modificado por factores extrarrenales como la presión de pulso, la distensibilidad arterial, el gasto

cardiaco, la frecuencia cardiaca o la presencia de fibrilación auricular (278,279,286).

A pesar de sus limitaciones, los cambios evolutivos en el valor del IRR observado en estudios previos en el contexto de FRA de diferentes etiologías parecía mostrar que se relacionaba con cambios fisiopatológicos de la enfermedad y no solo con factores basales de cada paciente (edad, sexo, peso, presencia de ERC previa, etc.) y animaba a pensar que podría ser útil para valorar la evolución de la disfunción renal e identificar los pacientes con mayor probabilidad de recuperación.

Datos derivados de pacientes con insuficiencia cardiaca y shock cardiogénico demuestran que el FRA en este contexto depende sobre todo de la congestión venosa más que de la hipoperfusión anterógrada como antes se pensaba (71). En esa misma línea, en estudios de pacientes con shock séptico, la medición en las primeras 24 horas de ingreso de la PVC añadida al IRR predecía con mayor precisión los pacientes que desarrollarían FRA en la evolución, poniendo en evidencia el papel de la sobrecarga hídrica en la aparición y progresión de la disfunción renal en este escenario y su relación con valores altos de IRR (265,313). Por último, como se comentó en el apartado anterior de la discusión, los pacientes con mayor sobrecarga hídrica al momento de la retirada de la TRRC parecen tener mayor probabilidad de fracasar y tener que reiniciar el soporte extrarrenal durante su estancia en la UCI.

Con estos argumentos, en nuestro estudio medimos en todos los pacientes incluidos el IRR el día de inicio de la TRRC, el día de la retirada y a los 7 días tras la misma. El objetivo principal era ver si el IRR al momento de la retirada podría ser usado como un subrogado del grado congestión venosa e identificar

a los pacientes que por esta razón necesitaran reiniciar de la TRRC por un empeoramiento de la función renal. También esperábamos ver una disminución del IRR durante la evolución en los pacientes en los que por mejoría de la función renal se les había podido retirar con éxito el dispositivo extracorpóreo. Sin embargo, no encontramos diferencias en el IRR el día de la retirada entre ambos grupos (éxito y fracaso de la retirada de la TRRC) y tampoco una disminución progresiva del IRR en los pacientes que recuperaron la función renal como se había descrito en estudios previos.

Estos resultados podrían ser explicados por varias razones: la primera, falta de poder estadístico debido a un tamaño muestral pequeño que impida mostrar diferencias entre ambos grupos, aunque no encontramos ni una ligera tendencia que nos haga pensar que este sea el problema; la segunda, aunque el grupo en el que fracasó la retirada de la TRRC tuvo de media un mayor balance hídrico, por la alta dispersión de esta variable las diferencias entre los grupos no alcanzó la significación estadística por lo que no se podría confirmar que realmente existieran diferencias en el grado de sobrecarga hídrica entre ambos grupos; tercera: el valor de IRR no solo depende de factores renales relacionados con la congestión, sino que también de factores circulatorios sistémicos que pueden modificar su valor y dificultar su interpretación.

Por tanto, la principal limitación para valorar si la congestión residual juega un papel importante en el éxito o fracaso de la retirada de la TRRC es la dificultad para medir esta variable. En nuestro estudio ni el balance hídrico ni el IRR (como probable subrogado del grado de congestión) fueron suficientes. En este sentido la valoración de la congestión por ecografía a través del protocolo VExUS podría ser una herramienta útil. A través de la exploración Doppler de la vena

suprahepática, portal y renal es capaz de valorar de forma reproducible el grado de congestión sistémica de un paciente. Existen datos que sugieren que en pacientes con mayor congestión estimada por este método tienen mayor riesgo de desarrollar FRA y mayor necesidad y duración de la TRRC (333,348). De momento, no hay evidencia del uso del VExUS como herramienta de soporte en la toma de decisiones de la retirada de la TRRC.

Otro hallazgo interesante fue la correlación positiva (0.49) entre el IRR medido al día +7 tras la retirada de la TRRC con la estancia hospitalaria. Una correlación positiva significa que valores más altos de IRR en el día +7 se asocian a una mayor estancia hospitalaria. Es probable que los IRR más altos identifiquen a los pacientes con peor función renal tras la retirada de la TRRC y que la mayor estancia hospitalaria sea un reflejo del peor pronóstico de este grupo de pacientes. De hecho, el valor de 0,49 implicaría que el 25% de la estancia hospitalaria podría ser explicada por este valor. Este grado de correlación se mantuvo cuando se estudió solo a los pacientes con FRA de origen séptico. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Giustiniano *et al*, quienes en pacientes post-operados de cirugía mayor encontraron que un $IRR > 0,7$ se asoció a mayor estancia en UCI y hospitalaria (349).

5.6.- Fracaso renal agudo en el paciente séptico y no séptico.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en ninguna de las variables clínicas basales y al momento de la retirada de la TRRC entre los pacientes que tenía FRA de origen séptico y los de otras etiologías. Solo se encontró una tendencia, no estadísticamente significativa, a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria en los pacientes con sepsis, datos que concuerdan con la evidencia

recogida en otros estudios (62,350). Tampoco se encontraron diferencias en el IRR en los 3 momentos de medición (al inicio de la TRRC, a la retirada y a los 7 días tras la misma) según la etiología del FRA. No disponemos de estudios previos con los que comparar estos hallazgos.

5.7.- Limitaciones del estudio y perspectivas futuras de investigación.

La principal limitación que destacaríamos de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral. Nuestra idea inicial era reclutar alrededor de 100 pacientes, lo que nos aseguraría la valoración de más de 5 variables independientes, en caso de encontrarlas. Sin embargo, el reclutamiento fue más lento de lo que esperábamos, condicionado principalmente por la naturaleza relativamente restrictiva del protocolo de estudio ecográfico. Según este protocolo, se debía realizar una ecografía el día del inicio de la TRRC; esto limitaba incluir pacientes durante el fin de semana. Por otro lado, el objetivo primario se valoraba a los 7 días de la retirada de la TRRC, por lo que los pacientes fallecidos antes de este tiempo eran excluidos. Algunos pacientes (o sus familiares) no consintieron participar en el estudio y otros tuvieron que ser excluidos tras su inclusión por datos incompletos.

A pesar de que el tamaño muestral fue menor al esperado, según la regla de Freeman [$10 \times (k + 1)$], eran necesarios al menos 10 individuos por cada variable independiente estudiada en el análisis multivariante y al resultado final habría que añadir 10 individuos más. Es decir, si el número de variables independientemente relacionadas con el fracaso o éxito de la retirada de la TRRC era de 4 (como fue nuestro caso), el tamaño muestral tendría que ser, al menos, de 50, que en nuestro caso fue superado por 5. Con ello, pudimos

encontrar un modelo predictivo de 4 variables con un desempeño muy bueno y estadísticamente significativo. Sin embargo, como se comentó previamente en la discusión, encontramos variables clínicamente relevantes en las que no se obtuvieron diferencias significativas, por lo que existe la duda de si estas diferencias se hallarían en caso de haber contado con un mayor tamaño muestral.

El estudio inicialmente había contado con la colaboración de la UCI del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, pero no reclutaron ningún paciente. Por tanto, el estudio también cuenta con las limitaciones propias de un estudio unicéntrico.

Entre las perspectivas futuras podríamos comentar:

Realizar el estudio de validación de la escala pronóstica desarrollada en el estudio actual. En este nuevo estudio, para evitar los problemas de reclutamiento que encontramos en el actual, se podría realizar el reclutamiento por eventos en lugar de por pacientes. Dado que hay pacientes en los que se intenta varias veces la retirada de la TRRC se podría valorar cada episodio de discontinuación de la terapia individualmente, recolectando los parámetros a estudio en cada uno de ellos, con lo que se reclutaría con más rapidez la muestra objetivo. En este caso, por la naturaleza del reclutamiento, no se podrían estudiar variables pronósticas como mortalidad, estancia hospitalaria y otros resultados clínicos individuales.

Otro objetivo interesante en el futuro es estudiar el uso del VExUS como herramienta adicional para la valoración de la congestión venosa y su implicación pronóstica en la retirada de la TRRC.

6. CONCLUSIONES.

Objetivo principal.

Hemos diseñado una escala pronóstica de fácil uso clínico, basada en variables clínicas y analíticas, que permite predecir con buena sensibilidad y especificidad el fracaso de la retirada de la TRRC en pacientes con FRA de cualquier etiología ingresados en la UCI.

Objetivos secundarios.

1.- El índice de resistencia renal (IRR), medido a través de ecografía Doppler el día 0, no es capaz de predecir el fracaso de la retirada de la TRRC.

2.- Valores altos de IRR medidos el día de la retirada y al día +7 de la misma se asocian a una peor función renal a los 30 días y a una mayor estancia hospitalaria, respectivamente.

3.- No existen diferencias en las variables clínicas, analíticas y ecográficas estudiadas según la etiología del FRA.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
2. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87(1):62–73.
3. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2739–2744.
4. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77(6):536–542.
5. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1165–1173.
6. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):49.
7. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(6):660–665.
8. Ostermann M, Legrand M, Srisawat N, et al. Biomarkers in acute kidney injury. *Annals of Intensive Care.* 2024;14(1):145.
9. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949–1964.
10. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE classification for acute kidney injury definition. *Am J Surg.* 2009;198(1):152–153.
11. Er RE, Ulusal Okyay G, Aygencel B, Kmaz G, et al. Comparison Between RIFLE, AKIN, and KDIGO: Acute Kidney Injury Definition Criteria for Prediction of In-hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14(5):365–372.
12. Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(4):R144.
13. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ.* 1993;306(6876):481–483.
14. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM.* 2002;95(9):579–583.
15. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ.* 2006;333(7572):786–790.

16. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72(2):208–212.
17. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(4):1135–1142.
18. 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.
19. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–1493.
20. SIEW ED, DEGER SM. Recent Advances in Acute Kidney Injury Epidemiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(3):309–317.
21. Roberts G, Phillips D, McCarthy R, et al. Acute kidney injury risk assessment at the hospital front door: what is the best measure of risk? *Clin Kidney J.* 2015;8(6):673–680.
22. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1657–1665.
23. Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, et al. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(2):206–213.
24. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525.
25. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Lond).* 2013;13(3):233–238.
26. Selby NM, Crowley L, Fluck RJ, et al. Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(4):533–540.
27. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1833–1839.
28. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913–1917.
29. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–3370.
30. Horne KL, Packington R, Monaghan J, et al. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open* [electronic article]. 2017;7(3). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372023/>). (Accessed May 16, 2021)
31. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223–228.

32. Wu V-C, Huang T-M, Lai C-F, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int.* 2011;80(11):1222–1230.
33. Cerdá J, Liu KD, Cruz DN, et al. Promoting Kidney Function Recovery in Patients with AKI Requiring RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1859–1867.
34. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, et al. [Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI]. *Med Intensiva.* 2006;30(6):260–267.
35. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(3):811–818.
36. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, et al. Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1309–1313.
37. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail.* 2007;29(2):163–168.
38. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, et al. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(3):183–187.
39. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, et al. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1007–1014.
40. Hsu C-N, Chen H-L, Tain Y-L. Epidemiology and outcomes of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury in children and adolescents. *Pediatric Research.* 2018;83(3):622–629.
41. Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, et al. KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):922–929.
42. Warnock DG, Powell TC, Siew ED, et al. Serum Creatinine Trajectories for Community-versus Hospital-Acquired Acute Kidney Injury. *NEF.* 2016;134(3):177–182.
43. Wang Y, Wang J, Su T, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury: A Nationwide Survey in China. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):647–657.
44. Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, et al. Acute Kidney Injury in Urology Patients: Incidence, Causes and Outcomes. *Nephrourol Mon.* 2013;5(5):955–961.
45. Thakar CV, Parikh PJ, Liu Y. Acute kidney injury (AKI) and risk of readmissions in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1482–1486.
46. Iwagami M, Mansfield K, Quint J, et al. Diagnosis of acute kidney injury and its association with in-hospital mortality in patients with infective exacerbations of bronchiectasis: cohort study from a UK nationwide database. *BMC Pulm Med.* 2016;16:14.

47. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57(2):753–762.
48. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527–535.
49. Murugan R, Weissfeld L, Yende S, et al. Association of statin use with risk and outcome of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):895–905.
50. Druml W. Systemic consequences of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(6):613–619.
51. Thakar CV, Yared J-P, Worley S, et al. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int*. 2003;64(1):239–246.
52. Hoste EAJ, Blot SI, Lameire NH, et al. Effect of nosocomial bloodstream infection on the outcome of critically ill patients with acute renal failure treated with renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):454–462.
53. Woodrow G, Turney JH. Cause of death in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(3):230–234.
54. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, et al. Defining the Cause of Death in Hospitalised Patients with Acute Kidney Injury. *PLOS ONE*. 2012;7(11):e48580.
55. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit. Care Med*. 1996;24(2):192–198.
56. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003;14(4):1022–1030.
57. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613–1621.
58. Cole L, Bellomo R, Silvester W, et al. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a “closed” ICU system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000;162(1):191–196.
59. Breen D, Bihari D. Acute renal failure as a part of multiple organ failure: the slippery slope of critical illness. *Kidney Int. Suppl*. 1998;66:S25-33.
60. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47.
61. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am. J. Kidney Dis*. 2004;43(5):817–824.

62. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431–439.
63. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996;11(2):293–299.
64. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):435–452.
65. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):500–514.
66. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(11):697–711.
67. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(4):217–230.
68. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–818.
69. Hoste EAJ, 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.
70. Sandroni C, Dell’anna AM, Tujjar O, et al. Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(9):989–999.
71. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589–596.
72. PubMed entry. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247356>). (Accessed May 7, 2018)
73. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69(11):1996–2002.
74. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*. 2003;124(3):1053–1059.
75. Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care*. 2005;9(4):R363-374.
76. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med*. 1999;27(7):1230–1251.
77. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013;187(5):509–517.

78. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(6):546–553.
79. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care*. 2008;12(2):R42.
80. Vincent J-L, Abraham E, Kochanek P, et al. Textbook of Critical Care E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011 1748 p.
81. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002;166(1):98–104.
82. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3–11.
83. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(6):588–595.
84. Good DW, George T, Watts BA. Lipopolysaccharide directly alters renal tubule transport through distinct TLR4-dependent pathways in basolateral and apical membranes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2009;297(4):F866–874.
85. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, et al. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3(88):88ps25.
86. Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, et al. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2011;22(8):1505–1516.
87. Wu X, Guo R, Wang Y, et al. The role of ICAM-1 in endotoxin-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007;293(4):F1262–1271.
88. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012;78(1):1–8.
89. Rabelink TJ, van Zonneveld A-J. Coupling eNOS uncoupling to the innate immune response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006;26(12):2585–2587.
90. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:121–167.
91. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):57–64.
92. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Cardiorenal syndromes and sepsis. *Int J Nephrol*. 2011;2011:652967.
93. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*. 2011;333(6046):1109–1112.

94. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004;286(3):R491-497.
95. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):697–711.
96. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, et al. Emerging Concepts in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12(4):320–330.
97. Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012;27(1):153–160.
98. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(10):727–735.
99. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(16):1489–1497.
100. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1179–1188.
101. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827–1837.
102. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):19–32.
103. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J.* 1999;341 (Pt 2):233–249.
104. Stoner JD, Clanton TL, Aune SE, et al. O₂ delivery and redox state are determinants of compartment-specific reactive O₂ species in myocardial reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H109-116.
105. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542–3548.
106. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(12):3123–3132.
107. Sponsel HT, Alfrey AC, Hammond WS, et al. Effect of iron on renal tubular epithelial cells. *Kidney International.* 1996;50(2):436–444.
108. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care.* 2016;20(1):187.

109. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):166–178.
110. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):60–65.
111. Kitts D, Bongard FS, Klein SR. Septic embolism complicating infective endocarditis. *J Vasc Surg*. 1991;14(4):480–485; discussion 485-487.
112. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1781–1787.
113. Broe ME de, Porter GA, Bennett WM, et al., eds. *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*. 2nd ed. Springer Netherlands; 2003 (Accessed May 4, 2021).(<https://www.springer.com/gp/book/9781402025860>). (Accessed May 4, 2021)
114. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210–4221.
115. Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, et al. Unique Transcriptional Programs Identify Subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1729–1740.
116. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):85–98.
117. Meola M, Samoni S, Petrucci I, et al. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Post-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2016;188:64–68.
118. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189–200.
119. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol*. 2006;26(2):105–113.
120. Druml W, Kelly RA, May RC, et al. Abnormal cation transport in uremia. Mechanisms in adipocytes and skeletal muscle from uremic rats. *J Clin Invest*. 1988;81(4):1197–1203.
121. Wen X, Murugan R, Peng Z, et al. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol*. 2010;165:39–45.
122. Cantaluppi V, Quercia AD, Dellepiane S, et al. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2004–2011.
123. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):547–558.
124. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, et al. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int*. 1999;55(6):2362–2367.

125. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):155–164.
126. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1139–1148.
127. Zager RA, Johnson ACM, Lund S, et al. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;291(3):F546–F556.
128. Singbartl K, Bishop JV, Wen X, et al. Differential effects of kidney-lung cross-talk during acute kidney injury and bacterial pneumonia. *Kidney Int*. 2011;80(6):633–644.
129. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;65(4):1357–1365.
130. Murugan R, Wen X, Shah N, et al. Plasma inflammatory and apoptosis markers are associated with dialysis dependence and death among critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1854–1864.
131. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3508–3514.
132. Gritters M, Grooteman MPC, Schoorl M, et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):153–159.
133. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Crit Care*. 2011;15(1):202.
134. Awad AS, Rouse M, Huang L, et al. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int*. 2009;75(7):689–698.
135. Harper SJ, Tomson CRV, Bates DO. Human uremic plasma increases microvascular permeability to water and proteins in vivo. *Kidney Int*. 2002;61(4):1416–1422.
136. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif*. 2009;28(2):75–83.
137. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, et al. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int*. 2003;63(2):600–606.
138. Park SW, Chen SWC, Kim M, et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy. *Lab Invest*. 2011;91(1):63–84.
139. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IAM, et al. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1634–1647.
140. Golab F, Kadkhodae M, Zahmatkesh M, et al. Ischemic and non-ischemic acute kidney injury cause hepatic damage. *Kidney International*. 2009;75(8):783–792.

141. Druml W, Kelly RA, England BK, et al. Effects of acute and chronic uremia on active cation transport in rat myocardium. *Kidney Int.* 1990;38(6):1061–1067.
142. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1549–1558.
143. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998;97(14):1382–1391.
144. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1360–1370.
145. Silva RC, Landgraf MA, Corrêa-Costa M, et al. Acute Kidney Injury Reduces Phagocytic and Microbicidal Capacities of Alveolar Macrophages. *CPB.* 2013;31(2–3):179–188.
146. Himmelfarb J, Le P, Klenzak J, et al. Impaired monocyte cytokine production in critically ill patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66(6):2354–2360.
147. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet.* 1995;346(8989):1533–1540.
148. Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998;7(3):289–295.
149. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000;9(4):427–434.
150. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(5):1539–1549.
151. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529–1537.
152. Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):807–815.
153. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med.* 1990;113(2):155–159.
154. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):962–967.
155. Johnson M. Brenner & Rector's the kidney. *Can J Surg.* 1996;39(6):515–516.
156. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, et al. Renal plasma flow and glomerular filtration rate during acute kidney injury in man. *Renal Failure.* 2010;32(3):349–355.
157. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):740–747.
158. Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. *Crit Care.* 2014;18(6):696.

159. Lankadeva YR, Kosaka J, Iguchi N, et al. Effects of Fluid Bolus Therapy on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Early Experimental Septic Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2019;47(1):e36–e43.
160. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1722–1732.
161. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma*. 2000;48(5):874–877.
162. Wauters J, Claus P, Brosens N, et al. Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure. *J Trauma*. 2009;66(3):713–719.
163. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, et al. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):707–713.
164. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2008;36(6):1823–1831.
165. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582–588.
166. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*. 1999;47(6):1000–1003.
167. Li X, Liu M, Bedja D, et al. Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(5):F519–525.
168. Herrler T, Tischler A, Meyer A, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(1):40–46.
169. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):37–47.
170. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(9):541–557.
171. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):107–115.
172. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1695–1705.
173. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med*. 2006;354(24):2564–2575.

174. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):155–170.
175. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(24):2263–2274.
176. Schneider AG, Baldwin I, Freitag E, et al. Estimation of fluid status changes in critically ill patients: fluid balance chart or electronic bed weight? *J Crit Care.* 2012;27(6):745.e7–12.
177. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307–1315.
178. Wald R, McArthur E, Adhikari NKJ, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;65(6):870–877.
179. Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M, et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):841–854.
180. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care : Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):58.
181. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest.* 2019;155(3):626–638.
182. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):486–492.
183. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(4):R146.
184. Califano AM, Bitker L, Baldwin I, et al. Circuit Survival during Continuous Venovenous Hemodialysis versus Continuous Venovenous Hemofiltration. *Blood Purif.* 2020;49(3):281–288.
185. See EJ, Bellomo R. How I prescribe continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2021;25(1):1.
186. Macedo E, Claure-Del Granado R, Mehta RL. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(1):57–60.
187. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;70(7):1312–1317.

188. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9223):26–30.
189. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1233–1238.
190. Bouman CSC, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JGP, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2205–2211.
191. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7–20.
192. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627–1638.
193. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76(4):422–427.
194. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012;16(5):R197.
195. Murugan R, Balakumar V, Kerti SJ, et al. Net ultrafiltration intensity and mortality in critically ill patients with fluid overload. *Crit Care*. 2018;22(1):223.
196. Murugan R, Kerti SJ, Chang C-CH, et al. Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e195418.
197. Naorungroj T, Neto AS, Zwakman-Hessels L, et al. Mediators of the Impact of Hourly Net Ultrafiltration Rate on Mortality in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Crit Care Med*. 2020;48(10):e934–e942.
198. Pirkle JL, Comeau ME, Langefeld CD, et al. Effects of weight-based ultrafiltration rate limits on intradialytic hypotension in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(2):270–278.
199. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1269–1277.
200. Bemelmans RHH, Boerma EC, Barendregt J, et al. Changes in the volume status of haemodialysis patients are reflected in sublingual microvascular perfusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3487–3492.

201. Veenstra G, Pranskunas A, Skarupskiene I, et al. Ultrafiltration rate is an important determinant of microcirculatory alterations during chronic renal replacement therapy. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):71.
202. Mahmoud H, Forni LG, McIntyre CW, et al. Myocardial stunning occurs during intermittent haemodialysis for acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):942–944.
203. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1925–1931.
204. Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4):1317–1325.
205. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, et al. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):147–158.
206. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, et al. Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):1086–1095.
207. McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):133–141.
208. Eldehni MT, McIntyre CW. Are there neurological consequences of recurrent intradialytic hypotension? *Semin Dial*. 2012;25(3):253–256.
209. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized Clinical Trial of Dialysate Cooling and Effects on Brain White Matter. *JASN*. 2015;26(4):957–965.
210. Gleeson P, Crippa I, Sexton D, et al. Determinants of renal recovery and mortality inpatients undergoing continuous renal replacement therapy in the ICU. *Intensive Care Med Exp* [electronic article]. 2015;3(Suppl 1). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798401/>). (Accessed May 23, 2021)
211. Sjolund J, Garcia Anton D, Bayes LY, et al. Diuretics, Limited Ultrafiltration, and Residual Renal Function in Incident Hemodialysis Patients: A Case Series. *Semin Dial*. 2016;29(5):410–415.
212. Burton JO, Korsheed S, Grundy BJ, et al. Hemodialysis-induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias. *Ren Fail*. 2008;30(7):701–709.
213. Kramer H, Yee J, Weiner DE, et al. Ultrafiltration Rate Thresholds in Maintenance Hemodialysis: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(4):522–532.
214. Murugan R, Bellomo R, Palevsky PM, et al. Ultrafiltration in critically ill patients treated with kidney replacement therapy. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(4):262–276.

215. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10141):31–40.
216. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(4):897–904.
217. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2190–2199.
218. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122–133.
219. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):58–66.
220. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(18):1796–1798.
221. STARRT AKI Trial. *NephJC*. (<http://www.nephjc.com/news/starrt-aki>). (Accessed May 24, 2021)
222. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD011447.
223. Bai M, Zhou M, He L, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2098–2110.
224. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(6):700–707.
225. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011;24(2):164–168.
226. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM, et al. Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy*. 2006;61(2):211–220.
227. Tiranathanagul K, Tangvoraphonkchai K, Srisawat N, et al. Acute intradialytic cardiac function and inflammatory cytokine changes during high-efficiency online hemodiafiltration with acetate-free and standard dialysis solutions. *Ther Apher Dial*. 2015;19(3):250–258.
228. Davenport A, Will EJ, Davison AM. The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(9):800–804.

229. Sigwalt F, Bouteleux A, Dambricourt F, et al. Clinical Complications of Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol*. 2018;194:109–117.
230. Assa S, Kuipers J, Ettema E, et al. Effect of isolated ultrafiltration and isovolemic dialysis on myocardial perfusion and left ventricular function assessed with ¹³N-NH₃ positron emission tomography and echocardiography. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(3):F445–F452.
231. Bersin RM, Chatterjee K, Arieff AI. Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. *Am J Med*. 1989;87(1):7–14.
232. Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction and inflammation: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(2):265–273.
233. Friedrich B, Alexander D, Janessa A, et al. Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: Evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction. *Kidney International*. 2006;70(12):2124–2130.
234. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):806–811.
235. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):G1-47.
236. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. β -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014;18(3):R105.
237. Manns B, Doig CJ, Lee H, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med*. 2003;31(2):449–455.
238. Vitale C, Bagnis C, Marangella M, et al. Cost analysis of blood purification in intensive care units: Continuous versus intermittent hemodiafiltration. *Journal of nephrology*. 2003;16:572–9.
239. Rauf AA, Long KH, Gajic O, et al. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J Intensive Care Med*. 2008;23(3):195–203.
240. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Study. *Crit Care*. 2010;14(2):R46.
241. Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, et al. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):371–385.
242. Klouche K, Gibney RTN, Forni LG. Can this patient be safely weaned from RRT? *Intensive Care Med*. 2018;44(5):639–642.

243. Schiffli H. Discontinuation of renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury: predictive factors of renal function recovery. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1845–1851.
244. Jones SL, Devonald MAJ. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units--a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1186–1190.
245. Clark EG, Bagshaw SM. Unnecessary renal replacement therapy for acute kidney injury is harmful for renal recovery. *Semin Dial*. 2015;28(1):6–11.
246. Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):101–108.
247. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit. Care Med*. 2009;37(9):2576–2582.
248. Jm R, Ja L-P, Ma N, et al. Successful weaning from continuous renal replacement therapy. Associated risk factors. *J Crit Care*. 2018;45:144–148.
249. Wu B, Yan W, Li X, et al. Initiation and Cessation Timing of Renal Replacement Therapy in Patients with Type 1 Cardiorenal Syndrome: An Observational Study. *Cardiorenal Med*. 2017;7(2):118–127.
250. Chávez-Iñiguez JS, Sánchez-Villaseca SJ, García-Macías LA. Síndrome cardiorrenal: clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Una revisión de las publicaciones médicas. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(2):253–263.
251. Viallet N, Brunot V, Kuster N, et al. Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. *Ann Intensive Care* [electronic article]. 2016;6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956634/>). (Accessed May 27, 2021)
252. Aniot J, Ait Hssain A, Pereira B, et al. Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20:43.
253. Fröhlich S, Donnelly A, Solymos O, et al. Use of 2-hour creatinine clearance to guide cessation of continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2012;27(6):744.e1–5.
254. Schiffli H, Lang SM. Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(1):191–197.
255. Wheeler TS, Tolwani AJ. 165 the 24-Hour Urine Creatinine Clearance Predicts Successful Discontinuation of Continuous Renal Replacement Therapy in Acute Renal Failure. *Journal of Investigative Medicine*. 2007;55(1):S274–S274.
256. Stads S, Kant KM, de Jong MFC, et al. Predictors of short-term successful discontinuation of continuous renal replacement therapy: results from a prospective multicentre study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):129.

257. Han SS, Bae E, Song SH, et al. NT-proBNP Is Predictive of the Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2016;239(1):1–8.
258. Papanicolaou N, Francis IR, Casalino DD, et al. Expert panel on urologic imaging. *ACR Appropriateness Criteria renal failure.* Reston, VA, American College of Radiology. 2008;
259. Schnell D, Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1751–1760.
260. O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;35(6):1021–1038.
261. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):885–892.
262. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, et al. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1557–1562.
263. Duranteau J, Deruddre S, Vigue B, et al. Doppler monitoring of renal hemodynamics: why the best is yet to come. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1360–1361.
264. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, et al. “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(9):1669–1674.
265. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1553–1559.
266. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, et al. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):382–394.
267. Stefan G, Capusa C, Stancu S, et al. Abdominal aortic calcification and renal resistive index in patients with chronic kidney disease: is there a connection? *J Nephrol.* 2014;27(2):173–179.
268. Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, et al. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology.* 1996;199(1):165–169.
269. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(5):1035–1042.
270. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. *Semin. Ultrasound CT MR.* 1991;12(4):308–318.
271. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology.* 1992;184(2):469–473.
272. Andriani G, Persico A, Tursini S, et al. The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU Int.* 2001;87(6):562–564.

273. Terry JD, Rysavy JA, Frick MP. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med.* 1992;11(12):647–651.
274. el Helou N, Hélénon O, Augusti M, et al. [Renal Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute obstructions of the upper urinary tract]. *J Radiol.* 1993;74(10):499–507.
275. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(9):2780–2785.
276. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011;15(1):114–120.
277. Schnell D, Reynaud M, Venot M, et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(12):1273–1281.
278. Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(3):359–366.
279. O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension.* 2014;64(5):915–917.
280. Calabria J, Torguet P, Garcia I, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(3):186–191.
281. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):603–609.
282. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839–846.
283. Kirkpatrick AW, Colistro R, Laupland KB, et al. Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit. Care Med.* 2007;35(1):207–213.
284. Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ, et al. Extraneous factors affecting resistive index. *Invest Radiol.* 1988;23(12):899–904.
285. Murphy ME, Tublin ME. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med.* 2000;19(5):303–314.
286. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, et al. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology.* 1990;175(2):511–513.
287. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology.* 1999;213(1):258–264.

288. Vade A, Dudiak C, McCarthy P, et al. Resistive indices in the evaluation of infants with obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis. *J Ultrasound Med.* 1999;18(5):357–361.
289. Omote K, Nagai T, Iwano H, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral in hospitalized heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;7(1):167–175.
290. Darmon M, Schortgen F, Leon R, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1031–1038.
291. Sharkey RA, Mulloy EM, O’Neill SJ. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur. Respir. J.* 1998;12(3):653–657.
292. Sharkey RA, Mulloy EM, O’Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest.* 1999;115(6):1588–1592.
293. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J. Appl. Physiol.* 2008;105(5):1652–1660.
294. Youhei Tsuchiya IT. Evaluation of the Time to Terminate Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury Following Cardiovascular Surgery in Association with or without a Mechanical Ventilation Support. *J Nephrol Ther* [electronic article]. 2014;05(01). (<https://www.omicsonline.org/open-access/evaluation-of-the-time-to-terminate-continuous-renal-replacement-therapy-2161-0959.1000188.php?aid=36916>). (Accessed May 27, 2021)
295. Lerolle N. Please don’t call me RI anymore; I may not be the one you think I am! *Crit Care.* 2012;16(6):174.
296. Parolini C, Noce A, Staffolani E, et al. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology.* 2009;252(3):888–896.
297. Toledo C, Thomas G, Schold JD, et al. Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2015;66(2):382–388.
298. Bruno RM, Daghini E, Landini L, et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(9):2430–2439.
299. Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(5):358–364.
300. Afsar B, Elsurer R. Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion. *Diabetic Medicine.* 2012;29(8):1043–1046.

301. Hamano K, Nitta A, Ohtake T, et al. Associations of Renal Vascular Resistance With Albuminuria and Other Macroangiopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1853–1857.
302. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *J Nephrol*. 2019;32(4):527–538.
303. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(5):997–1000.
304. Perrella RR, Duerinckx AJ, Tessler FN, et al. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis*. 1990;15(6):544–550.
305. Kelcz F, Pozniak MA, Pirsch JD, et al. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155(3):531–535.
306. Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(3):535–539.
307. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(6):1611–1615.
308. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991;179(2):419–423.
309. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, et al. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock*. 2012;38(6):592–597.
310. Gheisari A, Haghighi M. Diagnostic value of Doppler ultrasound in differentiating prerenal azotemia from acute tubular necrosis in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17(2):168–170.
311. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, et al. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am. J. Kidney Dis*. 2000;35(4):713–719.
312. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(6):1223–1227.
313. Song J, Wu W, He Y, et al. Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury. *J Crit Care*. 2018;45:204–208.
314. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):68–76.

315. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, et al. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015;30(3):629–635.
316. Beloncle F, Rousseau N, Hamel J-F, et al. Determinants of Doppler-based renal resistive index in patients with septic shock: impact of hemodynamic parameters, acute kidney injury and predisposing factors. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):51.
317. Guinot P-G, Bernard E, Abou Arab O, et al. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(5):890–896.
318. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, et al. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):891–898.
319. Hertzberg D, Ceder SL, Sartipy U, et al. Preoperative Renal Resistive Index Predicts Risk of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):847–852.
320. Kararmaz A, Arslantas MK, Aksu U, et al. Evaluation of acute kidney injury with oxidative stress biomarkers and Renal Resistive Index after cardiac surgery. *Acta Chir Belg*. 2019;1–9.
321. Wu H, Liu K, Darko IN, et al. Predictive value of renal resistive index for the onset of acute kidney injury and its non-recovery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2020;93(4):172–186.
322. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology*. 1994;20(2):362–369.
323. Celebi H, Dönder E, Celiker H. Renal blood flow detection with Doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1997;157(5):564–566.
324. Čulafić Đ, Štulić M, Obrenović R, et al. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6573–6579.
325. Granata A, Andrulli S, Bigi MQ, et al. Predictive role of duplex Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute renal obstruction in patients with unilateral renal colic. *Clin Nephrol*. 2009;71(6):680–686.
326. Onur MR, Cubuk M, Andic C, et al. Role of resistive index in renal colic. *Urol Res*. 2007;35(6):307–312.
327. Shokeir AA, Shoma AM, Abubieh EA, et al. Recoverability of renal function after relief of acute complete ureteral obstruction: clinical prospective study of the role of renal resistive index. *Urology*. 2002;59(4):506–510.
328. Banjade P, Subedi A, Ghamande S, et al. Systemic Venous Congestion Reviewed. *Cureus*. 2023;15(8):e43716.

329. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J*. 2020;12(1):16.
330. Jury D, Shaw AD. Utility of bedside ultrasound derived hepatic and renal parenchymal flow patterns to guide management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(6):587–592.
331. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):674–682.
332. Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Crit Care*. 2020;24(1):615.
333. Rihl MF, Pellegrini JAS, Boniatti MM. VExUS Score in the Management of Patients With Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: AKIVEX Study. *J Ultrasound Med*. 2023;42(11):2547–2556.
334. Everitt BS. Applied categorical data analysis. Daniel H. Freeman, Jr., Marcel Dekker Inc, 1987. No. of pages: xi + 318. Price: £54.85 (\$69.75). *Statistics in Medicine*. 1989;8(4):523–523.
335. Loutradis C, Pickup L, Law JP, et al. Acute kidney injury is more common in men than women after accounting for socioeconomic status, ethnicity, alcohol intake and smoking history. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):1–12.
336. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–1554.
337. Min SY, Yong HJ, Kim D. Sex or gender differences in treatment outcomes of sepsis and septic shock. *Acute Crit Care*. 2024;39(2):207–213.
338. Neugarten J, Golestaneh L, Kolhe NV. Sex differences in acute kidney injury requiring dialysis. *BMC Nephrology* [electronic article]. 2018;19. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994053/>). (Accessed June 16, 2024)
339. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(6):557–560.
340. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2576–2582.
341. Tang Y, Jiang J, Zhao Y, et al. Aging and chronic kidney disease: epidemiology, therapy, management and the role of immunity. *Clin Kidney J* [electronic article]. 2024;17(9). (<https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfae235>). (Accessed January 8, 2025)
342. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):122–131.
343. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):395–406.

344. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1617–1622.
345. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, et al. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1900–1906.
346. Timing of Recovery From Moderate to Severe AKI and the Risk for Future Loss of Kidney Function - ClinicalKey. (<https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0272638619308546?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0272638619308546%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fbvscsm.c17.net%2F>). (Accessed January 9, 2025)
347. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):855–866.
348. Viana-Rojas JA, Argai E, Robles-Ledesma M, et al. Venous excess ultrasound score and acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023;12(7):413–419.
349. Giustiniano E, Meco M, Morengi E, et al. May Renal Resistive Index Be an Early Predictive Tool of Postoperative Complications in Major Surgery? Preliminary Results. *Biomed Res Int*. 2014;2014:917985.
350. Hamzic-Mehmedbasic A, Rebic D, Balavac M, et al. Clinical Analysis of Etiology, Risk Factors and Outcome in Patients with Acute Kidney Injury. *Mater Sociomed*. 2015;27(2):70–74.

8.- APÉNDICES

APÉNDICE 1: ESCALAS DE APACHE II, SOFA, ÍNDICE DE CHARLSON.

APACHE II

PUNTUACION APACHE II: A+B+C

A Puntos de edad

Edad	<45	45-54	55-64	65-74	>74
Puntos	0	2	3	5	6

B Puntos de FISIOLÓGÍA AGUDA

VARIABLES	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperaura	>40,9	40,9-39		38,9-38,5	38,4-36	35,9-34	33,9-32	31,9-30	<30
Presión arterial media	> 159	159-130	129-110		109-70		69-50		
Frecuencia Cardiaca	> 179	179-140	139-110		109-70		69-55	54-40	<40
Frecuencia Respiratoria	>49	49-35		34-25	24-12	11-10	9-6		
Aa DO2 (FiO2 > 0,49)	>499	499-350	349-200		<200				
PaO2 (FiO2>0,5)					>70	70-61		60-55	<55
pH arterial	>7,69	7,69-7,60		7,59-7,5	7,49-7,33		7,32-7,25	7,24-7,15	<7,15
Sodio	> 179	179-160	159-155	154-150	139-130		129-120	119-110	< 110
Potasio	>6,9	6,9-6		5,9-5,5	5,4-3,5	3,4-3	2,9-2,5		
Creatinina*	> 3,4	3,4-2	1,9-1,5		1,4-0,6				
Hematocrito	>59		59,9-50	49,9-45	45,9-30		29,9-20		<20
Leucocitos	>39,9		39,9 20	19,9-15	14,9-3		2,9-1		<1
Conciencia	15 -Escala de Glasgow								
Bicarbonato (si no pH)	>51,9	51,9-41		40,9-32	31,9-22		21,9-18	17,9-15	<15

*Multiplicar x2 en caso de insuficiencia renal aguda

SOFA

	0	1	2	3	4
Respiratorio (PO ₂ /FiO ₂)	< 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Renal (Creatina/diuresis)	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4-9 o < 500 ml/día	≥ 5 o < 200 ml/día
Hepático (Bilirrubina)	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	Dopamina ≤5 o Dobutamina	Dopamina ≤5 o Noradrenalina/A drenalina ≤5	Dopamina > 15 o Noradrenalina/ Adrenalina > 0,1
Hematológico (Plaquetas)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico (GCS)	15	13 -14	10 - 12	6 - 9	< 6

ÍNDICE DE CHARLSON MODIFICADO.

1 PUNTO

Enfermedad coronaria Insuficiencia
cardiaca Enfermedad vascular periférica
Enfermedad vascular cerebral
Demencia
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad tejido conectivo Úlcera
péptica
Enfermedad hepática leve
Diabetes sin fallo orgánico y con tratamiento

2 PUNTOS

Hemiplejía
Insuficiencia renal moderada o grave
Diabetes con fallo orgánico (retinopatía, neuropatía, nefropatía) Tumor sin
metástasis (< 5 años desde diagnóstico)
Leucemia
Linfoma

3 PUNTOS

Enfermedad hepática moderada o severa (ascitis, cirrosis)

6 PUNTOS

Tumor metastásico sólido

**1 PUNTO POR CADA DÉCADA A PARTIR DE 40 AÑOS (50-59 años 1
punto; 60-69 años 2 puntos; 70-79 años 3 puntos; 80-89 años 4
puntos)**

Definiciones para el Índice de Charlson:

Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.

Insuficiencia Cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente intervenidos de bypass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

Úlcera gastroduodenal: pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por úlcera (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejia: Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa.

Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatina > 3 mg/dl de forma repetida.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

Hepatopatía crónica moderada/severa: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales, pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descomposición hiperosmolar,

Tumor o neoplasia solida: Pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucemia aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldstrom y mieloma.

SIDA definido: No incluye portadores asintomáticos.

Interpretación de la puntuación:

En general se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta > 3 puntos.

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años):

Puntuación Mortalidad/año

0	12%
1 – 2	25%
3 – 4	52%
>5	85%

APÉNDICE 2: FÓRMULAS USADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA.

Ecuación de la Modificación en enfermedad renal (MRDR):

$$\text{TFG (ml/min para 1,73 m}^2\text{)} = 170 \times (\text{creatinina (mg/dl)})^{\text{exp}[-0,999]} \times \text{BUN (mg/dl)}^{\text{exp}[-0,17]} \times \text{Alb (g/dl)}^{\text{exp}[0,318]} \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra}).$$

BUN: *Blood urea nitrogen; nitrógeno ureico en sangre.*

Alb: albúmina.

Ecuación para cálculo del Aclaramiento de creatinina en orina de 2 horas

$$\text{Aclaramiento de creatina (ml/min)} = \text{Cro (mg/dl)} \times \text{Vo (ml)} \times 1,73 / \text{Crs (mg/dl)} \times 120 \times \text{Sc}$$

Cro: creatinina en orina.

Vo: volumen de orina.

Crs: creatinina sérica.

Sc: superficie corporal.

APÉNDICE 3: APROBACIÓN DEL CEIC



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 18/285-E

12 de junio de 2018

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 06/06/2018, acta 6.1/18 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Utilidad de Escala Pronóstica que incluye el Índice de Resistencia Renal como predictora de la retirada exitosa de las técnicas de reemplazo renal continuo en pacientes con Fracaso Renal Agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. (PRISCILA Study)"

Código Interno: 18/285-E

Versión Protocolo Evaluada:

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. José Miguel Gil Perdomo** como investigador principal en el Servicio de Medicina Intensiva, del Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 12 de junio de 2018

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

APÉNDICE 4: HOJA DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Título del estudio: Utilidad de una Escala Pronóstica que incluye el Índice de Resistividad Renal para predecir la retirada exitosa de las técnicas de reemplazo renal continuo en pacientes con Fracaso Renal Agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. (PRISCILA)

Investigador principal: Dr. J. Gil Perdomo

Centro: Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la extracción y utilización de muestras biológicas, así como para la realización de ecografías renales durante su ingreso, con fines de investigación biomédica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si desea formar parte de este estudio.

Por ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir. Si tiene alguna duda diríjase al Dr. J. Gil Perdomo de la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, de acuerdo a la legislación vigente en España, y se lleva a cabo con respeto a los enunciados en la declaración de Helsinki de buena práctica clínica.

En este estudio participa el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid e incluye a los pacientes que desarrollan durante el ingreso un deterioro importante de la función renal que requiere la utilización de terapias de reemplazo renal continua (TRRC), las cuales se encargan de depurar la sangre de los productos de desecho cuando

el riñón no es capaz de realizarlo. El objetivo del estudio es diseñar una escala pronóstica que incluye variables clínicas, de laboratorio y de ecografía renal que permita conocer a los pacientes a los que se les podría retirar con éxito la TRRC una vez la función renal se ha recuperado.

Debe saber que:

- Su participación en este estudio es completamente voluntaria y puede decidir no participar o cambiar de decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento.
- Nadie, ni personal sanitario ni pacientes o sus familiares recibirán ningún tipo de compensación económica.
- No se extraerán más muestras de sangre que las estrictamente necesarias para el control de su enfermedad y se realizará una ecografía renal al momento del inicio de la TRRC, al momento de su retirada y a los 7 días de la misma. Si usted decide no participar en el estudio, se extraerán las mismas muestras de sangre y orina y no se realizarán las ecografías renales.
- La identidad del paciente estará en todo momento protegida por un código, de tal manera que si acepta participar en el trabajo, no se podrá de ninguna manera correlacionar en un análisis posterior los valores analíticos con los pacientes.

Descripción general del estudio:

Si decide participar obtendremos algunos datos de su historia clínica (como la edad, diagnóstico, analíticas previas...). Se obtendrán datos analíticos de muestras de sangre y orina solicitadas durante el ingreso. Asimismo, se realizará una ecografía renal al momento del inicio de la TRRC, al momento de su retirada y a los 7 días de la misma.

Riesgos/incomodidades:

Las muestras de sangre y orina serán obtenidas de la analítica que le hacemos de forma diaria mientras está en la UCI, para que no suponga molestia añadida. La ecografía renal, al ser un método diagnóstico no invasivo y rutinariamente usado en la UCI, no supone para el paciente un riesgo adicional.

Beneficios:

No se esperan beneficios directos por su participación en el estudio. Sin embargo, la posibilidad de predecir la retirada exitosa de las TRRC podría ser muy beneficioso para futuros pacientes.

Confidencialidad:

Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta. Durante el tratamiento de datos, su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el responsable del estudio. De acuerdo con el Reglamento general de protección de datos (RGPD) (Reglamento (EU) 2016/679), además de los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos (Ley orgánica 15/1999 de protección de datos), también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio.

APÉNDICE 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre del familiar o tutor legal)
con DNI Nº..... con relación con el paciente.....
accedo a que (nombre del paciente)
..... entre a formar parte
del estudio titulado **PRISCILA**, propuesto por el Dr. J. Gil Perdomo.

Tras hablar con el Dr.....

- 1-- He podido leer la hoja de información.
- 2-- He comprendido la metodología del estudio.
- 3-- He podido hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias.

Asimismo, soy consciente que puedo renunciar a permanecer en el estudio:

- 1-- Cuando quiera.
- 2-- Sin tener que dar explicaciones
- 3-- Sin que ello comporte cambios en el tratamiento del paciente.

Madrid, ade.....de.....

Firma del paciente, familiar o tutor legal

Firma del médico

9.- ACRÓNIMOS

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative ; iniciativa de calidad en diálisis aguda
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ; evaluación de la fisiología aguda y el estado de salud crónico
AINE	Anti-Inflamatorio No Esteroideo
AKI-EPI, estudio	The Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation ; Investigación epidemiológica prosectiva sobre la lesion renal aguda
AKIKI, estudio	The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury study; el estudio sobre la iniciación renal artificial en la lesión renal
AKIN	Acute Kidney Injury Network ; grupo de trabajo de lesión renal aguda
ARA II	Antagonistas del Receptor de Angiotensina II
ATN, estudio	Acute Renal Failure Trial Network ; estudio del grupo de trabajo de lesión renal aguda
AUC	Area Under Curve ; área bajo la curva
BCIAo	Balón de Contrapulsación Intra-Aórtico
BCP	Bypass Cardiopulmonar
BICAR-ICU, estudio	Sodium Bicarbonate to Treat Severe Acidosis in the Critically Ill patients ; uso de bicarbonato sódico para el tratamiento de la acidosis metabólica en pacientes de UCI
CEIC	Comité de Ética en Investigación Clínica
Charlson, índice	Índice usado para valorar la esperanza de vida según la edad y el grado de comorbilidad
CLASSIC, estudio	Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock ; terapia de fluidos conservadora vs liberal en el shock séptico
cm / s	centímetros / segundo
COR, curva	Característica Operativa del Receptor

CrCl-2h	C reatinine C lrearence of 2 hours; aclaramiento de creatinina de 2 horas
CrCl-6h	C reatinine C lrearence of 6 hours; aclaramiento de creatinina de 6 horas
CrCl-24h	C reatinine C lrearence of 24 hours; aclaramiento de creatinina de 24 horas
Crs	C reatinina s érica
DE	D esviación E stándar
DM	D iabetes M ellitus
E	E specificidad
ECMO	E xtra C orporeal M embrane O xigenation
EDV	E nd D iastrolic V elocity; velocidad diastólica final
ELAIN, estudio	Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury; efecto del inicio precoz o tardío de la terapia de reemplazo renal en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda
ERC	E nfermedad R enal C rónica
FACTT, estudio	F luids and C atheters T reatment T rial, estudio sobre el tratamiento de fluidos dirigido por catéteres
FENICE, estudio	Fluid challenges in intensive care; desafíos de fluidos en cuidados intensivos
FG	F iltrado G lomerular
FiO₂	F racción inspirada de oxígeno
FNT-α	F actor de N ecrosis T umoral alfa
FRA	F racaso R enal A gudo
FRAMI, estudio	Estado actual del Fracaso Renal Agudo y de las Técnicas de Reemplazo Renal en UCI
FRA-AC	F racaso R enal A gudo A dquirido en la C omunidad
FRA-AH	F racaso R enal A gudo A dquirido en el H ospital
FSR	F lujo S anguíneo R enal
GC	G asto C ardiaco
GU	G asto U rinario

HCO3-	Bicarbonato
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HD	Hemodiálisis
HDF	Hemodiafiltración
HDFVVC	Hemodiafiltración veno-venosa continua
HDI	Hemodiálisis Intermitente
HDVVC	Hemodiálisis veno-venosa continua
HF	Hemofiltración
HFVVC	Hemofiltración veno-venosa continua
HIA	Hipertensión Intra-abdominal
HR	Hazard Ratio; cociente de riesgo
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Índice Cardíaco
IC	Intervalo de Confianza
IDEAL-ICU, estudio	Initiation of Dialysis Early Versus delayed in Intensive Care Unit; iniciación precoz vs tardía de la diálisis en la unidad de cuidados intensivos
	Initiation of Dialysis EARly Versus delayed in In
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
IRR	Índice de Resistencia Renal
IVT	Integral Velocidad Tiempo
K	Potasio
Kg / m²	Kilogramo / metro cuadrado
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes; mejora de resultados globales en enfermedad renal
l	litro
LH	Likelihood Ratio; razón de probabilidad
MDRD-4	Modification of Diet in Renal Disease -4; modificación de la dieta en la enfermedad renal -4
mg / dl	miligramo / decilitro
ml	mililitro

ml / día	mililitros / día
ml / Kg / día	mililitros / kilogramo / día
ml / min	mililitros / minuto
ml / min / 1.73m²	mililitros / minuto / 1.73 metros cuadrados
mmHg	milímetros de mercurio
mmol / día	milimol / día
mmol / Kg / día	milimol / kilogramo / día
mmol / l	milimol / litro
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin ; lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
NTA	Necrosis Tubular Aguda
NT-ProBNP	N-terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide ; Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
OR	Odds Ratio ; razón de probabilidades
PAM	Presión Arterial Media
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PCR	Parada Cardiorrespiratoria
PECR	Presión de Enclavamiento Capilar Renal
pg / ml	picogramo / mililitro
pH	Potencial de hidrogeniones
PP	Presión de Pulso
PSV	Peak Systolic Velocity ; velocidad sistólica pico
PVC	Presión Venosa Central
RENAL, estudio	The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy Study ; Estudio sobre la evaluación aleatorizada del nivel normal vs aumentado de terapia de reemplazo renal
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage ; riesgo, lesión, fallo, pérdida, enfermedad renal terminal
RIQ	Rango intercuartílico
RR	Riesgo Relativo
RVPR	Resistencia Vasular Periférica Renal
S	Sensibilidad

SDRA	S índrome de D istrés R espiratorio A gudo
SOFA	S equential O rgan F ailure A ssessment; evaluación secuencial del fracaso de órganos
SpO₂	S aturación p arcial de O xígeno
SRAA	S istema R enina- A ngiotensina- A ldosterona
STARRT-AKI	E nsayo clínico : S tandard vs. A ccelerated Initiation of R RT in A cute K idney I njury; iniciación estándar vs acelerada de la TRR en la lesión renal aguda
TFG	T asa de F iltración G lomerular
TRR	T erapia de R eemplazo R enal
TRRC	T erapia de R eemplazo R enal C ontinua
TRRI	T erapia de R eemplazo R enal I ntermitente
UCI	U nidad de C uidados I ntensivos
US	U ltrasonografía
UF	U ltrafiltrado
VExUS, escala	V enous E xcess U ltrasound Grading System; escala de gradación de la congestión venosa a través de la ultrasonografía
VS	V olumen S istólico
VPN	V alor P redictivo N egativo
VPP	V alor P redictivo P ositivo