



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.**

**Estudio multicéntrico de mortalidad en pacientes sépticos con lesión renal aguda hospitalizados en los servicios de terapia intensiva, sometidos a hemodiálisis intermitente de baja intensidad en comparación con los pacientes sometidos a hemodiafiltración on line, en el periodo noviembre 2013 a abril de 2015.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**DR. GONZÁLEZ SALINAS RODRIGO ARMANDO**

**DIRECTOR:** Dra. Mery Caza Muñoz. Médico Especialista en Medicina Interna. Docente del Postgrado de Medicina Interna, P.U.C.E. Tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Enrique Garcés.

**DIRECTOR METOLÓGICO:** Dra. Pamela Cabezas. PhD. Tutor investigación PUCE

**Quito 2016**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, quienes en pos de mi superación, sembraron el anhelo de luchar por mis ideales guiándome en el camino del sacrificio, la fortaleza y la abnegación; gracias por todo el esfuerzo, amor y cariño que día a día me han brindado ayudándome a crecer como persona.

A mi esposa Verónica quien me brindó su amor, su cariño, su estímulo y su apoyo constante. Su cariño, comprensión y paciente espera para que pudiera terminar el postgrado son evidencia de su gran amor. ¡Gracias!

A mi adorada hija Violetta Daylin quien me prestó el tiempo que le pertenecía y tuvo que soportar días sin la compañía de su papá; pero a pesar de ello, cada vez que podíamos, al reunirnos, aprovechamos hermosos momentos, en los que su sola sonrisa me llenaba de ánimo y fuerzas.

Rodrigo Armando González Salinas

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por haberme guiado y encaminado en esta vida llena de dificultades y retos, dándome fortaleza para lograr cumplir los objetivos propuestos.

A todas aquellas personas, que depositaron en mí su confianza, y que aportaron con sus conocimientos para formarme como profesional. Al Dr. Darío Jiménez, por su ayuda y aporte sin los cuales no hubiese sido posible la realización del presente trabajo.

A mis tutores, Dra. Mery Caza Muñoz - Directora de esta Investigación, al Dr. Nelson Cevallos, a todos los miembros del servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, y de los diferentes servicios y hospitales que me acogieron durante esta experiencia; y a cada una de mis compañeras que me acompañaron en la lucha por este peldaño en la larga escalera de nuestra vida.

Gracias totales.

# INDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
INDICE DE CONTENIDO.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS .....	vi
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	vii
RESUMEN.....	8
ABSTRACT .....	10
CAPÍTULO I.....	12
1.    GENERALIDADES.....	12
1.1.    INTRODUCCIÓN .....	12
1.2.    JUSTIFICACIÓN .....	14
CAPÍTULO II.....	15
2.    REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1.    SEPSIS .....	15
2.1.1.    DEFINICIÓN.....	15
2.1.2.    EPIDEMIOLOGIA .....	17
2.1.3.    FISIOPATOLOGÍA.....	19
2.2.    LESION RENAL AGUDA .....	25
2.2.1.    DEFINICIÓN.....	25
2.2.2.    EPIDEMIOLOGIA .....	26
2.2.3.    FISIOPATOLOGÍA.....	26
2.3.    TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL.....	31
CAPÍTULO III.....	36
3.    MATERIALES Y MÉTODOS .....	36
3.1.    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
3.2.    OBJETIVOS .....	36
3.2.1.    OBJETIVO GENERAL .....	36
3.2.2.    OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
3.3.    HIPÓTESIS .....	37
3.4.    OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES .....	37
3.5.    MUESTRA.....	39

3.6.	UNIDAD DE ESTUDIO.....	39
3.7.	JUSTIFICACIÓN DE LA REPRESENTATIVIDAD .....	41
3.7.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
3.7.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	41
3.8.	TIPO DE ESTUDIO .....	42
3.9.	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION .....	42
3.10.	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	42
3.11.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	43
3.11.1.	RECURSOS HUMANOS .....	43
3.11.2.	RECURSOS ADMINISTRATIVOS .....	43
CAPÍTULO IV.....		44
4.	RESULTADOS .....	44
4.1.	ESTADISTICA DESCRIPTIVA .....	44
4.2.	ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	45
4.2.1.	SIMILITUD DE LA MUESTRA.....	45
4.2.2.	ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.....	50
4.2.3.	ANÁLISIS DE MORBILIDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.....	52
CAPÍTULO V.....		63
5.	DISCUSIÓN .....	63
CAPÍTULO VI.....		66
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	66
6.1.	CONCLUSIONES.....	66
6.2.	RECOMENDACIONES.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....		68
ANEXOS.....		75

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Tabla de variables</i>	37
<i>Tabla 2 - tabla de recursos necesarios</i>	43
<i>Tabla 3 - Tabla distributiva de la muestra según tipo de terapia de sustitución renal</i>	44
<i>Tabla 4 - Distribución de la muestra según el sexo en los diferentes grupos de tratamiento.</i>	45
<i>Tabla 5 - Prueba de muestras independientes de valores en la valoración de severidad APACHE II al ingreso a la terapia intensiva en los dos grupos de tratamiento</i>	50
<i>Tabla 6 - Tabla de mortalidad de acuerdo a número de pacientes y porcentajes en los dos grupos de estudio</i>	51
<i>Tabla 7 - Estimación de riesgo de mortalidad en los dos grupos de estudio.</i>	52
<i>Tabla 8 - Pruebas no paramétricas con estadísticos de prueba de la variable días de necesidad de vasoactivos.</i>	54
<i>Tabla 9 - Pruebas no paramétricas de la necesidad de vasoactivos en los pacientes que egresaron vivos entre los dos grupos en estudio.</i>	55
<i>Tabla 10 - Tabla descriptiva de las medias de días de ventilación mecánica requeridos en los dos grupos de estudio.</i>	56
<i>Tabla 11 - Pruebas no paramétricas de dos muestras independientes con prueba de Mann-Whitney de los datos de necesidad de ventilación mecánica en los pacientes en TSR</i>	57
<i>Tabla 12 - prueba T de student para muestras independientes de necesidad de ventilación mecánica en los pacientes sépticos con LRA que egresaron vivos de UCIs.</i>	58
<i>Tabla 13 – Prueba T STUDENT de los días de hospitalización en UCI de los pacientes EN los dos grupos EN estudio.</i>	60

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1 - Distribucion de las medias de SOFA, y sus desvíos estándar .....</i>	<i>47</i>
<i>Ilustración 2 - Box plot de distribución de la variable APACHE II en los dos grupos de estudio.....</i>	<i>49</i>
<i>Ilustración 3 - Distribución de las muestras de acuerdo a los días de necesidad de vasoactivos en los dos grupos de estudio representada en box-plot. ....</i>	<i>53</i>
<i>Ilustración 4 - Box plot de distribución de medias de los días de estadía en UCIs, en los dos grupos en estudio.....</i>	<i>59</i>
<i>Ilustración 5 - Box plot de distribución de los pacientes de los dos grupos de estudio de acuerdo a las sesiones de TSR requeridas.....</i>	<i>61</i>

## RESUMEN

La sepsis y sus complicaciones, es una de las principales causas de ingreso a unidades de cuidados intensivos en el mundo. Una de sus principales complicaciones es la lesión renal aguda, en este estudio analizaremos la morbi-mortalidad en dos diferentes grupos de pacientes sépticos con lesión renal aguda en los cuales realizaremos dos diferentes tipos de terapia de sustitución renal.

En este estudio comparativo multicéntrico buscamos determinar si existen ventajas en la evolución y morbilidad de los pacientes sépticos con LRA ingresados en la unidad de cuidados intensivos al realizar un tipo de tratamiento (Hemodiafiltración on line) comparado al tratamiento convencional (hemodiálisis intermitente de baja intensidad) que se viene realizando en las diferentes terapias intensivas del país.

Analizamos 51 pacientes, de los cuales el 56,9% eran varones y 43,1% mujeres, distribuidos entre los 16 a los 87 años de edad con una media de 61,4 años. En el 58,8% de los pacientes se realizó hemodiálisis intermitente de baja intensidad (HDIBI), el restante 41,2% fueron sometidos a hemodiafiltración en línea (HDFOL).

La mortalidad general fue del 54,9%, en el grupo que se realizó HDFOL la mortalidad alcanzó el 42,9% en comparación con el 63,3% del grupo sometido a HDIBI; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,148$ ). El odds ratio fue de 2,3.

En los dos grupos de estudio observamos APACHE II con una media de 26 y SOFA de 11, sin diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos ( $p=0,108$  y  $p=0,411$  respectivamente).

Dentro de factores mórbidos pudimos observar que la necesidad de uso de vasoactivos en el grupo de HDFOL tiene una media de 4,19 días, mientras que el grupo de HDIBI necesitó de 9,77 días, lo que al realizar los estudios de contraste se obtiene una  $p=0,056$ .

Los días de necesidad de ventilación mecánica tuvo diferencias similares, observándose en el grupo de HDFOL la necesidad de 6,62 días y en el grupo de HDIBI 12,13 días, con  $p=0,42$  no estadísticamente diferente.

En cuanto a los días de hospitalización en UCIs en el grupo de HDFOL observamos una media de 10,76 días y en el grupo de HDIBI de 18,33 días con una  $p=0,047$  con lo que existen diferencias significativas.

Podemos concluir que en los pacientes que fueron sometidos a HDFOL presentan beneficios estadísticamente significativos en cuanto a la necesidad de drogas vasoactivas y días de permanencia en unidades de cuidados intensivos; además, se observa ventajas en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad, sin ser estas estadísticamente significativas.

Por los hallazgos de este estudio se recomienda realizar HDFOL para los pacientes sépticos críticos con LRA, independientemente de los resultados de mortalidad.

## ABSTRACT

Sepsis and its complications is a major cause of admission to intensive care units worldwide. One of the main complications is acute kidney injury, this study will analyze morbidity and mortality in two different groups of septic patients with acute renal injury which will make two different types of renal replacement therapy.

In this multicenter comparative study we sought to determine whether there are advantages in the development and morbidity of septic AKI patients admitted to the intensive care unit to perform a type of treatment (hemodiafiltration on line) compared to conventional treatment (intermittent hemodialysis low intensity) It is done in different intensive care units in the country.

We analyzed 51 patients, of whom 56.9% were men and 43.1% women, distributed among 16 to 87 years old with a mean of 61.4 years. In 58.8% of patients low intensity intermittent hemodialysis (HDIBI) was performed, the remaining 41.2% underwent online hemodiafiltration (OL-HDF).

The overall mortality was 54.9%; in the group that performed OLHDF mortality reached 42.9% compared to 63.3% of the group subject to HDIBI; this difference was not statistically significant ( $p = 0.148$ ). The odds ratio was 2,3.

In both study groups look APACHE II with an average of 26 and SOFA of 11, with no significant statistical difference between the two groups ( $p = 0.108$  and  $p = 0.411$  respectively).

Within morbid factors we observed that the need for the use of vasoactive OLHDF group has an average of 4.19 days, while the group HDIBI needed 9.77 days, which to perform contrast studies  $p = 0.056$  gets.

The days of need for mechanical ventilation had similar differences, observed in the group OLHDF needed 6.62 days and in the group of HDIBI 12.13 days, with  $p = .42$  not statistically different.

As for the days of hospitalization in ICUs in the group OLHDF observed an average of 10.76 days and the group HDIBI of 18.33 days with  $p = 0.047$  with significant

We can conclude that in patients who underwent OLHDF benefits, have statistically significant in terms of the need for vasoactive drugs and days spent in intensive care units; Additional advantages as to the need for mechanical ventilation and mortality is observed, without these statistically significant.

For the findings of this study are recommended for critical OLHDF septic patients with AKI, regardless of the outcome of mortality.

# CAPÍTULO I

## 1. GENERALIDADES

### 1.1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en el mundo, con tendencia a un incremento progresivo debido al aumento en la edad de la población y sus comorbilidades. Este incremento no solo se observa en la incidencia, sino también en la gravedad con que se presenta. (1)

El desarrollo de lesión renal aguda (LRA) durante un proceso séptico incrementa la morbilidad, mortalidad y tiene un efecto significativo en la función de múltiples órganos; además, se asocia con un aumento de la estadía en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) y elevación en el consumo de recursos en los sistemas de salud. (2)

En varios estudios realizados se ha observado que la incidencia de LRA en pacientes sépticos es del 50% y la mortalidad a 28 días es 30%, esta incidencia es aún mayor en pacientes con sepsis grave. (3,4)

La LRA es un factor de riesgo independiente de mortalidad, que podría incrementar en un 35% la ya de por sí elevada mortalidad de los pacientes sépticos. (1,3,5,6,7,8)

Una importante proporción de pacientes con LRA inducida por sepsis requieren terapia de sustitución renal (TSR) para tratar complicaciones que pueden llevar a la muerte como son: hiperpotasemia, acidosis metabólica y sobrecarga de volumen. Las tasas de pacientes con LRA que requieren TSR varían mucho de acuerdo a las instituciones, en general alrededor del 5% de pacientes con LRA requieren iniciación de TSR. (1) Aproximadamente dos tercios de los pacientes son diagnosticados de LRA en las primeras 24 horas de su

admisión a UCI, (1,5,9) necesitándose TSR en el 37% de estos pacientes de los cuales alrededor del 60% recuperan completamente la función renal. (10)

El tratamiento de la LRA con técnicas de sustitución de la función renal, plantea aun muchos interrogantes en aspectos tan fundamentales como la modalidad de diálisis, el momento en que debe iniciarse y la dosis de diálisis que debe prescribirse.

Cuando los pacientes son hemodinámicamente inestables son mejor manejados con el uso de terapias de reemplazo renal continuo. Recientemente se han desarrollado técnicas híbridas en las que se combina diálisis de baja eficiencia con las ventajas de las terapias de reemplazo renal continuo. (11) La hemodiafiltración on line (HDFOL) o también conocida como hemodiafiltración en línea, es una de estas técnicas mixtas que suma al transporte difusivo de una hemodiálisis estándar las ventajas del transporte convectivo, el cual aporta un mejor aclaramiento de moléculas medianas y grandes, proporcionando una alta eficacia depurativa de estas moléculas. (12)

Este método de diálisis se ha venido utilizando en pacientes crónicos en los que la retención de moléculas medianas y grandes contribuyen en la presencia de complicaciones crónicas de los pacientes en hemodiálisis; (13) sin embargo, actualmente por las propiedades convectivas de atrapamiento y eliminación de moléculas proinflamatorias se ha iniciado su uso en pacientes con LRA.

El propósito de este estudio es establecer la existencia o no de ventajas, al comparar HDFOL frente al tratamiento convencional (hemodiálisis intermitente de baja intensidad (HDIBI)) que se viene realizando en las diferentes unidades de cuidados intensivos locales. Hemos analizado variables como la mortalidad y factores como el tiempo de necesidad de vasoactivos, ventilación mecánica, tiempo de estadía, con el objetivo de determinar si existen condiciones que recomienden en el futuro, la indicación de una terapia sobre la otra.

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda es una condición clínica que se asocia con alta morbilidad y altas tasas de mortalidad, que afecta a un número cada vez mayor de pacientes sépticos hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos. Esto no solo significa lesiones físicas a millones de pacientes de manera individual, también significa un gran impacto económico para la sociedad, evidenciado por el incremento de la estadía hospitalaria y por los altos costos tanto de la hospitalización prolongada como de las comorbilidades a corto y largo plazo que derivan de ella. Este incremento en costos y la potencial naturaleza prevenible de la LRA la convierten en un problema de salud pública. (14,15)

El incremento de LRA en los pacientes hospitalizados puede atribuirse a un mejor reconocimiento y diagnóstico de la LRA; pero, otra causa igual de importante en nuestro medio es la mayor edad de la población y el aumento de comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y también a la mayor presentación de sepsis severa en los pacientes. (16)

Desafortunadamente en América Latina no se encuentran disponibles estudios que consideren las características y la incidencia de LRA en la región. (15) De acuerdo a estudios epidemiológicos la incidencia de LRA ha sido estimada entre 322 y 522 casos por 100mil habitantes, esto predice la ocurrencia anual de alrededor de 1800000 a 2900000 nuevos casos en América Latina, que conlleva a una mortalidad de entre el 20 al 60%, la cual es sustancialmente alta. (17)

En este contexto nuestro trabajo intenta demostrar una mayor eficacia en el tratamiento de LRA con la técnica de HDFOL comparada al tratamiento regular realizado en los pacientes sépticos con LRA, y de esta manera ofrecer una nueva opción terapéutica que se encamine a dar una mejora en la atención y también a disminuir los costos del tratamiento.

## CAPÍTULO II

### 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1. SEPSIS

##### 2.1.1. DEFINICIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis severa y choque séptico fueron inicialmente definidos en 1991 por un panel de consenso del “American College of Chest Physicians” (ACCP) y de la “Society of Critical Care Medicine” (SCCM). (18) Estas definiciones fueron reconsideradas en el 2001, 2003 y nuevamente en el 2012 y 2016. (19) En 2001 se consideraron nuevos aspectos a las diferentes definiciones como fueron: factores predisponentes, infección, respuesta del huésped y falla de órgano (PIRO por las siglas en ingles). (20) Actualmente se han incorporado otros aspectos como disfunción hemodinámica y disfunción orgánica. (1,21,22)

Se definió **SIRS**, como la presencia de dos o más anormalidades en los siguientes parámetros:  $T^a >38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frecuencia cardíaca (FC)  $>90$  latidos/minuto; frecuencia respiratoria (FR)  $>24$  respiraciones/minuto; leucocitos  $>12.000$  ó  $<4.000/\text{ml}$  o más del 10% de formas inmaduras; (18,22,23) sin embargo, estas condiciones han sido asociadas con procesos infecciosos y con lesiones no infecciosas.

**Infección** se definió como el proceso patológico secundario a la invasión de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos dentro de tejidos, espacio o fluidos normalmente asépticos. Aunque, no se ha logrado un consenso unificado para esta definición. (22)

**Sepsis** se define como un síndrome en el que se asocian los signos de inflamación con la presencia de infección (posible o documentada) y en la que se puede observar manifestaciones sistémicas de esta infección. (1,3,24) Los microorganismos o sus toxinas no necesariamente deben ser detectados en sangre. (22)

**Sepsis grave** se define como sepsis que induce una respuesta inflamatoria no controlada que provoca disfunción orgánica distante al foco infeccioso o hipoperfusión tisular. (2,3,24)

La **hipotensión inducida por sepsis** se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. Además, se considera hipoperfusión tisular inducida por sepsis a aquella inducida por infección que cursa con lactato elevado u oliguria. (24)

**Choque séptico** se define como hipotensión inducida por el proceso séptico que persiste a pesar del adecuado rescate con fluidos; (3,24) o, presión arterial media mantenida mayor  $\geq 60$  mmHg (u 80 mmHg en pacientes con antecedente de hipertensión) con la necesidad de dopamina  $\geq 5$  mcg/kg/min, norepinefrina  $\geq 0.25$  mcg/kg/min o epinefrina  $\geq 0.25$  mcg/kg/min, pese a un adecuado manejo hídrico. (25,26)

En el último consenso del 2016 choque séptico se definió como un subgrupo de sepsis en el cual las alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias se asocian a un mayor riesgo de mortalidad que en la sepsis por si sola. También se adecuó la definición de hipotensión inducida por sepsis a aquella que requiere de vasopresores para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg y niveles de lactato mayor de 2 mmol/L aún después de adecuada resucitación hídrica. (27)

### **2.1.2. EPIDEMIOLOGIA**

En la década de 1970 se estimó que 164000 casos de sepsis ocurrieron cada año en los Estados Unidos, desde esta estimación las tasas de sepsis se han incrementado progresivamente. (26)

De la base de datos nacionales de los Estados Unidos se valoró las historias de descargo hospitalario, estimándose una tasa anual de 1665000 casos de sepsis entre 1979 y el 2000. (26,28) En el 2009 la septicemia fue la sexta causa de ingreso hospitalario con un promedio de 4600 pacientes nuevos cada día tratados por esta condición como diagnóstico primario o secundario; además, fue la causa más costosa de tratamiento en los hospitales de Estados Unidos. (28) En el año 2011 representó un costo de \$20 billones de dólares, el equivalente al 5,2% del total de costos hospitalarios gastados en ese país en aquel año. (27)

Otro estudio retrospectivo en los Estados Unidos reportó un incremento en las tasas de sepsis y choque séptico de 12,6 a 78 casos por 100000 desde 1998 al 2009, con una disminución de la mortalidad ajustada a la edad de 40,4% a 31,4%. (29)

Un reporte de bases estadísticas internacionales reporta una incidencia global de 437 por 100000 y de 270 por 100000 entre los años 1995 y el 2015, con mortalidad hospitalaria de 17% para sepsis y de 26% para sepsis grave durante este período; sin embargo, estas tasas no se basan en países de bajos y medianos ingresos como es la condición de nuestro país. (30)

En el estudio “BEST” se analizó pacientes críticos en 54 hospitales de 23 países observándose una mayor mortalidad en los pacientes sépticos y con lesión renal (70,2%) en comparación con los pacientes con lesión renal aguda no sépticos (51,8%). (31)

En países vecinos como Colombia, la sepsis representa la tercera causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos y representa el 9% del total de hospitalizaciones; además, con frecuencia de infecciones intrahospitalarias similares a la de otros países en desarrollo. (32)

En general, en los estudios de otros países, no se observa mayores diferencias entre grupos raciales, aunque parece ser mayor entre los hombres de origen afro-americano. (26)

En un estudio observacional de seis años, realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Donostia en España se observó: no mayor variación en cuanto a las medias de edad de presentación, que oscilan entre los 62 y 65 años; predominio en el sexo masculino, y valores APACHE II al ingreso hospitalario entre 20 y 22. (33) Estos datos observados son similares a otro realizado en Australia y Nueva Zelanda donde la media de edad fue de 63,5 años con predominio del sexo masculino con el 54% y estaba en terapia intensiva de 3,2 días en promedio. (34)

El incremento en las tasas de sepsis que se ha observado parece estar en relación al incremento de la edad de la población, a mayor número de casos de inmunosupresión, y mayor número de infecciones multirresistentes. (34) Además, se asocia a un mejor reconocimiento de sepsis y a la mejor codificación de la patología para su posterior manejo estadístico. (35)

La gravedad de las condiciones clínicas con que acuden los pacientes sépticos, aparentemente se ha incrementado en los últimos años, sin embargo se ha observado también una disminución de la mortalidad de manera importante. (35,36) Las manifestaciones más comunes de disfunción orgánica fueron el síndrome de distres respiratorio, la lesión renal aguda y la coagulación vascular diseminada. (26)

Aunque la verdadera incidencia se mantenga desconocida, la sepsis seguirá siendo una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. A futuro seguiremos observando las diferentes discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas como resultado de sepsis en los pacientes que han sobrevivido y las implicaciones en los sistemas de salud y en la sociedad que ellas representan. (27)

El patógeno asociado a la sepsis ha cambiado durante los últimos años. Las bacterias Gram positivas son las más frecuentemente identificadas, aunque el número de casos en los que se identifica bacterias Gram negativas es sustancial. Las infecciones micóticas han incrementado en la última década, pero sigue siendo mínimo en comparación a las infecciones de origen bacteriano. (26)

En el estudio EPIC II que investigo las infecciones en UCI, encontré que el sitio de la infección fue el tracto respiratorio con el 63,5% seguido de abdomen con 19,6%, sangre 15,1%, infecciones del tracto urinario con 14,3%, piel 6,6%, relacionados a sitios de catéter 4,7%, infección del sistema nervioso central 2,9% y otros con 7,6%; estos datos fueron similares a los encontrados en el estudio CATSS. (22)

### **2.1.3. FISIOPATOLOGÍA**

La respuesta séptica es una cadena bastante compleja de eventos que incluye la respuesta inflamatoria y anti-inflamatoria, reacciones humorales y celulares, junto con anormalidades en la circulación. Su valoración es altamente compleja, por la variedad de signos y síntomas no específicos. El temprano diagnóstico y estratificación es importante porque incrementa la posibilidad de brindar tratamiento específico temprano. (37,38)

La respuesta a la infección es un proceso complejo que localiza y controla la invasión bacteriana. Mientras se repara el tejido afectado se activan células fagocíticas y se generan mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

La respuesta del huésped a la infección inicia cuando las células inmunes innatas reconocen y enlazan los componentes microbianos. Hay algunas vías para que esto ocurra.

**Receptores de reconocimiento de patrones (PRRs)** en la superficie de las células inmunes del huésped hay tres familias de PRRs: Receptores de paso (TLRs), dominio nucleótidos-oligomerización (NOD), las proteínas de repetición ricas en leucina y gen I inducible de ácido retinoico (RIG-I)

La activación de los receptores expresado en células mieloides (TREM-1) y la lectina mioleide de asociación DAP12 (MDL-1), con lo cual los receptores en las células inmunes del huésped pueden reconocer y unirse a componentes microbianos.

El enlace de los receptores de superficie de las células inmunes a los componentes microbianos trae múltiples efectos:

**El compromiso de los TLRs** provoca una cascada mediante la activación del factor nuclear kb (NF-kb), la cual se moviliza hacia el núcleo, donde induce la activación de un conjunto de genes involucrados en la respuesta inflamatoria del huésped como son las citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6)), quimoquinas (molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1)) y óxido nítrico. (39,40)

**Los leucocitos polimorfonucleares (PMNs)** al activarse y expresar moléculas de adhesión causan su agregación y marginación al endotelio vascular. La liberación de mediadores por los PMNs en el sitio de la infección es responsable de los signos cardinales de inflamación local, debidos tanto a la vasodilatación local como al incremento de la permeabilidad microvascular.

Este proceso es regulado por una mezcla de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por los macrófagos activados por la invasión bacteriana.

**Mediadores proinflamatorios:** En estos se incluye el TNF $\alpha$ , IL-1, pueden ser autosustentable, o actuar incrementando los niveles de otros mediadores. Estos mediadores conllevan al reclutamiento de más PMNs y macrófagos.

**Mediadores antiinflamatorios:** Se consideran así a las citoquinas que inhiben la producción de TNF $\alpha$  e IL-1. Sus efectos no son siempre antiinflamatorios ya que pueden indirectamente producir un efecto inflamatorio.

El balance entre estos mediadores pro y anti-inflamatorios regula el proceso inflamatorio incluyendo la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis de la invasión bacteriana, muerte bacteriana y fagocitosis de los tejidos muertos.

Sepsis ocurre cuando la liberación de factores proinflamatorios excede el medio local, guiando a una respuesta generalizada. En este aspecto se ha definido sepsis como una inflamación intravascular maligna ya que no se ha logrado controlar, regular y se autoalimenta, además los mediadores se diseminan por vía sanguínea sin lograr ser confinados al espacio intercelular.

Esta respuesta inflamatoria exagerada es multifactorial y puede incluir el efecto directo del microorganismo invasor o sus productos tóxicos, la liberación aumentada de mediadores proinflamatorios y la activación del complemento. En algunos individuos se ha encontrado que tienen susceptibilidad genética a desarrollar sepsis.

**Efecto de los microorganismos:** Los componentes de la pared bacteriana (endotoxinas, peptidoglucanos, dipeptido muramico, y ácido lipoteicoico), y productos bacterianos

(ejemplo: enterotoxina estafilococica B, toxina pseudomonica A, proteína M estreptocócica) pueden contribuir a la progresión de infección local a sepsis.

**Exceso de mediadores proinflamatorios:** Grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias son liberadas en pacientes con sepsis. Podemos observar niveles más altos de TNF $\alpha$  en pacientes con choque séptico que en los pacientes con choque no séptico; estos altos niveles son debidos, en parte, al enlace de endotoxinas a proteínas de enlace a lipopolisacaridos (LPS) y la subsecuente transferencia a CD14 en los macrófagos lo cual estimula la liberación de más TNF $\alpha$ .

**Activación del complemento:** El sistema de complemento es una cascada proteínica que ayuda a limpiar los patógenos del organismo. La activación de este sistema juega un importante rol en sepsis y su inhibición disminuye la inflamación y la mortalidad en modelos animales.

**Susceptibilidad Genética:** El polimorfismo de nucleótido único (SNP) es la forma más común de variación genética. Varios SNPs son asociados con incremento de la susceptibilidad a la infección, entre ellos se incluyen los relacionados a la codificación de citoquinas, de receptores de superficie celular, ligandos de lipopolisacaridos, enlaces manosa-lecitin, proteína 70 de choque caliente, enzima convertidora de angiotensina I, inhibidor del activador de plasminogenos, y caspasa-12.

**Efectos sistémicos de sepsis:** La lesión celular generalizada se produce cuando se inicia la respuesta inmune generalizada, esto conlleva a la disfunción orgánica. Los mecanismos precisos no son claros, pero en autopsias se ha observado un importante compromiso de células endoteliales y parenquimatosas. Los mecanismos que se han planteado son: isquemia tisular, lesión citopática, y alteración del ritmo de apoptosis.

**Lesión tisular:** Se observa alteración de la autorregulación metabólica, con alteración entre la disponibilidad de oxígeno y las necesidades de oxígeno a nivel tisular.

Se observan lesiones a nivel de la microcirculación (por alteración en el equilibrio entre los sistemas de coagulación y de fibrinólisis) y lesiones endoteliales (consecuencia de la interacción entre las células endoteliales, PMNs y sustancias proinflamatorias).

Otro factor que contribuye a la isquemia tisular es la pérdida de la habilidad que tienen los eritrocitos para deformarse en la microcirculación, lo que causa dificultad para que estos lleguen a todos los tejidos y se altere el flujo adecuado de oxígeno.

**Lesiones citopáticas:** Mediadores proinflamatorios y otros productos de la inflamación pueden inducir disfunción mitocondrial por algunos mecanismos como inhibición de enzimas respiratorias, rotura del ADN mitocondrial, daños de estrés oxidativo.

**Apoptosis:** Llamada también muerte programada es un mecanismo mediante el cual las células disfuncionales y viejas son normalmente eliminadas. Este mecanismo se ve alterado por la presencia de citoquinas proinflamatorias lo que altera la apoptosis en macrófagos y neutrófilos activados, esta alteración también prolonga la respuesta inflamatoria contribuyendo al compromiso de múltiples órganos. (39)

En pacientes fallecidos con sepsis se observó que las células muertas eran escasas en pacientes con falla cardíaca o renal, sin embargo el número de células muertas o lesionadas no tenía relación con la gravedad de la disfunción orgánica observada. (41)

**Efectos de sepsis en órganos específicos:** Las lesiones celulares descritas acompañadas de la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios frecuentemente progresa a compromiso del sistema inmune y disfunción orgánica múltiple. (39,42)

**Circulación:** la hipotensión es debido a la vasodilatación difusa, esta es probablemente una consecuencia de la liberación de mediadores vasoactivos, estos incluye al óxido nítrico (NO) producido por las células endoteliales (deprime la autorregulación metabólica y actúa en el sistema nervioso central en las áreas que regulan el control autonómico).

Otro factor que contribuye a la vasodilatación durante la sepsis es la alteración en la secreción compensatoria de vasopresina.

La vasodilatación también se puede deber a la redistribución de líquidos intravasculares consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar y reducción del tono vascular arterial.

Como consecuencia de estas alteraciones en la circulación podemos observar alteraciones en la circulación central, con la caída de las presiones sistólica y diastólica por depresión de la función miocárdica; en la circulación regional, por la falta de respuesta vascular adecuada no se logra distribuir el flujo sanguíneo entre los diferentes órganos; en la microcirculación, con disminución de los capilares funcionales y disminución de la capacidad de oxigenar adecuadamente a los tejidos y en el endotelio, la sepsis induce alteraciones fenotípicas que causan disfunción y alteraciones en la coagulación, alteración de la capacidad de deformación de los eritrocitos, alteración en las moléculas de adhesión, y adhesión plaquetaria y leucocitaria.

Otros órganos importantemente afectados durante la sepsis son los pulmones en los cuales se produce alteraciones endoteliales y microvasculares que llevan a la presencia de edema pulmonar y alteraciones en el cociente ventilación-perfusión.

A nivel gastrointestinal se altera la función de la barrera intestinal, permitiendo la traslocación bacteriana e ingreso de endotoxinas a la circulación sistémica.

A nivel hepático se altera la primera línea de defensa de productos y bacterias que ingresan por el sistema portal desde el intestino, lo cual provoca mayor producción de citoquinas y permite la diseminación de los productos tóxicos y siembras bacterianas a la circulación sistémica.

En el sistema nervioso central podemos observar alteraciones del sensorio (encefalopatía) básicamente asociado a infecciones hematógenas y la presencia de microabscesos. Se atribuye estos cambios a alteraciones metabólicas producidas por los mediadores inflamatorios, alteraciones de la barrera hematoencefálica, disfunciones microvasculares y disfunción mitocondrial, aunque los mecanismos están aun pobremente definidos. (39)

## **2.2. LESION RENAL AGUDA**

### **2.2.1. DEFINICIÓN**

LRA se refiere a un declive súbito de la función renal que causa disturbios de líquidos, electrolitos y en el balance acido-base, alteraciones que son potencialmente tratables. (43) Previamente se utilizó dos definiciones validadas (RIFLE y AKIN), embargo, la necesidad de una definición simple para la práctica, la investigación y los sistemas de salud llevo a la adecuación de estas en las guías KDIGO (kidney disease: Improving global outcomes) en el 2012, que clasifica la LRA en tres estadios de acuerdo a las tasas de filtración glomerular (GFR por sus siglas en inglés) dado por la creatinina sérica, y al proceso de secreción y reabsorción tubular (Gasto Urinario). (44) En esta clasificación el estadio 1 corresponde a incremento de la creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/l}$ ) o incremento de 1.5-1.9 veces de los valores basales conocidos o presumidos en los 7 días previos o volumen urinario  $<0.5$  ml/kg/h en las ultimas 6 a 12 horas; el estadio 2 corresponde a incremento de la creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces o gasto urinario  $<0.5$  ml/kg/h por un lapso  $\geq 12$  horas; el estadio 3 corresponde a incremento de la creatinina sérica 3.0 veces de la creatinina basal, o un incremento de la creatina  $\geq 4$ mg/dl ( $\geq 353.6$   $\mu\text{mol/l}$ ), o inicio de terapia de reemplazo renal, o en pacientes menores de 18 años, disminución de la tasa de

filtración glomerular menor a 35ml/min por 1.73m<sup>2</sup> o en general con gasto urinario menor a 0.3ml/kg/hora por un tiempo  $\geq$  12 horas o anuria por un periodo  $\geq$  12 horas. (43)

### **2.2.2. EPIDEMIOLOGIA**

LRA fue encontrada predominantemente en hombres adultos mayores. Un 20 a 30% de los casos de LRA son considerados parcialmente o completamente prevenibles. Aun si solo el 20% de los casos pueden ser prevenibles o aminorados exitosamente se podría reducir ampliamente la mortalidad, complicaciones y los costos debidos a esta condición. (45)

LRA se observa con una incidencia superior al 35% en el paciente críticamente enfermo, de estos aproximadamente el 5-6% necesitan TSR. (6,46) LRA ocurre comúnmente en UCIs y el desarrollo de LRA incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes críticos.

Desafortunadamente hay pocos estudios a nivel de Latinoamérica, que revisen las características e incidencia de LRA; de los observado las tasas de prevalencia e incidencia tienen un patrón de presentación bimodal: en las áreas urbanas se comporta como en los países desarrollados, mayormente en personas mayores, críticamente enfermos con falla multiorgánica o por isquemia, frecuentemente asociada a sepsis o a drogas nefrotóxicas; en cambio en las áreas rurales o pobres, LRA afecta principalmente a personas jóvenes y previamente saludables, con fuerte influencia de factores socioeconómicos y ambientales, predominan como causa las enfermedades infecciosas, venenos de animales, y exposición a hierbas y componentes usados en medicinas tradicionales. (15)

### **2.2.3. FISIOPATOLOGÍA**

La causa prerrenal, es decir la disminución de la presión de perfusión glomerular y defecto de la perfusión renal se considera que causa hasta el 60% de las lesiones renales agudas en

terapia intensiva; (47) sin embargo, la causa prerrenal no se observa como el mecanismo único de LRA y en los pacientes hospitalizados también se observa necrosis tubular aguda, como una de las causas más importante, que puede ser de origen isquémico, tóxico o mixto. (48)

Cuando comparamos LRA de origen no séptico a LRA séptica se plantean grandes controversias del rol de la circulación sanguínea renal global. Se sugiere que la aparición de LRA inducida por sepsis no es debida únicamente a la disminución del flujo sanguíneo renal, que incluso puede incrementarse, (49) sino también es consecuencia de las lesiones tóxicas que ocurren en la presentación del evento séptico.

En sepsis la circulación es hiperdinámica y el flujo sanguíneo esta alterado, aunque no necesariamente en el rango isquémico, mientras la tasa de filtración glomerular cae rápidamente.

La fisiopatología es muy compleja e incluye un juego intrincado de factores inflamatorios, estrés oxidativo, disfunción microvascular y amplificación de la lesión por la secreción de quimoquinas y citoquinas por las células tubulares. (14)

Alteraciones en la microcirculación en la corteza renal o en la médula renal se presentan aun con flujo sanguíneo renal global normal o incrementado. La sepsis induce a alteraciones renovasculares (vasoconstricción, síndrome de fuga capilar con edema tisular, adhesión de leucocitos y plaquetas con disfunción endotelial y/o microtrombosis) y un incremento en la presión intra-abdominal que podría contribuir al incremento de las alteraciones renovasculares. (50)

Se han planteado varios mecanismos fisiopatológicos mediante el cual un proceso séptico induce a la presencia de LRA. Funcionalmente, la lesión renal aguda inducida por sepsis se manifiesta como un deterioro dramático de la tasa de filtración glomerular y una variable disfunción tubular. Sin embargo histológicamente estos cambios no son bien explicados, ya

que se ha observado áreas en parches de células tubulares vacuolizadas y una remarcada ausencia de apoptosis o necrosis.

La evidencia sugiere que el origen de la mayoría de los casos de LRA es multifactorial resultado del daño individual, la severidad, los mecanismos concurrentes presentes (inflamación, profundidad, distorsión heterogénea del flujo microvascular a nivel glomerular y peritubular y estimulación del control mitocondrial en el ciclo celular.

En el estudio de Gómez y colaboradores se plantea que LRA inducida por la sepsis es la manifestación inicial bioquímica y clínica de las células tubulares como respuesta adaptativa a un proceso inflamatorio. (49)

Durante la sepsis, mediadores inflamatorios derivados tanto de los patógenos como de las células inmunes activadas, dan la alerta y guían al sistema inmune a luchar contra la infección. Estos mediadores pueden ser reconocidos no solo por las células del sistema inmune, sino también por las células parenquimales a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). (40)

Los riñones reciben el 20% del gasto cardíaco y filtra alrededor de 120 a 150ml de plasma cada minuto, por lo cual es uno de los órganos más expuesto a los mediadores inflamatorios y se ha demostrado que estas moléculas pueden ser reconocidas en las células tubulares a través de los receptores TLR-4 y TLR-2. Además, la disfunción microvascular puede jugar un rol importante en áreas de bajo flujo y afectar células tubulares circundantes y contribuir a los daños en parches observados.

**Disfunción Microvascular:** esta anomalía es causada por el incremento heterogéneo de flujo. Anatómicamente ocurre una disminución de la densidad capilar; funcionalmente existe una disminución de los capilares con flujo sanguíneo continuo, e incremento de los

capilares con flujo intermitente o sin flujo sanguíneo. La microcirculación renal no escapa a estas alteraciones capilares en la sepsis.

Estas alteraciones en la microcirculación pueden crear áreas de hipoperfusión e hipoxia y en paralelo, en estas áreas de hipoxia contribuyen al proceso inflamatorio y a la regulación metabólica adaptativa de las células tubulares renales a través de proceso conocido como conformidad de oxígeno. Otra consideración que se debe hacer es el rol del óxido nítrico (NO) en la génesis de mayor disfunción microvascular, ya que se ha observado que hay áreas de mayor producción de NO y que la inhibición de la síntesis de NO puede restaurar la microcirculación renal alterada por sepsis y se ha asociado a disminución de manifestaciones funcionales e histológicas de daño renal.

La disminución en la velocidad del flujo sanguíneo renal que se observa a las 6 horas de iniciado el proceso séptico, se ha relacionado con el incremento del paso de leucocitos e incremento de moléculas inflamatorias como las ICAM-1 y VCAM-1 en los capilares peritubulares que contribuye al prolongado tránsito leucocitario y a la señalización de las células dendríticas renales.

Estrés oxidativo se relaciona espacialmente a las áreas de bajo flujo, es así que a las cuatro horas de iniciado el proceso séptico se observa un incremento en las concentraciones de especies de oxígeno y nitrógeno reactivas (ROS, RNS) predominantemente en las áreas tubulares que bordean las áreas de bajo flujo capilar. Al observar estas áreas al microscopio se identifica vacuolas apicales, lo cual es un hallazgo común tanto en animales como en humanos con LRA inducida por sepsis.

**Baja regularización metabólica tubular y repriorización de funciones celulares:** la respuesta celular tubular en el enrarecido microambiente peritubular parece ser adaptativo en origen. La histología apoya esta noción y deja comprender que la LRA inducida por sepsis no sigue los patrones de isquemia-reperusión y hemorragia. En las células tubulares se observa activación de los procesos de necrosis y apoptosis, alteraciones energéticas y

daños en el DNA, lo cual se propone que es el resultado de la inflamación y el estrés oxidativo, que provoca la regulación a la baja del metabolismo a través de la priorización del consumo de energía y someterse a la detención del ciclo celular.

**Estrés oxidativo, inflamación y el desencadenante de la respuesta adaptativa:** la sepsis induce estrés oxidativo no solo en relación a los hallazgos histopatológicos sino también por disfunción tubular. Se ha demostrado disminución de la capacidad endocítica, con inhibición del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ante la presencia de moléculas inflamatorias como el LPS que son reconocidas por los receptores TLR-4 en el segmento S1 del túbulo proximal, estas moléculas inflamatorias logran acceder a los túbulos renales por la filtración glomerular o por la proximidad a los capilares peritubulares.

Se ha planteado que el segmento S1 funciona como un sensor de daños, que activa una serie de eventos que resultan en estrés oxidativo en los segmentos tubulares distales (S2 y S3) que podría explicar la disfunción tubular en la instauración de la sepsis.

Por estas causas se plantea que el estrés oxidativo caracterizado por la repriorización del consumo de energía, el metabolismo autorregulado a la disminución, enlentecimiento del ciclo celular, es el desencadenante de la respuesta adaptativa de las células epiteliales tubulares.

**Respuesta adaptativa de las células epiteliales tubulares a la lesión inducida por la sepsis:** Apoptosis es el principal mecanismo de muerte multicelular lo cual también ocurre como consecuencia de la sepsis, sin embargo, la apoptosis en las células tubulares está casi ausente en paciente con LRA inducida por la sepsis; esta escases de apoptosis está principalmente coordinada por las mitocondrias, que tienen su influencia en tres procesos especialmente. 1. En la homeostasis de la energía y priorización del consumo de energía. 2. Procesos de control de calidad de las organelas intracelulares. 3. Replicación del ADN y ciclo celular.

La disfunción microvascular mediada por la inflamación, la derivación extra glomerular, la fuga capilar pueden explicar porque se reduce el GFR, pero no el daño tubular o no explica cómo se asocian. Un mecanismo que asocia ambos fenómenos es la retroalimentación tubuloglomerular. La sepsis induce daños tubulares y disfunción, puede interferir con la reabsorción de sodio a través del cotransportador Na/K/2Cl en el túbulo proximal, incrementando la carga de cloruro de sodio liberada en la macula densa, disparando el TGF.

La activación del TGF podría disminuir la presión hidrostática en los glomérulos y disminuir el GFR. (49)

### **2.3. TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL**

Los pacientes tratados con TSR, representa la forma más severa de LRA y ocurre entre el 15-73% de pacientes con LRA y en los pacientes sépticos la frecuencia ha sido descrita en un rango entre 34 a 57%. (51)

Una importante proporción de pacientes con LRA inducida por sepsis requieren terapia de sustitución renal (TSR) para tratar complicaciones que pueden llevar a la muerte como hiperpotasemia, acidosis metabólica y sobrecarga de volumen.

Las tasas de pacientes con LRA que requieren TSR varían mucho de acuerdo a las instituciones, en general alrededor del 5% de pacientes con LRA requieren iniciación de TSR. (1) Aproximadamente dos tercios de los pacientes son diagnosticados de LRA en las primeras 24 horas de su admisión a UCI, (3,5,9) 25% de los episodios de LRA fueron severos (LRA Estadio 3); la mayoría de pacientes, 45%, tienen estadio 1, y LRA estadio 2 se observó en el restante 30%; (7) necesitándose terapia de sustitución renal (TSR) en aproximadamente el 37% de estos pacientes de los cuales alrededor del 60% recuperan completamente la función renal. (10)

El inicio del tratamiento dialítico siempre ha sido controvertido, la tendencia actual es iniciar tempranamente. (52) Se han realizado varios metanálisis sobre la ventaja del inicio temprano de TSR en los pacientes con LRA, este no mejoró las tasas de sobrevida por lo que su utilidad permanece incierta. Sin embargo, estas valoraciones no se realizaron en el contexto de pacientes sépticos con lesión renal aguda, que se acompañan de una reacción inflamatoria importante y donde la TSR se considera antes por las anormalidades metabólicas o como tratamiento de soporte por el progreso de las complicaciones.

En realidad el 48% de los pacientes incluidos en el reporte de Bagshaw et al. tenían lesión renal aguda causada por choque séptico, al igual que el estudio “RENAL” reportado en la revista *New England Journal of Medicine* en 2009; estos estudios presentaron además mejores resultados en la sobrevida y en la recuperación de la función renal entre los sobrevivientes, que fueron atribuidos tanto al inicio más temprano de TSR (dentro de las primeras 50 horas de su admisión a terapia intensiva) como al uso de terapia de reemplazo renal continuo. (22)

El tratamiento de la LRA con técnicas de sustitución de la función renal, plantea aun muchos interrogantes en aspectos tan fundamentales como la modalidad de diálisis, el momento en que debe iniciarse y la dosis de diálisis que debe prescribirse. (46)

Una encuesta internacional presentó que el 80% de los pacientes con LRA en UCIs son corrientemente tratados con terapias continuas, 17% con terapia intermitentes y 3% con diálisis peritoneal o ultrafiltración continua lenta. (53)

Se ha planteado en general que la diálisis peritoneal es la modalidad de tratamiento más adecuada para los pacientes pediátricos. Cuando los pacientes están hemodinámicamente estables se realiza el manejo mediante hemodiálisis intermitente con sesiones cortas de 3 a 4 horas de duración, las sesiones de diálisis se pueden desarrollar a diario o cada 48 horas.

Cuando los pacientes son hemodinámicamente inestables son mejor manejados con el uso de terapias de reemplazo renal continuo, lo cual permite un ajuste del volumen intravascular, fácil corrección de hipovolemia, mejor remoción de solutos, corrección más rápida de acidosis metabólica y ofrece posibilidades de un soporte energético ilimitado. Recientemente se ha desarrollado técnicas híbridas en las que se combina diálisis de baja eficiencia con las ventajas de las terapias de reemplazo renal continuo. (11,53)

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado en el que se estudió el mejor esquema terapéutico de hemodiálisis, plateándose como objetivo medir la mortalidad a 60 días, no encontró ventajas entre hemodiálisis intensa (seis sesiones de HD a la semana) versus hemodiálisis intermitente de baja intensidad (HD tres veces a la semana para un Kt/V diana de 1,2 a 1,4 por sesión), este estudio pese a las críticas fue concluyente, por lo cual se ha planteado hasta la actualidad la HDIBI como la opción terapéutica de diálisis en los pacientes con LRA ingresados en terapia intensiva. (54,55)

Dos estudios aleatorizados, controlados, que comparan la técnica de hemodiafiltración venovenosa continua contra discontinua, no encontraron ventajas ni desventajas con ninguna de las dos técnicas, en el manejo de pacientes sépticos en UCI, sin embargo, la ventaja de los tratamientos intermitentes es el hecho de que los costos son considerablemente menores, en comparación con las terapias continuas. (46)

Estudios iniciales sugieren que hemofiltración con altos volúmenes ofrece beneficios sobre otras modalidades de diálisis convencional (diálisis peritoneal, hemodiálisis, y terapia de reemplazo renal continuo) para el tratamiento de falla renal aguda secundaria a la sepsis. Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. (56,57)

En los últimos años ha habido cambios importantes que han mejorado la supervivencia, las terapias de reemplazo renal fueron dirigidas a aplicar altas dosis convectivas de diálisis al

paciente, lo cual implica la elaboración de nuevos catéteres, maquinas, dializadores y equipos. (58)

En el año 2001 se redefinió y se estratificó la hemofiltración en los pacientes con sepsis, y se estableció que dosis de ultrafiltración entre 35 y 50ml/kg/h se consideran como hemofiltración de bajo volumen, en tanto que aquella con dosis de ultrafiltración mayor a 50ml/kg/h se denominó hemofiltración de alto volumen; en un nuevo consenso se clasificó a esta última en continua e intermitente. La hemofiltración continua consiste en administrar una dosis de ultrafiltración de 50 a 70ml/kg/h durante las 24 horas del día; mientras que la intermitente consiste en la aplicación de una dosis de 100 a 120ml/kg/hora durante 4 a 8 horas al día.

La hemofiltración y en particular la de altos volúmenes, ayudan a estabilizar hemodinámicamente a los pacientes y tiene la capacidad de remover la mayoría de los mediadores involucrados en la cascada inflamatoria de la sepsis, función que se lleva a cabo por la capacidad convectiva, por lo tanto es proporcional a la dosis de ultrafiltración. (59)

La fundamentación científica para la aplicación de técnicas con capacidad convectiva se basa en tres hipótesis: 1) la hipótesis de la concentración máxima de mediadores (Ronco y Bellomo) que sostiene que con esta técnica sería capaz de remover del torrente sanguíneo la excesiva concentración de mediadores pro y antiinflamatorios; 2) la hipótesis del umbral de inmunomodulación (Honoré) considera que la eliminación de sustancias inflamatorias de la sangre ocasiona una disminución de mediadores y promediadores en el intersticio y los tejidos hasta alcanzar un punto umbral que interrumpe la cascada inflamatoria, y 3) la hipótesis de la entrega de mediadores (Alexander): propone que la infusión de altas cantidades de fluidos de sustitución incrementa el flujo linfático de 20 a 40 veces y favorece la circulación de mediadores inflamatorios desde el espacio intersticial hasta el torrente sanguíneo y de esta manera facilita su eliminación por el dializador. (59)

La hemodiafiltración on line (HDFOL) es una técnica mixta de diálisis que suma al transporte difusivo propio de una hemodiálisis estándar una cantidad significativa de transporte convectivo, éste aporta un mayor aclaramiento de moléculas medias y grandes, difíciles de eliminar por difusión, proporcionando una alta eficacia depurativa de moléculas de mediano y gran peso molecular. (12,60,61)

Esta técnica precisa de membranas biocompatibles de alto flujo y permeabilidad, así como máquinas precisas en el control de la ultrafiltración y en la infusión de líquido de reposición, que en este caso es agua ultrapura. El impacto económico de estas necesidades para la realización de HDFOL es importante, por lo que es necesario conocer los beneficios reales de aplicar esta técnica. (62)

Este método de diálisis se ha venido utilizando en pacientes crónicos en los que la retención de moléculas medianas y grandes contribuyen en la presencia de complicaciones crónicas de los pacientes en hemodiálisis, observándose disminución de la mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a este tratamiento; (13,63,64,65,66,67) sin embargo, actualmente por las propiedades convectivas, de atrapamiento y eliminación de moléculas proinflamatorias se ha iniciado su uso en pacientes con LRA.

## **CAPÍTULO III**

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La hemodiafiltración en línea es equivalente o mejor que la hemodiálisis intermitente de baja intensidad en el tratamiento de lesión renal aguda en los pacientes sépticos hospitalizados en los servicios de Terapia intensiva?

¿La utilización de hemodiafiltración disminuirá la mortalidad de los pacientes sépticos con lesión renal aguda en comparación con la hemodiálisis intermitente?

¿Un método de terapia de sustitución renal nos brindara una mejor eficacia de tratamiento, al comparar la evolución del paciente, días de estadía en terapia intensiva y necesidad de mayor o menor apoyo ventilatorio y de vasoactivos?

#### **3.2. OBJETIVOS**

##### **3.2.1. OBJETIVO GENERAL**

Comparar dos métodos de terapia de sustitución renal, realizados a pacientes sépticos con insuficiencia renal aguda en unidades de terapia intensiva.

##### **3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Medir la mortalidad en los pacientes sépticos con LRA sometidos a dos diferentes métodos de terapia de sustitución renal

- Establecer si uno de los métodos de TSR en estudio acorta el tiempo de estadía en UCI, de los pacientes sépticos con lesión renal aguda
- Diferenciar el tiempo de uso de vasoactivos en los pacientes sépticos con LRA en UCI, sometidos a los diferentes métodos de TSR estudiados.
- Evaluar el tiempo en ventilación mecánica que requieren los pacientes sépticos con LRA en UCI, de acuerdo a los diferentes métodos de TSR realizados.
- Valorar el tiempo de dependencia de diálisis, que requieren los pacientes sépticos hospitalizados en UCI con LRA, sometidos a los métodos de TSR objetivos del estudio.
- Verificar que método de TSR realizado ofrece una mejor calidad de diálisis.

### 3.3. HIPÓTESIS

La HDFOL reduce el proceso inflamatorio de la sepsis, mantiene un mejor estado hemodinámico durante el procedimiento, y disminuye los factores que intervienen directa o indirectamente en la mortalidad de un paciente críticamente enfermo.

### 3.4. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

**TABLA 1: TABLA DE VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>ESCALA</b>	
Género	Cualitativa dicotómica	Definición biológica de género	(1) Masculino (2) Femenino	Proporción
Edad	Cuantitativa	Tiempo de vida en años tomando en cuenta el último vivido	Medias	Proporción

Días de permanencia en UCI	Cuantitativa	Número de días que el paciente se mantiene en UCI ingresado según registro legal	Medias	Proporción
Días de permanencia en terapia de sustitución renal	Cuantitativa	Número de días que el paciente se mantiene en TSR mientras permanece en UCI	Medias	Proporción
Numero de sesiones de TSR realizados	Cuantitativa	Numero de sesiones de TSR realizadas en su estancia en UCI	Medias	Proporción
Días de permanencia con uso de drogas vasoactivas	Cuantitativa	Número de días que el paciente requiere vasoactivos desde que inician las sesiones de TSR	Medias	Proporción
Días de necesidad de ventilación mecánica	Cuantitativa	Número de días que el paciente permanece en ventilación mecánica desde que inician las sesiones de TSR	Medias	Proporción
Criterio de severidad al ingreso	Cuantitativa	Valor APACHE II del paciente a su ingreso a UCI	Medias	Proporción
Peor estado del paciente en UCI	Cuantitativa	Valor más alto de SOFA del paciente a su	Medias	Proporción

		ingreso		
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Número de pacientes sépticos en TSR que fallecieron durante su estancia en UCI	Fallecidos Vivos	Proporción

Autor: Rodrigo González

### 3.5. MUESTRA

Se recogió los datos de la totalidad de pacientes sépticos con lesión renal aguda atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva del Hospital Enrique Garcés y de las clínicas que mantienen convenio con “DIALNEF” para la atención de pacientes críticos que requieren terapia de sustitución renal.

### 3.6. UNIDAD DE ESTUDIO

La unidad de estudio de la presente investigación corresponde a cada paciente ingresado a UCI con diagnóstico de sepsis que desarrolle lesión renal aguda y amerite terapia de sustitución renal.

Clasificando los pacientes en dos grupos de acuerdo al esquema de tratamiento recibido, los métodos son reproducibles y se han establecido de la siguiente manera:

**Grupo A:** pacientes que recibieron Hemodiálisis Intermitente de baja intensidad (HDIBI) que se realizara de acuerdo al siguiente esquema: tres primeras sesiones diarias con tiempo in crescendo desde 150 minutos hasta alcanzar 210 minutos, con flujo de bomba de sangre (QB) desde 250ml/min hasta 400ml/min, y con flujo de líquido de dializado (QD) de

500ml/min; desde la cuarta sesión de tratamiento recibieron tratamiento con sesiones estándar de 210 minutos con QB de 400ml/min, y con QD de 500ml/min.

Grupo B: Pacientes que recibieron Hemodiafiltración on línea (HDF-OL) diaria, con reposición mixta de acuerdo al siguiente esquema:

- Primera sesión: 180 minutos con QB de 350ml/min QD 800ml/min, volumen de reposición de 84ml/min.
- Segunda sesión: 210 minutos con QB de 400ml/min con QD de 800ml/min, con volumen de reposición de 100ml/min.
- Tercera sesión: 240 minutos con QB de 400ml/min con QD de 800ml/min, con volumen de reposición de 120ml/min.
- Desde la cuarta sesión de tratamiento de TSR a los pacientes se les realizara el mismo método de TSR que consiste en HDIBI en sesiones de 240 minutos, con QB de 400ml/min, con QD de 500ml/min.

Los tratamientos fueron realizados con máquinas Fresenius 4008S, con módulo de hemodiafiltración on line, filtros de polisulfona de bajo flujo en el caso de HDIBI (TORAY SULFONE de 2.1m<sup>2</sup> de superficie) y de alto flujo en el caso de HDF-OL (FRESENIUS FX 80 de 1,8m<sup>2</sup> de superficie) y planta de tratamiento de agua con osmosis reversa.

### **3.7. JUSTIFICACIÓN DE LA REPRESENTATIVIDAD**

La muestra a obtenerse representa la totalidad del universo de pacientes sépticos con lesión renal aguda que requirieron terapia de sustitución renal, el nivel de confianza a utilizarse será del 95%, con una precisión máxima (0,05)

#### **3.7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se considerara a los pacientes ingresados en el servicio de terapia intensiva, con sepsis que hayan desarrollado lesión renal aguda, en los que se realice terapia de sustitución renal.

#### **3.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes hospitalizados en terapia intensiva que no cumplen criterios de sepsis.
- Pacientes con hepatitis B, hepatitis C o VIH ya que el prestador del servicio de diálisis no cuenta con equipos destinados a pacientes seropositivos.
- Que el paciente sea transferido a otra unidad de terapia intensiva que no mantenga el esquema de terapia de sustitución renal programado para el estudio.
- Pacientes con cuadro de insuficiencia renal crónica establecido con anterioridad y que estén cursando cuadro de reagudización.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de sustitución renal previos.
- Pacientes en los que las variables no hayan sido adecuadamente registradas en las historias clínicas.

### **3.8. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio multicéntrico, retrospectivo y comparativo de dos esquemas de terapia de sustitución renal.

### **3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION**

Se realizó la recolección de los datos en base a las historias clínicas que reposan en los archivos del hospital y de las clínicas que mantienen convenio con el centro de diálisis prestador del servicio y de los protocolos de diálisis realizados. Se consideró los datos tanto de las bitácoras de diálisis recogidas por el personal de DIALNEF, como aquellos existentes en las historias clínicas, bitácoras de terapia intensiva y exámenes de laboratorio. Para la valoración de severidad y peor estado del paciente se utilizó la base MEDCAL para cálculo de SOFA, y para APACHE II se usó la base QX CALCULATE.

### **3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS**

En el presente estudio contaremos con el apoyo y aprobación del comité bioético de la empresa “DIALNEF” que provee el servicio de TSR en las Unidades de Terapias Intensivas de los centros médicos a tomarse en consideración y además con la aprobación de la Coordinación General de Investigación del Hospital Enrique Garcés, y su comité de bioética.

Este estudio cumplirá con los lineamientos bioéticos para la realización del mismo. De igual forma el estudio no presenta ningún riesgo para la salud, condiciones y calidad de vida de los pacientes.

Los autores garantizamos la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales serán usados con fines académicos exclusivamente.

### **3.11. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **3.11.1. RECURSOS HUMANOS**

El estudio conto con la tutoría de la Dra. Mery Caza, Médico Internista del Hospital Enrique Garcés y Directora de ésta tesis; además, la estrecha colaboración del Dr. Darío Jiménez Acosta especialista en Nefrología, médico tratante en el Hospital Enrique Garcés, y director médico de la empresa DIALNEF y del autor de este estudio Dr. Rodrigo González Salinas, egresado del Posgrado de Medicina Interna de la PUCE

#### **3.11.2. RECURSOS ADMINISTRATIVOS**

Tipo de Recurso	Cantidad	Ítem	Valor unitario	Valor Total
Material	1	Computador implementado con Office 2013 y SPSS 22.0	1	1
Material	Indeterminado	Material de Escritorio	s/n	s/n

**TABLA 2 - TABLA DE RECURSOS NECESARIOS**

El presente proyecto de investigación al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere financiamiento.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se revisaron las historias clínicas de 81 pacientes que ingresaron a tres diferentes unidades de terapia intensiva en la ciudad de Quito. En el período comprendido en nuestro estudio, ingresaron 51 pacientes, con datos válidos, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

De los datos analizados encontramos que los pacientes de sexo masculino representan el 56,9% y el restante 43,1% corresponde a pacientes de sexo femenino.

Los pacientes del estudio se encuentran distribuidos entre los 16 a los 87 años, con una media de 61,43 años.

Del total de pacientes estudiados, el 58,8% fue sometido a HDIBI, método que se realiza en la mayoría de cuidados intensivos que cuentan con el servicio de TSR. Tabla # 3.

**TABLA 3 - TABLA DISTRIBUTIVA DE LA MUESTRA SEGÚN TIPO DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL**

		TIPO DE TSR			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HEMODIAFILTRACIÓN	21	41,2	41,2	41,2
	HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL	30	58,8	58,8	100,0
	Total	51	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

## 4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

### 4.2.1. SIMILITUD DE LA MUESTRA

Antes de iniciar la valoración de los datos de morbilidad y mortalidad de los pacientes sépticos con lesión renal aguda, en tratamiento sustitutivo renal, nos hemos planteado la necesidad de que los grupos estudiados sean similares para evitar que otros factores, como la edad, el sexo y la severidad de las condiciones del ingreso a UCI de los pacientes sean factores que modifiquen y condicionen los parámetros a analizar.

La distribución porcentual por sexo en los dos diferentes grupos de estudios era similar. Se observó un predominio de hombres en los dos grupos de estudio. Tabla # 4

**TABLA 4 - DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL SEXO EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

TIPO DE TSR	MASCULINO	PORCENTAJE	FEMENINO	PORCENTAJE
HDFOL	12	57.1%	9	42.9%
HDIBI	17	56.7%	13	43.3%
TOTAL	29	56.9%	22	43.1%

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

La edad de los pacientes en los dos diferentes grupos fue similar, con medias muy cercanas entre ellas, y con diferencias que no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,5$ ). Tabla # 5.

**TABLA 5 - DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN LA MEDIA DE LA EDAD DE LOS PACIENTES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

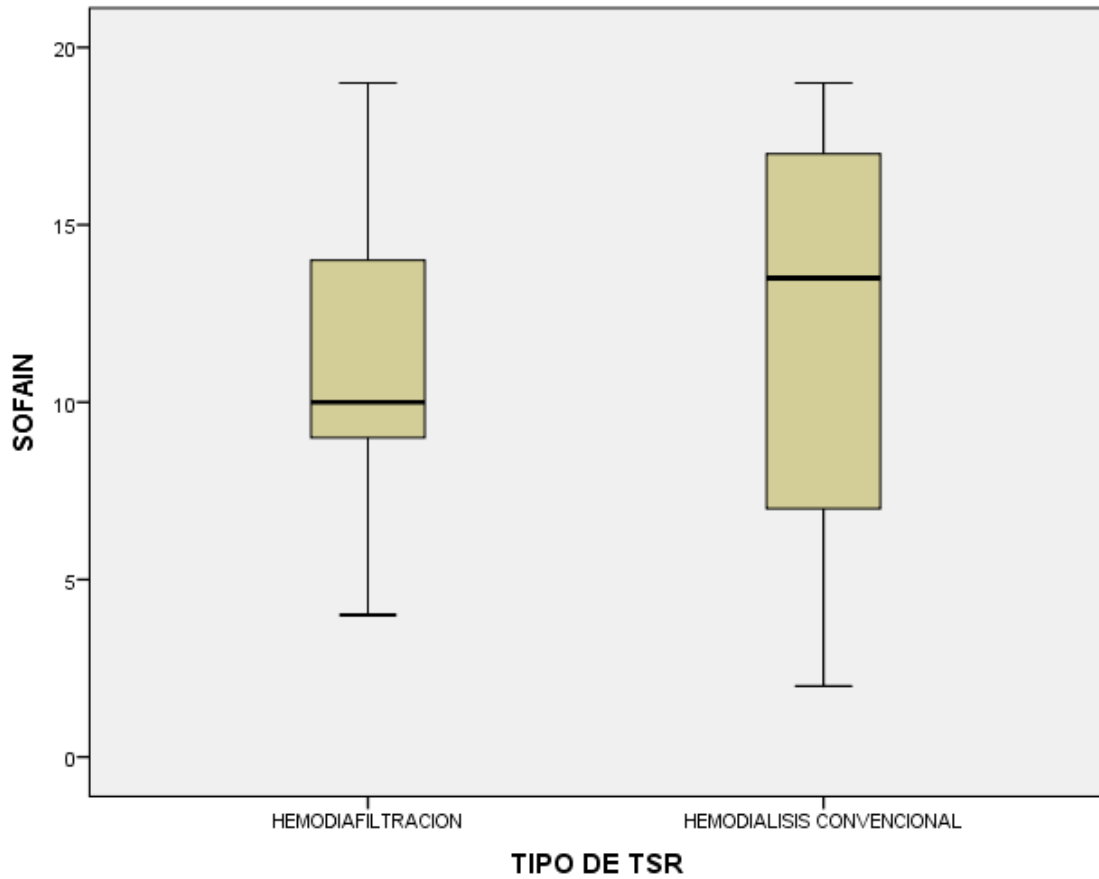
Tipo de TSR	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
HDFOL	59,33	19,137	4,176
HDIBI	62,9	18,827	3,437

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

En cuanto a la valoración de la severidad de los pacientes a su ingreso, en la escala SOFA la media en ambos grupos fue de 11,71; lo cual los hace grupos comparables, como se puede observar en el gráfico. Ilustración # 1.

### ILUSTRACIÓN 1 - DISTRIBUCION DE LAS MEDIAS DE SOFA, Y SUS DESVÍOS ESTÁNDAR



Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Se realizó la prueba T de student ya que la muestra cumplió el criterio de normalidad, aquí podemos observar que no se asume varianzas iguales (Prueba de Levene =0,025). Tabla # 6.

**TABLA 6 - PRUEBA T STUDENT DE MUESTRAS INDEPENDIENTES DE LOS VALORES EN LA ESCALA DE SOFA DE LOS PACIENTES AL INGRESO A TERAPIA INTENSIVA EN LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

	Prueba de Levene	Significación bilateral	Intervalo de confianza
SOFA al ingreso	0,025	0,411	-3,833 a 1,595

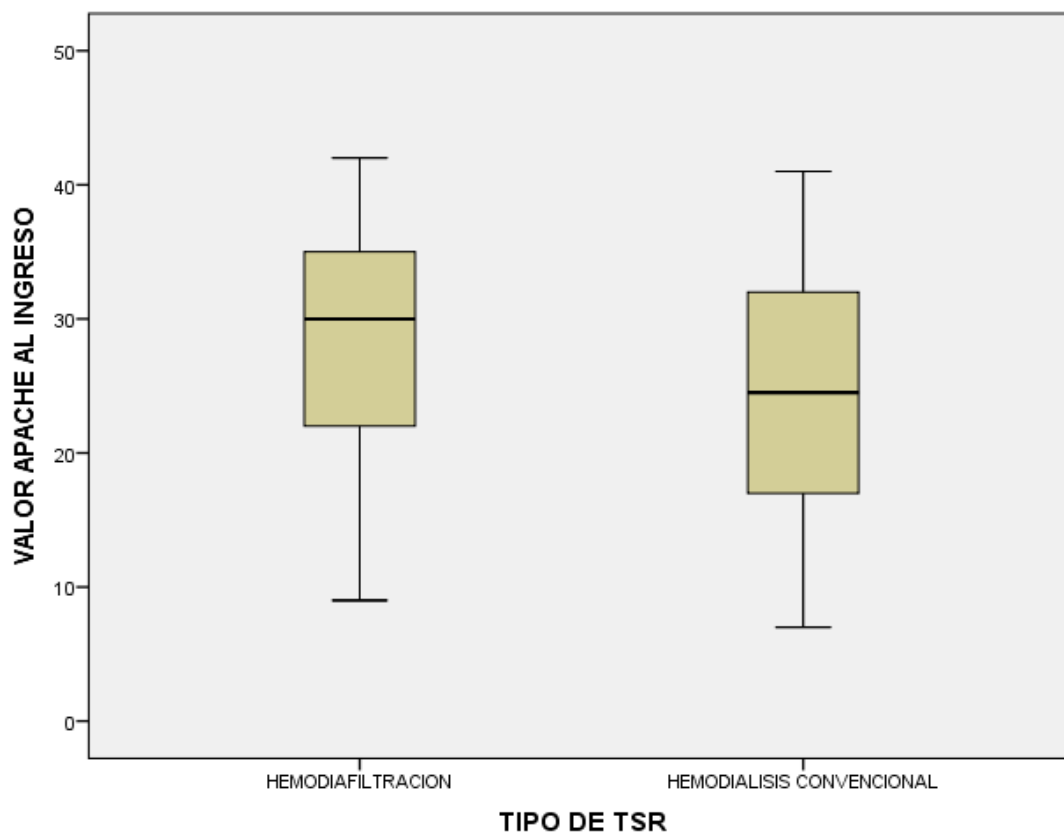
Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Esta prueba nos da una significación bilateral de 0,411 indica la existencia de compatibilidad entre la hipótesis de igualdad de medias y la diferencia entre medias poblacionales observadas. El intervalo de confianza incluye al "0" lo que nos lleva a concluir que la media del SOFA no es estadísticamente diferente al nivel de significación alta = 0,05.

Igualmente se valoró la severidad mediante la escala APACHE II, criterio de severidad que se utilizó para valorar los pacientes a su ingreso a los servicios de terapia intensiva. La media del total de pacientes fue de 26,1. En el grupo de HDFOL se observó media de 28,62 y en el grupo de HDIBI la media observada fue de 24,33. Ilustración # 2.

**ILUSTRACIÓN 2 - BOX PLOT DE DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE APACHE II EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.**



Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Se puede observar la superposición de los valores de medias, además, se estableció que las muestras cumplen criterio de normalidad y homocedasticidad, por lo cual se aplicó la prueba T de student y concluimos que la media de APACHE II en los grupos de HDFOL y HDIBI no es estadísticamente diferente dado por  $p=0,108$ . Tabla # 7.

**TABLA 7 - PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES DE VALORES EN LA VALORACIÓN DE SEVERIDAD APACHE II AL INGRESO A LA TERAPIA INTENSIVA EN LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO**

	Prueba de Levene	Significación bilateral	Intervalo de confianza	
APACHE II al ingreso a UCI	0,655	0,108	-0,908	9,554

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Al analizar variables como sexo, edad, y criterios de severidad SOFA y APACHE II concluimos que las muestras de los dos grupos mantuvo similitudes y compatibilidad en las medias, por lo cual consideramos que no hay factores que nos induzcan a errores en la valoración de la mortalidad y factores de morbilidad a ser analizados.

**4.2.2. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.**

La mortalidad general que se observó en nuestro estudio fue del 54,9%. En los dos grupos de estudio observamos importantes diferencias; así, en los pacientes sometidos a HDFOL el porcentaje de pacientes fallecidos fue del 42,9% a diferencia del 63,3% de los pacientes que fueron sometidos a HDIBI. Tabla # 8.

**TABLA 8 - TABLA DE MORTALIDAD DE ACUERDO A NÚMERO DE PACIENTES Y PORCENTAJES EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

**TIPO DE TSR\*MORTALIDAD tabulación cruzada**

			MORTALIDAD		Total
			PACIENTES VIVOS	FALLECIDOS EN UCI	
TIPO DE TSR	HEMODIAFILTRACIÓN ON LINE	Recuento % dentro de TIPO DE TSR	12 57,1%	9 42,9%	21 100,0%
	HEMODIÁLISIS INTERMITENTE DE BAJA INTENSIDAD	Recuento % dentro de TIPO DE TSR	11 36,7%	19 63,3%	30 100,0%
Total		Recuento % dentro de TIPO DE TSR	23 45,1%	28 54,9%	51 100,0%

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Sin embargo, al realizar la estimación de riesgo de la mortalidad en los dos diferentes grupos de estudio, encontramos que el intervalo de confianza de 95% entre sus límites incluyen a la unidad por lo cual, si bien se observa una importante diferencia en los porcentajes de la mortalidad, estos datos no llegan a tener significancia estadística  $p=0,148$ ; se observó que los pacientes que son sometidos a HDFOL tienen una relación 2,3:1 de egresar vivos o una probabilidad de 69,7% de egresar vivos de la terapia intensiva en comparación a los pacientes que fueron sometidos a HDIBI. Tabla # 9.

**TABLA 9 - ESTIMACIÓN DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.**

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para TIPO DE TSR (HEMODIAFILTRACIÓN / HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL)	2,303	,737	7,197
N de casos válidos	51		

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

#### **4.2.3. ANÁLISIS DE MORBILIDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.**

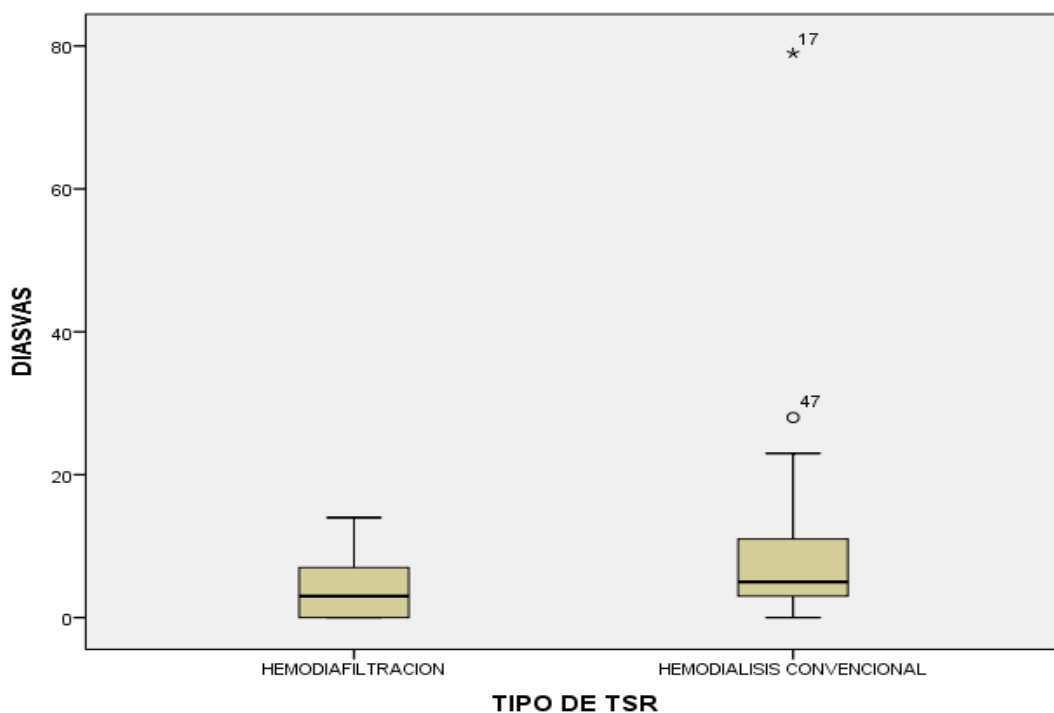
Para valorar la morbilidad en los diferentes grupos hemos comparado días de necesidad de vasoactivos, días en ventilación mecánica, días de hospitalización, sesiones de diálisis necesarias y días en terapia de sustitución renal.

En la valoración de necesidad de vasoactivos, el promedio general de necesidad de vasoactivos fue de 7,47 días; donde los pacientes que egresaron de UCIs vivos, necesitaron menos días de vasoactivos (media=4,3días) en comparación a los pacientes fallecidos (media=10,07días) con  $p=0,021$  lo que nos indica que a mayor número de días de necesidad de vasoactivos hay mayor mortalidad.

Hay diferencias significativas en la distribución entre los dos grupos, así, en los pacientes sometidos a HDFOL tienen una media de 4,19 días de necesidad de vasoactivos, con intervalo de confianza entre 2,29 y 6,09 días; a diferencia de los pacientes en HDIBI donde se observó una media de 9,77 e intervalo de confianza de 95% con límite inferior de 4,22 y

límite superior de 15,31. Estos datos podemos observarlos representados en el gráfico de box plot. Ilustración # 3.

**ILUSTRACIÓN 3 - DISTRIBUCIÓN DE LAS MUESTRAS DE ACUERDO A LOS DÍAS DE NECESIDAD DE VASOACTIVOS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO REPRESENTADA EN BOX-PLOT.**



Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Al realizar el análisis de las medias observamos que estas no cumplen con los requisitos para aplicar la prueba T de student por lo cual se realizó pruebas no paramétricas de Mann-Whitney donde podemos observar que la significación asintótica bilateral fue  $p=0,05$ . Tabla # 10.

**TABLA 10 - PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS CON ESTADÍSTICOS DE PRUEBA DE LA  
VARIABLE DÍAS DE NECESIDAD DE VASOACTIVOS.**

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>	
	DIASVAS
U de Mann-Whitney	216,000
W de Wilcoxon	447,000
Z	-1,908
Sig. asintótica (bilateral)	,05

a. Variable de agrupación: TIPO DE TSR

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Observamos que la significación asintótica es 0,05 indicativo de que existe una asociación estadísticamente significativa entre los “días de necesidad de vasoactivos” y el tipo de TSR.

La necesidad de vasoactivos se analizó en los pacientes que egresaron satisfactoriamente de UCIs, así podemos observar que en los pacientes sometidos a HDFOL la media de días de necesidad días vasoactivos fue de 2,33días, mientras en los pacientes con HDIBI fue de 6,45 días con  $p=0,044$  estadísticamente significativa. Tabla # 11.

**TABLA 11 - PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS DE LA NECESIDAD DE VASOACTIVOS EN LOS PACIENTES QUE EGRESARON VIVOS ENTRE LOS DOS GRUPOS EN ESTUDIO.**

Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	DIASVAS
U de Mann-Whitney	33,500
W de Wilcoxon	111,500
Z	-2,039
Sig. asintótica (bilateral)	,041
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,044

a. Variable de agrupación: TSR

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

La necesidad de ventilación mecánica fue en promedio 9,86 días. Observándose una relación significativa con  $p=0,025$  entre días de necesidad de ventilación mecánica con mortalidad.

En el análisis de la necesidad de ventilación mecánica en los dos grupos de estudio, observamos una importante diferencia en las medias. Tabla # 12.

**TABLA 12 - TABLA DESCRIPTIVA DE LAS MEDIAS DE DIAS DE VENTILACION MECANICA  
REQUERIDOS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.**

Descriptivos					
	TIPO DE TSR			Estadístico	Error estándar
VM	HEMODIAFILTRACIÓN	Media		6,62	1,427
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3,64	
			Límite superior	9,60	
	HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL	Media		12,13	3,049
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,90	
Límite superior			18,37		

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Si bien observamos importantes diferencias en los días de necesidad de ventilación mecánica entre los dos grupos en estudio, al realizar pruebas no paramétricas, ya que las muestras no cumplían criterios de normalidad, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Tabla # 13.

**TABLA 13 - PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS DE DOS MUESTRAS INDEPENDIENTES CON PRUEBA DE MANN-WHITNEY DE LOS DATOS DE NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN LOS PACIENTES EN TSR**

Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	VMI
U de Mann-Whitney	273,000
W de Wilcoxon	504,000
Z	-,806
Sig. asintótica (bilateral)	,420

a. Variable de agrupación: TIPO DE TSR

Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

En los pacientes que egresaron vivos de las UCIs podemos observar que la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes con HDFOL fue una media de 3,92 días y los pacientes con HDIBI una media de 9 días. Si bien se puede observar una importante diferencia en las medias, al realizar la prueba T de student la significación bilateral no fue estadísticamente significativa. Tabla # 14.

**TABLA 14 - PRUEBA T DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES DE NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECANICA EN LOS PACIENTES SÉPTICOS CON LRA QUE EGRESARON VIVOS DE UCIS.**

	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias		
	F	Sig.	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	Superior
VENTILACION MECANICA No se asumen varianzas iguales	4,84	0,039	0,260	-14,509	4,342

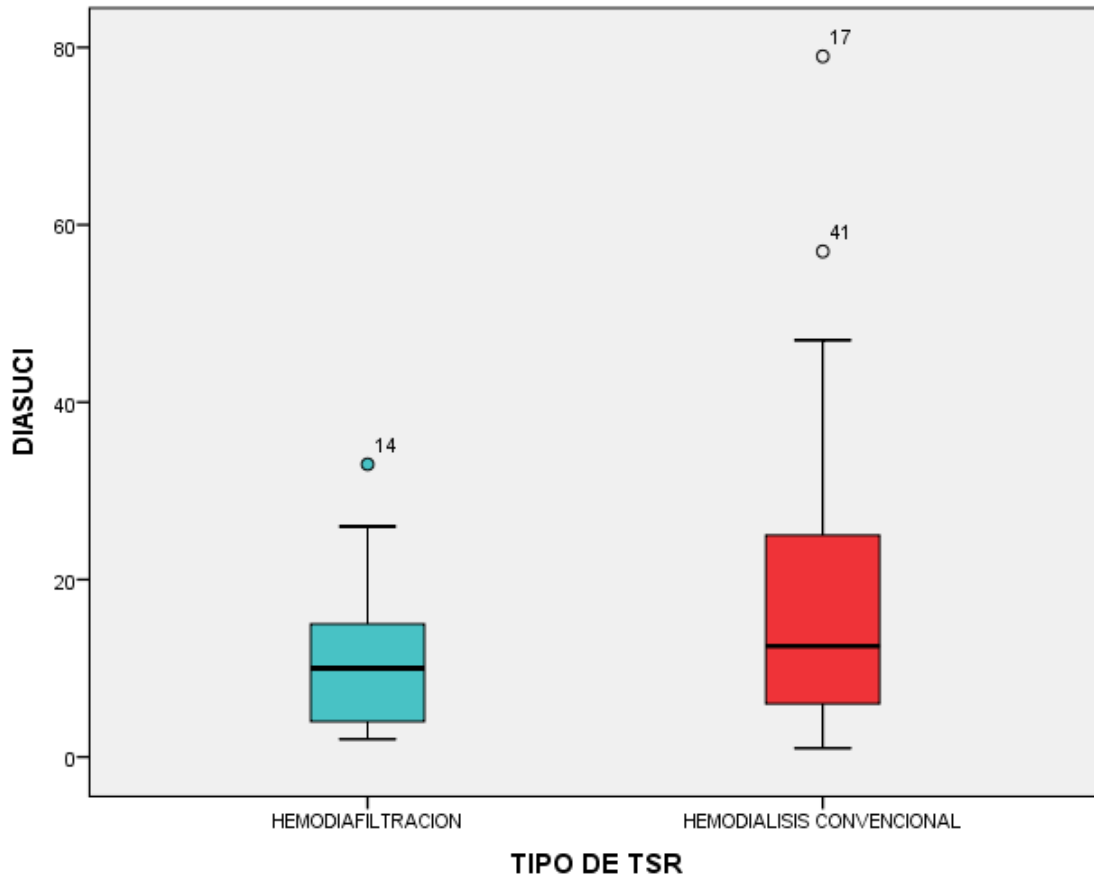
Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Los días de hospitalización que requirieron los pacientes sépticos con LRA fue en promedio de 15,22 días, además, no se encontró relación entre los días de estadía en UCI con la mortalidad ( $p=0,41$ ).

Los dos grupos en estudio tuvieron diferente distribución de las medias de días de hospitalización en UCI. Ilustración # 4.

**ILUSTRACIÓN 4 - BOX PLOT DE DISTRIBUCIÓN DE MEDIAS DE LOS DÍAS DE ESTADÍA EN UCIS, EN LOS DOS GRUPOS EN ESTUDIO.**



Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

La media de estadía en terapia intensiva para el grupo de pacientes que se realizaron HDFOL fue de 10,76 días y un intervalo de confianza entre 6,93 y 14,6 días; en cambio, en los pacientes en los que se realizó HDIBI pudimos observar que la media de días de internación fue de 18,33 días con un intervalo de confianza del 95% entre 11,77 y 24,89 días.

Al observarse que las variables cumplen el criterio de normalidad se realizó prueba T de student observándose  $p=0,47$  lo cual resulta estadísticamente significativo e indicándonos

que existe relación entre los días de hospitalización y el tipo de TSR que se realiza a los pacientes sépticos con LRA. Tabla # 15.

**TABLA 15 – PRUEBA T STUDENT DE LOS DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN UCI DE LOS PACIENTES EN LOS DOS GRUPOS EN ESTUDIO.**

	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias		
	F	Sig.	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	Superior
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN UCI No se asumen varianzas iguales	5,196	0,027	0,047	-15,023	-0,120

Fuente: Base de Datos

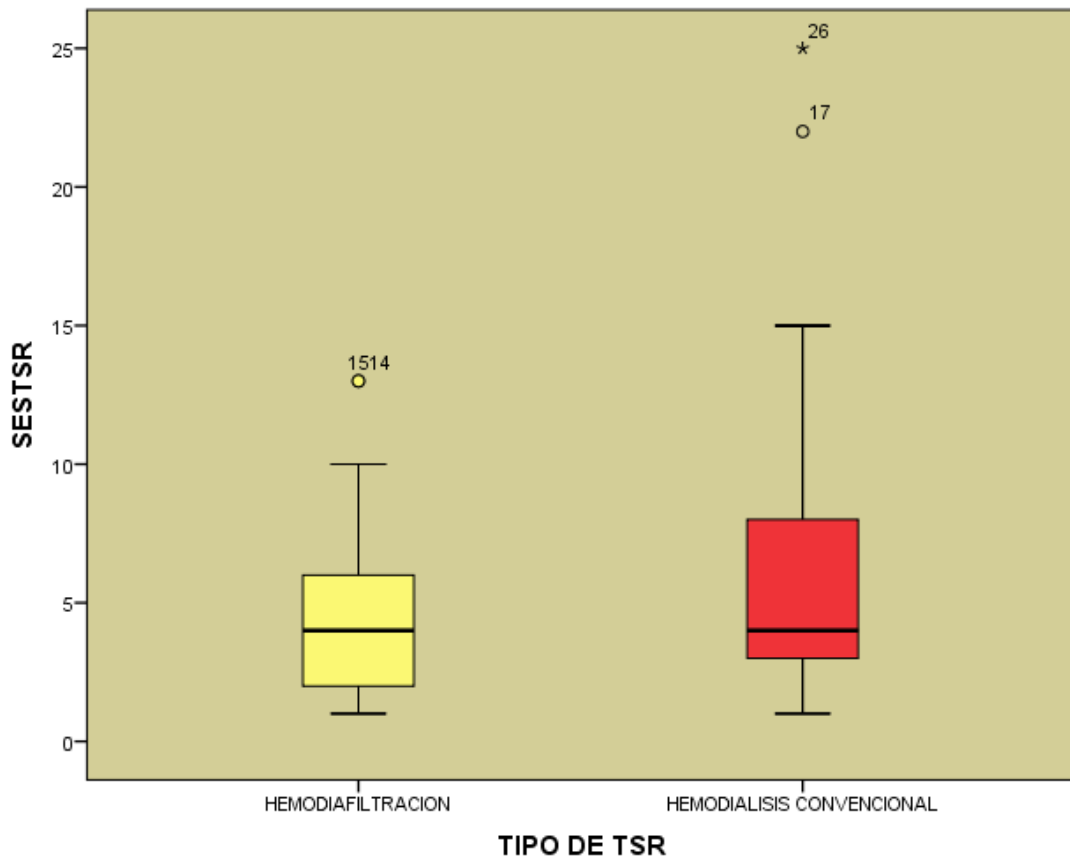
Elaboración: Autor Rodrigo González

En los pacientes que egresaron vivos de UCI podemos observar una importante diferencia en la media de días que estuvieron hospitalizados en UCI, así los pacientes sometidos a HDFOL estuvieron una media de 11,08 días a diferencia de 21,73 días de aquellos pacientes sometidos a HDIBI, sin embargo, a pesar de poderse observar esta diferencia la misma no llegó a ser estadísticamente significativa ( $p=0,067$ ).

En lo que respecta a las sesiones de TSR requeridas en los dos grupos de pacientes observamos una distribución de medias similares, en el caso de los pacientes sometidos a HDFOL la media de sesiones de TSR realizadas fue de 4,67 con un intervalo de confianza del 95% situado entre 3,04 y 6,29 sesiones, en contraste a los pacientes que se sometieron a HDIBI la media de sesiones de TSR realizadas fue de 6,6 sesiones con un intervalo de confianza entre 4,4 y 8,8 sesiones. Esto podemos observarlo en el siguiente gráfico, donde

además observamos, algunos datos más dispersos de pacientes que requirieron un mayor número de sesiones de diálisis. Ilustración # 5.

**ILUSTRACIÓN 5 - BOX PLOT DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO DE ACUERDO A LAS SESIONES DE TSR REQUERIDAS**



Fuente: Base de Datos

Elaboración: Autor Rodrigo González

Se realizó pruebas no paramétricas observándose que no existe diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos en estudio en lo referente al número de sesiones de diálisis requeridas con  $p=0,306$ .

En los pacientes que egresaron vivos de las UCIs, los datos fueron similares así la media en el grupo de HDFOL fue de 5,25 sesiones de TSR, y en el grupo de HDIBI fue de 7,55 sesiones, diferencia que no fue estadísticamente significativa con  $p=0,190$ .

Lo observado en cuanto a los días de necesidad de TSR están en estrecha relación, así el promedio de días en TSR para el grupo en estudio fue de 9,49; en el grupo de HDFOL se mantuvieron 7,24 días mientras en el grupo de HDIBI se mantuvieron en 11,07 días, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas con  $p=0,242$ .

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

La LRA es una condición clínica, cada vez más frecuente en los pacientes sépticos graves, que se ha constituido en un factor que incrementa la morbimortalidad.

De los pacientes sépticos con LRA se observa que la media de edad de 61,43 años, el predominio en el sexo masculino y la severidad de su ingreso a UCI es similar a otros estudios realizados en pacientes sépticos en España, Australia o Nueva Zelanda. (33,34)

Se valoró las condiciones que podrían incidir en los resultados del estudio, como son la edad, sexo y condiciones de severidad valorados mediante la escala APACHE II y SOFA, determinándose que si bien habían diferencias, estas no llegaron a ser estadísticamente significativas, por lo cual las muestras podrían ser comparadas, sin existir estos factores como determinantes de variación en la morbilidad o la mortalidad.

Las dos técnicas de TSR motivo de nuestro estudio, son las técnicas que se utilizan en nuestro medio para brindar apoyo en la terapéutica de LRA, si bien tienen similitudes en los tipos de accesos vasculares y en el entrenamiento requerido en el personal, también tienen importantes diferencias, tanto en el equipo como en el tipo de insumos que se necesitan, estas diferencias vuelven a la HDFOL una técnica mucho más costosa y por lo tanto menos utilizada en nuestro medio.

La HDFOL añade capacidad convectiva al proceso de diálisis, lo que la vuelve una técnica mixta más cercana a las técnicas de reemplazo renal continuo que se utiliza en otros medios, pero que en nuestro país no se utiliza por falta del equipo necesario.

En este estudio se estableció parámetros reproducibles, en las dos diferentes técnicas utilizadas, los que se aplicaron para realizar las sesiones de TSR en las UCIs de donde se obtuvieron los datos analizados.

La mortalidad observada en este estudio fue de 54,9% similar a la reportada en estudios de otros países donde la mortalidad en pacientes sépticos alcanza hasta el 40% y cuando se suma LRA llega hasta el 70%, en nuestro estudio la mortalidad con cualquiera de las dos técnicas de TSR estuvo dentro de lo observado en otros países. (17)

En el grupo de pacientes con HDFOL se observó una importante ventaja en cuanto a la mortalidad la misma que fue de 42,9% a diferencia de la observada en los pacientes con HDIBI en los cuales alcanzó el 63,3%, sin embargo, esta diferencia observable no fue estadísticamente significativa, aunque proporciona un odds ratio de 2,303:1 a favor de HDFOL.

Dentro de los factores de morbilidad que se analizaron, fue la necesidad de ventilación mecánica, identificándose una relación entre mayor necesidad de ventilación mecánica y mortalidad. En general los pacientes de nuestro estudio requirieron 9,86 días de VM, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,42$ ) la media de días con VM en el grupo de HDFOL fue de 6,62 en comparación a lo observado en los pacientes con HDIBI de 12,13 días. Esta diferencia observada, representa en sí menor invasión hacia el paciente, lo cual disminuye el riesgo de neumopatías y mejora en la calidad de vida posterior de los pacientes. (68,69)

En cuanto a la necesidad de vasoactivos, la diferencia observada es próxima a ser significativa con  $p=0,056$  donde observamos una diferencia mayor a 5 días con una ventaja a favor de los pacientes sometidos a HDFOL, y esta diferencia es aún más marcada en los pacientes que egresaron vivos donde sí existió diferencia estadística con  $p=0,044$ .

Se estableció una diferencia mayor a siete días con  $p=0,047$  en los días de hospitalización en UCIs, con ventaja a favor de los pacientes en los que se realizó HDFOL, esta diferencia fue aun mayor en los pacientes que sobrevivieron; lo cual representa bienestar para el paciente y optimización en el consumo de recursos hospitalarios.

Tanto en las clínicas, como en el hospital donde se ha realizado la recolección de la muestra, los costos de la atención se calculan de acuerdo al tarifario de prestaciones de salud establecidos en el país, mediante el cual se calcula aproximadamente en 1000 dólares el día de hospitalización (variaciones de acuerdo a las prestaciones brindadas y requerimientos del paciente), en base a este mismo tarifario la sesión de HDIBI en pacientes con LRA de causa no nefrológica, se ha establecido en 180 dólares. La HDFOL no tiene un costo establecido mediante este tarifario pero el costo promedio es de 400 dólares por sesión. Al realizar un cálculo de costos, si bien la HDFOL es más costosa por sesión de tratamiento realizada, hay una diferencia importante al sumar los días de hospitalización y número de sesiones requeridas, que la convierten en una terapia con ventajas económicas sobre la HDIBI.

Es un limitante el número de pacientes que se han realizado hasta la actualidad este tipo de tratamiento, por lo cual se recomienda hacer un seguimiento e incrementar el número de pacientes en estudio, para valorar si estas ventajas observadas con HDFOL se vuelven estadísticamente significativas.

No se ha establecido comparaciones con otros estudios, ya que a nivel de nuestro país, no se viene realizando HDFOL a excepción de pocos hospitales, y no disponemos de estudios epidemiológicos que nos permitan conocer los tipos de TSR que se vienen aplicando en nuestro país en los pacientes sépticos con LRA. A nivel internacional, encontramos estudios que comparan HDIBI vs técnicas de reemplazo renal continuo, pero no comparada a HDFOL.

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1. CONCLUSIONES

- La mortalidad general de los pacientes sépticos con LRA en las diferentes UCIs fue de 54,8% similar a lo observado en estudios realizados en otros países.
- Las diferencias en la mortalidad observadas en los dos diferentes grupos en estudio no fueron estadísticamente significativas con  $p=0,148$ ; pero el realizar HDFOL a los pacientes les da una probabilidad de 69,7% de egresar vivos en comparación a los pacientes en los que se realizó HDIBI.
- Se observó que en los pacientes que se realizaron HDFOL el tiempo de hospitalización en terapia intensiva disminuye aproximadamente 7 días, lo cual es significativo estadísticamente ( $p=0,47$ ).
- Se encontró diferencias importantes en los días con necesidad de vasoactivos, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,056$ ).
- En los pacientes que egresaron vivos, se observa una diferencia mas importante en la necesidad de vasoactivos con significación estadística ( $p=0,044$ )
- Los días de necesidad de VM no tuvo diferencia significativa ( $p=0,42$ ), aunque hay una diferencia observable importante.

- El número de sesiones de TSR, en los dos grupos en estudio no fue estadísticamente diferente  $p=0,30$
  
- Mediante el presente estudio se ha podido observar que los pacientes sépticos con LRA que fueron sometidos a HDFOL tuvieron ventajas importantes en los diferentes parámetros de morbi-mortalidad analizados, pudiéndose decir que la HDFOL ofrece una mejor calidad de TSR a los pacientes sépticos con LRA, que compensa ampliamente los costos

## **6.2. RECOMENDACIONES**

Por las ventajas que brinda la HDFOL observadas en el presente estudio, este tratamiento se recomendaría realizar a los pacientes sépticos con LRA, independientemente de los resultados observados en la mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart, Lung and Vessels*. 2015; 7(1): p. 64-73.
2. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Journal of American Society of Nephrology*. 2011; 22: p. 999-1006.
3. Kumar A, Singh NP. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015 Feb; 19: p. 99-108.
4. Peng Q, Zhang L, Ai Y, Zhang L. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chinese Medical Journal*. 2014; 127(10): p. 1820-1826.
5. Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Garzotto F, Aneloni G, Rocco M, et al. Prospective Multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort. *Minerva Anestesiologica*. 2011 Nov; 77(11): p. 1072-83.
6. Jiménez D, Morales M, Santacruz C, Santacruz J, Santacruz G. Lesion Renal Aguda (LRA) en unidad de cuidados intensivos (UCI): resultados con hemodialisis intermitente de baja intensidad (HDIBI) en Quito-Ecuador. *Revista Científica de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología*. 2013 Oct; 1(1).
7. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and Outcomes in Community-Adquired versus Hospital-Adquired AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Jun; 9(6).
8. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Alberta Kidney disease Network: Asociation between AKI, recovery of renal function, and log-term outcomes after hospital discharge. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Aug; 8(8).
9. Singbartl K, Kellum J. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. 2012; 81. *Kidney International*. 2012; 81(9): p. 819-825.
10. Eswarappa M, Gireesh MS, Ravi V, Kumar D, Dev G. Spectrum of acute kidney injury in critically ill patients: A single center study from South India. *Indian Journal of Nephrology*. 2014 9-10; 24(5): p. 280-285.

11. Kes P, Basic J. Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosnian journal of Basic Medical sciences*. 2010 Apr; S1.
12. Kanter J J, Puerta M, Perez R, Lopez J, Jofré R, Rodriguez P. Hemodiafiltracion en linea secuencial (HDF-OL-S): Una nueva opcion terapeutica. *Nefrologia*. 2008; 28(4): p. 433-438.
13. Maduell F, Arias M. Indicaciones y prescripcion de la hemodiafiltración. *Dialisis y Transplante*. 2008 Apr; 29(2): p. 62-6.
14. Tögel F, Westenfelder C. Togel F, Westenfelder C. Recent advances in the understanding of acute kidney injury.. 2014 Septiembre; 6(83). *F1000 Prime Reports*. 2014 Sep; 6(83).
15. Lombardi R, Rosa-Diez G, Ferreiro A, Greloni G, Yu L, Younes-Ibrahim M, et al. Acute kidney injury in Latin America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr; 0: p. 1-8.
16. Rewa O, Bagshaw S. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nature Reviews Nephrology*. 2014 Jan; 10: p. 193-207.
17. Poukkanen M, Vaara S, Reinikainen M, Selander T, Nisula S, Karlsson S, et al. Predicting one-year mortality of critically ill patients with early acute kidney injury: data from the prospective multicenter FINNAKI study. *Critical Care*. 2015 Mar; 19(1): p. 125.
18. Bone R, Balk RA, Cerra F. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1992; 20(6): p. 864.
19. Singer M, Deutschman C, Warren C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 February 23; 315(8): p. 801-810.
20. Howell M, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones A. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Critical Care Medical*. 2011; 39(2).
21. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012 Junio; 10(6).

22. Oda S, Aibiki M, Ikeda T, Imaizumi H, Endo S, Ochiai R, et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis. *Journal of intensive care*. 2014 Octubre; 2(1): p. 55.
23. Fernández Ruíz M, López Medrano , Ríos Blanco JJ. *Manual CTO de medicina y cirugía : enfermedades infecciosas*. 8th ed. Madrid: CTO Editorial S.L.; 2011.
24. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012. *Critical Care Medicine*. 2013 Feb; 41(2).
25. Cheung WK, Chau LS, Mak I, Wong M, Wong S, Tiwari A. Clinical management for patients admitted to a critical care unit with severe sepsis or septic shock. *Intensive Critical Care Nursing*. 2015 Apr; 005.
26. Neviere R. UpToDate. [Online].; 2015 [cited 2016 01 29. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
27. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy M, Seymour C, Liu V, Deutschman C, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016 february; 315(8): p. 775-787.
28. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Agency for Healthcare Research and Quality. [Online]. Rockville; 2011 [cited 2016 Marzo 09. Available from: [MD http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf](http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf).
29. Walkey A, Wiener R, Lindenauer P. Utilization Patterns and Outcomes Associated with the Central Venous Catheter in Septic Shock: A Population-Based Study. *Critical Care Medicine*. 2013 June; 41(6): p. 1450-1457.
30. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N, Hartog C, Tsaganos T, Shlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1; 193(3): p. 259-72.
31. Dunn W, Shiumizu T, Santamaria N, Underwood R, Woods T. The effect of urinary and arterial blood pH on the progression of acute kidney injury in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis and oliguria. *Australian Critical Care*. 2015 june; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2015.06.001>.
32. Cortés J, Soto R, Alvarez C, Buitrago G, Camargo R, Cataño J, et al. Consenso de uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con falla renal o en riesgo de padecerla. *Infectio*. 2011 March; 15(1): p. 49-63.

33. Azkarate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis. *Medicina Intensiva*. 2015 January-February; 40(1): p. 18-25.
34. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 April 2; 311(13): p. 1308-1316.
35. Whittaker S, Mikkelsen M, Gaieski D, Koshy S, Kean C, Fuchs B. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Critical Care Medicine*. 2013; 41(4): p. 945.
36. Stevenson E, Rubenstein A, Radin G, Wiener R, Walkey A. Two Decades of Mortality Trends among Patients with Severe Sepsis: A Comparative Meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2014 March; 42(3): p. 625-631.
37. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010 Feb; 14(1): p. R15.
38. Iskander K, Osuchowski M, Kurosawa S, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, et al. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiological Reviews*. 2013 July; 93(3): p. 1247-1288.
39. Neviere R. UPTODATE. [Online]. [cited 2016 march 24. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-sepsis>.
40. Umbro I, Gentile G, Tinti F, Mitterhofer AP. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *Journal of Infection*. 2015 November; doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.008.
41. Takasu O, Gaut J, Watanabe E, To K, Fagley R, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 march; 187(5): p. 509-17.
42. Boomer J, To K, Chang K, Takasu O, Osborne D, Walton A, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011 December; 306(23): p. 2594-605.
43. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International*. 2012; 2(1).
44. Anathhanam S, Lewington A. Acute kidney injury. *The journal of the Royal College of*

- Physicians of Edinburgh. 2013 Agosto; 43(4).
45. Royal College of Physicians (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy. NICE Clinical Guideline Centre. 2013 Agosto;(169).
  46. Neuenfeldt T, Hopf HB. Dialisis sostenida de baja eficiencia en una unidad de cuidados intensivos interdisciplinarios: un analisis costo-beneficio a 5 años. Revista Colombiana de Anestesiologia. 2013; 41(2): p. 88-96.
  47. Romero M, Delgado P, De la Cueva L. Revision de conocimientos sobre el fracaso renal agudo en el contexto del paciente critico. Enfermeria Intensiva. 2013; 24(3): p. 120-130.
  48. Tenorio M, Rodriguez J, Liaño F. Protocolo diagnóstico en el paciente con insuficiencia renal aguda. Medicine. 2015; 11(81): p. 4868-72.
  49. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified Theory of Sepsis-Induced acute Kidney Injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. Shock. 2014 Enero; 41(1).
  50. Bougle A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. Contributions to nephrology. 2011 Septiembre; 174.
  51. Nagata I, Uchino S, Tokuhira N, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. Journal of Critical Care. 2015 Jun 21; doi:10.1016/j.jcrc.2015.06.021.
  52. Karvellas C, Farhat M, Sajjad I, Mogensen S, Leung A, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Critical Care. 2011 Febrero; 15(1).
  53. Ortega L, Ladino M. The use of continous renal replacement therapy in sepsis, liver disease, acute neurological injuries and decompensated heart failure. Diálisis y Transplante. 2009; 30(4): p. 133-138.
  54. Alcazar R, De la Torre M, Santana H. Avances en la insuficiencia renal aguda en el año 2008. Nefrologia Clinica. 2009; 29(Sup. Ext. 5).

55. Ronco C, Zaccaria R, De Backer D, Kellum J, Taccone F, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care*. 2015 Abril; 19(1).
56. Borthwick E, Hill C, Rabindranath K, Maxwell A, McAuley D, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis [Cochrane Database Syst Rev]. Regional Nephrology Unit, Belfast City Hospital, Belfast; 2013.
57. Joannes-Boyau O, Honoré P, Perez P, Bagshaw S, Grand H, Canivet J, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013 September; 39(9): p. 1535-46.
58. Navas A, Ferrer R, Martínez M, Martínez ML, Haro C, Artigas A. Terapia de reemplazo renal en paciente crítico: cambios evolutivos del tratamiento en los últimos años. *Med Intensiva*. 2012; 36(8): p. 540-547.
59. Romero C, Downey P, Hernández G. Hemofiltración de alto volumen en shock séptico. *Medicina Intensiva*. 2010 febrero 11; 34(5): p. 345-352.
60. Mercadal L, Franck J, Metzger M, Torres P, Cornelissen F, Edet S, et al. Hemodiafiltration versus Hemodialysis and survival in patients with ESRD. *AJKD*. 2015 November; DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.016>.
61. Wang A, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher M, Hawley C, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemofiltration compared with Hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in Chronic Kidney Failure: A systematic review and Meta-analysis of randomized trials. *AJKD*. 2014 January; DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.435>.
62. Ronco C, Canaud B, Aljama P. Hemodiafiltration. *Dialisis y Transplante*. 2007; 28(4): p. 177.
63. Liabeuf S, Neiryck N, Druke T, Vanholder R, Massy Z. Clinical studies and Chronic Kidney Disease: What did we learn recently? *Seminars in Nephrology*. 2014 March; 34(2): p. 164-179.
64. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 January; 28(1): p. 192-202.

65. KDOQI. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *AJKD*. 2015; 66(5): p. 884-930.
66. Farrington K, Davenport A. The ESHOL study: hemodiafiltration improves survival - but how? *Kidney International*. 2013; 83: p. 979-981.
67. Maduell F, Moreso F, Mora-Macia J, Pons M, Ramos R, Carreras J, et al. Reanálisis del estudio ESHOL: mortalidad por todas las causas considerando riesgos de competición y tiempo-dependientes para trasplante renal. *Nefrología*. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.007>.
68. Busico M, Intile D, Sívori M, Irastorza N, Alvarez A, Quintana J, et al. Risk factors for worsened quality of life in patients on mechanical ventilation. A prospective multicenter study. *Medicina Intensiva*. 2016 March; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.01.002>.
69. Guerin R, Constantin J. Neumopatías nosocomiales adquiridas durante la ventilación mecánica. *EMC - Anestesia-Reanimación*. 2016 February; 43(1): p. 1-17.

## ANEXOS

TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

	IDENTIFICACION	SEXO		TSR		CRITERIOS DE SEVERIDAD		MORTALIDAD		FACTORES DE MORBILIDAD			
		1:M	2:F	EDAD	1:HDFOL	2: HDIBI	APACHE ING	SOFA ING	1: VIVO	2:	VMI	VASOACT	DIAS UCI
1	HEG1	1	57	1	21	6	1	0	2	2	2	2	2
2	HEG2	2	44	1	31	19	2	17	12	17	5	9	9
3	HEG3	2	66	1	37	9	1	11	2	15	6	9	9
4	HEG4	2	87	1	35	17	1	6	3	7	4	5	5
5	HEG5	2	70	1	29	13	1	1	0	2	2	2	2
6	HEG6	1	65	1	17	5	1	5	0	6	2	2	2
7	HEG7	2	36	1	28	14	1	1	0	10	2	2	2
8	HEG8	1	47	1	34	15	2	6	3	6	4	6	6
9	HEG9	1	61	1	32	11	2	3	3	3	2	2	2
10	HEG10	1	74	1	19	7	2	26	7	26	4	7	7
11	HEG11	1	56	1	24	13	1	9	6	11	4	5	5
12	HEG12	1	16	1	42	16	2	2	2	2	1	1	1
13	HEG13	1	85	1	9	9	2	14	14	14	6	14	14
14	HEG14	2	70	1	39	11	1	4	6	33	13	25	25
15	HEG15	1	22	1	20	9	1	4	0	17	13	15	15
16	HEG16	1	67	1	38	15	2	13	8	13	5	11	11
17	HEG17	2	44	2	29	19	2	79	79	79	22	69	69
18	HEG18	2	51	1	30	10	1	2	3	6	1	2	2
19	HEG19	2	66	1	32	10	2	9	9	10	7	10	10
20	HEG20	1	70	1	25	10	1	3	8	20	10	17	17
21	HEG21	1	49	1	37	4	1	1	0	4	4	4	4
22	HEG22	2	87	1	22	9	2	2	2	2	1	3	3
23	HING1	2	82	2	28	14	2	2	0	2	3	2	2
24	HING2	2	63	2	35	19	2	3	3	3	2	3	3
25	HING3	1	87	2	10	3	2	11	11	13	6	7	7
26	HING4	2	77	2	12	6	2	11	13	14	3	4	4
27	HING5	1	56	2	9	2	2	8	6	11	3	4	4
28	HING6	1	83	2	37	19	2	10	10	10	6	8	8
29	HING7	1	48	2	25	11	1	11	3	24	7	14	14
30	HING8	1	35	2	23	17	2	2	3	3	2	3	3
31	HING9	1	34	2	20	15	1	47	23	47	25	36	36
32	HING10	1	18	2	17	15	2	26	10	34	15	17	17
33	HING11	2	80	2	29	13	1	4	8	12	3	4	4
34	CDAM1	1	80	2	24	7	2	0	3	12	8	8	8
35	CDAM2	2	64	2	17	6	2	14	13	64	25	11	11
36	CDAM3	1	85	2	38	18	1	4	3	85	13	4	4
37	CDAM4	2	77	2	10	4	2	25	11	77	27	9	9
38	CDAM5	2	59	2	24	11	1	2	2	59	8	4	4
39	CDAM6	1	84	2	36	17	2	1	1	84	1	1	1
40	CDAM7	1	48	2	41	14	1	4	6	48	10	4	4
41	CDAM8	2	61	2	26	16	2	25	22	61	25	4	4
42	CDAM9	1	84	2	24	13	1	0	4	84	57	7	7
43	CDAM10	2	63	2	24	8	1	0	2	63	29	8	8
44	CDAM11	1	73	2	32	18	1	8	10	14	12	14	14
45	CDAM12	1	39	2	7	3	2	3	1	5	1	1	1
46	CDAM13	1	72	2	11	5	2	9	1	11	1	1	1
47	CDAM14	1	59	2	25	12	2	28	28	28	13	28	28
48	CDAM15	2	34	2	33	17	1	19	10	19	5	9	9
49	CDAM16	2	53	2	26	19	2	5	4	5	4	5	5
50	CDAM17	2	82	2	39	17	2	3	3	3	1	3	3
51	CDAM18	1	63	2	19	7	1	0	0	6	4	5	5