



**Trabajo de Fin de Grado – Grado en Medicina**

---

**DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL FRACASO  
RENAL AGUDO EN EL PACIENTE CRÍTICO.  
ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL**

---

**Autora:** María Grao Roca

**Tutora:** María Lidón Mateu Campos

**Cotutor:** Fernando Sánchez Morán

**Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital General  
Universitario de Castellón**

**Curso académico 2020/2021**

# ÍNDICE

<b>1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>2</b>
<b>3. RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>4. ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>5. EXTENDED SUMMARY.....</b>	<b>6</b>
<b>6. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
6.1. Objetivos del estudio.....	12
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
7.1. Diseño del estudio.....	13
7.2. Pacientes a objeto de estudio.....	13
7.2.1. Criterios de inclusión.....	13
7.2.2. Criterios de exclusión.....	13
7.3. Método.....	13
7.4. Variables a estudio.....	14
7.4.1. Variables demográficas y clínicas.....	14
7.4.2. Índices de gravedad y soporte orgánico durante el ingreso.....	14
7.4.3. Variables analíticas.....	14
7.4.4. Variables epidemiológicas.....	15
7.5. Recogida de datos.....	15
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>9. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>16</b>
9.1. Consideraciones generales.....	16
9.2. Consentimiento informado.....	17
9.3. Confidencialidad.....	17
<b>10. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>11. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>12. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>13. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>27</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**LA PROFESORA TUTORA** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que la estudiante María Grao Roca lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Diagnóstico precoz del fracaso renal agudo en el paciente crítico. Estudio prospectivo observacional.

**ALUMNA:** María Grao Roca

**DNI:** 48724328-R

**PROFESORA TUTORA:** María Lidón Mateu Campos

MARIA LIDON| Firmado digitalmente  
MATEU| por MARIA LIDON|  
CAMPOS| MATEU|CAMPOS  
Fecha: 2021.06.01  
10:10:23 +02'00'

Fdo (Tutora): .....

**COTUTOR INTERNO (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):** Fernando Sánchez Morán

FERNANDO| Firmado digitalmente por  
SANCHEZ| FERNANDO|SANCHEZ|  
MORAN| MORAN  
Fecha: 2021.06.01  
10:09:47 +02'00'

Fdo (CoTutor interno): .....

## 2. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ADQI:** Acute Dialysis Quality Initiative

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos

**AKI:** Acute kidney injury

**AKIN:** Acute Kidney Injury Network

**ARA II:** Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

**AUC:** Area under the curve

**CEIm:** Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

**CI:** Confidence Interval

**CKD:** Chronic kidney disease

**CRD:** Cuaderno de Recogida de Datos

**CRRT:** Continuous renal replacement therapy

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**dl:** decilitros

**DS:** Desviación estándar

**FG:** Filtrado glomerular

**FRA:** Fracaso renal agudo

**GFR:** Glomerular filtration rate

**h:** hora

**HC:** Historia clínica

**HGUCS:** Hospital General Universitario de Castellón

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Intervalo de confianza

**ICU:** Intensive care unit

**IECAS:** Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

**kg:** kilogramos

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes

**mg:** miligramos

**ml:** mililitros

**NGAL:** Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo

**NS:** No significativo

**OR:** Odds ratio

**PCR:** Parada cardiorrespiratoria

**RI:** Rango intercuartílico

**RIFLE:** Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage

**Curva ROC:** Curva de característica operativa para el receptor

**RR:** Riesgo relativo

**SAPS:** Simplified Acute Physiology Score

**SCr:** Creatinina sérica

**SDMO:** Síndrome de disfunción multiorgánica

**TCE:** Traumatismo craneoencefálico

**TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular

**TCRR:** Técnicas continuas de reemplazo renal

**uACR:** Cociente Albúmina / Creatinina en orina

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**Vol.:** Volumen

### 3. RESUMEN

**Antecedentes:** El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente e infradiagnosticada en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). La detección de proteinuria por tira reactiva y el aumento del cociente microalbúmina/creatinina en orina podrían diagnosticar el FRA en estadios precoces.

**Objetivos:** Evaluar si la presencia de proteinuria por tira reactiva y el cociente microalbúmina/creatinina en orina permiten establecer el diagnóstico de FRA antes que los criterios de las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) y comparar la incidencia de FRA según ambos procedimientos.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico realizado en la UCI del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) entre diciembre de 2019 y diciembre de 2020. Se analizaron variables demográficas, clínicas, de gravedad y analíticas para el seguimiento de la función renal durante el ingreso.

**Resultados:** El 42,4% de los pacientes presentaron criterios de FRA según las guías KDIGO. Al tercer día, los valores de proteinuria en los pacientes con criterios de FRA fueron superiores con respecto al grupo sin criterios de FRA [79 mg/dl (45-144) vs 43,96 ± 22 mg/dl; p < 0,05]. Un valor de proteinuria superior a 64,5 mg/dl permitió clasificar adecuadamente al 71,4% de los pacientes que presentaban FRA (AUC = 0,766; p = 0,031; IC 95% 0,506-1). El cuarto día, se encontraron valores de proteinuria y el cociente microalbúmina/creatinina en orina mayores en el grupo con criterios de FRA, resultando significativos.

**Conclusiones:** Comparado con la presencia de criterios KDIGO, la detección de proteinuria por tira reactiva y el cociente microalbúmina/creatinina en orina no han permitido establecer el diagnóstico de FRA. Tampoco se han visto diferencias en la incidencia.

**Palabras clave:** fracaso renal agudo, diagnóstico, cuidados intensivos, cociente microalbúmina/creatinina en orina, proteinuria, biomarcadores

## 4. ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) is a frequent and underdiagnosed complication in patients admitted to intensive care units (ICU). Detection of proteinuria by dipstick and an increased urine microalbumin/creatinine ratio could diagnose AKI at early stages.

**Objectives:** To evaluate whether the presence of proteinuria by dipstick and the urine microalbumin/creatinine ratio allow establishing the diagnosis of AKI before the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines criteria and to compare the incidence of AKI according to both procedures.

**Methods:** Observational, prospective, descriptive and analytical study conducted in the ICU of the General University Hospital of Castellon between December 2019 and December 2020. Demographic, clinical, analytical variables and severity scores were analysed for the follow-up of renal function during admission.

**Results:** 42,4% of the patients presented AKI criteria according to the KDIGO guidelines. On the third day, proteinuria values in patients with AKI criteria were higher than in the group without AKI criteria [79 mg/dl (45-144) vs 43,96 ± 22 mg/dl; p < 0,05]. A proteinuria value higher than 64,5 mg/dl allowed the proper classifications of 71,4% of patients with AKI (AUC = 0,766; p = 0,031; IC 95% 0,506-1). On the fourth day, proteinuria values and the urine microalbumine/creatinine ratio were higher in the group with AKI criteria thus making these results statistically significant.

**Conclusions:** Compared to the presence of KDIGO criteria, the detection of proteinuria by dipstick and the urine microalbumine/creatinine ratio did not allow the diagnosis of AKI to be established. Nor have differences in incidence been seen.

**Keywords:** acute kidney injury, diagnosis, intensive care, urine microalbumine/creatinine ratio, proteinuria, biomarkers

## 5. EXTENDED SUMMARY

### Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication in hospitalized patients, especially in those admitted to intensive care units (ICU). Due to the increase in morbimortality and its implications for the health care system, a standardized definition is needed for rapid detection and to avoid its consequences.

AKI's etiology is multifactorial and usually occurs in the context of multiorgan failure. The most frequent causes are renal hypoperfusion, the use of nephrotoxic drugs and the use of contrast.

AKI is defined as a sudden deterioration of renal function involving an accumulation of nitrogenous waste products. The different scales that have evolved over the years have been based on creatinine and urine output for diagnosis.

Currently, the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines are used, which define AKI as one of the following: an increase in serum creatinine of  $\geq 0,3$  mg/dl over 48 hours; an increase in serum creatinine of more than 1,5 times the baseline value over the last 7 days; a diuresis of  $\leq 0,5$  ml/kg/h over 6 hours. These guidelines increase the incidence of AKI compared to the other scales, however, it continues to be underdiagnosed in patients with special characteristics, such as the critical patient.

In recent years, progress has been made in the detection of renal damage markers that allow early diagnosis of AKI during the mild stages. The presence of microalbuminuria and proteinuria, even at low levels, is considered a potential marker of acute or chronic renal damage. The use of dipstick or urine microalbumin/creatinine ratio could predict the development of AKI in the critically ill patient earlier than the criteria currently used.

### Objectives

- **PRIMARY:** To evaluate whether the presence of proteinuria by dipstick and urine microalbumine/creatinine ratio allow establishing the diagnosis of acute kidney injury (AKI) in the critically ill patient, before the development of events associated with a decreased rate according to the KDIGO guidelines criteria.
- SECONDARY:** To evaluate the incidence of acute kidney injury (AKI) diagnosed by the presence proteinuria via dipstick and elevated urine microalbumin/creatinine ratio in



patients admitted to the ICU and compare it with those diagnosed using the KDIGO guidelines criteria.

## **Methods**

Observational, prospective, descriptive and analytical study carried out in an Intensive Care Unit (ICU) in a third level hospital belonging to the health department of Castellon. The study period is 1 year, from December 1, 2019 to December 1, 2020.

We included all patients over 18 years of age and under 80 years of age, whose admission pathology involved a risk of developing AKI, with a life expectancy and ICU stay of more than 72 hours and who did not require continuous renal replacement therapy (CRRT) upon admission nor had a clinical history involving chronic kidney disease (CKD). We also excluded all patients admitted for SARS-CoV-2 infection.

In the present study, AKI was defined according to the criteria of the KDIGO guidelines.

Upon admission, proteinuria was determined by means of a dipstick. If positive, proteinuria was quantified and the urine microalbumin/creatinine ratio was requested. This was repeated every 24 hours during ICU admission. If the strip was negative in the first 24 hours, it was repeated on day 2 after admission. If it was positive, the procedure was the same as in the previous section. If the test strip was negative on day 2, same procedure was followed on day 3, and so on for days 5,7,10, 14 and 21.

Demographic variables (age, sex, height, weight, comorbidities, date of admission to the ICU and hospital, origin of admission) and clinical variables (reason for hospital and ICU admission, type of pathology and main diagnosis of admission) were collected. Severity scores and organic support during admission were also collected (SAPS-3 and prognostic index of mortality, need for invasive mechanical ventilation and continuous renal replacement therapy and their duration, the need for vasoactive support, transfusion of blood products and parenteral nutritional support). Analytical variables were collected (urea, creatinine and albumin, both in plasma and urine; ions, total proteins and plasma lymphocytes), urine dipstick and daily and accumulated water balances and daily diuresis. Finally, epidemiological variables were collected (days of stay in the ICU, time from admission to the onset of AKI, days spent in the ICU until the diagnosis of AKI was recorded in the clinical history, days from AKI to the onset of CRRT, and mortality in the ICU and hospital).

The data obtained was used to create a database with all the variables for subsequent statistical analysis.

## **Results**

A total of 66 patients were included in the study. The most frequent origin was the emergency department and hospitalisation ward. The most frequent reason for admission was sepsis and septic shock, followed by neoplastic digestive surgery, recovered cardiorespiratory arrest and nontraumatic subarachnoid haemorrhage.

28 (42,4%) of the 66 patients presented diagnostic criteria for AKI. Of these, 21,2% met criteria at the time of admission to the ICU. In 15 of the 28 patients, the presence of AKI criteria was documented in the clinical history.

The ICU stay of patients with AKI was 5 (3 – 11,75) days compared to 8,5 (4 – 11,75) for patients without AKI criteria, with no statistically significant differences ( $p = 0,186$ ). Of the patients with AKI criteria, 21,4% died during their hospital stay (three in the ICU and three in the hospital ward). No statistically significant differences were found for mortality in the ICU according to the presence or absence of AKI ( $p = 0,072$  and  $p = 0,153$ ).

On the third day of admission, proteinuria values between the AKI group [79 mg/dl (45-144)] and non-AKI group [ $43.96 \pm 22$  mg/dl] showed significant differences ( $p = 0,029$ ) and a proteinuria value higher than 64,5 mg/dl allowed 71,4% of patients with AKI to be classified appropriately (AUC = 0.766,  $p = 0.031$ , 95% CI 0.506-1). On the fourth day of admission, proteinuria, microalbuminuria and urine microalbuminuria/creatinine ratio were found to be higher in the AKI group, all of which were statistically significant. At 24 and 48 hours, no statistically significant differences were observed.

## **Conclusions**

The presence of proteinuria detected by dipstick and urine microalbumin/creatinine ratio have not allowed the diagnosis of AKI to be established prior to the development of events associated with a decreased glomerular filtration rate (GFR) according to the KDIGO guidelines. However, a proteinuria value higher than 64,5 mg/dl on the third day of admission allows a percentage of patients with AKI criteria to be classified appropriately. On the other hand, the incidence of AKI diagnosed by the presence of proteinuria detected by dipstick and elevated urine microalbumin/creatinine ratio in patients admitted to the ICU is not higher compared to using the KDIGO criteria.

## 6. INTRODUCCIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) se define como un deterioro súbito de la función renal que condiciona pérdida del control de los electrolitos, del estado ácido base y del balance de fluidos, con posterior acumulación de productos de desecho nitrogenados que deberían ser eliminados por el riñón (1 – 3).

Es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto es debido a que suelen ser pacientes de avanzada edad, con muchas comorbilidades y cuyo tratamiento es de alta complejidad (4). La incidencia de FRA en las UCI tiene una elevada variabilidad según las series, oscilando entre el 5,7 y 50% (5 – 7), mientras que la mortalidad varía entre el 40% y el 70% (5,8).

El FRA aumenta la morbimortalidad, la estancia hospitalaria, los costes asistenciales y el desarrollo a largo plazo de enfermedad renal crónica (9) y también de enfermedad cardiovascular (10).

La etiología del FRA es multifactorial (10) y suele darse en el contexto de fallo multiorgánico (8). Las causas que se ven más frecuentemente implicadas en el desarrollo del FRA en el paciente crítico son la hipoperfusión renal, fundamentalmente relacionada con hipovolemia, fallo cardíaco o hipotensión arterial, seguida de la administración de fármacos nefrotóxicos y el uso de contraste. Además, se han identificado diversos factores de riesgo en relación con el FRA, siendo los más importantes la presencia de enfermedad renal crónica, la edad mayor de 75 años y la diabetes mellitus (4).

La valoración de la función renal en los pacientes críticos requiere por tanto conocer la hemodinámica del paciente, así como el uso de fluidos y fármacos como los diuréticos, AINES, IECAS, ARA II y vancomicina, de frecuente utilización en este tipo de pacientes y que pueden influir en la función renal (4,11).

El diagnóstico de FRA se basa en la producción de orina y en los marcadores de excreción de desechos urinarios, urea sérica y creatinina, como indicadores de tasa de filtrado glomerular (TFG). Dado el gran impacto que tiene el FRA, es necesaria una definición estandarizada para poder realizar así una rápida detección y evitar sus consecuencias.

La definición de FRA ha evolucionado desde 2004 hasta la actualidad (12). La Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2), bajo el acrónimo RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End-stage correspondiéndose con Riesgo, Lesión, Fracaso, Pérdida y Estadio final) estableció tres categorías de disfunción renal (riesgo, lesión y fallo) y dos de desenlaces clínicos (pérdida y

estadio final de la enfermedad) (2,5), basándose en el aumento de la creatinina del 50% desde su línea de base y/o una caída de la TFG de más del 25%, y/o una caída de la diuresis por debajo de 0,5 ml/kg/h en seis horas o más. Las diferentes categorías representan estadios evolutivos.

En 2007 se publicó una modificación de la clasificación RIFLE, que fue la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network); en ésta se divide el FRA en tres estadios que se corresponden con riesgo, daño y fallo. Por otra parte, pérdida y estadio final dejan de considerarse estadios para ser considerados desenlaces clínicos (5,12,13).

Actualmente, los criterios para definir el FRA se basan en las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) y definen el FRA como uno de los siguientes: un aumento de la creatinina sérica de  $\geq 0.3$  mg/dl en 48 horas; un aumento de la creatinina sérica de más de 1,5 veces el valor de base en los últimos 7 días; una diuresis de  $\leq 0,5$  ml/kg/h en 6 horas. Una estadificación del FRA es necesaria ya que cuanto más avanzado esté en la clasificación, mayor será el riesgo de muerte o de necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) (1,5,10). En la Tabla 1 se muestran los criterios diagnósticos de FRA y las principales diferencias entre las escalas citadas.

**Tabla 1.** Modificada de Seller-Pérez y cols. (5) y Pachucki M. y cols. (14).

	Cambios en la creatinina sérica			Cambios en la diuresis
	RIFLE	AKIN	KDIGO	RIFLE, AKIN Y KDIGO
	1 semana	48 horas	48 horas- 1 semana	
<b>Estadio 1</b>	$\uparrow 1,5 - 2$ veces	$\uparrow 0,3$ mg/dl o $\uparrow 1,5 - 2$ veces	$\uparrow 0,3$ mg/dl o $\uparrow 1,5 - 2$ veces	$< 0,5$ ml/kg/h durante > 6 horas
<b>Estadio 2</b>	$\uparrow 2 - 3$ veces	$\uparrow 2 - 3$ veces	$\uparrow 2 - 3$ veces	$< 0,5$ ml/kg/h durante > 12 horas
<b>Estadio 3</b>	$\uparrow 3$ veces o $\uparrow 0,5$ mg/dl cuando ya SCr > 4 mg/dl	$\uparrow 3$ veces o $\uparrow 0,5$ mg/dl cuando ya SCr > 4 mg/dl o TCRR	$\uparrow 3$ veces o $\uparrow > 4$ mg/dl o TCRR	$< 0,3$ ml/kg/h durante > 24 horas o Anuria > 12 horas
<b>Pérdida de función (L)</b>	Pérdida completa > 4 semanas			
<b>Estadio final (E)</b>	Pérdida completa > 2 meses			

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage; AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; L: Loss; E: End-stage; FRA: Fracaso renal agudo; SCr: Creatinina sérica; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; mg: miligramos; dl: decilitros; ml: mililitros; kg: kilogramos; h: hora

Para el diagnóstico de FRA, las guías KDIGO se basan en los valores de creatinina sérica y en la diuresis por su rapidez y accesibilidad, sin embargo, dados los múltiples factores que pueden

modificar su valor, estos parámetros son muy limitados a la hora de establecer el diagnóstico en el paciente crítico, condicionando un diagnóstico tardío e incluso infradiagnóstico de esta enfermedad (2).

Aunque la creatinina sérica sea un parámetro específico de la función renal, no es un marcador sensible ni precoz de disfunción renal, ya que es necesaria una disminución de más del 50% del filtrado glomerular (FG) para que exista un incremento de la creatinina sérica (6,10,15). Además, la caída del FG se acompaña de un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina, lo que hace que en las fases iniciales del daño la creatinina sérica puede ser normal, sobreestimando la TFG en ese momento (2,10). Por otra parte, la creatinina sérica no depende únicamente del FG ya que puede verse afectada por otros factores, y presentar valores normales o bajos en situaciones como estados de malnutrición, enfermedad hepática avanzada o pacientes que han precisado una gran administración de fluidos (15,16).

La urea, al igual que la creatinina, no es específica de la función renal (2). Puede estar aumentada en ciertas condiciones, como en pacientes con tratamiento corticoideo, hemorragia digestiva y dieta hiperproteica (15), aunque la función renal sea correcta.

La diuresis es menos específica que la urea, excepto cuando se encuentra excesivamente disminuida o el paciente presenta anuria (2). Además, muchas intervenciones realizadas en la UCI, como la administración de diuréticos, resucitación con fluidos o administración de dopamina, modifican la diuresis sin afectar necesariamente a la función renal (2,15).

En los últimos años se está avanzando en la detección de marcadores de daño renal. Entre estos marcadores se encuentran moléculas que se producen en otras células del organismo y que son filtradas a nivel renal, como la cistatina C y otras moléculas producidas en el riñón en condiciones de FRA como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo (NGAL) (15,17). Estos se modifican antes que la creatinina sérica (18).

Diferentes ensayos han estudiado el uso de estos nuevos biomarcadores plasmáticos y urinarios para el diagnóstico precoz y marcador pronóstico de FRA. Sin embargo, estos biomarcadores aún necesitan una mayor investigación para confirmar su superioridad en pacientes críticos tanto a nivel clínico como en base al coste-beneficio (17,18). Además, los nuevos biomarcadores parecerían ser más valorables cuando acompañan al parámetro de creatinina sérica, en lugar de cuando se evalúan como parámetros aislados (17,19). Por lo tanto, aunque los nuevos biomarcadores hayan demostrado ser mejores para la detección precoz y como valor pronóstico del FRA, en la práctica clínica diaria la piedra angular del diagnóstico sigue siendo la creatinina sérica junto a la diuresis (10).

Por otra parte, la presencia de proteínas en orina se considera un marcador potencial de daño renal agudo y crónico. Un aumento de albuminuria refleja el incremento de la permeabilidad de la membrana basal e indica que la estructura y la funcionalidad del glomérulo se han modificado (17). Se ha constatado que la presencia de microalbuminuria y proteinuria, aún en niveles bajos, podrían determinar un aumento del riesgo de aparición o de progresión de FRA (20,21), eventos cardiovasculares o muerte tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos y también en trasplantados renales (20,22).

La utilización de la tira reactiva de orina y del cociente albúmina/creatinina en orina (uACR) permite hacer una estimación de la excreción urinaria de albúmina en 24 horas (20,23). La tira reactiva en concreto, tiene una alta especificidad (11). Según las guías de la National Kidney Foundation (24), las tiras específicas de albúmina son suficientes para el screening del FRA, ya que detectan concentraciones de 3-4 mg/dl. Sin embargo, si la tira reactiva es positiva, se debe confirmar y monitorizar con una muestra de orina aislada mediante el cociente albúmina/creatinina en orina, siendo este el método cuantitativo de elección (11,25).

A pesar de que los criterios KDIGO son los más utilizados en el ámbito del paciente crítico, el FRA puede ser infradiagnosticado según las características de algunos pacientes. Los métodos de screening como las tiras reactivas para proteínas y el cálculo del cociente albúmina/creatinina en orina pueden predecir el desarrollo de FRA en los pacientes críticos de forma más precoz que los criterios utilizados en la actualidad.

## **HIPÓTESIS**

La tira reactiva para proteínas, la proteinuria en orina y el cálculo del cociente microalbúmina/creatinina en orina pueden predecir de forma precoz el desarrollo de FRA en el paciente crítico.

### **6.1 Objetivos del estudio**

- **PRIMARIO:** Evaluar si la presencia de proteinuria por tira reactiva y el cociente microalbúmina/creatinina en orina permiten establecer el diagnóstico de fracaso renal agudo en el paciente crítico, antes del desarrollo de eventos asociados a una TFG disminuida según los criterios de las guías KDIGO.
- **SECUNDARIO:** Evaluar la incidencia de fracaso renal agudo diagnosticados por la presencia de proteinuria por tira reactiva y elevación del cociente microalbúmina/creatinina en orina en los pacientes ingresados en UCI y compararla con los diagnosticados utilizando los criterios de las guías KDIGO.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico llevado a cabo en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente de 15 camas de críticos y 6 camas de semicríticos en un hospital de tercer nivel perteneciente al Departamento de Salud de Castellón y a la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunitat Valenciana. El muestreo empleado fue de tipo consecutivo.

El periodo de estudio es de un año, desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 1 de diciembre de 2020.

### **7.2 Pacientes a objeto de estudio**

#### **7.2.1 Criterios de inclusión**

Incluimos a todos los pacientes cuya patología de ingreso supusiera riesgo de desarrollo de FRA y de síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Para el presente estudio, el FRA se ha definido según los criterios clínicos de las guías KDIGO. Consideramos grupo de riesgo a los pacientes cuyo diagnóstico incluía sepsis, pancreatitis, politraumatismo, cirugía abdominal mayor (cáncer esofágico, gástrico, hepatobiliar), cirugía de grandes vasos, parada cardiorrespiratoria (PCR) recuperada o intoxicaciones.

Todos ellos eran mayores de 18 años y menores de 80, con una expectativa de vida estimada al ingreso en UCI superior a 72 horas y estancia en UCI de al menos 72 horas y sin precisar TCRR a su ingreso.

#### **7.2.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio aquellos participantes que rechazaron participar en el mismo, pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica y aquellos cuya patología se asociara con baja probabilidad de desarrollo de disfunción multiorgánica. Se excluyeron además todos aquellos pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2.

### **7.3 Método**

Tras el ingreso en UCI de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión se solicitó al mismo o a su representante legal el consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Al ingreso se realizó una determinación de proteinuria mediante tira reactiva. En los pacientes con resultado positivo de proteinuria mediante tira reactiva se cuantificó la proteinuria y se solicitó el cociente microalbúmina/creatinina en orina. Estas determinaciones se repitieron cada 24 horas durante su evolución en UCI, además de los controles analíticos habituales.

En aquellos pacientes con resultado negativo en la tira reactiva en las primeras 24 horas se repitió al día 2 de ingreso. Si resultó positiva se procedió como en el apartado anterior. En caso de negatividad de la tira reactiva el día 2, se procedió de idéntica manera el día 3, y así sucesivamente los días 4, 5, 7, 10, 14 y 21.

## **7.4 Variables a estudio**

Se recogieron variables de características demográficas, clínicas, índices de gravedad y variables analíticas para la correcta determinación de la función renal.

### **7.4.1 Variables demográficas y clínicas**

Se recogieron variables demográficas como la edad, sexo, talla, peso, comorbilidades, la fecha de ingreso en UCI y en el hospital y la procedencia del ingreso.

Las variables clínicas recogidas fueron el motivo de ingreso en hospital y en UCI, tipo de patología (médica o quirúrgica) y el diagnóstico principal de ingreso, tanto en el hospital como en UCI.

### **7.4.2 Índices de gravedad y soporte orgánico durante el ingreso**

El índice de gravedad de cada paciente fue evaluado mediante la escala Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), y el índice pronóstico de mortalidad.

Dentro del soporte orgánico se registró la necesidad de ventilación mecánica invasiva y de TCRR y su duración, la necesidad de soporte vasoactivo, transfusión de hemoderivados y soporte nutricional vía parenteral.

### **7.4.3 Variables analíticas**

Se recogieron las siguientes al ingreso: urea, creatinina, iones (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio), proteínas totales, albúmina y linfocitos. A diario se recogieron la urea y la creatinina, medidas en plasma y en orina, los iones medidos en plasma y la tira reactiva de orina para la detección de proteinuria. Con la creatinina y la albúmina recogidas en orina se calculó el cociente microalbúmina/creatinina.



Se recogieron además los balances hídricos diarios y acumulados, la diuresis diaria, y creatinina sérica en los días 2-3-4-5-7-10 y 21.

#### **7.4.4 Variables epidemiológicas.**

En cuanto a las variables epidemiológicas se tuvieron en cuenta:

- Días de estancia en UCI
- Tiempo desde el ingreso hasta el inicio de FRA
- Días transcurridos en UCI hasta la recogida del diagnóstico de FRA en la historia clínica
- Días desde FRA hasta el inicio de las TCRR
- Mortalidad en UCI y en hospital

#### **7.5 Recogida de datos**

Los datos referentes a la función renal (resultado de tira reactiva, proteinuria, cociente microalbúmina/creatinina, volumen de diuresis y balances hídricos de cada paciente) se recogieron de forma prospectiva y se incorporaron en el cuaderno de recogida de datos (CRD) de cada paciente. Los datos clínicos se obtuvieron de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica y de la base de datos interna del Servicio de Medicina Intensiva.

Con los datos obtenidos se elaboró una base de datos con todas las variables para su posterior análisis.

### **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete IBM SPSS Statistics 21.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según correspondía, para evaluar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal.

Para aquellas variables cuantitativas que siguen una distribución normal, los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, y para aquellas que no siguen una distribución normal como mediana y el rango intercuartílico (25% y 75%). Las variables cualitativas se presentan como porcentajes.

La comparación de variables categóricas entre los grupos se realizó mediante "chi"-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondía, estableciéndose un nivel de significación  $<0,05$ .

Para establecer la relación entre una variable cuantitativa normal con una variable

cualitativa nominal, se empleó la t de Student o ANOVA según el número de categorías.

Para la relación entre una variable cuantitativa no normal y una variable cualitativa ordinal, se empleó una prueba no paramétrica, la prueba de U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según procedía.

Mediante regresión logística se elaboró un modelo predictivo que permitiera distinguir los sujetos que desarrollan FRA de aquellos que no lo desarrollan. Para evaluar la validez del modelo se estudió la discriminación y la calibración. La discriminación es la capacidad de distinguir los sujetos que desarrollaron FRA de los que no lo desarrollaron, describiendo la precisión de una predicción dada. Se valoró mediante la curva característica operativa para receptor (curva ROC) (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]), y el área bajo la curva se considera como una medida global del poder de discriminación del modelo. La curva evalúa el modelo mediante su sensibilidad y especificidad para todos los valores posibles, y expresa la exactitud diagnóstica. El área bajo la curva corresponde a la probabilidad de haber clasificado correctamente a un paciente en el resultado adecuado, siendo 1 la predicción perfecta.

La calibración del modelo valora la concordancia entre las probabilidades observadas en la muestra y las probabilidades predichas en el modelo. Se valoró mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Para ello se agruparon los valores observados y esperados, calculando el parámetro Chi-cuadrado con 7 grados de libertad. A diferencia de lo que ocurre en otras pruebas, la no significación indica un mejor ajuste del modelo.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

### **9.1 Consideraciones generales**

El estudio recibió un dictamen favorable por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón.

Los datos relativos a la historia del paciente se recogieron en el CRD de manera estrictamente anónima.

Para garantizar la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal se disociaron los datos de carácter personal de los datos recogidos en el estudio. A cada paciente incluido en el estudio se le asignó un número de identificación (001-002-003...).

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (26), los datos de carácter personal obtenidos en el presente estudio se incorporaron a un fichero de pacientes y se trataron de manera automatizada.

Toda la información obtenida durante el estudio es confidencial y ni el participante ni sus datos, en ningún caso, están identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Solamente el investigador principal del estudio tiene acceso a los datos personales. Este sistema permite desligar la información que le identifica mediante un código de manera que su identidad no será revelada.

## **9.2 Consentimiento informado**

Se utilizó un documento de consentimiento redactado de forma sencilla para informar al paciente sobre los beneficios de su participación en el estudio. El investigador se comprometió a comprobar que cada paciente o su representante legal otorgaba su consentimiento informado, con firma y fecha en el documento, antes de proceder a la recogida de datos y obtención de muestras para análisis.

## **9.3 Confidencialidad**

Mediante la firma del protocolo el investigador principal se comprometió a mantener toda la información proporcionada en estricta confidencialidad. Los documentos del estudio proporcionados por el Promotor (protocolos, CRDs y otros materiales) han sido guardados convenientemente para asegurar su confidencialidad.

El conjunto de investigadores de este proyecto declara no tener ningún conflicto de intereses.

# **10. RESULTADOS**

Durante el periodo a estudio, se han incluido 66 paciente. De ellos, 45 pacientes fueron varones (68,2%) con una edad media de 60,4 ( $\pm$  14,9). El tipo de paciente fue médico en 42 casos (63,6%), quirúrgico urgente en 14 (21,2%) y quirúrgico programado en 10 (15,2%). Del total de pacientes, 30 (45,5%) procedían de urgencias, 14 (21,2%) de la sala de hospitalización, 10 (15,2%) de quirófano programado, 10 (15,2%) de quirófano urgente y 2 (3%) de otro hospital (Tabla 2).

El motivo de ingreso más frecuente fue la sepsis y el shock séptico (26,2%), seguidos de la cirugía digestiva neoplásica (9,1%), la PCR recuperada y situación post-PCR (9,1%) y la hemorragia subaracnoidea no traumática (9,1%). Los diagnósticos de ingreso en UCI más frecuente se muestran agrupados en la Tabla 2, donde se recogen aquellos con una frecuencia de presentación mayor del 3%.

**Tabla 2.** Datos demográficos y clínicos de referencia de nuestra muestra

n	66
<b>Demográficos</b>	
Edad (años), media ( $\pm$ DS)	60,4 (14,9)
Sexo (varón), n (%)	45 (68,2)
<b>Procedencia, n (%)</b>	
Urgencias	30 (45,5)
Hospitalización	14 (21,2)
Quirófano programado	10 (15,2)
Quirófano urgente	10 (15,2)
Otro hospital	2 (3,0)
<b>Tipo de paciente, n (%)</b>	
Médico	42 (63,6)
Quirúrgico programado	10 (15,2)
Quirúrgico urgente	14 (21,2)
<b>Motivo de ingreso en UCI, n (%)</b>	
Cirugía digestiva neoplásica	6 (9,1)
Insuficiencia respiratoria aguda	3 (4,6)
Pancreatitis y complicaciones	2 (3,0)
PCR recuperada y situación post- PCR	6 (9,1)
Sepsis y shock séptico	17 (25,7)
Patología vascular	4 (6,0)
Politraumatismo sin TCE	6 (9,1)
TCE	3 (4,6)
Hemorragia subaracnoidea no traumática	6 (9,1)
Hemorragia intraparenquimatososa	5 (7,6)
Otros	8 (12,1)
<b>Diagnóstico de ingreso en UCI, n* (%)</b>	
Bronquitis crónica obstructiva agudizada	2 (3,1)
Hemorragia intracerebral (no traumática)	5 (7,7)
Hemorragia subaracnoidea (no traumática)	6 (9,2)
Lesión de vaso sanguíneo	3 (4,6)
Neoplasia	7 (10,8)
Obstrucción intestinal sin hernia	2 (3,1)
Pancreatitis aguda	2 (3,1)
Paro cardíaco	6 (9,2)
Shock séptico	17 (26,2)
Shock traumático	6 (9,2)
Otros	9 (13,8)

\* n=65, 1 caso perdido

Las variables cuantitativas se expresan como media ( $\pm$  desviación estándar -DS-) o como mediana (rango intercuartílico -RI-) según su ajuste a la distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk). Las variables cualitativas se expresan en número (porcentaje). UCI: Unidad de cuidados intensivos; PCR: Parada cardiorrespiratoria; TCE: Traumatismo craneoencefálico.

Entre los antecedentes médico-quirúrgicos, destaca la dislipemia y la hipertensión arterial, ambos presentes en el 39,4% de los pacientes. En relación con fármacos y nefrotóxicos, un 61,5% de los pacientes recibió diuréticos (furosemida más frecuentemente) antes o durante el ingreso en UCI. El 53,8% había recibido contraste radiológico y el 30,8% AINES (Tabla 3).

**Tabla 3. Comorbilidades y factores de riesgo**

	Total, n = 66	FRA Sí, n = 28	FRA No, n = 38	p
<b>Comorbilidades más frecuentes, n (%)</b>				
HTA	26 (39,4)	14 (50,0)	12 (31,6)	0,130
Diabetes Mellitus	14 (21,2)	9 (32,1)	5 (13,2)	0,062
Dislipemia	26 (39,4)	11 (39,3)	15 (39,5)	0,988
Cáncer*	9 (13,8)	4 (14,3)	5 (13,2)	1,0
Enfermedad vascular periférica	6 (9,1)	4 (14,3)	2 (5,3)	0,389
Hepatopatía crónica	5 (7,6)	1 (3,6)	4 (10,5)	0,385
Arritmias	4 (6,1)	1 (3,6)	3 (7,9)	0,631
Insuficiencia cardíaca	4 (6,1)	3 (10,7)	1 (2,6)	0,304
EPOC grave	4 (6,1)	1 (3,6)	4 (10,5)	0,028
Hipotiroidismo	4 (6,1)	4 (14,3)	0 (9)	1,0
<b>Factores de riesgo, n*(%)</b>				
Aminoglucósidos	7 (10,8)	1 (3,6)	6 (15,8)	0,224
AINES	20 (30,8)	8 (28,6)	12 (31,6)	0,867
Captopril	9 (13,8)	4 (14,3)	5 (13,2)	1,0
Diuréticos	40 (61,5)	17 (60,7)	23 (60,5)	0,842
Contraste	35 (53,8)	11 (39,3)	24 (63,2)	0,074
Vancomicina	3 (4,6)	0 (0)	3 (7,9)	0,260

\* n = 65, 1 caso perdido

Las variables cualitativas se expresan en número (porcentaje). FRA: Fracaso renal agudo; HTA: Hipertensión arterial. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

La mediana de estancia en UCI fue de 7 (3,75 – 14,25) días. La mortalidad en UCI fue del 4,5% y en el hospital de 13,6%. La gravedad se valoró empleando la escala pronóstica SAPS 3. La puntuación media fue de 60,4 ( $\pm$  14,2) puntos, con una mortalidad predicha de 38,60% ( $\pm$  22,90) (Tabla 4).

El análisis de la gravedad se completó estudiando la necesidad de soporte orgánico en sus diferentes modalidades. De los 66 pacientes, 51 (77,3%) necesitaron ventilación mecánica invasiva a lo largo de su ingreso, con una duración de 6 (2 – 12) días, 42 pacientes (64,6 %) precisaron soporte vasoactivo, 23 (35,4%) hemoderivados y 15 (23,1%) nutrición parenteral y 4 (6,1%) precisaron técnicas continuas de reemplazo renal. En la tabla 4 se detalla la gravedad los pacientes y la necesidad de soporte orgánico diferenciando el grupo de FRA y ausencia de FRA (Tabla 4). Las cifras de creatinina al ingreso en UCI fueron de 0,85 (0,63-1,20) mg/dl, con una creatinina basal de 0,77 ( $\pm$  0,18) mg/dl.

**Tabla 4. Gravedad**

	Total, n = 66	FRA Sí, n = 28	No FRA, n = 38	p
SAPS-3 (puntos), media ( $\pm$ DS)	60,4 (14,2)	63,9 (12,6)	58,2 (15,01)	0,108
Probabilidad de muerte por SAPS 3, mediana (RI)	38,8 (17,0 – 54,9)	43,0 (18,1 – 57,0)	34,6 (15,6 – 54,9)	0,414
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	51 (77,3)	21 (41,2)	30 (58,8)	0,705
Duración ventilación mecánica invasiva (días), mediana (RI)	6 (2 – 12)	4 (2 – 11)	7 (2 – 14,2)	0,281
Vasopresores, n* (%)	42 (64,6)	29 (45,2)	23 (54,8)	0,413
Hemoderivados, n* (%)	23 (34,8)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,447
Nutrición parenteral, n* (%)	15 (23,1)	6 (40,0)	9 (40,0)	0,890

\* n = 65, 1 caso perdido

Las variables cuantitativas se expresan como media ( $\pm$  desviación estándar -DS-) o como mediana (rango intercuartílico -RI-) según su ajuste a la distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según corresponda). Las variables cualitativas se expresan en número (porcentaje). FRA: Fracaso renal agudo; SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Para la clasificación de los pacientes según la presencia o ausencia de FRA se siguieron los criterios KDIGO. Durante la evolución en UCI, 28 (42,4%) pacientes presentaron criterios diagnósticos de FRA, de ellos 14 (21,2%) cumplían estos criterios en el momento de ingreso en UCI. La mediana de estancia en UCI hasta aparición de FRA fue de 1 (0-2) días. En 15 de estos 28 pacientes se documentó en la historia clínica la presencia de criterios de FRA. La estancia en UCI de los pacientes con FRA fue de 5 (3-11,75) días, frente a 8,5 (4-11,75) días de los pacientes sin FRA, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,186$ ). La estancia hospitalaria en el grupo de pacientes sin FRA resultó mayor que en el grupo de pacientes que presentaron FRA [(24,5 (15-39,5) vs 19 (12,25-31,25)] ( $p = 0,893$ ). El 21,4% de los pacientes que presentaron FRA fallecieron durante su estancia hospitalaria (tres en UCI y tres en sala de hospitalización). Entre los pacientes sin FRA, tres (7,9%) fallecieron en sala de hospitalización. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mortalidad en UCI según la presencia o ausencia de FRA ( $p = 0,072$ ). Tampoco se asoció a un mayor riesgo de mortalidad al alta de UCI ( $p = 0,153$ ). En la Tabla 5, se detallan los valores de creatinina, volumen de diuresis, necesidad y duración de TCRR y la escala KDIGO de los pacientes que presentaron FRA.

**Tabla 5. Resultados FRA**

<b>FRA al ingreso según KDIGO, n (%)</b>	14 (21,2)			
<b>FRA global según KDIGO, n (%)</b>	28 (42,4)			
<b>FRA documentado en HC durante la evolución, n (%)</b>	15 (22,8)			
<b>Estancia en UCI hasta aparición FRA KDIGO, mediana (RI)</b>	1 (0 – 2)			
<b>Estancia en UCI desde aparición de FRA hasta documentación en HC (días), mediana (RI)</b>	0 (0 – 1)			
<b>TCRR en UCI</b>	4 (6,1)			
<b>Duración TCRR en UCI (días), media (±DS)</b>	7,75 (5,12)			
<b>Estancia en UCI (días), mediana (RI)</b>	7 (3,7 – 14,3)			
FRA	5 (3 – 11,8)		p = 0,186	
No FRA	8,5 (4 – 11,8)			
<b>Estancia hospitalaria (días), mediana (RI)</b>	22,5 (14 – 37)			
FRA	19 (12,3 – 31,25)		p = 0,893	
No FRA	24,5 (15 – 39,5)			
<b>Fallecidos en UCI, n (%)</b>	9 (13,6)			
FRA	3 (4,5)		p = 0,072	
No FRA	0			
<b>Fallecidos en sala de hospitalización, n (%)</b>	6 (9)			
FRA	3 (4,5)		p = 0,153	
No FRA	3 (4,5)			
	<b>Total</b>	<b>FRA</b>	<b>No FRA</b>	<b>p</b>
<b>Creatinina<sup>1</sup> basal (mg/dl), media (±DS)</b>	0,77 (0,18)	0,81 (0,21)	0,73 (0,15)	0,135
<b>Creatinina<sup>1</sup> al ingreso en UCI (mg/dl), mediana (RI)</b>	0,85 (0,63-1,20)	1,15 (0,81 – 1,44)	0,69 (0,57 – 0,92)	<0,001
<b>Criterios FRA según KDIGO</b>	<b>Vol. de diuresis</b>	<b>Creatinina</b>	<b>Ambos</b>	<b>Total</b>
<b>KDIGO 1, n (%)</b>	1 (3,6)	10 (35,7)	1 (3,6)	12 (42,9)
<b>KDIGO 2, n (%)</b>	6 (21,4)	1 (3,6)	5 (17,9)	12 (42,9)
<b>KDIGO 3, n (%)</b>	1 (3,6)	0	3 (10,7)	4 (14,3)

<sup>1</sup>Valores normales de creatinina sérica: 0,6 – 1,2 mg/dl.  
Las variables cuantitativas se expresan como media (± desviación estándar -DS-) o como mediana (rango intercuartílico -RI-) según su ajuste a la distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según corresponda). Las variables cualitativas se expresan en número (porcentaje). FRA: Fracaso renal agudo; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; HC: Historia clínica; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; UCI: Unidad de cuidados intensivos; mg: miligramos; dl: decilitros; Vol.: Volumen.

En la tabla 6 se recogen los resultados de la tira de orina, proteinuria, microalbuminuria y cociente microalbúmina/creatinina en orina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las 24 y 48 horas de ingreso en los valores analizados al comparar entre los pacientes que cumplían criterios de FRA y los que no los cumplían. Al tercer día de ingreso, los valores de proteinuria entre el grupo con FRA [79 mg/dl (45-144)] y sin FRA [43,96 ± 22 mg/dl] mostraron diferencias significativas ( $p = 0,029$ ). El cuarto día de ingreso se encontraron valores de proteinuria, microalbuminuria y el cociente microalbúmina/creatinina en orina mayores en el grupo de pacientes con FRA, resultando todos ellos estadísticamente significativos.

La presencia de una proteinuria positiva en tira reactiva a las 24, 48 y 72 horas no se asoció con un mayor riesgo de FRA. Sin embargo, para la cohorte con tira reactiva positiva en el día 4 se asocia con un riesgo relativo 2,05 veces mayor de desarrollar FRA que los pacientes con proteinuria negativa por tira reactiva, si bien este hallazgo no resultó significativo ( $p = 0,49$ ).

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 86,1% de los casos. La sensibilidad para el modelo de proteinuria analítica el tercer día no es buena en pacientes con FRA. Del total de pacientes pronosticados como FRA por el modelo de proteinuria, clasificó correctamente al 28,6%, con una probabilidad superior a 0,5. No obstante, la especificidad para el modelo sí es buena. Del total de pacientes pronosticados como ausencia de FRA, clasificó correctamente el 100% de los casos.

La puntuación 64,5 mg/dl, mostró la mejor sensibilidad (71,4%) y especificidad (82,8%) para el desarrollo de FRA, con un área bajo la curva de 0,766 ( $AUC = 0,766$ ;  $p = 0,031$ ; IC 95% 0,506-1). El 71,4% de los pacientes con criterios de FRA el tercer día de ingreso en UCI tenían valores de proteinuria en orina superiores a 64,5 mg/L, frente al 17,2% de los pacientes que no presentaban criterios KDIGO de FRA (OR 12; IC 95% 1,791-80,386).

La Chi-cuadrado de Hosmer-Lemeshow fue de 6,308 para 7 grados de libertad, con una  $p$  de 0,504, que nos indica una buena calibración de este índice para la población y nos permite además validar el modelo ( $p > 0,05$ ).



**Tabla 6.** Resultados tira de orina reactiva, proteinuria, microalbuminuria y cociente microalbúmina/creatinina en orina a las 24, 48, 72 y 96 horas.

	24 horas	p-valor	48 horas	p-valor	Día 3	p-valor	Día 4	p-valor
<b>Tira positiva</b>								
<b>Global</b>	21 (31,8%) (n=66)		31 (48,4%) (n=64)		36 (61%) (n=59)		24 (51,1%) (n=47)	
<b>Criterios FRA</b>								
<b>FRA + tira (+)</b>	18 (27,3%) (n=66)		12 (18,8%) (n=64)		10 (16,9) (n=59)		2 (4,3%) (n=47)	
<b>FRA no</b>	6 (9,1%) (n=66)		6 (9,4%) (n=64)		7 (11,9%) (n=59)		2 (4,3%) (n=59)	
<b>Proteinuria</b>								
<b>Global</b>	46 (25-81,5) (n=21)		39 (23-75) (n=31)		45 (29-67) (n=36)		30,5 (21,25-67) (n=24)	
<b>FRA sí</b>	51,18 ± 30,91 (n=11)		67,5 ± 26,46 (n=6)		79 (45-144) (n=7)		257,50 ± 122,33 (n=2)	
<b>FRA no</b>	45,5 (25,5-119) (n=10)	NS	37 (21,5-64,5) (n=25)	NS	43,96 ± 22 (n=28)	0,029	28 (20,5-64) (n=22)	0,007
<b>Micro-albuminuria</b>								
<b>Global</b>	165 (69,5-274,5) (n=21)		80 (32-211) (n=31)		69,40 (33-179) (n=36)		54 (32,75-256,25) (n=24)	
<b>FRA sí</b>	160,64 ± 121,67 (n=11)		227,67 ± 221,82 (n=6)		64 (55-337) (n=7)		1358 ± 1135,6 (n=2)	
<b>FRA no</b>	202,10 ± 166,75 (n=10)	NS	74 (32-184,5) (n=25)	NS	79,2 (31,5-167,25) (n=28)	NS	48 (32-112,25) (n=22)	0,029
<b>Cociente microalbúmina/creatinina en orina</b>								
<b>Global</b>	1,77 (0,54-3,42) (n=21)		0,79 (0,35-1,84) (n=31)		0,88 (0,41-1,29) (n=36)		0,85 (0,39-2,47) (n=24)	
<b>FRA sí</b>	2,44 ± 2,20 (n=11)		1,68 ± 1,26 (n=6)		1,02 (0,84-1,39) (n=7)		17,21 ± 19,26 (n=2)	
<b>FRA no</b>	1,68 ± 1,18 (n=10)	NS	0,75 (0,35-1,68) (n=25)	NS	0,86 (0,36-1,28) (n=28)	NS	0,74 (0,37-1,42) (n=22)	0,043

Las variables cuantitativas se expresan como media (± desviación estándar -DS-) o como mediana (rango intercuartílico -RI-) según su ajuste a la distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk). Las variables cualitativas se expresan en número (porcentaje). FRA: Fracaso renal agudo. NS: No significativo.

## 11. DISCUSIÓN

El FRA es una complicación médica frecuente en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que asocia altas tasas de morbilidad. La temprana detección del FRA podría facilitar un tratamiento precoz y con ello mitigar los daños sobre el riñón (2, 4).

En nuestro estudio un 42,4% de los pacientes presentaban criterios de FRA durante su estancia en UCI. Un 21,2% de los pacientes ingresaban en UCI ya con criterios de FRA, y un porcentaje similar lo desarrollaba durante el ingreso. Un estudio de Uchino y cols. (7), anterior a la definición de los criterios KDIGO, reporta una incidencia menor a la hallada por nosotros. Esto podría deberse a la gran variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados entre los centros participantes en el estudio. Nuestros resultados son similares a los descritos en el estudio de Seller-Pérez y cols. (5), en el que se afirma que las guías clínicas KDIGO representan hoy en día la mejor herramienta para diagnosticar y estratificar el FRA.

El 6,1% de pacientes con FRA recibieron terapias continuas de reemplazo renal. Estos datos son similares a los recogidos por Uchino y cols. (7), que recopilaron en una encuesta internacional que el 4% de los pacientes ingresados en UCI desarrollaron FRA con necesidad de TCRR.

El hecho de que únicamente 15 (53,5%) de los pacientes se documentara la presencia de criterios de FRA en la historia clínica, traduce una escasa adherencia a las guías internacionales para el diagnóstico de estadios leves de FRA, a la vez que obvia la implicación pronóstica de la estratificación del FRA, aunque esto no implica que nuestros pacientes no recibieran el tratamiento adecuado. Estos datos son similares a los reflejados por Sautenet B y cols. (27) y Pickkers y cols. (28).

En los casos en los que se documentó el FRA, se hizo de forma precoz (mediana 0 días, RI 0 – 1), viéndose esto posiblemente influenciado por la presencia de valores de creatinina más elevados al ingreso en aquellos pacientes que presentaron FRA que en los que no (medianas 1,15 vs 0,69 mg/dl) y volúmenes de diuresis disminuidos desde el ingreso. No obstante, la instauración global del FRA, fue también precoz, pero con una mediana de 1 día (RI 0 – 2). Por tanto, si el FRA está presente al ingreso es más frecuente que se documente, aún con elevaciones leves de creatinina. Sin embargo, son las pequeñas alteraciones de la función renal durante la estancia en UCI las que reciben menos atención a la hora de resultar descritas y documentadas, probablemente también por la ausencia de otras complicaciones mayores o por su rápida resolución. Esto impide el posterior seguimiento de los pacientes que han desarrollado

FRA aun sabiendo la implicación que esto tiene en el desarrollo de ERC a largo plazo, el aumento de morbimortalidad y los costes asistenciales que esto conlleva (9).

Al contrario de lo que recogen la mayor parte de las publicaciones que han abordado el tema (10,29), tanto la estancia en UCI como la estancia hospitalaria fue menor en los pacientes con FRA (5 y 19 días vs 8,5 y 24,5 días). Tradicionalmente los estudios se centran en pacientes con FRA grave con necesidad de reemplazo renal, motivo por el que las estancias de este grupo siempre resultan superiores a las de aquellos que no desarrollan FRA. Los resultados de nuestro estudio, al recoger todos los pacientes con criterios de FRA, incluso aquellos con mínimas alteraciones de la función renal, pueden haberse visto condicionados por este aspecto. Conviene destacar también la elevada incidencia de pacientes neurocríticos en nuestra muestra, un subgrupo de pacientes con estancias habitualmente elevadas y con escasa incidencia de FRA, hecho que sin duda ha condicionado este resultado de las estancias.

El índice de gravedad observado en los pacientes que desarrollaron FRA es superior al del grupo que no lo desarrolló ( $63,9 \pm 12,6$  vs  $58,2 \pm 15,01$  puntos), con un índice pronóstico de mortalidad también más elevado en el primer grupo (43% vs 34,6%). Estos hallazgos son congruentes con lo que ya describen otros autores (9,10).

Como en la mayor parte de la literatura revisada (5,8,9,19,23), la mortalidad al alta hospitalaria en nuestro estudio de los pacientes con FRA es superior a la de los pacientes sin FRA (21,4% vs 7,9%;  $p = 0,153$ ). Este hecho resalta la importancia de encontrar herramientas para poder efectuar un diagnóstico y manejo precoz del FRA, evitando así sus consecuencias. Ahora bien, podemos señalar que la mortalidad detectada en nuestra serie es menor a la encontrada en la bibliografía (8, 9). Nuevamente, los estudios hacen referencia al FRA grave con necesidad de TCRR. En la serie de datos históricos de la unidad, al comparar la supervivencia de aquellos pacientes que requirieron soporte extracorpóreo comparados con el resto de pacientes de la unidad, los datos son congruentes con los estudios de referencia (7,30).

En cuanto a la estadificación del FRA, en nuestra muestra la mayoría de los pacientes se clasifican como KDIGO 1 y KDIGO 2 (ambos 42,9%), quedando solo el 14,3% de los pacientes con FRA clasificados como KDIGO 3. La poca presencia de FRA grave ha podido influir en los resultados obtenidos con respecto a la estancia y mortalidad de los pacientes, pudiendo justificar la menor estancia hospitalaria y la menor mortalidad en comparación con otros estudios (8,9,29).

Asimismo, se ha podido observar en nuestra muestra que el FRA secundario a sepsis es con diferencia la causa más frecuente de desarrollo de FRA, seguido del FRA secundario a cirugía

digestiva neoplásica y al paro cardíaco. Todos ellos aparecen descritos como factores de riesgo en la bibliografía para el desarrollo de FRA, si bien no son las causas clasificadas como más frecuentes, a excepción del FRA secundario a sepsis (4,7,11).

Pese a que los criterios KDIGO son los más ampliamente utilizados para el diagnóstico y estadificación del FRA, los parámetros que los definen (creatinina y volumen de diuresis) pueden infradiagnosticar el FRA o diagnosticarlo de forma tardía (2,10). La presencia de microalbuminuria y proteinuria, así como la tira reactiva se han descrito como marcadores de aparición o progresión de FRA (20,21).

En nuestro estudio, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para los valores de proteinuria el tercer y cuarto día, y para la microalbuminuria y el cociente microalbúmina/creatinina en orina únicamente las hemos detectado el cuarto día en los pacientes con FRA respecto a aquellos sin criterios de FRA. Diversos estudios (20,21,23) aseguran que tanto niveles bajos de proteínas en orina como la elevación del cociente microalbúmina/creatinina en orina se asocian con un riesgo aumentado de desarrollo de FRA, y pueden servir para predecir el riesgo de éste.

Estudios previos han demostrado que pequeñas alteraciones en los niveles de albuminuria se asociaban con un aumento del riesgo de enfermedad vascular (31) y desarrollo de FRA posterior en pacientes intervenidos de cirugía mayor abdominal (32). Marouli y cols. (32), describieron que la presencia del uACR mayor de 30 mg resultaba en un riesgo 5 veces mayor de desarrollar lesión renal. Además, la proteinuria también se describió como un factor de riesgo independiente de mortalidad.

En cuanto a la tira de orina reactiva, en nuestro estudio sólo se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar FRA el cuarto día (RR 2,05;  $p = 0,49$ ), hecho que podría deberse únicamente al azar dada la significación alcanzada. Sin embargo, según el estudio de Yeter HH y cols (22) la positividad de la tira reactiva está asociada con el desarrollo de FRA y con aumento de la mortalidad.

Usando un valor de proteinuria de 64,5 mg/dl, nuestro modelo mostró una sensibilidad del 71,45% y una especificidad del 82,8%. Esto nos permitió clasificar bien al 71,4% de los pacientes con criterios de FRA el tercer día. No hemos encontrado en la bibliografía sobre este particular, pero sin duda puede resultar un punto de partida para la realización de futuras investigaciones que permitan detectar la presencia de FRA en ausencia de los criterios tradicionales. Al mismo tiempo, esta identificación temprana de pacientes de riesgo, su diagnóstico y tratamiento

precoz, así como la aplicación de estrategias preventivas, son fundamentales para reducir la incidencia.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño muestra pudiendo inducir a un error de tipo aleatorio y determinar la capacidad de los análisis estadísticos efectuados. En segundo lugar, nuestros resultados deberían ser validados prospectivamente en ensayos multicéntricos más grandes. En tercer lugar, nuestros resultados están sujetos a la naturaleza observacional de una base de datos recopilada de forma prospectiva por varios investigadores, con el consiguiente riesgo de error al existir más de un observador. Para evitar estos posibles sesgos, se elaboraron instrucciones para emplear siempre los mismos criterios en la recopilación de datos.

## **12. CONCLUSIONES**

1.- La presencia de proteinuria por tira reactiva y el cociente microalbúmina/creatinina en orina no han permitido establecer el diagnóstico de fracaso renal agudo antes del desarrollo de eventos asociados a una TFG disminuida comparado con los criterios de las guías KDIGO. No obstante, un valor de proteinuria superior a 64,5 mg/dl al tercer día de ingreso permite clasificar adecuadamente a un porcentaje de pacientes con FRA, y por tanto, debería alertar de una posible evolución desfavorable e iniciar estrategias de prevención.

2.- En nuestra muestra, la incidencia de fracaso renal agudo diagnosticado por la presencia de proteinuria por tira reactiva y elevación del cociente microalbúmina/creatinina en orina en los pacientes ingresados en UCI no es superior comparada con la utilización de los criterios KDIGO.

## **13. AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores, Lidón y Fernando, por su dedicación y paciencia a lo largo de todo mi trabajo, por guiarme y enseñarme, y por transmitirme sus ganas de investigar.

Gracias también a Jesús y Beatriz por su ayuda en la recogida de datos.

A mis padres, por apoyarme en cada una de mis decisiones, por haberme concedido esta oportunidad y por haberla disfrutado tanto como yo. Si hoy soy lo que soy es en gran parte gracias a vosotros. Os quiero.

Gracias a mi familia, por seguirme en cada paso que he dado. Por transmitirme todo su amor aun estando lejos.

A mi compañera de rodaje, Carmen. Gracias por compartir conmigo otra aventura tan bonita. Siempre será un placer seguir viéndote crecer.

Este camino no habría sido tan fácil sin la compañía de mi andaluza favorita, Julia. Gracias por hacer de tu persona un hogar al que siempre querré volver. Gracias a Sergio por transmitirme su afán por aprender y por haberse convertido en el hermano que nunca tuve. Gracias a María por ser la voz de la razón en los momentos más determinantes. A Laura, por la calma que es capaz de transmitirme con su caos.

Gracias a mis pequeñas Marta y Aina y a mi ejemplo a seguir, Miguel Ángel, por el apoyo incondicional que me habéis brindado a lo largo de estos años.

Gracias a mis amigos de Alicante, por estar siempre aun en la distancia.

Por último, gracias a Leo, por haberme acompañado y apoyado, y por haber confiado en mí más que yo misma durante todos estos años.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Section 2: AKI Definition. En: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* [Internet] 2012; 2. p. 19-36. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.32>
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* [Internet] 2004;8(4):R204-12. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/cc2872>
3. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* [Internet] 2003;14(8):2178-87. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000079042.13465.1a>
4. Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Aldunate-Calvo S, Moreno-Clari E. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva.* [Internet] 2017;41(2):116-26. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.12.004>
5. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva.* [Internet] 2016;40(6):374-82. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.002>
6. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* [Internet] 2017;18(1):70. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0487-8>
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* [Internet] 2005;294(7):813-8. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
8. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas: Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Med Intensiva.* [Internet] 2006;30(6):260-7. Recuperado a partir de: [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(06\)74522-3](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(06)74522-3)

9. Tejera D, Varela F, Acosta D, Figueroa S, Benencio S, Verdaguer C, et al. Epidemiology of acute kidney injury and chronic kidney disease in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. [Internet] 2017;29(4):444-52. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170061>
10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. [Internet] 2012;120(4):c179-c184. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1159/000339789>
11. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. [Internet] 2018;72(1):136-48. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>
12. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. [Internet] 2015;87(1):62-73. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.328>
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. [Internet] 2007;11(2):R31. Recuperado a partir de : <https://doi.org/10.1186/cc5713>
14. Pachucki MA, Ghosh E, Eshelman L, Palanisamy K, Gould T, Thomas M, et al. Descriptive study of differences in acute kidney injury progression patterns in General and Cardiac Intensive Care Units. *J Intensive Care Soc*. [Internet] 2019;20(3):216-22. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1177/1751143718771261>
15. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva*. [Internet] 2014;38(6):376-85. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.09.001>
16. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis*. [Internet] 2016;8(5):E305-E311. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.62>
17. Deng Y, Chi R, Chen S, Ye H, Yuan J, Wang L, et al. Evaluation of clinically available renal biomarkers in critically ill adults: a prospective multicenter observational study. *Crit Care*. [Internet] 2017;21(1):46. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1626-0>
18. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. [Internet] 2016;8(1):58-62. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.5249/jivr.v8i1.610>



19. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet] 2017;12(1):149-73. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>
20. Rodrigo Calabia E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria-creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología*. 2004;24:35-46.
21. Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. [Internet] 2010;21(10):1757-64. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010128>
22. Yeter H, Yıldırım T, Eyüpoğlu D, Paşayev T, Aslan A, Çetik S, et al. Mild to moderate proteinuria is a heralding sign for acute kidney injury and mortality for intensive care unit patients. *Turk J Med Sci*. [Internet] 2019;49(2):543-50. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.3906/sag-1802-183>
23. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K, Thiessen Philbrook H, Shlipak MG, Zappitelli M, et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. [Internet] 2012;143(2):495-502. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.023>
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
25. Tziakas D, Chalikias G, Kareli D, Tsigalou C, Risgits A, Kikas P, et al. Spot urine albumin to creatinine ratio outperforms novel acute kidney injury biomarkers in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. [Internet] 2015;197(C):48-55. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.019>
26. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales, BOE 6 de diciembre de 2018, núm 294, pág 119788 a 119857.
27. Sautenet B, Caille A, Giraudeau B, Léger J, Vourc'h P, Buchler M, et al. Deficits in information transfer between hospital-based and primary-care physicians, the case of kidney disease: a cross-sectional study. *J Nephrol*. [Internet] 2015;28(5):563-70. Recuperado a partir de : <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0175-3>

28. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med.* [Internet] 2017;43(9):1198-209. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4687-2>
29. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* [Internet] 2002;13(5):1350-7. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000014692.19351.52>
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Section 2: AKI Definition. En: *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* *Kidney inter., Suppl.* [Internet] 2012; 2. p. 89-115. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.35>
31. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, Giffuni J, Katzel L, Parsa A. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol.* [Internet] 2016;17(1):82. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0303-x>
32. Marouli D, Stylianou K, Papadakis E, Kroustalakis N, Kolyvaki S, Papadopoulos G, et al. Preoperative albuminuria and intraoperative chloride load: Predictors of Acute Kidney Injury following major abdominal surgery. *J Clin Med.* [Internet] 2018;7(11):431. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.3390/jcm7110431>