



Facultad de Medicina

**Epidemiología del Fracaso Renal Agudo en un  
Hospital Terciario: estudio observacional del  
impacto del diagnóstico analítico según guías  
KDIGO 2012**

**Tesis Doctoral**

**Catalina Martín Cleary**

**Servicio de Nefrología del H.U. Fundación Jiménez Díaz**

**Madrid, 2017**

**Directores de Tesis Doctoral**

Alberto Ortiz Arduán, Doctor en Medicina, Jefe Asociado del Servicio de Nefrología de la IIS-Fundación Jiménez Díaz y Profesor Asociado de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid.

Jose Miguel Arce, Doctor en Medicina, Jefe del Departamento de Documentación Clínica de la IIS-Fundación Jiménez Díaz.

Dedicado a todas las Little Miss Sunshine

## **Agradecimientos**

Agradezco al Dr. Egidio su apoyo, confianza y gran paciencia para conmigo; también su pasión por la Nefrología, su habilidad de transmitir entusiasmo y conocimiento.

Al Dr. Ortiz le agradezco su gran serenidad, humildad y humor; y de su amor por la concisión y el trabajo significativo y bien hecho aprendo mucho.

Al Dr. Arce le doy las gracias por su dedicación, tenacidad e imaginación para resolver problemas, y por compartirlos conmigo. Sin él, literalmente, no existiría este trabajo.

Agradezco a Ana Ramos su sensibilidad y sensatez, y el que me conozca y quiera tan bien. A mi compañera de viaje, a quien admiro y quiero mucho, Beatriz Fernández. A Carolina Gracia, por su positividad, vitalidad y sobre todo conmigo, paciencia. A Soledad Pizarro, Raquel Esteras y Belén Soto, por su ayuda buceando en historias, generando datos fiables, con una disposición impecable. A Laura Rodríguez-Osorio, por ser estupenda. A Vanessa Pérez, por su candidez y alegría. Al Dr. Hernández, por la generosidad con la que nos ayuda en la clínica, nos acompaña en los problemas y comparte su experiencia. Al Dr. González-Parra le agradezco su tesón y empeño en momentos difíciles. Gracias a Raquel Alegre por su amistad y poesía; a Gabriela Rossello, por su optimismo y humor, y a Jorge Rojas, por su dedicación inspiradora. Y a Loli Sánchez-Niño por su cariño, entusiasmo y excelentes consejos. En definitiva, gracias a todos los componentes del servicio de Nefrología de la FJD, enfermeras/os, auxiliares, limpiadoras y administrativas por verme crecer, tenerme paciencia, animarme y enseñarme nefrología y humanidad. Un saludo afectuoso y especial a Bengt, Juan Jesús, Peter, Björn, Tony y Elvia del Karolinska Institutet por su estupenda disposición y optimismo.

¡Agradezco mis amigos! A Azahara y a Mercedes, porque son bellas, están despiertas y saben mucho sobre lo importante de esta vida. A mis hermosas Chicas Swing, Bibiana, Clarinete, y Laura: mujeres radiantes, carismáticas y generosas. A mi Sole, por el cariño y dulzura con el que me ayuda (léase obliga) a sacarle más a la vida. A Miriam, por su autenticidad y garbo. A mis amigos de Urgencias, gracias por vuestro cariño, cafés y compañía. Y a cada uno de los Disfrutones, por hacer honor a vuestro nombre y por compartirlo conmigo.

Y finalmente, agradezco a mi madre, Anne, y a mi padre, Miguel, a quienes más admiro cuanto más conozco. Gracias por haberme dado libertad, libros, confianza, imaginación y muchas, muchas segundas oportunidades. A mis tíos Rosa y Tino, a mi primo Luis, por escucharme y hacerme sentir tan querida. A mi bella y valiente hermana Elisa, por estar siempre cerca de mí y hacerme una persona mucho más cool. A mi hermoso hermano Tomás, por hacerme reír y pensar, y por compartir su hermosa familia conmigo.

## Índice

<b>Índice</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>8</b>
<b>Summary</b> .....	<b>10</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>12</b>
1. Concepto de fracaso renal agudo (FRA).....	13
2. Definición de FRA .....	13
3. Estadificación.....	14
4. Etiopatogenia .....	16
5. Epidemiología .....	20
6. Factores de riesgo para FRA.....	26
7. Consecuencias del FRA: mortalidad y progresión de la enfermedad renal crónica.....	26
8. Informe del NCEPOD: Echando sal a la herida .....	27
9. El impacto de la historia clínica informatizada: algoritmos diagnósticos automatizados..	28
10. Implicaciones de un diagnóstico acertado y oportuno del FRA.....	29
<b>Hipótesis</b> .....	<b>32</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>34</b>
<b>Material y métodos</b> .....	<b>36</b>
1. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.....	37
2. Diseño del estudio.....	38
3. Aspectos éticos.....	38
4. Población del estudio .....	38
5. Fuente de datos.....	38
6. Definición de FRA .....	39
7. Estimación de la población FRA infra-diagnosticada o diagnosticada de forma incorrecta .....	40
8. Métodos de medida de creatinina sérica .....	41
<b>Resultados</b> .....	<b>43</b>
1. Altas desde 2007 a 2013 .....	44
2. Incidencia de FRA codificado global 2007-2013 .....	46
3. Incidencia de FRA codificado en servicios médicos 2007-2011 y 2012-2013.....	52
4. Incidencia de FRA en servicios quirúrgicos 2007-2011 y 2012-2013.....	57
5. Incidencia de FRA en Nefrología 2007-2011 y 2012-2013.....	61
6. Incidencia de FRA codificado para casos con ingreso en UVI 2007-2013.....	65
7. Resumen de epidemiología del FRA codificado: distribución por servicios y por sexo.....	69
8. Población FRA infra-diagnosticada en 2013 .....	72
9. Reingresos de las altas totales, de los casos con FRA y de los casos sin FRA .....	81
10. Mortalidad de los FRA en los años 2007-2013.....	83
11. Diagnóstico analítico del FRA según las guías KDIGO 2012 .....	90
<b>Discusión</b> .....	<b>92</b>
1. La incidencia de FRA fue menor que la reportada en los libros de texto para pacientes ingresados y aumentó a lo largo del estudio. ....	93
2. El FRA ocurre fundamentalmente en las unidades de hospitalización clínica.....	95
3. El FRA ocurre con más frecuencia en varones y en ancianos.....	96

4. La forma de definir FRA en la actualidad podría influir en la mayor frecuencia de FRA en varones y ancianos. ....	96
5. El FRA está infra-diagnosticado, fundamentalmente en servicios quirúrgicos. ....	97
6. El FRA se asocia a una mayor frecuencia de reingresos y a mayor mortalidad. ....	98
7. Limitaciones.....	99
8. Resumen y recomendaciones para futuros estudios:.....	100
<b>Conclusiones .....</b>	<b>101</b>
<b>Conclusions .....</b>	<b>103</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>105</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>117</b>



## **Resumen**

El FRA es un síndrome caracterizado por la disminución brusca, habitualmente reversible, de la función renal, de la suficiente magnitud como para causar aumento de creatinina o de otros productos nitrogenados. KDIGO propone el concepto de acute kidney injury (AKI) como una de las siguientes tres condiciones: una elevación de la creatinina sérica de  $\geq 0,3$  mg/dl sobre cifras basales en 48 horas, o bien un incremento de 1,5 veces de la creatinina basal que se presume o se conoce haya ocurrido en los siete días previos, o bien una diuresis menor a 0,6 ml/kg/h durante 6 horas.

El objetivo general es conocer la epidemiología del FRA en un hospital terciario con la finalidad última de disminuir su morbi-mortalidad

Los objetivos concretos son:

1. Estimar la incidencia de FRA según los criterios KDIGO 2012 en pacientes hospitalizados en un hospital terciario.
2. Estimar la tasa de infra-diagnóstico de FRA en la práctica clínica habitual
3. Estimar el impacto del FRA diagnosticado según criterios KDIGO 2012 sobre los reingresos y la mortalidad intrahospitalaria.

Los principales hallazgos de esta tesis son:

1. La incidencia de FRA fue menor que la reportada en los libros de texto para pacientes ingresados y aumentó a lo largo del estudio desde 2007 a 2013.
2. La mayoría de los FRA ocurren en las unidades de hospitalización médica (88% de los FRA hospitalarios), más que en la UCI o los servicios quirúrgicos.
3. El FRA ocurre con más frecuencia en varones (55% de los FRA a pesar de ser menos del 50% de las altas) y en ancianos (edad media de pacientes con FRA  $75,7 \pm 13,1$  años).
4. La forma de definir FRA en la actualidad podría influir en la mayor frecuencia de FRA en varones y ancianos, dado que un aumento de 0,3 mg/dl de creatinina sérica no representa la misma pérdida de TFG en individuos con mayor masa muscular (como pueden ser los varones con respecto a las mujeres) o con función renal basal más baja (como pueden ser los ancianos).
5. La tasa de global de infra-diagnóstico fue 30%. El FRA está infra-diagnosticado, fundamentalmente en servicios quirúrgicos. Sólo el 10% de los FRA correctamente diagnosticados y el 21% de los diagnosticados con variante ingresaron por patologías quirúrgicas.
6. El FRA se asocia a una mayor frecuencia de reingresos y a mayor mortalidad. Los casos con FRA presentaron 18% de reingresos, frente a 10% en pacientes sin FRA. La tasa de mortalidad para FRA fue 21%, frente a 2,6% en pacientes sin FRA.

## **Summary**

Acute kidney injury (AKI) refers to an abrupt decline in kidney function of sufficient magnitude to result in the retention of creatinine, urea and other nitrogenous waste products.

The KDIGO guidelines define AKI as an increase in baseline serum creatinine of 0,3 mg/dl within 48 hours, or an increase in serum creatinine to  $\geq 1.5$  times baseline, presumed to have occurred within the prior seven days, or urine volume  $< 0.5$  mL/kg/hour for six hours.

The general aim of our study is to describe the epidemiology of AKI in a tertiary referral hospital, in order to decrease its mortality.

The specific aims are:

1. To determine the incidence of AKI according to KDIGO 2012 guidelines in hospitalized patients in a tertiary hospital.
2. To determine the rate of AKI under-diagnosis in the setting of real clinical practice
3. To determine the impact of AKI according to KDIGO 2012 guidelines on re-admissions and in-hospital mortality.

The main findings are:

1. AKI incidence in our hospital is less than incidence rates reported in text-books for hospitalized patients, and it increased over the study period.
2. The majority of AKI cases occur in medical wards (88% of in-hospital AKI), more than in surgical wards and ICU.
3. AKI occurs more frequently in men (55% of AKI cases were men, although men are less than 50% of in-hospital patients) and in the elderly (mean age for AKI patients  $75,7 \pm 13,1$  yrs, whilst mean age of in-hospital patients was  $58,2 \pm 23,7$  yrs).
4. There may be an inherent bias in the definition of AKI that may explain the higher incidence in men and elderly patients. The loss of glomerular filtration rate associated to a 0,3 mg/dl increase in serum creatinine is not the same in patients with higher muscle mass (i.e: men) and lower baseline renal function (i.e: elderly patients).
5. The rate of under-diagnosis of AKI is 30%. It is prominent important problem in surgical wards. Only 10% of correctly diagnosed AKI were admitted with surgical diseases. Likewise, 21% of AKI diagnosed with a variation of the correct term were admitted to surgical wards.
6. AKI was associated with a higher rate of readmissions and with higher in-hospital mortality. Patients with AKI have a readmission rate of 18% vs. 10% in patients without AKI. The mortality rate was 21% for AKI patients, vs. 2.6% in patients without AKI.

## **Introducción**

### **1. Concepto de fracaso renal agudo (FRA)**

El FRA es un síndrome caracterizado por la disminución brusca, habitualmente reversible, de la función renal, de la suficiente magnitud como para causar aumento de creatinina o de otros productos nitrogenados. Términos equivalentes son insuficiencia renal aguda y fallo renal agudo. En la tesis usaremos el término fracaso renal agudo y las siglas FRA, ya que nos permiten diferenciar claramente el FRA de otras entidades cuyas siglas podrían confundirse con el FRA en un entorno hospitalario multidisciplinario (como insuficiencia respiratoria aguda, IRA).

El FRA es una entidad común, nociva, prevenible y potencialmente tratable en etapas tempranas para evitar la progresión a estadios más graves. El desarrollo de FRA agrava el pronóstico vital del paciente.<sup>1</sup> La mortalidad intra-hospitalaria del FRA puede llegar al 50%, la mortalidad a un año tras un FRA es también más alta que en pacientes sin FRA, y puede acelerar la progresión a enfermedad renal crónica (ERC).<sup>2345</sup>

### **2. Definición de FRA**

Durante años no existió una definición común, universalmente aceptada, de FRA. Cada autor definía el FRA utilizando diferentes niveles de aumento de creatinina o patrones temporales, resultando en datos epidemiológicos dispares. Las definiciones variaban entre una elevación del 50% de la creatinina sérica sobre la basal hasta un aumento de la creatinina sérica por encima de ciertos valores fijos (por ejemplo 1,5 o 2,0 mg/dl), independientemente de la creatinina de base.<sup>6-8</sup> La definición de FRA utilizada actualmente fue propuesta por Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2012<sup>9</sup> y supone una evolución de la clasificación Risk Injury Failure Loss and End-Stage Renal Disease (RIFLE)<sup>10</sup> y de la propuesta por el grupo de trabajo Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 2007<sup>11</sup>(Tabla 1).

KDIGO propone el concepto de acute kidney injury (AKI) como una de las siguientes tres condiciones<sup>9</sup>: una elevación de la creatinina sérica de  $\geq 0,3$  mg/dl sobre cifras basales en 48 horas, o bien un incremento de 1,5 veces de la creatinina basal que se presume o se conoce haya ocurrido en los siete días previos, o bien una diuresis menor a 0,6 ml/kg/h durante 6 horas. No existe un consenso sobre la traducción correcta en castellano de AKI. El concepto que más se aproxima es, probablemente, lesión renal aguda. En la literatura anglosajona AKI ha sustituido al término acute renal failure, que significa, literalmente, fracaso renal agudo. Por ello en la tesis usaremos el término castellano FRA para referirnos tanto a la nomenclatura anglosajona AKI como al término acute renal failure. La aceptación de la definición y clasificación de KDIGO por la comunidad médica ha permitido, por primera vez, conocer la epidemiología de la entidad de manera precisa, tanto en pacientes críticos como en pacientes hospitalizados no críticos y en

la comunidad <sup>12</sup>, y afianzar el concepto de que pequeños cambios de creatinina sérica están asociados a peor pronóstico. <sup>1,13</sup>

### 3. Estadificación

La estadificación de FRA es necesaria puesto que los pacientes con estadios más graves de FRA presentan mayor mortalidad intra-hospitalaria, y mayor riesgo de progresión a ERC. <sup>14,15</sup> Además, la capacidad para identificar estadios tempranos puede permitir diseñar ensayos clínicos de intervención temprana. El grupo RIFLE en el año 2004 propuso usar este acrónimo para catalogar el FRA según su gravedad: Risk (riesgo), Injury (lesión o daño renal), Failure (fallo o fracaso). Las últimas dos letras del acrónimo, L y E, hacen referencia a dos resultados o consecuencias del riesgo, injuria y/o fracaso de la función renal: Loss representa la pérdida persistente de la función renal (necesidad crónica de terapia de sustitución renal), y End-Stage Renal Disease representa aquellos FRA que resultan en ERC categorías G4 y G5 de la definición de KDIGO sin necesidad de terapia de sustitución renal crónica <sup>10</sup>.

Concretamente, las modificaciones KDIGO sobre las clasificaciones AKIN y RIFLE se condensan en los siguientes puntos:

- a) el grupo RIFLE incluía en su definición y clasificación para FRA cambios en la creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la diuresis. Si bien la TFG es la medida más precisa de la función renal, en la práctica clínica una disminución en la TFG se identifica por medio de cambios en la creatinina sérica y de la diuresis. Además, en el FRA, la TFG puede sufrir cambios bruscos en pocas horas lo que dificulta su estimación o medición precisa. Las propuestas de los grupos AKIN y KDIGO en adultos mayores de 18 años, incluyen únicamente la creatinina sérica y la diuresis para evaluar el FRA.
- b) El grupo KDIGO añade un criterio temporal en el estadio 1 de FRA: el incremento 1,5-1,9 veces sobre la creatinina basal debe ocurrir en 7 días o menos, mientras que en la clasificación AKIN, el incremento de 1,5 veces la creatinina basal debía haber ocurrido, presumiblemente, en 48 horas.
- c) En los estudios de validación de las clasificaciones RIFLE y AKIN de FRA, se observa que identifican distintos tipos de pacientes, es decir, poseen distinta sensibilidad. En el estudio de Joannidis et al <sup>16</sup>, la clasificación RIFLE no detectó 9% de los FRA que sí fueron identificados por AKIN. A su vez, la clasificación AKIN no detectó un 27% de los casos identificados por RIFLE. Los casos que identificó AKIN y no RIFLE eran en su mayoría, estadios 1 de AKIN (FRA menos graves), mientras que los identificados por RIFLE y no por AKIN constituían el 30% de la categoría L (loss) y 18% de la F (failure). Teniendo en

cuenta lo anterior, la modificación KDIGO utiliza la definición AKIN de FRA para mantener la sensibilidad en los casos menos graves del síndrome pero que tienen mayor mortalidad que aquellos que no tienen AKI.<sup>17,18</sup>

- d) Por último, el grupo KDIGO agrupa en un mismo estadio (estadio 3) cualquier FRA que requiera diálisis, independientemente del nivel de creatinina y de la diuresis, e incluye en el mismo estadio los pacientes que presentan creatinina sérica  $\geq 4$  mg/dl, siempre y cuando se haya cumplido la definición de FRA. De esta forma, el estadio 3 de KDIGO incluye los pacientes de la clase F de RIFLE y del estadio 3 de AKIN.

En resumen, la definición FRA del grupo KDIGO permite el diagnóstico de FRA en su estadio menos grave, lo que permite la implementación de estrategias para limitar su progresión hacia estadios más graves y con mayor mortalidad. Además, al tratarse de una definición de FRA basada en cambios numéricos de un parámetro analítico, posibilita el desarrollo de algoritmos diagnósticos automatizados de FRA para mejorar la calidad de la atención clínica y disminuir la morbi-mortalidad del síndrome. Por último, al tener una herramienta efectiva para el diagnóstico y la estadificación del FRA, la comunidad científica puede generar conocimiento sobre la epidemiología real del FRA, y su impacto sobre la salud global y renal de pacientes que sufren FRA y monitorizar la eficacia de estrategias preventivas a nivel poblacional.

**Tabla 1. Definición analítica y estadificación de FRA según RIFLE, AKIN y KDIGO.**

**Definición de FRA**

Grupo de trabajo	Definición analítica	Criterio temporal
<b>RIFLE, 2004</b>	Incremento $\geq 1,5$ veces sobre Crp basal ó disminución de TFGe $\geq 25\%$	$\leq 7$ días
<b>AKIN, 2007</b>	Incremento de $\geq 0,3$ mg/dl sobre Crp basal ó incremento $\geq 1,5$ veces sobre Crp basal	$\leq 48$ horas
<b>KDIGO, 2012</b>	Incremento de $\geq 0,3$ mg/dl sobre Crp basal ó incremento $\geq 1,5$ veces sobre Crp basal	$\leq 48$ horas $\leq 7$ días



**Estadificación de FRA: criterios RIFLE, 2004**

	Criterios analíticos	Diuresis	Criterio temporal
<b>RIFLE</b>			
Risk	Incremento $\geq 1,5$ veces sobre Crp basal Disminución de TFGe $\geq 25\%$	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h	Incremento de Crp en $\leq 7$ días, sostenidos durante $\geq 24$ h
Injury	Incremento $\geq 2$ veces sobre Crp basal Disminución de TFGe $\geq 50\%$	$< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h	
Failure	Incremento $\geq 3$ veces sobre Crp basal ó Crp $> 4$ mg/dl con un incremento agudo de 0,5 mg/dl Disminución de TFGe $\geq 75\%$	$< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h Anuria	
Loss	FRA persistente: pérdida completa de función renal (necesidad de diálisis)		4 semanas
End-Stage Renal Disease	ERC categorías G4 y G5		3 meses

**Estadificación de FRA: criterios AKIN, 2007**

	Criterios analíticos	Diuresis	Criterio temporal
<b>AKIN</b>			
Estadio 1	Incremento de $\geq 0,3$ mg/dl sobre Crp basal Incremento $\geq 1,5$ veces sobre Crp basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h	Incremento de Crp $\leq 48$ h
Estadio 2	Incremento $\geq 2$ veces sobre Crp basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h	
Estadio 3	Incremento $\geq 3$ veces sobre Crp basal ó Crp $> 4$ mg/dl con incremento agudo de 0,5 mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h Anuria	

**Estadificación de FRA: criterios KDIGO, 2012**

	Criterios analíticos	Diuresis	Criterio temporal
<b>KDIGO</b>			
Estadio 1	Incremento de $\geq 0,3$ mg/dl sobre Crp basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h	Incremento de Crp $\leq 48$ h
	Incremento 1,5-1,9 veces sobre Crp basal		Incremento de Crp $\leq 7$ días
Estadio 2	Incremento 2-2,9 veces sobre Crp basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h	
Estadio 3	Incremento $\geq 3$ veces sobre Crp basal alcanzando Crp $> 4$ mg/dl Inicio de diálisis En pacientes $< 18$ años, disminución de TFGe $< 35$ ml/min	$< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h Anuria	

Crp: creatinina plasmática. TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado. ERC: enfermedad renal crónica.

**4. Etiopatogenia**

Clásicamente se consideran tres grandes mecanismos patogénicos de FRA: pre-renal, parenquimatoso y post-renal según se afecten, respectivamente, la presión sanguínea renal, el compartimento tubular u otras alteraciones intra-renales, o las vías urinarias que conducen la

orina. Cada vía patogénica, a su vez, tiene varias posibles etiologías (Figura 1). En nuestro medio, la causa más frecuente de FRA intra-hospitalario evaluado por nefrólogo ha sido, tradicionalmente, la necrosis tubular aguda (Tabla 2) y, dentro de las necrosis tubulares agudas, los nefrotóxicos (Tabla 3). Con frecuencia, varias etiologías convergen en el mismo paciente sin que, en muchos casos, existan herramientas diagnósticas que permitan delimitar la contribución de cada factor.

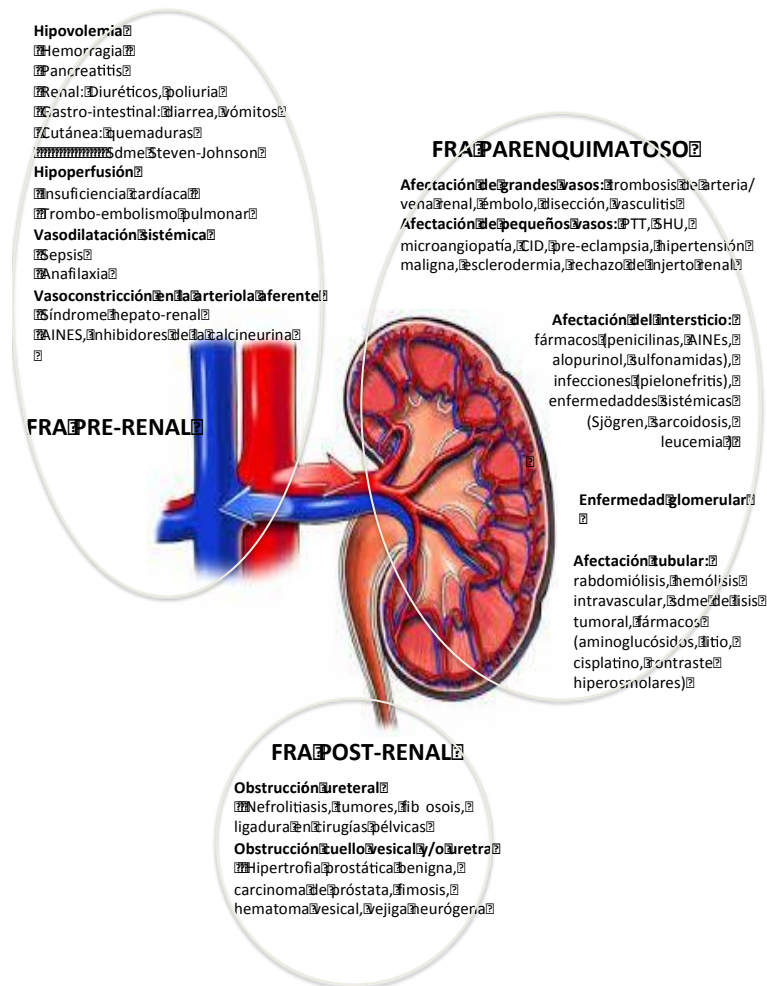
**Tabla 2. Etiología de FRA e incidencia, expresada como ratio, en población general adulta hospitalizada de Madrid, antes de la implantación de la definición KDIGO.** <sup>19</sup>

<b>Tipo de Fallo Renal Agudo</b>	<b>%</b>	<b>Ratio en pacientes hospitalizados</b>
<b>Total</b>	<b>45,0</b>	<b>1:590</b>
<b>Necrosis Tubular Aguda</b>	<b>21,1</b>	<b>1:1260</b>
Pre-renal	12,7	1:2100
Fallo agudo sobre ERC	10,0	1:2600
Obstructivo	2,0	1:13000
Nefritis Túbulo-intersticial	1,0	1:25000
Vascular	1,4	1:18000
Vasculitis	1,4	1:18000
GN Primaria	1,6	1:16700
GN Secundaria	0,1	-
Necrosis cortical	2,8	-
Otros	0,5	-
No filiada	0,5	-

**GN: glomerulonefritis.**

**Tabla 3. Etiología de FRA por necrosis tubular aguda en un hospital madrileño entre los años 1977 y 1992.<sup>20</sup>**

<b>Pacientes con necrosis tubular aguda</b>	<b>%</b>
<b>Admisión</b>	
Médica	51
Quirúrgica	43
Trauma	6
<b>Etiología</b>	
Nefrotóxico	52
Sepsis	14
Médica	17
Quirúrgica	17



**Figura 1. Etiología del FRA.**

Las guías KDIGO recomiendan identificar la etiología del FRA.<sup>9</sup> No obstante, conviene recordar que la clasificación RIFLE surgió en las unidades de cuidados intensivos y que toda la literatura RIFLE y AKIN tiene un fuerte sesgo hacia la forma de FRA tradicionalmente denominada necrosis tubular aguda. La necrosis tubular aguda se caracteriza por daño en la célula tubular que frecuentemente, aunque no siempre, culmina en muerte de la célula.<sup>21,22</sup> Las

etiologías más frecuentes son la isquemia, la sepsis, o las sustancias nefrotóxicas.<sup>20</sup> El curso de la necrosis tubular aguda se puede separar en 3 fases: iniciación, mantenimiento y recuperación.<sup>23</sup> En la etapa de iniciación, el mayor daño se establece en la pars recta de los túbulos proximales y en la parte ascendente del asa de Henle, especialmente en el trayecto que viaja por la médula, ya que es, fisiológicamente, más hipóxica que la corteza.<sup>24</sup>

Los cambios histológicos más tempranos de la etapa de iniciación consisten en la atenuación o pérdida del ribete en cepillo de las células tubulares proximales, con formación de pequeñas burbujas en el borde luminal de las células ("blebbing") que se desprenden a la luz y pueden morir por necrosis, necroptosis, apoptosis o ferroptosis.<sup>25-28</sup> Al perder el epitelio, los túbulos aparecen desnudos y dilatados, con un patrón parcheado. En la luz del túbulo aparecen cilindros y restos celulares, que obstruyen los túbulos y contribuye a la filtración inefectiva por retrodifusión ("back-leak") del filtrado a través de los defectos epiteliales.<sup>29</sup> Además, se produce desdiferenciación tubular con translocación de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa e integrinas a la membrana apical tubular.<sup>30</sup> El insulto isquémico conlleva una disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina como prostaglandina  $\text{I}_2$  o  $\text{PGI}_2$ ), perpetuando la vasoconstricción y la hipoperfusión.<sup>31</sup> A nivel celular, la isquemia produce depleción de adenosín trifosfato (ATP), incremento de calcio intracelular, formación de radicales libres y la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana, además de aberraciones en la regulación del volumen celular.<sup>23,32</sup> La depleción de ATP causa disfunción tubular, especialmente en el transporte activo de membrana, y como consecuencia, edema celular y acúmulo intracelular de calcio y sodio.<sup>33,34</sup>

La fase de mantenimiento se caracteriza por una estabilización de la TFG. Suele durar 1-2 semanas pero puede durar meses y existir requerimiento de diálisis. En la fase de recuperación, el epitelio tubular superviviente prolifera y se diferencia, regenerando los túbulos.<sup>35</sup> Tradicionalmente se pensaba que se producía una recuperación completa, "ad integrum", con normalización de la TFG, pero hoy se sabe que pueden quedar secuelas, especialmente en casos graves o que se producen sobre riñones previamente dañados.<sup>36</sup>

## **5. Epidemiología**

Las definiciones AKIN y KDIGO han permitido estimaciones precisas de la incidencia de FRA y su epidemiología. Previo al uso de estas definiciones de FRA, los datos epidemiológicos de FRA eran escasos, dispares y difíciles de comparar entre sí. La definición RIFLE impulsó la caracterización de la epidemiología del FRA en el ámbito hospitalario y en particular, en las unidades de cuidados críticos<sup>37</sup>. Las definiciones AKIN y KDIGO

posteriormente sirvieron para identificar casos más leves de los FRA hospitalarios, además de permitir los primeros estudios de la epidemiología del FRA comunitario. En este sentido, ha contribuido de forma sustancial la medida del National Health System de Reino Unido de implementar alertas electrónicas de variaciones de creatinina sérica en toda su red de centros de salud y hospitales.<sup>38,39,40</sup> Los estudios epidemiológicos coinciden en que la incidencia de FRA está aumentando, atribuyendo el aumento a la mayor edad y mayor número de comorbilidades asociadas que presentan los pacientes, al aumento de intervenciones diagnósticas y terapéuticas realizadas, el uso extendido de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de bloqueantes del receptor de la angiotensina 2 (ARA2), y al aumento del diagnóstico del síndrome con las nuevas clasificaciones AKIN y KDIGO<sup>41,42</sup>. Los pacientes que sufren FRA son más añosos, y como consecuencia, con mayor número de comorbilidades y factores de riesgo cardio-vascular y disfunción de otros órganos.<sup>43</sup> Dado el aumento de la esperanza de vida media de la población y la mejora de la calidad de vida en ancianos, estos pacientes son actualmente candidatos a intervenciones terapéuticas y diagnósticas, aumentando, por tanto, las oportunidades de presentar FRA.<sup>44</sup> Se ha observado también un descenso de la mortalidad de FRA que posiblemente se deba a la mayor detección de formas más leves de FRA.<sup>41,45</sup>

#### **a) FRA adquirido en la comunidad (FRA-AC)**

El estudio más exhaustivo hasta la fecha sobre la incidencia de FRA-AC es un estudio de cohorte poblacional de 2003 en Reino Unido<sup>46</sup>. De 50.835 ciudadanos de los que se dispusieron datos ambulatorios y de hospitalización de creatinina sérica, 4550 de ellos presentaron FRA definido con criterios KDIGO (incidencia 8,95%). De éstos, 61,1% presentaron FRA-H (FRA que se desarrolla *a partir* del primer día de ingreso), y 38,9%, FRA-AC. De los FRA-AC, el 22,9% fueron ingresados en un hospital entre 1-7 días posteriormente al FRA-AC, y el 16,0% no lo fueron. La mortalidad a 30 días fue similar para FRA-H y FRA-AC que ingresaron, y fue menor en los FRA-AC que no ingresan. Al realizar el ajuste multivariado, la diferencia entre la tasa de mortalidad de los grupos se atenuó, pero persistió siendo significativa. Además, en los FRA-AC que no ingresaron hubo mayor tasa de no recuperación de función basal y mayor requerimiento de terapia de sustitución renal crónica. Una particular fortaleza en este estudio es que se dispusieron de las creatininas basales de los pacientes, dado que la carencia de analíticas basales y previas al episodio es un problema frecuente en estudios epidemiológicos.

En una muestra de 745 pacientes elegidos al azar a su llegada a un departamento de Urgencias en Reino Unido, el 23,6% presentaron FRA según criterios AKIN y RIFLE<sup>47</sup>, y se compararon con las creatininas basales existentes. Los factores de riesgo asociados a FRA

fueron edad mayor de 65 años, existencia de comorbilidades y sepsis. El 8% de los pacientes con FRA tuvieron enfermedad crítica con ingreso en UVI, frente al 1,7% de aquellos sin FRA. Un dato interesante de este estudio es que sólo en 14% de los FRA se solicitó análisis de orina. En un estudio portugués prospectivo de 663 pacientes que ingresaron en Urgencias, 130 de ellos presentaron con FRA al ingreso (19,6%). El riesgo de desarrollar ERC G3 tras 62.3 meses de seguimiento en el grupo de FRA-AC fue 5.7 [IC 95%(3,8-8,7)].<sup>48</sup>

Sin embargo, estudios retrospectivos previos de Reino Unido hallaron una incidencia de FRA-AC menor al definirlo como FRA según la definición AKIN o KDIGO presente al ingreso de urgencias o que se presentaba en las primeras 48 horas del ingreso: 4,3% y 4,6% de los ingresos.<sup>49,50</sup> Los pacientes que presentaron FRA-AC eran más jóvenes y los estadios de FRA fueron más graves, aunque presentaron estancias hospitalarias más cortas y menores tasas de mortalidad que aquellos con FRA hospitalario. Cabe destacar que los pacientes con ERC pre-existente, definida como GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, fueron incluidos en el análisis. Un estudio retrospectivo en población china estimó la incidencia de FRA-AC (definido como FRA por criterios KDIGO presente en el momento del ingreso) en 2,5% de pacientes hospitalizados durante el año 2013.<sup>51</sup>

Existen varias publicaciones previas a la clasificación KDIGO sobre epidemiología en la comunidad de FRA. En Malawi, un estudio prospectivo halló una incidencia de FRA-AC (definido como cualquier creatinina fuera del rango normal del laboratorio al ingreso en Urgencias) de 17,2%.<sup>52</sup> Un estudio observacional de ingresos de militares veteranos estadounidenses, publicado en 1991, definió FRA como creatinina sérica > 2 mg/dl al ingreso hospitalario, se comparó con creatininas basales y estableció la incidencia en un 1%.<sup>53</sup> En India un meta-análisis observó un aumento en la incidencia de FRA-AC desde 1,95 a 4,14 por 1000 ingresos en los periodos 1983-1995 y 1996-2008, respectivamente. La definición de FRA utilizada fue creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dl con tamaño renal conservado en ecografía renal.<sup>54</sup>

#### **b) FRA hospitalario (FRA-H)**

La incidencia de FRA-H varía según la definición empleada y según los pacientes sean o no críticos. Un meta-análisis de 312 estudios de cohorte publicados entre 2004-2012, en su mayoría de FRA-H y provenientes de países de renta alta, reclasificó el FRA empleando criterios analíticos KDIGO y calculó una incidencia de FRA-H global, incluyendo pacientes adultos críticos y no críticos, de 21,6%.<sup>55</sup> Otros estudios observacionales de FRA-H global ofrecen cifras similares: un estudio de cohorte observacional con 9,2 años de seguimiento (2003-2013) de Reino Unido estimó la incidencia de FRA-H global, definido por KDIGO y según la función renal basal, en 8,4% en pacientes con TFGe > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y 17,6% en

pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>56</sup> Los casos con FRA fueron mayores, presentaron mayor número de comorbilidades y mayor tasa de mortalidad incluso a 10 años, independientemente de la función renal basal. Un estudio estadounidense estimó la incidencia de FRA-H global, definido por KDIGO, entre 2009-2010, en 23,4%.<sup>57</sup> Con el criterio RIFLE, un estudio australiano de 24 meses de duración reportó un FRA-H global de 18%, con 8% de FRA-H en categoría R, 5,2% en categoría I y 3,7% en la F.<sup>58</sup> Sin embargo, si se examina la incidencia de FRA-H en pacientes no críticos, es sensiblemente menor. Un estudio realizado en Suiza, que excluía FRA-AC, pacientes en los que no se dispusiera creatinina basal e ingresos en UVI, estimó la incidencia de FRA-H por criterios KDIGO en 4,11%.<sup>59</sup>

Previo al uso generalizado de la definición KDIGO para FRA, los estudios epidemiológicos se basaron en cambios en creatinina o en datos administrativos de diagnóstico codificado. Un estudio retrospectivo estadounidense utilizó los cambios en niveles de creatinina sérica de la población adulta usuaria de una aseguradora para cuantificar la incidencia de FRA-H entre 1996 y 2003.<sup>60</sup> Se definió FRA como un incremento en la creatinina sérica de 0,5 mg/dl en los pacientes con creatinina sérica basal ≤1,9 mg/dl, un incremento de 1,0 mg/dl para pacientes con creatinina basal 2,0–4,9 mg/dl, y un incremento de 1,5 mg/dl para pacientes con creatinina basal ≥5,0 mg/dl. Según este informe, en el periodo entre 1996 y 2003, la incidencia de los FRA que no requirieron diálisis se incrementó desde 323 a 522 / 100.000 persona-año de la población general adulta. Los FRA que requirieron diálisis, por otro lado, aumentaron desde 19,5 a 29,5 / 100.000 persona-año. Los varones, ancianos y las personas de raza negra presentaron más riesgo de FRA.<sup>60</sup> La incidencia de FRA-H en la Comunidad de Madrid entre 1991-1992 se reportó en 20,9 casos por 100.000 persona-año (IC 95% 19,5-22,3), y la de FRA que requiere diálisis, en 7,5 por 100.000 persona-año.<sup>19</sup> FRA-H en este estudio se definió como un incremento en la creatinina sérica ≥ 2 mg/dl en pacientes con función renal normal y un aumento del 50% de la creatinina basal en aquellos con ERC G3, estando excluidos pacientes con creatinina sérica basal ≥ 3 mg/dl. La incidencia reportada en estos estudios era mayor que la de estudios previos que utilizaron los diagnósticos codificados de las historias clínicas, aunque en todos ellos se observó un aumento de la incidencia del FRA-H a lo largo del tiempo.<sup>61-65</sup>

Dos grandes estudios estadounidenses examinaron la incidencia global de FRA, incluyendo pacientes críticos y no-críticos, empleando bases de datos administrativas y multicéntricas.<sup>66,67</sup> El primero se basó en el US Renal Data System entre 1992 y 2001, y escogió como población muestra el 5% de los usuarios de Medicare mayores de 65 años.<sup>66</sup> El segundo utilizó el US Nationwide Inpatient Sample (NIS), una base de datos nacional de pacientes hospitalizados (incluyendo los usuarios de Medicare), del periodo comprendido entre 1998 y 2002.<sup>67</sup> Ambos estudios identifican FRA por medio de la codificación de diagnósticos (ICD-9-M: *International Classification of Diseases, 9th Edition, Clinical Modification*). La ICD-9-M



define como FRA como “la aparición brusca y grave de malfunción renal”.<sup>68</sup> En ambos estudios se incluyeron pacientes ingresados en la UCI y con FRA que requiriese diálisis, y se excluyeron los pacientes en programa crónico de diálisis y los que iniciaron diálisis por presentar ERC terminal. Los estudios mostraron un aumento en la incidencia de FRA y una disminución en la mortalidad hospitalaria por FRA durante los años del estudio. Según el US Renal Data System, la incidencia de FRA se incrementó desde 14,6 / 1.000 pacientes ingresados en 1992 a 36,4 / 1.000 pacientes en 2001, de los cuales 15% recibieron diálisis. Los pacientes que presentaron FRA durante su estancia hospitalaria eran más añosos (75,6 a 76,1 años vs. 73,6 a 73,9 años,  $p < 0,0001$ ), más frecuentemente varones, y de raza negra (15% vs 10%,  $p < 0,0001$ ) que los que no presentaron FRA. La tasa de mortalidad a los 90 días del ingreso para los FRA que no requirieron diálisis disminuyó desde 50% en 1992 a 40% en 2001.<sup>67</sup> Según los datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS) de EEUU, la incidencia de FRA ascendió desde 61 a 288 por 100.000 habitantes durante el periodo entre 1998-2002, y la incidencia de FRA que requería diálisis lo hizo desde 4 a 27 por 100.000 habitantes.<sup>66</sup>

### c) FRA en la UVI

Hay numerosos estudios de grandes cohortes que examinan la incidencia de FRA en pacientes críticos, y la incidencia reportada depende de la definición empleada, y de si se incluye la medición de diuresis.<sup>37</sup>

Un meta-análisis reciente incluyó 12 estudios en los que se reclasificó FRA según criterios analíticos KDIGO y AKIN, estimó la incidencia entre 18,1-66,7% con RIFLE y 24,1-76,6% con AKIN, incluyendo todos los estadios.<sup>69</sup> Un estudio multi-céntrico realizado en China midió prospectivamente, durante 6 meses en 2012, la incidencia de FRA según las distintas definiciones, e incluyendo la medición de diuresis: con RIFLE, se estimó en 46,9%, con AKIN 38,4% y con KDIGO, 51%.<sup>18</sup> Estudios retrospectivos que utilizaron la definición KDIGO analítica estimaron la incidencia de FRA en 55,6% (Brasil)<sup>70</sup>, 62,8% (EEUU)<sup>43</sup>, y en 46,4% (China).<sup>71</sup> Estos estudios incluyen todos los estadios de gravedad. Un estudio prospectivo realizado en los Países Bajos entre 2009-2013 que incluyó 2420 pacientes empleó la definición RIFLE y reportó una incidencia de FRA desarrollado en el primer día de ingreso de 34,4% (18,8% categoría R, 10,5% I, y 5,1% F).<sup>72</sup> Un estudio multi-céntrico de Australia reportó una incidencia de FRA grave (definido como oliguria o requerimiento de diálisis), en 5.7%.<sup>73</sup>

Por otra parte, hay estudios de población que examinan la incidencia de FRA grave que requiere diálisis en pacientes críticos.<sup>41,74</sup> La incidencia de FRA que requirió ingreso en la Unidad de Vigilancia Intensiva en la Comunidad de Madrid entre 1991-1992 fue de 6,6 por 100.000 persona-año. En el contexto de UVI, la incidencia de un episodio de FRA aislado, sin

acompañarse de fracaso de otros órganos, fue 11%, mientras que fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos, el porcentaje de FRA que no se acompañaban de fracaso de otro órgano se elevó a un 69%.<sup>74</sup> La incidencia de FRA que requirió diálisis en Canadá entre 1999-2002 fue de 11-19 casos por 100.000 personas-año, que representó el 4-8% de todos los pacientes críticos.<sup>75</sup> La incidencia de FRA grave que requiere diálisis también ha aumentado a lo largo de los años: en un estudio de cohorte multi-céntrico realizado en Australia y Nueva Zelanda con más de 90,000 pacientes críticos, y con seguimiento de 10 años (1996-2005), reportaron un incremento anual de FRA requiriendo diálisis a lo largo del periodo de 2,8% y un descenso de la mortalidad anual de 3,4%.<sup>76</sup>

Los diagnósticos codificados administrativos probablemente infra-diagnostican los casos de FRA que no requieren diálisis en UVI, dado que la incidencia reportada en un estudio sueco que la emplea es 5,4%.<sup>77</sup> La especificidad de la codificación es mayor en FRA grave que requiere diálisis.<sup>78</sup>

Previo al uso de KDIGO, los dos mayores estudios examinando la incidencia de FRA en UVI son el BEST<sup>79</sup> y el PICARD<sup>80</sup>. El estudio BEST (The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney), publicado en el 2005, siguió prospectivamente a 29.629 pacientes críticos durante 13 meses. FRA fue definido laxamente como la presencia de oliguria (diuresis <200 ml/12 h) y/o presencia de urea >84 mg/dL). La incidencia de FRA del periodo fue de 5,7% y 30% del total de pacientes presentaban ERC previa. Las etiologías más comunes de FRA fueron choque séptico (47,5%) y cardiogénico (27%). Aproximadamente dos tercios de aquellos que presentaron FRA requirieron diálisis, lo que representó un 4% de la cohorte total. La mortalidad hospitalaria fue del 60%. De los pacientes dados de alta de la UCI, un 13% continuaron en diálisis.<sup>73</sup>

El estudio PICARD (The Program to Improve Care in Acute Renal Disease)<sup>80</sup>, tenía por objeto analizar la relación entre sepsis y FRA. Incluyó 618 pacientes críticos que habían sido valorados durante su estancia en UVI por nefrólogos. En este estudio se definió FRA como oliguria (diuresis <200 mL/12 h) y/o urea >84 mg/dL), o incremento de 0,5 mg/dl sobre la creatinina basal si la creatinina basal era  $\geq 1,5$  mg/Ll, o incremento de 1,0 mg/dl sobre la creatinina basal si la creatinina basal era entre 1,6 y 4,9 mg/dl. Las causas más comunes de FRA fueron: necrosis tubular aguda sin precipitante definido (50%), administración de nefrotóxicos (26%), y síndrome cardio-renal (20%). Los pacientes se dividieron según la relación temporal entre sepsis y FRA: 28% de los pacientes presentó sepsis previamente a desarrollar FRA, 32% no desarrollaron sepsis, y el 40% desarrollaron sepsis posteriormente al FRA (media de tiempo: 5 días). La tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis y FRA fue 44-48%, mayor que en aquellos que no presentaron sepsis (21%).<sup>80</sup>

## 6. Factores de riesgo para FRA

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar FRA son la edad<sup>60,75,81,82</sup>, la ERC previa<sup>83-85</sup> y la proteinuria<sup>86,87</sup>, así como la edad y el sexo.<sup>88</sup> La ERC es un factor de riesgo independiente de FRA, de no recuperación de función renal basal y de progresión a ERC G5<sup>83,84,89</sup>, y los modelos de predicción de FRA lo incluyen como factor predictor importante.<sup>87,90</sup> La presencia de proteinuria en tira rápida de orina aún con TFGe > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> se asoció a un riesgo de FRA 4,4 veces que aquellos sin proteinuria.<sup>86,91</sup> Otras comorbilidades que se asocian con FRA son la insuficiencia cardíaca<sup>92-94</sup>, cardiopatía isquémica<sup>95</sup>, hipertensión<sup>96</sup>, diabetes<sup>97</sup> y demencia<sup>49</sup> y la obesidad.<sup>98</sup> Los diagnósticos que se asocian a FRA-AC más frecuentemente son neumonía e infección del tracto urinario, y, para FRA-H, el ingreso en UVI y la cirugía cardíaca.<sup>51</sup> La incidencia de FRA post-cirugía cardíaca, definido por KDIGO, AKIN o como la elevación de > 50% de la creatinina sérica basal es 11-30%<sup>99-101</sup>, siendo el factor de riesgo más importante la ERC previa.

## 7. Consecuencias del FRA: mortalidad y progresión de la enfermedad renal crónica

La asociación entre FRA y mortalidad es inequívoca<sup>37</sup>, y se ha demostrado en varios contextos clínicos, como infarto agudo de miocardio<sup>102-104</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>105</sup>, cirugía mayor no-cardíaca<sup>106,107</sup>, y cirugía cardíaca.<sup>108</sup> A mayor gravedad del FRA, mayor mortalidad hospitalaria, siendo la tasa más alta en FRA KDIGO 3 que requiere diálisis.<sup>58,109,74</sup> Es importante señalar que la mortalidad intra-hospitalaria de los FRA menos graves, que pueden pasar más desapercibidos en la práctica clínica general, también es más elevada que aquellos que no lo presentan<sup>1,13</sup>. Incrementos de 0,3 mg/dl en la creatinina sérica basal se asocian a un riesgo de muerte 4 veces mayor que en pacientes sin FRA.<sup>1</sup> Además, en aquellos pacientes que sobreviven un episodio de FRA el exceso de riesgo de muerte persiste tras el evento tanto a medio como a largo plazo.<sup>1,110,111</sup> Un estudio estadounidense reportó, en pacientes dados de alta de un ingreso hospitalario, una mortalidad a 90 días de 30% en aquellos con FRA durante la hospitalización y 16% en aquellos sin FRA.<sup>3</sup> El FRA estadio 3 en pacientes críticos sin ERC de base se asocia a mayor riesgo de mortalidad intra-hospitalaria y a 5 años<sup>77</sup>. Hay evidencia que la asociación entre gravedad y mortalidad se atenúa tras un año de supervivencia del FRA, mientras que el número de episodios previos de FRA tiene mayor impacto en la mortalidad a largo plazo, aunque pueda deberse a la existencia de mayor comorbilidades<sup>56</sup>. Un estudio retrospectivo de los Países Bajos encontró asociación entre FRA en el primer día de ingreso en una unidad de UVI y mortalidad a un año, siendo la asociación más fuerte a mayor gravedad de FRA<sup>72,112</sup>.

A pesar del ascenso en la incidencia de FRA y del progresivo envejecimiento de la población, aumento de comorbilidades y procedimientos realizados en esta población, la mortalidad del FRA muestra un descenso gradual.<sup>55,66,67,76</sup> Los datos del NIS estadounidense muestran un descenso significativo de mortalidad en pacientes con FRA entre 1998-2002 desde del 40 al 20% y en los FRA que requirieron diálisis, de 41 al 28%.<sup>66</sup> Esta tendencia puede deberse al diagnóstico en etapas más tempranas y leves del FRA por la sensibilización de los facultativos hacia formas más leves del síndrome, mayores facilidades en la codificación de diagnósticos y razones económicas (reimbursement)<sup>66</sup>, y el uso más extendido de terapias de sustitución renal.<sup>113</sup>

Además, hay evidencia de que, tras un episodio de FRA grave que requiere diálisis, aumenta el riesgo de progresión a ERC independientemente de si existía ERC previa. Se estima que hasta un 20% de los pacientes con diagnóstico hospitalario de FRA o necrosis tubular aguda y sin ERC progresa a ERC categoría G4.<sup>114</sup> Asimismo, la gravedad del FRA es un factor pronóstico de progresión hacia ERC, independientemente de la función renal residual.<sup>115</sup>

#### **8. Informe del NCEPOD: Echando sal a la herida**

El grupo de trabajo británico “National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD)”<sup>116</sup> analizó el cuidado de pacientes en hospitales británicos mediante encuestas e investigaciones confidenciales, con el propósito de mejorar los estándares de asistencia clínica. Realizó un análisis retrospectivo del manejo clínico de 976 pacientes que fallecieron con FRA en hospitales británicos, encontrando “fallos sistemáticos claros en el diagnóstico y manejo del FRA”, y publicó recomendaciones para evitar los factores subsanables que contribuyeron al FRA. Los puntos más destacados del informe del panel de expertos en lo referente al proceso asistencial de pacientes con FRA, son<sup>117</sup>:

a) El 50% de los pacientes habían recibido un buen tratamiento del FRA. Los principales déficits en la atención asistencial del restante 50% eran de naturaleza clínica, y no organizativa ni material. Los resultados se atribuyen a carencias en el conocimiento de la fisiopatología e importancia clínica del síndrome entre la comunidad médica.

b) En un 20% de los casos que desarrollaron FRA durante su ingreso hospitalario, los factores etiopatogénicos fueron predecibles y evitables.

c) En el 21 % de los FRA que fueron remitidos al nefrólogo se hizo de forma tardía. Además, un 20% de los pacientes que debieron ser evaluados por el nefrólogo nunca fueron remitidos.

d) En el 29% de los casos de FRA, no se realizaron de forma correcta actuaciones médicas básicas como monitorización de balances (entradas y diuresis).

### **9. El impacto de la historia clínica informatizada: algoritmos diagnósticos automatizados**

La historia clínica informatizada y los sistemas de información clínica son herramientas que cada vez más comunes en los hospitales y centros sanitarios de los países de renta media-alta. Estos sistemas informatizados permiten desarrollar algoritmos diagnósticos de presunción automatizados, y pueden ser aplicados para el diagnóstico precoz de FRA.<sup>118119</sup> De hecho, los datos necesarios para el diagnóstico de presunción del FRA se encuentran disponibles en las bases de datos clínicas, dado que son esencialmente los valores de creatinina sérica de los pacientes y las fechas concretas en las que se extrajeron las analíticas. Esta disponibilidad de información se puede aprovechar para crear algoritmos que usen los criterios KDIGO para hacer un diagnóstico de presunción de FRA, comparando los valores basales de creatinina históricos con aquellos que presente el paciente durante el ingreso actual y/o estos valores entre sí. Los diagnósticos de presunción o automatizados de FRA deben ser validados por un nefrólogo, dado que ciertas medicaciones o circunstancias pueden causar errores en la determinación de creatinina sérica o verse interferidas por maniobras como la hiper-hidratación.<sup>120</sup> El grupo de trabajo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) publicó recientemente un documento de consenso en el que exploran las características esenciales que debe presentar una herramienta de diagnóstico automatizado de FRA.<sup>119</sup> De especial interés en el documento son las siguientes consideraciones: en primer lugar, a pesar de existir un criterio KDIGO de referencia para el diagnóstico de FRA, aún se desconoce cuál es el mejor algoritmo automatizado para el diagnóstico en tiempo y circunstancias de la práctica clínica real, y que la comparación de algoritmos potenciales es un objetivo importante de futuros ensayos clínicos. Un ejemplo es la diuresis, que es parte de los criterios diagnósticos de FRA, pero cuya medición en la práctica clínica no es siempre posible, factible o fiable. En segundo lugar, el grupo de trabajo subraya que las alertas automatizadas de FRA deberían contemplarse como oportunidades para intervenciones clínicas en lugar de herramientas para proporcionar etiquetas exclusivamente diagnósticas. Por último, el documento constata que las alertas electrónicas, para ser más específicas, deberán incorporar información del contexto del paciente (factores de riesgo para FRA, susceptibilidades y exposición a nefrotóxicos), puesto que existen otros factores, además de la función renal, que pueden modificar las concentraciones séricas de creatinina. Ejemplos de estos factores son cambios en volumen de distribución, variaciones biológicas de la producción de creatinina o precisión de los sistemas de medición. Las principales recomendaciones de la comisión incluyen<sup>117</sup>:

- a) Analítica sistemática en todo paciente agudo, independiente de la especialidad.
- b) Supervisión por parte de un médico *senior* en caso de presentar FRA y remisión al nefrólogo en las 12 horas siguientes al ingreso o diagnóstico.
- c) Implantación de estrategias para disminuir la incidencia del FRA previsible y evitable.  
Se propone una guía clínica estableciendo las principales actuaciones para asegurar una calidad óptima de asistencia médica.

El sistema nacional de salud inglés (NHS England), en respuesta a esta problemática, ideó un sistema de alerta electrónica para FRA, basado en la clasificación KDIGO, y de obligatoria implementación en todos los centros de NHS England desde Marzo 2015.<sup>121</sup> Se registran cambios en creatinina sérica en una plataforma que compara cada nueva medición (valor índice) con las previas existentes (valor referencia), y se genera una alerta electrónica si se cumplen criterios para FRA. El estadio de FRA también puede calcularse según la magnitud de la diferencia entre los valores de creatinina. Una vez que el algoritmo ha identificado un posible caso de FRA, el clínico lo interpreta. Para que haya un máximo beneficio clínico del algoritmo, es importante que los clínicos entiendan qué pacientes pueden identificarse erróneamente (falsos positivos), cuándo puede fallar en identificar un caso de FRA (falsos negativos) y qué estrategias implementar cuando recibe una alerta.<sup>121</sup>

#### **10. Implicaciones de un diagnóstico acertado y oportuno del FRA**

En general, el manejo clínico actual del FRA en pacientes hospitalizados no críticos infra-diagnostica la entidad.<sup>116</sup> Con frecuencia el diagnóstico es tardío, o se realiza cuando ya ha comportado consecuencias graves sobre la salud global y renal del paciente.<sup>59122</sup> Por tanto, dados los hallazgos recientes acerca de la historia natural del FRA, es prioritario establecer mecanismos que garanticen el diagnóstico de manera preciso y sin dilación. El conocimiento de la epidemiología intra-hospitalaria, del impacto sobre la salud del paciente y sobre la codificación y de la complejidad del FRA permitirían:

- a) extender estrategias de contención del FRA
- b) tratamiento diligente del mismo
- c) estratificación del riesgo de progresión a ERC
- d) planificación de su seguimiento
- e) conocer el impacto sobre la salud del paciente
- f) conocer el impacto sobre la codificación y la complejidad
- g) mejorar la documentación clínica y codificación

Las consecuencias de no diagnosticar correctamente el FRA durante el ingreso tienen relevancia clínica por dos motivos:

a) empeora el pronóstico del paciente durante su ingreso.<sup>123</sup> El FRA incrementa la morbi-mortalidad del paciente aún en los estadios más leves.<sup>124</sup> El diagnóstico correcto del mismo implica implementar estrategias para limitar el FRA, abordar sus consecuencias, y planificar su correcto seguimiento. Una ausencia de diagnóstico precoz podría empeorar el pronóstico del paciente durante su ingreso.

b) dificulta / imposibilita el correcto seguimiento del paciente realizado por su médico de Atención Primaria o cualquier médico que trata al paciente, dado que no habrá constancia de la ocurrencia del FRA durante ingresos por patologías no-nefrológicas. Un episodio de FRA, en especial si tras éste no se ha recuperado la función renal basal, puede influir en, entre otras variables, la clase de medicación, la dosis de la misma, la frecuencia del control analítico, o las precauciones previas a determinadas pruebas. Es, por tanto, una información importante con la que debe contar el médico de Atención Primaria, y es esencial para identificar pacientes a riesgo de sufrir ERC que necesiten seguimiento por el especialista.<sup>125-127</sup>

Por ello, un diagnóstico certero y temprano del FRA con la ayuda de un algoritmo informático implicaría potencialmente mejoras en tres aspectos fundamentales de la calidad asistencial: a) implementación de estrategias clínicas para limitarlo, y consecuentemente mejorar el pronóstico del paciente ingresado, b) documentación correcta del episodio de FRA en los informes de alta del paciente, lo que supondría tanto la disponibilidad de información precisa para el médico de atención primaria y la identificación de pacientes que requieren seguimiento por la especialidad de Nefrología, c) asegurar que la codificación de la complejidad de los pacientes se asemeje a la real. Además, el algoritmo es de bajo coste, ya que no supone utilización de más recursos que los que se emplean en la práctica clínica habitual.

Otros beneficios potenciales incluyen mejorar el sistema de documentación clínica del FRA, lo que permitiría conocer a tiempo real la epidemiología de FRA en el entorno hospitalario e identificar de forma precoz problemas que puedan surgir a consecuencia de cambios de protocolos en la práctica clínica o de la introducción de nuevos medicamentos o técnicas, concienciar al personal sanitario, y facilitar el desarrollo de registros, estudios observacionales, de bio-banco y ensayos clínicos que permitan avanzar en la patogenia, diagnóstico y tratamiento del FRA. En definitiva, la incidencia de FRA está aumentando y la mortalidad por FRA durante el ingreso sigue siendo alta. Además, el FRA durante el ingreso condiciona una mayor mortalidad durante al menos un año. La ERC es el principal factor de riesgo y el FRA puede acelerar la progresión de ERC. Los cambios recientes en la definición de FRA han dejado obsoletas las cifras de incidencia en hospitales españoles. Por otra parte,

ofrecen la oportunidad de desarrollar algoritmos diagnósticos que permitan la detección temprana y automatizada de posibles casos de FRA. En esta tesis hemos aplicado los nuevos criterios diagnósticos para evaluar la epidemiología del FRA en un hospital terciario y su evolución en los últimos años. Además, hemos explorado su impacto sobre el diagnóstico y codificación de FRA.



## **Hipótesis**

1. Hipotetizamos que la detección precoz y certera de FRA puede mejorar la calidad asistencial.
2. Hipotetizamos que existe un infra-diagnóstico de FRA en pacientes ingresados en nuestro hospital terciario de la Comunidad de Madrid.
3. Hipotetizamos que la aplicación de los criterios analítico-temporales KDIGO aceptados por la comunidad médica internacional pueden identificar episodios de FRA en pacientes ingresados que no han sido diagnosticados por sus médicos.

## **Objetivos**

El objetivo general es conocer la epidemiología del FRA en un hospital terciario con la finalidad última de disminuir su morbi-mortalidad

Los objetivos concretos son:

1. Estimar la incidencia de FRA según los criterios KDIGO 2012 en sujetos hospitalizados en un hospital terciario.
2. Estimar la tasa de infra-diagnóstico de FRA en la práctica clínica habitual
3. Estimar el impacto del FRA diagnosticado según criterios KDIGO 2012 sobre los reingresos y la mortalidad intrahospitalaria.

## **Material y métodos**

### 1. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz es un centro terciario de la Comunidad de Madrid con un área sanitaria asignada. El área sanitaria de la Comunidad de Madrid dependiente de la Fundación Jiménez Díaz ha evolucionado a lo largo del periodo de estudio, entre 1 de enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2013. En 2007, el área sanitaria comprendía los distritos Centro (barrios de Palacio, Embajadores, Cortes, Justicia, Universidad y Sol) y Arganzuela (barrios de Acacias, Chopera, Imperial, Delicias, Legazpi, Palos de Moguer, y Atocha), con una población total de 295.930 habitantes. En 2008, se anexionaron al área sanitaria dos nuevos distritos: Moncloa-Aravaca (barrios de Casa de Campo, Argüelles, Ciudad Universitaria, Valdezarza, Valdemartín, El Plantío y Aravaca) y Fuencarral-El Pardo (barrios de Barrio El Pilar, El Pardo, Valverde, Peñagrande, Fuentelarreina, La Paz, Mirasierra y El Goloso), de tal forma que aumentó la población a 422.379. La Tabla 4 muestra la población sanitaria total y para cada distrito durante el periodo del estudio, 2007-2013, así como la distribución por edad y sexo. En 2009, la población del área sanitaria del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz alcanzó 423.379 habitantes. El porcentaje medio de mujeres para el periodo 2007-2013 fue 52,6%, y la de varones, 47,4%. La edad media de las mujeres fue 44,4 años, y la de los hombres fue 40,3 años.

**Tabla 4. Características de la población del área sanitaria perteneciente a la Fundación Jiménez Díaz, 2007-2013.**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Población n</b>	295.930	422.379	423.257	423.201	416.270	414.855	406.619
<b>Distrito Centro</b>	142.712	144.475	144.761	144.264	140.761	139.044	134.937
<b>Distrito Arganzuela</b>	153.218	155.016	155.429	155.798	154.431	154.666	152.052
<b>Distrito Moncloa-Aravaca</b>		119.270	119.512	119.635	117.580	117.632	116.147
<b>Distrito Fuencarral/El Pardo</b>		3618	3555	3504	3498	3513	3483
<b>Varones (%)</b>	47,7	47,4	47,3	47,3	47,2	47,2	47,2
<b>Edad media varones (años)</b>	39,5	39,7	40,0	40,2	40,6	40,8	41,2
<b>Mujeres (%)</b>	52,2	52,6	52,6	52,7	52,8	52,8	52,8
<b>Edad media mujeres (años)</b>	44,1	44,0	44,2	44,3	44,6	44,7	45,1

## **2. Diseño del estudio**

Estudio observacional retrospectivo (2007-2011) de las características basales y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados en su informe de alta con fracaso o insuficiencia renal aguda entre los años 2007 y 2011. En 2012 y 2013 se realizó una revisión de las creatininas plasmáticas de pacientes hospitalizados, valorando si se cumplían los criterios de FRA según los criterios KDIGO de 2012, para estudiar las características de los pacientes que cumplen criterios analíticos de FRA aunque no hubieran sido diagnosticados de FRA por sus médicos. Las variables extraídas para cada paciente con FRA fueron: edad, sexo, DM , servicio del ingreso, servicio de alta, grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), condiciones al alta (alta a domicilio, traslado a Hospital, alta voluntaria, y exitus), estancia en UVI, diagnóstico principal, y diagnósticos secundarios.

El estudio se ha diseñado según las recomendaciones del grupo de trabajo STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios observacionales.<sup>128</sup> Un resumen del estudio esquematizado según las recomendaciones STROBE se presenta en el Anexo 1.

## **3. Aspectos éticos**

El estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del IIS-Fundación Jiménez Díaz que determinó que al ser un estudio anonimizado destinado a mejorar la calidad asistencial siguiendo las recomendaciones NCEPOD, no era necesario solicitar el consentimiento de los pacientes.

## **4. Población del estudio**

La población de estudio fueron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) dados de alta del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2013. Se excluye de la población de estudio los pacientes de cirugía mayor ambulatoria.

## **5. Fuente de datos**

Se usaron las siguientes bases de datos de la historia clínica electrónica:

a) Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD): aquellos datos aprobados para los hospitales del Sistema Nacional de Salud desde Diciembre de 1987 por el Consejo Interterritorial, que reúnen, además de información relativa a las características de los pacientes

atendidos (edad y sexo), variables referidas al episodio de hospitalización: régimen de financiación del episodio, circunstancias del ingreso (urgente, programado), circunstancias del alta (domicilio, traslado a Hospital, alta voluntaria, exitus), diagnóstico principal, diagnósticos secundarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, estancias, estancias medias, reingresos, GRD categoría diagnóstica mayor y pesos y costes.<sup>129</sup>

b) Base de datos de determinaciones analíticas de la creatinina sérica del laboratorio de análisis clínicos y de la urgencia, desde el primer día de hospitalización del paciente. No se incluyeron las analíticas del laboratorio de urgencias durante la estancia del paciente en la Urgencia.

## 6. Definición de FRA

La definición de FRA siguió criterios KDIGO<sup>9</sup> y requirió tener al menos dos determinaciones de creatinina sérica durante el ingreso: a) algún valor de creatinina  $\geq 1,5$  veces la creatinina mínima, en un intervalo de 7 días (o menos); b) algún valor de creatinina al menos 0,3 mg/dl menor a la creatinina máxima, en un intervalo de 7 días (o menos); c) algún valor de creatinina al menos 0,3 mg/dl mayor a la creatinina basal, en un intervalo de 48 horas; d) algún valor de creatinina  $\geq 2$  veces la creatinina mínima en cualquier intervalo de tiempo durante el ingreso. A fin de diagnosticar el FRA, una nefróloga revisó un archivo que contenía la creatinina y fecha de extracción de todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión, validando los diagnósticos de FRA.

Es de destacar que no se revisaron las creatininas previas al episodio de hospitalización al realizar el diagnóstico retrospectivo. Se diagnosticó FRA en pacientes cuyos valores de creatinina se encontraban en el rango de la normalidad que cumplieren las variaciones descritas. Para ilustrar este punto se ofrece un ejemplo: si una mujer ingresaba con un valor de creatinina 0,8 mg/dl, y en las 48 horas posteriores ascendía a 1,1 mg/dl, era diagnosticada de FRA. El FRA puede desarrollarse durante el ingreso, teniendo al ingreso el paciente una creatinina normal, o puede estar presente en el momento del ingreso y recuperarse durante su estancia hospitalaria. Por lo tanto, la metodología usada identificaría FRA hospitalario pero también FRA adquirido en la comunidad.

Dentro del FRA, se usarán las siguientes definiciones en el apartado de Resultados:

**FRA diagnosticado:** episodio de FRA que se especifica como diagnóstico en el informe de alta del paciente.

**FRA codificado:** episodio de FRA diagnosticado que se codifica según los criterios CIE-9-CM y presente en CMBD (Conjunto Mínimo de Base de Datos).



**FRA analítico:** episodio de FRA que cumple los criterios analíticos de la clasificación KDIGO y que se diagnostica por el nefrólogo encargado del estudio tras revisión de cifras de creatininas.

**FRA no documentado:** episodio de FRA que cumple los criterios analíticos de la clasificación KDIGO y que se realiza por medio de un algoritmo basado en estos mismo criterios, de forma automática, pero cuyo diagnóstico no se especifica en el informe de alta del paciente.

### **Incidencia de FRA**

Para calcular la incidencia de FRA se usaron los siguientes datos:

- a) **Numerador:** Número de FRA diagnosticado y codificado (2007-2011) o según definición analítica KDIGO 2012 (2013-2013), ya sea adquirido en la comunidad o de desarrollo intra-hospitalario, hasta un máximo de 1 episodio por paciente e ingreso. Se excluyeron pacientes en hemodiálisis, en diálisis peritoneal o que ingresan para recibir un trasplante renal. Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (categorías G3-G5) que no estaban en diálisis.
- b) **Denominador:** el número total de altas durante periodos anuales (1 de enero a 31 de diciembre).

### **7. Estimación de la población FRA infra-diagnosticada o diagnosticada de forma incorrecta**

En los años 2012 y 2013, se realizó un diagnóstico analítico de FRA por parte del nefrólogo encargado del estudio en los pacientes hospitalizados. Los FRA diagnosticados retrospectivamente quedaron incluidos en el número total de FRA codificados en los años 2012 y 2013. Para caracterizar la población que no fue diagnosticada de FRA durante el ingreso, se realizó un muestreo entre todos los casos de FRA codificados en el año 2013. Los casos de la muestra se revisaron para clasificarlos en tres categorías:

- casos de FRA **diagnosticados**: son aquellos pacientes en cuya historia clínica figura el diagnóstico correctamente expresado de FRA, insuficiencia renal aguda o fallo renal agudo. Se incorporó en el CMBD y en la historia codificada del paciente.
- casos FRA **no documentado**: son aquellos casos en los que no existe mención del FRA en la historia clínica.
- casos de FRA diagnosticados pero con una nomenclatura incorrecta, categoría que se ha denominado **FRA diagnosticado con variante**: son aquellos casos/pacientes en cuya historia clínica aparece cualquiera de las siguientes expresiones: aumento de la creatinina, deterioro de la función renal, disminución de función renal o reagudización de insuficiencia renal crónica

Además, se anotó si el diagnóstico de FRA (correctamente expresado o con variante), se realizó en el apartado de la historia Juico Clínico o en algún otro apartado del documento (Historia Actual, Evolución, Resumen Evolutivo).

De acuerdo con los objetivos del estudio, para calcular el tamaño muestral se consideró un nivel de confianza del 95%, error de muestreo del 5% y porcentaje esperado de buena cumplimentación del 80%. De esta forma se obtuvo que sería necesario revisar 222 informes de alta de una población de 2104 pacientes. La muestra se seleccionó al azar utilizando una tabla de números aleatorios. En concreto, para el cálculo del tamaño muestral en la estimación de una proporción en una población finita se usaron adicionalmente los siguientes datos.

- Desviación típica poblacional 40,00
- K (Factor de Confianza) 1,96

Teniendo en cuenta posibles problemas con la riqueza de los datos en la n inicial de 222 informes, se estableció un número final en el muestreo de 282 pacientes.

#### **8. Métodos de medida de creatinina sérica**

La creatinina se midió en dos laboratorios del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz: el laboratorio de Análisis Clínicos de Urgencias y el laboratorio de Análisis Clínicos General. En el laboratorio de Análisis Clínicos de Urgencias, la creatinina se midió por un método enzimático colorimétrico basado en la creatina aminohidrolasa (VITROS CREA, VITROS®, New Jersey, EEUU), Las interferencias conocidas a este método son las siguientes:

- a) Prolina, presente en líquidos de hiperalimentación, puede mostrar un aumento de 0,2 mg/dL los valores medidos de creatinina sérica
- b) Dobutamina: las muestras contaminadas con dobutamina muestran una importante desviación negativa. Una concentración de 83µg/mL provocó un descenso de 2,7 mg/dl desde una concentración inicial de 4,8 mg/dL de creatinina.
- c) Lidocaina: los pacientes que siguen tratamiento a largo plazo con lidocaína pueden mostrar aumentos de hasta 1,0 mg/dL que se deben al metabolito de la lidocaína, N-etilglicina.
- d) Dipirona (Metamizol), que produce una desviación de la medición de concentración de creatinina de -0.6 mg/dL, en concentraciones de dipirona de 40 mg/dL. La concentración máxima (Cmax) de dipirona tras administración 2g intravenosos (IV) de dipirona es de 0,056 mg/dL.

- e) N-acetilcisteína, que produce una desviación de la medición de concentración de creatinina de -0.4 mg/dL en concentraciones de N-acetilcisteína de 90 mg/dL. La Cmax tras la administración de 600 g oral es de 15 nmol/mL ( $2,44 \times 10^{-5}$  g/dL).

En el laboratorio de Análisis Clínicos General de la Fundación Jiménez Díaz la creatinina se mide por la reacción del ácido pícrico con la creatinina en un medio alcalino, según el procedimiento original de Jaffé. El sistema se denomina ADVIA® Chemistry (SIEMENS, Erlangen, Alemania). El tipo de muestra utilizada es suero, plasma (con heparina de litio) y orina humanos. Las interferencias conocidas a este método son N-acetilcisteína y Metamizol. Las guías KDIGO 2012 para la evaluación y manejo de la ERC recomiendan que la medición de creatinina se realice mediante un ensayo cuya calibración sea trazable a los materiales de referencia internacionales estándar o con diferencias mínimas con el análisis de espectrometría de masas de dilución isotópica, que es la metodología de referencia. Ambos métodos de medición de creatinina son trazables.<sup>9</sup> Para el cálculo de la TFG se empleó la fórmula de CKD-EPI del grupo de investigación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Levey 2009 Ann Intern Med), que es la recomendada en las guías KDIGO 2013 (Ref KDIGO 2013), dado que presenta mayor exactitud que la fórmula MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) para TFG > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La fórmula CKD-EPI se desarrolló utilizando datos extraídos de diez estudios y se comparó con 16 estudios adicionales en los que el “gold standard” de medición de TFG fue el uso de marcadores externos de filtración, como el iotalamato. La población de estudio incluyó personas sin ERC, pacientes con ERC, y un gran rango de TFG. En el estudio de validación, la fórmula CKD-EPI fue más precisa que la MDRD en pacientes con TFG > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, e igual de precisa que la MDRD en aquellos con TFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## **Resultados**

Estudiamos la epidemiología de FRA entre los años 2007 y 2013 en los pacientes dados de alta en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Para ello, en los años 2007 a 2011 se evaluó el diagnóstico analítico de FRA codificado en el CMBD basado en el diagnóstico clínico de FRA realizado por el médico responsable del alta. Durante los años 2012 y 2013 se realizó un diagnóstico de FRA según los criterios KDIGO 2012 por la nefróloga encargada del estudio que complementó el diagnóstico clínico, por lo que en estos años se contabilizan los FRA diagnosticados por los médicos responsables de los pacientes y el FRA diagnosticado en base a criterios KDIGO. Describimos primero los cambios en el patrón de altas durante el período 2007-2013 y a continuación, los cambios en la incidencia de FRA.

### **1. Altas desde 2007 a 2013**

Las altas totales comprenden las altas por cualquier motivo desde los servicios médicos y quirúrgicos para cada año del estudio. Se excluyeron del total los casos que ingresaron o se dieron de alta originalmente desde la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI). Sin embargo, es importante tener en cuenta que en el total de altas se incluyen casos que, a lo largo de su ingreso, tuvieron una estancia en UVI, pero cuyos servicios de ingreso o de alta fueron servicios médicos o quirúrgicos. La epidemiología de todos los casos con ingreso en UVI se analiza en otro apartado.

**1a. Altas totales:** El número de altas totales aumentó progresivamente desde 2007 (25.090 altas) hasta 2013 (31.906 altas): un incremento porcentual de 27% en 6 años, como muestra la Tabla 5. La edad media de las altas aumentó progresivamente, y en 2013 fue 3 años mayor que en 2007. La distribución por sexos se mantuvo estable a lo largo de los años del estudio. El porcentaje de varones fue discretamente menor (media total 45%). La edad de las mujeres ( $58,8 \pm 24,7$  años) y de los varones ( $58,4 \pm 23,1$  años) fue similar.

**1b. Altas de servicios médicos:** El número de altas de los servicios médicos también mostró un ascenso gradual a lo largo de los años del estudio, con un aumento porcentual entre los años 2007 y 2013 del 25%. La edad media de las altas médicas fue mayor que la edad de las altas totales y que la de las altas quirúrgicas para cada año del estudio, como muestra la Tabla 5. La edad media mostró un patrón de ascenso paralelo al número de altas, aumentando progresivamente en los primeros años del estudio 2007-2010 (media 2007-2010:  $62,4 \pm 25,0$  años), y manteniéndose estable durante 2011-2013 (media 2011-2013:  $64,3 \pm 24,6$  años). La diferencia entre la edad media de las altas de 2007 y las de 2013 fue de 3,3 años. El porcentaje de varones fue del 50% entre las altas de los servicios médicos. Es importante señalar que las altas del servicio de Nefrología se examinan por separado, y que no están incluidas en la totalidad de los servicios médicos.

**1c. Altas de servicios quirúrgicos:** Las altas de los servicios quirúrgicos ascendieron un 30% entre 2007 y 2013. La edad media de los casos ingresados en servicios quirúrgicos, como muestra la Tabla 5, aumentó gradualmente, siendo la diferencia de la edad media de las altas de servicios quirúrgicos entre 2007 y 2013 de 2,7 años. A diferencia de los servicios médicos, a partir de 2007 la proporción de varones entre las altas quirúrgicas fue menor que la de mujeres, siendo el porcentaje medio de varones 39%.

**1d. Altas de Nefrología:** El incremento porcentual de las altas del servicio de Nefrología entre los años 2007-2013 fue de 34%. La edad media del total de altas fue 63,2±17,8, similar a la de los servicios médicos. La diferencia entre la edad media de las altas de Nefrología de los años 2007 y 2013 fue 2,2 años. El porcentaje de varones fue mayor que el de los servicios médicos, con una media total de 59% (Tabla 5).

**Tabla 5. Altas totales, de servicios médicos, servicios quirúrgicos y de Nefrología de IIS-FJD, 2007-2013.** No se contabilizaron altas desde el servicio de UVI. Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>Totales</b>								
Número	25090	26016	27963	30176	30481	30674	31906	<b>202.306</b>
Edad (años)	56,6±23,8	56,9±23,8	57,8±23,8	58,3±23,8	59,2±23,6	59,3±23,8	59,6±23,4	<b>58,2±23,7</b>
Varones (%)	45,5	45,5	44,5	44,8	45,3	45,0	45,6	<b>45,2</b>
<b>Servicios Médicos</b>								
Número	12845	13425	14662	15742	15196	15604	16091	<b>103.565</b>
Edad (años)	61,2±25,4	61,9±25,0	62,9±24,8	63,8±24,8	64,3±24,5	64,2±25,0	64,5±24,4	<b>63,2±24,8</b>
Varones (%)	45,0	51,6	50,8	50,2	50,1	49,8	50,4	<b>50,6</b>
<b>Servicios quirúrgicos</b>								
Número	12117	12591	13301	14434	15285	15070	15815	<b>98613</b>
Edad (años)	51,6±20,8	51,5±21,2	52,1±21,3	52,6±21,2	53,7±21,4	53,9±21,2	54,3±21,0	<b>52,8±21,2</b>
Varones (%)	56,0	39,0	37,6	38,9	40,1	39,9	40,6	<b>39,4</b>
<b>Nefrología</b>								
Número	274	298	272	313	318	354	368	<b>2197</b>
Edad (años)	62,0±17,4	63,5±17,2	62,3±19,7	62,7±19,7	63,2±16,5	64,7±17,6	64,2±17,7	<b>63,2±17,8</b>
Varones (%)	58,0	58,0	62,5	57,5	60,6	57,3	60,5	<b>59,2</b>

En resumen, se observó un incremento en el número y edad media de las altas entre 2007 y 2013, en proporciones similares en los servicios de especialidades médicas y quirúrgicas. Los pacientes ingresados en los servicios médicos fueron más mayores y existió mayor proporción de varones que en los servicios quirúrgicos.

## 2. Incidencia de FRA codificado global 2007-2013

El FRA codificado es el episodio de FRA diagnosticado y documentado (es decir, presente en el informe del paciente) que se codifica según los criterios CIE-9-CM y se incluye en el CMBD (Conjunto Mínimo de Base de Datos). La Figura 2 muestra la evolución de la incidencia global del FRA codificado, y la incidencia en varones y mujeres durante el periodo de estudio. Observamos un brusco ascenso entre 2011 y 2012, coincidiendo con la implementación del diagnóstico analítico según los criterios KDIGO 2012. Por ello, reportamos por separado los resultados 2007-2011 y 2012-2013, ya que en 2012 y 2013 se llevó a cabo el diagnóstico por nefrólogo de FRA según criterios KDIGO 2012 entre las altas.

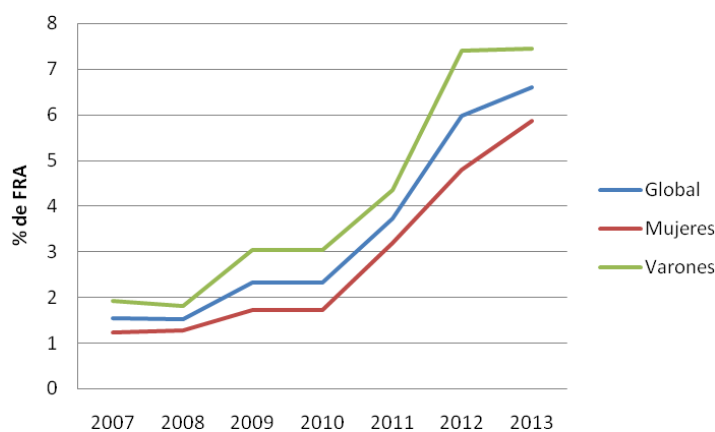


Figura 2. Evolución de incidencia de FRA codificado.

### 2a. Incidencia de FRA codificado global 2007-2011

La incidencia de FRA codificado entre las altas totales de pacientes hospitalizados sufrió un lento ascenso desde 2007 (1,55%) hasta 2011 (3,74%), lo que supuso un aumento absoluto de 2,19% y en términos relativos del 144%, como muestra la Tabla 6. La edad media de los casos diagnosticados de FRA entre los años 2007-2011 fue mayor que la de las altas totales de estos mismos años, con una media de  $74,0 \pm 13,3$  años en 2007 y de  $76,2 \pm 12,9$  años en 2011 (diferencia de 2,2 años entre 2007 y 2011). Asimismo, el FRA se diagnosticó con más

frecuencia en varones en todos los años de este periodo, constituyendo un 56% de los casos de FRA, y un 45% de las altas. En el periodo de 2007-2011, la incidencia media de FRA en las mujeres fue de 1,83%, y en varones, de 2,83% (Tabla 7 para datos en mujeres y Tabla 8 para datos en varones). El incremento absoluto de la incidencia de FRA entre 2007 y 2011 fue mayor en varones que en mujeres (2,42% vs 1,96%). Los varones que presentan FRA fueron más jóvenes que las mujeres con FRA ( $73,6 \pm 14,2$  vs.  $78,2 \pm 13,6$  años) y, además, el incremento de edad a lo largo del estudio fue menor en varones (3,0 años) que en las mujeres (7,1 años) con FRA.



**Tabla 6. Incidencia de FRA codificado entre las altas totales de IIS-FJD, 2007-2013.** No se contabilizaron altas desde el servicio de UVI.  
Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	25090	26016	27963	30176	30481	30674	31906	<b>202,306</b>	
<b>Edad (años)</b>	56,6±23,8	56,9±23,8	57,8±23,8	58,3±23,8	59,2±23,6	59,3±23,8	59,6±23,4	<b>58,2±23,7</b>	
<b>Varones (%)</b>	45,5	45,5	44,5	44,8	45,3	45,0	45,6	<b>45,2</b>	NS
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	390	396	647	699	1136	1833	2104	<b>7205</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	1,55	1,52	2,31	2,31	3,72	5,97	6,59	<b>3,56</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	74,0±13,3	74,0±12,6	75,4±14,4	76,7±11,8	76,2±12,9	76,6±13,7	77,2±13,0	<b>75,7±13,1</b>	<0,001
<b>Varones (%)</b>	56,4	54,2	58,4	58,6	52,9	55,7	54,9	<b>55,8</b>	<0,001

NS: no significativo

**Tabla 7. Incidencia de FRA codificado entre las altas totales de mujeres de IIS-FJD, 2007-2013.** No se contabilizaron altas desde el servicio de UVI.  
Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Mujeres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	13674	14179	15519	16657	16673	16871	17357	<b>110.864</b>	
<b>Edad (años)</b>	56,6±23,3	57,5±33,8	57,9±23,4	58,8±23,2	60,6±23,2	60,0±23,2	60,0±22,9	<b>58,6±24,7</b>	
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	170	181	269	289	534	811	1019	<b>3273</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	1,24	1,28	1,73	1,74	3,20	4,80	5,87	<b>2,95</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	73,9±17,1	75,2±14,5	80,3±12,3	80,6±11,5	81,0±12,8	80,7±12,5	81,8±12,0	<b>79,0±13,2</b>	<0,001

**Tabla 8. Incidencia de FRA codificado entre las altas totales de varones de IIS-FJD, 2007-2013.** No se contabilizaron altas desde el servicio de UVI. Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Varones	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	p
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	11416	11837	12444	13519	13808	13803	14549	<b>91442</b>	
<b>Edad (años)</b>	57,0±22,8	56,7±23,3	57,8±23,1	58,0±22,6	58,5±22,4	58,5±22,8	59,3±22,4	<b>58,4±23,1</b>	
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	220	215	378	410	602	1022	1085	<b>3932</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	1,93	1,81	3,04	3,03	4,35	7,40	7,45	<b>4,29</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	72,8±14,2	73,0±13,3	72,1±17,2	74,7±13,2	75,8±13,3	75,1±15,0	75,4±14,0	<b>74,6±14,2</b>	<0,001

## **2b. Incidencia de FRA codificado global 2012 y 2013**

La incidencia de FRA global en los años 2012 y 2013 aumentó de manera brusca con respecto a 2007-2011 al incluir los casos de FRA diagnosticados por criterios analíticos KDIGO, ascendiendo a 5,97% y 6,59% respectivamente (Tabla 6 y Figura 2). La incidencia media de FRA se triplicó desde 2,28% en el periodo 2007-2011 hasta 6,28% en 2012-2013, por lo que la introducción del diagnóstico analítico se asoció a un incremento relativo de 175% en la incidencia de FRA. A pesar del incremento en la incidencia global de FRA en los años 2012 y 2013, la edad de los casos con FRA durante este periodo fue similar a la de los años 2010 y 2011. La distribución por sexos de FRA se mantuvo estable con respecto a los años previos, siendo discretamente más frecuentes los varones. El porcentaje medio de varones fue en 2012-2013, 55%, como se muestra en las Tablas 7 y 8. Asimismo, el incremento porcentual en mujeres con respecto a 2007-2011 fue mayor que en varones (194% en mujeres y 163% en varones).

## **2c. Incidencia de FRA codificado global 2007-2013**

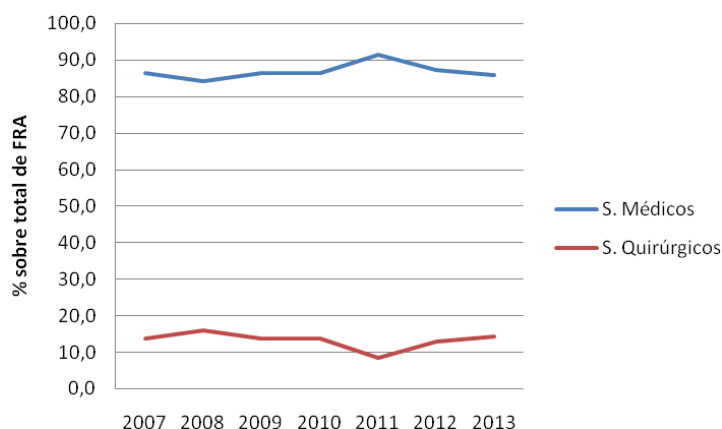
En conjunto, la incidencia de FRA aumentó desde 1,55% en 2007 hasta 6,59% en 2013, un incremento absoluto de 5,04% y relativo de 325%, como muestra la Tabla 6 y se observa en la Figura 2. En varones, la incidencia de FRA fue mayor que en mujeres en todos los años del estudio, como puede verse en las Tablas 7 y 8 (incidencia media total de varones 4,14%; incidencia media total en mujeres 2,83%). El incremento absoluto de la incidencia de FRA entre 2007 y 2013 fue discretamente mayor en varones que en mujeres (5,52% vs. 4,63%). La edad de los varones que presentaron FRA fue menor que la de las mujeres en todos los años del estudio: (74,6±14,2 años vs. 79,0±13,2 años). El incremento de la edad entre 2007 y 2013 fue también menor en varones que en mujeres (2,6 vs. 7,9 años).

En resumen, entre 2007 y 2013 asistimos a un aumento de la incidencia de FRA, tanto en varones como en mujeres, especialmente llamativo con la introducción del diagnóstico analítico de FRA en 2012. El FRA fue más frecuente en varones y en ellos ocurre a una edad más temprana. Además, durante el periodo del estudio, se produjo un aumento marcado de la edad en las mujeres con FRA, que no fue tan llamativo en varones.

## **2d. Distribución del FRA por Servicios**

La mayoría de los FRA ocurrieron en pacientes dados de alta de servicios médicos (5757 entre 2007 y 2013), una cifra 6,7 veces mayor que el número de los FRA entre pacientes dados de alta en servicios quirúrgicos (856 entre 2007 y 2013)(Tabla 9). La Figura 3 resume la

distribución entre los dos tipos de servicios expresado en porcentaje sobre el total de FRA. Los FRA de pacientes ingresados en UVI, independientemente del servicio de ingreso o de alta, supusieron un 11,8 % del total FRA (854 de 7205), un porcentaje relativamente pequeño.



**Figura 3. Distribución de FRA diagnosticado entre servicios médicos y quirúrgicos expresado con porcentaje sobre el total de FRA.**

### 3. Incidencia de FRA codificado en servicios médicos 2007-2011 y 2012-2013

El aumento de la incidencia de FRA codificado en los servicios médicos tiene un patrón distinto que el de la incidencia total de FRA (Tabla 9). El incremento más notorio en la incidencia de FRA en servicios médicos se produjo en 2011, siendo 3,53% (3,88% si se incluye el servicio de Nefrología) en 2010 y 6,38% (6,89% si se incluye servicio de Nefrología) en 2011, lo que supuso un aumento del 80,7% (78,0% si se incluye servicio de Nefrología), como se muestra en las Tabla 9. En 2012 y 2013 la incidencia de FRA alcanzó 9,60% (10,3% si se incluye servicio de Nefrología) y 10,67% (11,3% si se incluye servicio de Nefrología), respectivamente, que constituye un incremento del 50,4% y del 67,2% desde 2011, que podría corresponder a la introducción del diagnóstico analítico de FRA. Existe una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de FRA entre los años 2007-2013 ( $p=0,001$ ).

La edad media de los casos de FRA codificado fue mayor que la edad media de las altas en los servicios médicos. Se evidencia un aumento progresivo de la edad media, más marcado entre los años 2010 y 2011, con una diferencia de 2,0 años (edad media 2010:  $77,0 \pm 13,0$  años; edad media 2011:  $79,0 \pm 13,0$  años). Entre los años 2007 y 2013 la edad aumentó en  $5,0 \pm 2,1$  años ( $p=0,001$ ). El FRA se diagnosticó más frecuentemente en varones: como media, en el periodo

estudiado, el 55% de los episodios de FRA ocurrieron en varones, sin objetivarse cambios durante el estudio.

En mujeres, la incidencia media de FRA en 2007-2011 fue 3,28%, y en 2012-2013, 9,77%, que supone un incremento del 197,8% con respecto a los 2007-2011 (Tabla 10). La incidencia media de FRA en varones en el periodo 2007-2011 fue 4,01% (Tabla 11). En los años 2012-2013 la incidencia media fue 10,49%, lo que supone un incremento absoluto de 161,5% con respecto a 2007-2011. La edad media de los varones con FRA ( $77,5 \pm 14,0$  años, diferencia de edad entre 2007 y 2013, 2,0 años) fue menor que en las mujeres ( $80,0 \pm 12,0$  diferencia de edad entre 2007 y 2013, 6,4 años).

**Tabla 9. Incidencia de FRA codificado entre las altas de servicios médicos del IIS-FJD, 2007-2013.** No incluye el servicio de Nefrología. Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	p
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	12571	13127	14390	15429	14878	15250	15723	<b>101.368</b>	
<b>Edad (años)</b>	61,2±25,4	61,9±25,0	62,9±24,8	63,8±24,8	64,3±24,5	64,2±25,0	64,5±24,4	<b>63,2±24,8</b>	
<b>Varones (%)</b>	45,0	51,6	50,8	50,2	50,1	49,8	50,4	<b>50,6</b>	<0,001
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	292	311	519	545	949	1464	1677	<b>5757</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	2,32	2,37	3,61	3,53	6,38	9,60	10,67	<b>5,68</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	75,0±15,4	73,0±14,6	77,0±14,6	79,0±12,4	80,0±12,7	79,0±13,5	80,0±12,8	<b>77,5±13,7</b>	<0,001
<b>Varones (%)</b>	54,4	54,5	57,9	58,5	50,7	54,7	53,2	<b>54,8</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 10. Incidencia de FRA codificado entre las mujeres de servicios médicos del IIS-FJD, 2007-2013.** No incluye el servicio de Nefrología. Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Mujeres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
Número	6950	6373	7112	7706	7458	7682	7836	<b>50265</b>	
Edad (años)	63,6±25,8	65,2±25,3	65,6±25,4	66,7±25,0	67,5±25,0	67,7±25,1	67,1±24,8	<b>51,1±25,2</b>	
<b>FRA</b>									
Número	134	142	218	226	467	662	857	<b>2706</b>	<0,001
Incidencia (%)	1,92	2,23	3,07	2,94	6,26	8,61	10,93	<b>5,38</b>	<0,001
Edad (años)	76,7±16,9	75,4±13,8	81,0±12,4	82,3±10,4	82,3±12,0	82,2±11,3	83,1±10,7	<b>80,4±12,5</b>	<0,001



**Tabla 11. Incidencia de FRA codificado entre los varones de servicios médicos del IIS-FJD, 2007-2013.** No incluye el servicio de Nefrología. Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Varones	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
Número	5621	6754	7278	7723	7420	7568	7887	<b>51103</b>	
Edad (años)	59,0±24,9	58,9±24,3	60,4±24,0	60,3±24,2	61,3±23,7	60,7±24,6	62,1±23,7	<b>60,3±24,2</b>	
<b>FRA</b>									
Número	158	169	301	319	482	802	820	<b>3051</b>	<0,001
Incidencia (%)	2,82	2,50	4,13	4,13	6,50	10,59	10,39	<b>5,97</b>	<0,001
Edad (años)	74,4±14,1	73,4±14,6	74,2±15,5	75,8±13,1	77,1±12,9	76,2±14,5	76,4±13,7	<b>75,3±14,0</b>	<0,001

En resumen, en los servicios médicos la incidencia de FRA codificado aumentó de manera notoria en 2011, como también aumentó la edad media de los pacientes diagnosticados de FRA. Sin embargo, la mayor edad media de los pacientes diagnosticados de FRA no refleja la edad del número total de altas. Durante 2012 y 2013, a pesar de una edad media similar de las altas a 2011, aumentó la incidencia de FRA. Es posible que el síndrome se diagnosticase más en este año debido a una sensibilización hacia el concepto de FRA al permear a la comunidad médica los criterios objetivos de diagnóstico AKIN. Postulamos que el incremento se debe al diagnóstico analítico de FRA. Al igual que en el análisis global, la incidencia de FRA fue mayor en varones y en éstos, el síndrome ocurrió a una edad más temprana.

#### **4. Incidencia de FRA en servicios quirúrgicos 2007-2011 y 2012-2013**

La incidencia de FRA en servicios quirúrgicos aumentó de forma estadísticamente significativa entre 2007 y 2011 ( $p=0,001$ ), como puede verse en la Tabla 12. El aumento fue paulatino entre 2007 y 2011, siendo la incidencia media de FRA codificado para estos años 0,52%, y más brusco entre 2011 y 2012-2013. Se evidenció en 2012 y en 2013, con referencia a la media del periodo 2007-2011, un incremento relativo de 173% y de 238% respectivamente. La edad de los FRA diagnosticados en servicios quirúrgicos fue 2,3 años menor que en servicios médicos para todos los años del estudio. El incremento en la edad de los casos de FRA en los servicios quirúrgicos entre 2007 y 2013 (3,0 años) no fue estadísticamente significativo.

El 61% de los FRA diagnosticados en los servicios quirúrgicos fueron varones, aunque éstos representaron sólo el 40% de las altas desde estos servicios (Tablas 13 y 14). La incidencia de FRA fue mayor en los varones en todos los años del estudio, con una incidencia media total más del doble que la de mujeres (1,34% vs 0,56%, 139% mayor), como puede verse en las Tablas 13 y 14. En el periodo 2007-2011, el incremento absoluto de la incidencia de FRA en los varones fue de 0,93%, y en las mujeres de 0,36%. Sin embargo, el incremento relativo que se produce en la incidencia de FRA entre el periodo 2007-2011 y los años 2012-2013 es similar en varones y mujeres: en mujeres, el incremento relativo en 2012 y 2013 fue 174,2% y 228,5%, respectivamente, y en varones, 176,6% y 245,4%. Los varones con FRA fueron más jóvenes que las mujeres y el incremento de edad entre 2007 y 2011 fue mayor en las varones que en las mujeres (3,9 vs 0,2 años).

**Tabla 12. Incidencia de FRA codificado entre las altas de servicios quirúrgicos de IIS-FJD, 2007-2013.**

Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	p
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	12117	12591	13301	14434	15285	15070	15815	<b>98613</b>	
<b>Edad (años)</b>	51,6±20,8	51,5±21,2	52,1±21,3	52,6±21,2	53,7±21,4	53,9±21,2	54,3±21,0	<b>52,8±21,2</b>	
<b>Varones (%)</b>	56,0	39,0	37,6	38,9	40,1	39,9	40,6	<b>39,4</b>	<0,001
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	46	59	82	87	88	215	279	<b>856</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	0,37	0,46	0,61	0,60	0,58	1,42	1,76	<b>0,87</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	73±11,0	73±11,1	75±13,3	76±10,6	74±12,6	75±13,2	76±12,5	<b>74,5±12,0</b>	NS
<b>Varones (%)</b>	71,1	52,5	57,3	58,6	64,7	59,5	61,2	<b>60,6</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 13. Incidencia de FRA codificado entre las mujeres de los servicios quirúrgicos de IIS-FJD, 2007-2013.**

Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Mujeres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	5331	7681	8300	8819	9156	9057	9394	<b>59759</b>	
<b>Edad (años)</b>	49,5±20,7	49,7±21,2	50,3±21,3	50,8±21,3	52,5±21,5	52,4±21,3	52,9±21,0	<b>58,6±21,1</b>	
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	13	28	35	36	31	87	108	<b>338</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	0,25	0,36	0,42	0,41	0,34	0,96	1,15	<b>0,56</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	74,4±7,9	74,1±14,3	78,5±9,7	79,6±9,9	74,3±15,2	77,9±11,2	78,3±13,1	<b>76,7±11,6</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 14. Incidencia de FRA codificado entre los varones de los servicios quirúrgicos de IIS-FJD, 2007-2013.**

Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Varones	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
Número	6786	4910	5001	5615	6129	6013	6421	<b>38854</b>	
Edad (años)	55,0±20,6	54,5±21,1	55,2±21,1	55,7±20,9	55,7±21,1	56,3±21,0	56,5±21,1	<b>55,5±20,9</b>	
<b>FRA</b>									
Número	33	31	47	51	57	128	171	<b>518</b>	<0,001
Incidencia (%)	0,48	0,63	0,94	0,91	0,93	2,13	2,66	<b>1,34</b>	<0,001
Edad (años)	73,3±11,9	72,6±7,4	71,8±15,0	74,0±10,6	73,5±11,1	73,7±14,2	74,4±11,7	<b>73,3±11,7</b>	NS

NS: no significativo

En resumen, la incidencia de FRA en los servicios quirúrgicos aumentó de forma notoria en 2012 y 2013 aunque la edad de los pacientes diagnosticados con FRA permaneció estable. El aumento de la incidencia de FRA podría corresponder con la implementación del diagnóstico analítico. El FRA se diagnosticó con mayor frecuencia en varones, aunque hubo una mayor proporción de mujeres entre los ingresados en los servicios quirúrgicos.

### **5. Incidencia de FRA en Nefrología 2007-2011 y 2012-2013**

La incidencia del FRA codificado en el servicio de Nefrología fue notablemente mayor que en los servicios médicos para todos los años del estudio, con una incidencia media de 26,9%, y aumentó de forma estadísticamente significativa durante el periodo de estudio, como muestra la Tabla 15. Sin embargo, el patrón temporal fue ligeramente distinto al de otros servicios médicos. En 2008, la incidencia de FRA fue llamativamente menor que la del resto de los años del estudio, siendo un 54,0% menor que en 2007 y aumentando un 94,0% en el año siguiente, 2009. En ese año, 2008, se produjo un relevo en el nefrólogo responsable de los pacientes ingresados, que podría ser una explicación al cambio en la incidencia. A continuación, la incidencia de FRA codificado aumentó un 45,0% entre 2010 y 2011. El aumento relativo de la incidencia entre 2011 y 2012, que se atribuye parcialmente al diagnóstico analítico, fue menor que para los servicios médicos y quirúrgicos (40,0% en el servicio de Nefrología, 50,0% en servicios médicos y 145,0% en servicios quirúrgicos) posiblemente porque se implementó antes el diagnóstico de FRA según las recomendaciones KDIGO.

La edad de los casos diagnosticados de FRA fue mayor en todos los años que la edad de las altas generales de Nefrología, con una diferencia media de 4,2 años. Sin embargo, la edad media de los casos con FRA en el servicio de Nefrología fue menor que la de los casos FRA en los servicios médicos, con una diferencia de 9,4 años, y no varió de forma significativa durante el estudio (Tabla 15).

Entre los pacientes con FRA hubo un porcentaje más alto de varones que de mujeres. La incidencia de FRA fue similar en ambos sexos como se puede ver en las Tablas 16 y 17. En los años 2007-2011, la incidencia media de FRA en varones fue 19,8% y en mujeres 18,8%. Sin embargo, el incremento porcentual en la incidencia de FRA en este periodo fue mayor en varones (41% en mujeres vs. 81% en varones). La edad media de las mujeres con FRA fue discretamente mayor que la de los varones aunque la diferencia entre sexos fue menor que la observada para otros servicios.

**Tabla 15. Incidencia de FRA codificado entre las altas de Nefrología de IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	p
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	274	298	272	313	318	354	368	<b>2197</b>	
<b>Edad (años)</b>	62,0±17,4	63,5±17,2	62,3±19,7	62,7±19,7	63,2±16,5	64,7±17,6	64,2±17,7	<b>63,2±17,8</b>	
<b>Varones (%)</b>	58,0	58,0	62,5	57,5	60,6	57,3	60,5	<b>59,2</b>	NS
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	52	26	46	67	99	154	148	<b>592</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	18,97	8,72	16,91	21,40	31,13	43,5	40,21	<b>26,94</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	67±16,1	67±14,5	67±21,3	67±14,2	69±14,5	67±17,4	68±17,8	<b>67,4±16,5</b>	NS
<b>Varones (%)</b>	54,9	57,6	65,2	59,7	63,6	59,7	63,5	<b>60,6</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 16. Incidencia de FRA codificado entre las mujeres del servicio de Nefrología del IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Mujeres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
Número	115	125	102	133	125	151	145	<b>896</b>	
Edad (años)	59,7±18,4	63,3±17,9	64,1±21,0	61,0±20,9	63,4±17,3	66,5±18,7	62,8±19,3	<b>62,9±19,0</b>	
<b>FRA</b>									
Número	23	11	16	27	36	62	54	<b>229</b>	<0,001
Incidencia (%)	20,38	8,81	15,69	20,30	28,76	41,06	37,16	<b>25,55</b>	<0,001
Edad (años)	66,0±17,5	61,3±17,4	77,9±14,5	68,5±14,3	69,5±13,6	67,9±17,5	68,7±17,7	<b>68,5±16,0</b>	NS

NS: no significativo



**Tabla 17. Incidencia de FRA codificado entre los varones del servicio de Nefrología de IIS-FJD entre los años 2007 y 2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

Varones	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
Número	159	173	170	180	193	203	223	<b>1301</b>	
Edad (años)	63,7±16,6	63,8±16,8	61,4±19,0	64,0±16,1	63,2±16,2	63,5±16,7	65,1±16,7	<b>63,5±16,8</b>	
<b>FRA</b>									
Número	29	15	30	40	63	92	94	<b>363</b>	<0,001
Incidencia (%)	17,96	8,66	17,64	22,22	32,67	45,32	42,21	<b>27,90</b>	<0,001
Edad (años)	67,8±15,1	71,6±10,7	61,4±22,4	66,8±14,3	68,6±15,1	67,0±17,5	67,4±18,1	<b>67,2±16,1</b>	NS

NS: no significativo

En resumen, la incidencia de FRA en el servicio de Nefrología aumentó a lo largo del estudio, y el incremento entre 2010 y 2011 coincidió con el observado en los servicios médicos. La edad de los FRA en Nefrología es menor que la de los FRA en servicios médicos. Entre las posibles explicaciones están las patologías renales específicas que se tratan en este servicio y que los pacientes pluripatológicos, más añosos, ingresan en Medicina Interna.

#### **6. Incidencia de FRA codificado para casos con ingreso en UVI 2007-2013**

El número de altas del servicio de UVI incluye todos los ingresos en el servicio de UVI, independientemente del servicio de ingreso o de alta de los pacientes. Aunque el número de altas de UVI aumentó entre 2007 y 2013 un 14%, el aumento fue menor que el aumento observado en las altas totales del hospital, un 27%.

La edad media de las altas de los ingresados en UVI ascendió paulatinamente desde 2007 hasta 2013 como se muestra en la Tabla 18, pero de manera menos acusada que la de las altas de los servicios médicos y quirúrgicos. La edad media general para todos los años del estudio fue  $58,1 \pm 17,6$  años, mayor que la de los servicios quirúrgicos pero menor que la de los servicios médicos, como muestra la Tabla 18. La edad de mujeres y varones admitidos en el servicio de UVI fue similar, aunque existió un mayor porcentaje de varones entre los ingresados en UVI (59% de media) (Tablas 19 y 20 para datos en mujeres y varones, respectivamente).

La incidencia de FRA codificado en el servicio de UVI se mantuvo estable y con una incidencia media de 14,8% entre 2007-2011. En 2012 y 2013, sin embargo, se produjo un incremento relativo en la incidencia de FRA de 37% y 68% respectivamente (Tabla 18). Este aumento coincidió con el diagnóstico analítico de FRA. Como en otros servicios, hubo más varones que mujeres entre los pacientes con FRA y la incidencia de FRA fue más alta en varones. La edad media de los casos de FRA fue mayor que la de las altas de UVI en  $6,7 \pm 2,9$  años. No hubo grandes diferencias en edad media de mujeres y varones con FRA ( $65,2 \pm 15,4$  vs  $64,5 \pm 14,4$  años) y no se produjeron cambios en la edad media de los casos con FRA durante el estudio (Tablas 19 y 20).

En resumen, la incidencia de FRA codificado en UVI ascendió marcadamente en 2012 y 2013 con respecto a los años previos 2007-2011. Los pacientes con FRA tuvieron mayor edad que la media de los pacientes ingresado en la UVI. El FRA se diagnosticó más frecuentemente en varones.

**Tabla 18. Incidencia de FRA codificado entre las altas de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS. Las altas incluyen exitus.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	667	678	655	725	699	658	764	<b>4846</b>	
<b>Edad (años)</b>	58,1±17,7	57,0±17,5	58,0±17,1	58,7±17,0	55,8±21,3	59,8±16,6	59,1±15,5	<b>58,1±17,6</b>	
<b>Varones (%)</b>	63,1	57,5	60,7	58,7	59,3	58,9	57,0	<b>59,3</b>	NS
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	111	88	116	98	117	133	190	<b>854</b>	0,001
<b>Incidencia (%)</b>	16,64	12,97	17,70	13,51	16,73	20,21	24,86	<b>17,62</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	65,2±14,3	64,4±14,5	63,2±16,7	66,9±15,4	63,6±15,7	64,5±14,6	65,4±13,0	<b>64,8±14,7</b>	NS
<b>Varones (%)</b>	68,4	59,0	64,6	65,3	66,6	67,6	66,8	<b>65,8</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 19. Incidencia de FRA codificado entre las mujeres del servicio de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.**

Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS. Las altas incluyen exitus.

Mujeres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	246	288	257	299	284	270	329	<b>1972</b>	
<b>Edad (años)</b>	58,7±17,0	56,3±17,2	57,0±18,0	60,0±17,5	55,1±22,9	61,1±16,8	58,2±15,9	<b>58,0±17,9</b>	
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	35	36	41	34	39	43	63	<b>292</b>	<0,001
<b>Incidencia (%)</b>	14,25	12,52	15,95	11,36	13,74	15,93	19,20	<b>14,81</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	59,1±18,0	56,1±19,2	57,3±19,5	68,2±12,2	61,8±13,3	65,6±16,8	65,5±15,0	<b>61,9±16,2</b>	NS

NS: no significativo

**Tabla 20. Incidencia de FRA codificado entre los varones del servicio de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.**

Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS. Las altas incluyen exitus.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Altas</b>									
<b>Número</b>	421	390	398	426	415	388	435	<b>2874</b>	
<b>Edad (años)</b>	57,9±17,6	57,2±17,2	58,7±16,6	57,9±16,8	56,3±20,3	59,0±16,4	59,9±15,2	<b>58,1±17,1</b>	
<b>FRA</b>									
<b>Número</b>	76	52	75	64	78	90	127	<b>562</b>	0,002
<b>Incidencia (%)</b>	18,04	13,32	18,85	15,04	18,80	23,20	29,14	<b>19,55</b>	<0,001
<b>Edad (años)</b>	63,3±14,2	58,6±16,7	63,2±14,1	61,0±18,4	58,7±16,7	58,2±15,0	63,2±13,0	<b>60,8±15,4</b>	NS

NS: no significativo

### 7. Resumen de epidemiología del FRA codificado: distribución por servicios y por sexo.

En las Figuras 4a - 4d resumimos la evolución en el tiempo de la edad media de las altas y la edad media de los pacientes con FRA, en los distintos servicios y por sexo.

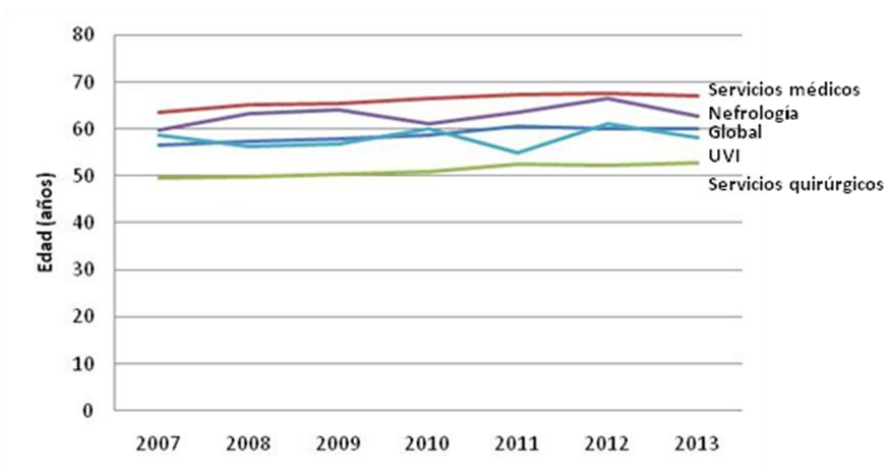


Figura 4a. Datos en mujeres: edad media de las altas por cada servicio.

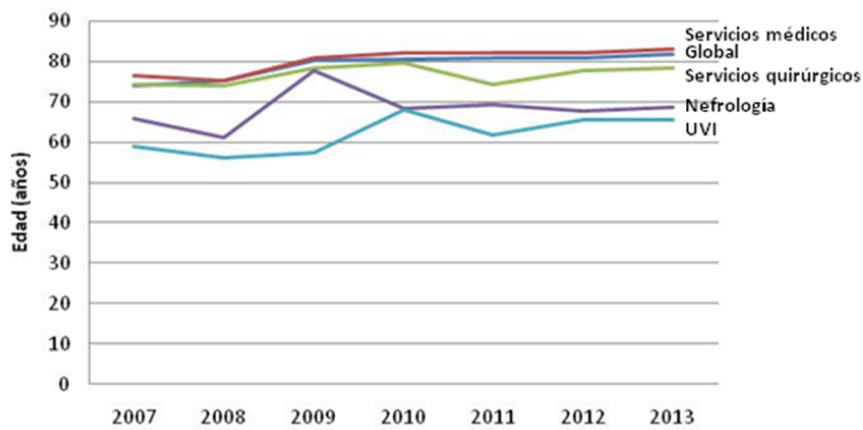


Figura 4b. Datos en mujeres: edad media de los FRA por cada servicio.

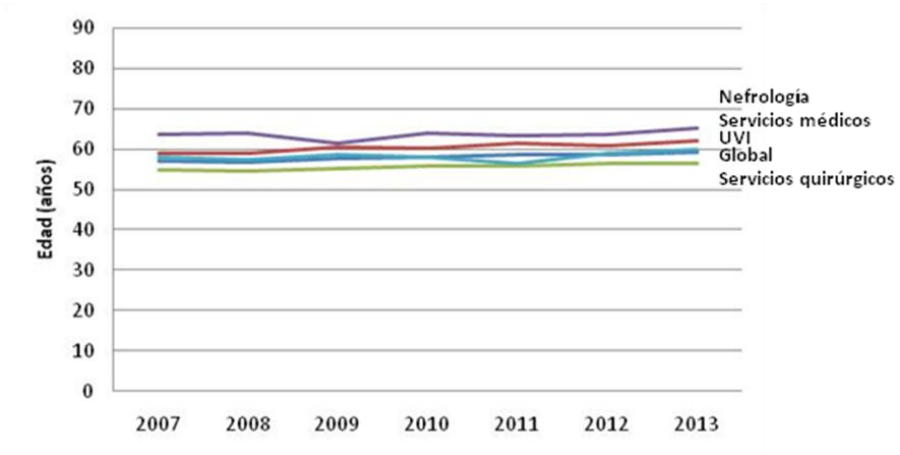


Figura 4c. Datos en varones: edad media de las altas por cada servicio.

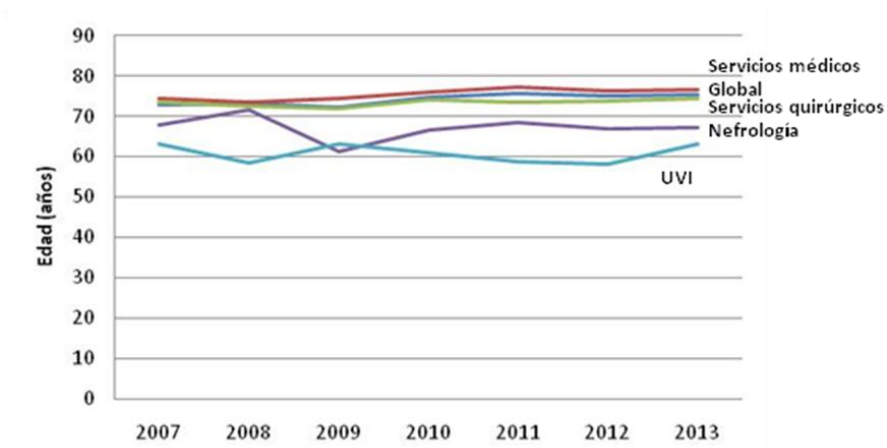


Figura 4d. Datos en varones: edad media de los FRA por cada servicio.

En las figuras siguientes, Figuras 5a y 5b, se presenta la evolución de la incidencia de FRA a lo largo del tiempo del estudio por sexos.

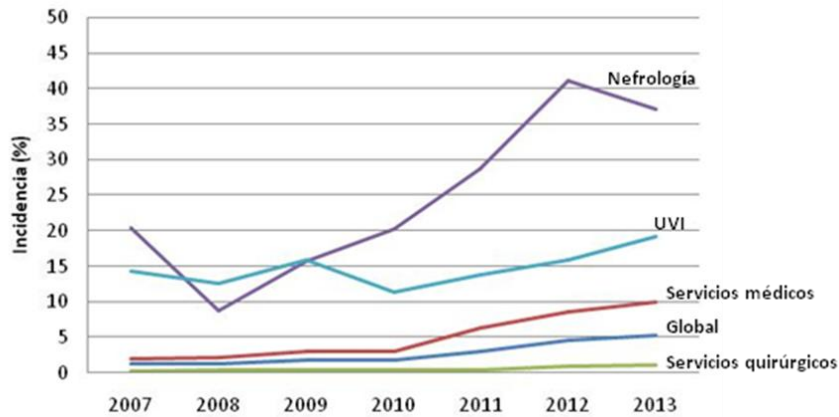


Figura 5a. Incidencia de FRA 2007-2013 en mujeres

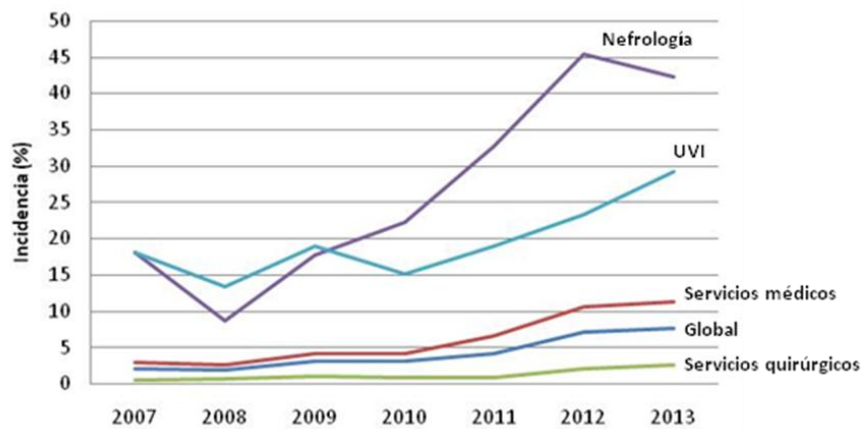


Figura 5b. Incidencia de FRA 2007-2013 en varones

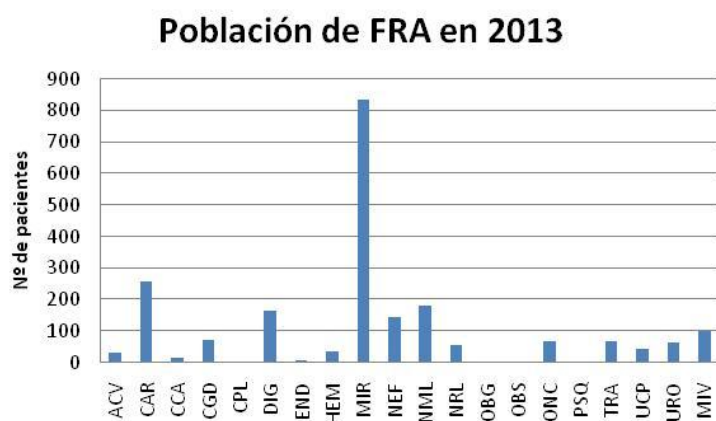


### 8. Población FRA infra-diagnosticada en 2013

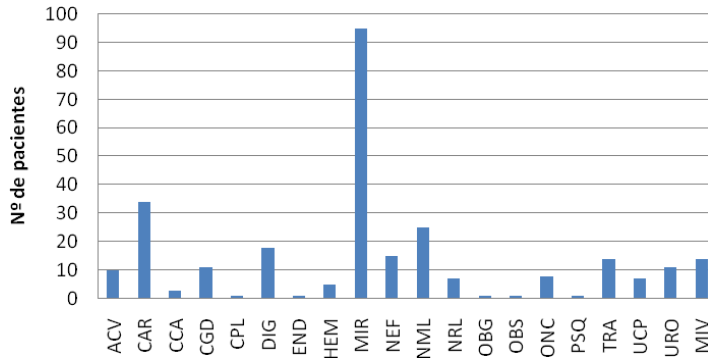
En los años 2012 y 2013, se realizó un diagnóstico analítico de FRA en pacientes hospitalizados. Los FRA así diagnosticados quedaron incluidos en el número total de FRA codificados en los años 2012 y 2013. Para caracterizar la población que no fue diagnosticada de FRA por el médico tratante durante el ingreso, se realizó un muestreo del 14,0% de los casos (n= 282) de los FRA codificados en el año 2013. Los 13 casos de UVI se examinaron por separado, quedando 269 casos. Los casos de la población muestra se revisaron para clasificarlos en tres categorías:

- casos de FRA **diagnosticados**: son aquellos pacientes en cuya historia clínica figura el diagnóstico correctamente expresado de FRA, insuficiencia renal aguda o fallo renal agudo.
- casos FRA **no documentados**: son aquellos casos de FRA en los que no existe mención del FRA en la historia clínica.
- casos de FRA diagnosticados pero con una nomenclatura incorrecta, categoría que se ha denominado **FRA diagnosticado con variante**: son aquellos casos/pacientes en cuya historia clínica aparece cualquiera de las siguientes expresiones: aumento de la creatinina sérica, deterioro de la función renal, disminución de función renal o reagudización de insuficiencia renal crónica.

La distribución de la muestra estudiada entre los distintos servicios de hospitalización coincidió con la de la población total con FRA en el año 2013, tal y como refleja la Figura 7.



## Población de muestreo de 2013



**Figura 6. Distribución por servicios de la población total del estudio y del muestreo (2013).**

ACV: Angiología y Cirugía Vascular; CAR: Cardiología; CCA: Cirugía Cardíaca; CGD: Cirugía General y Digestivo; CPL: Cirugía Torácica; DIG: Medicina de Digestivo; END: Endocrinología; HEM: Hematología; MIR: Medicina Interna; NEF: Nefrología; NML: Neumología; NRL: Neurología; OBG: Obstetricia y Ginecología; OBS: Obstetricia; ONC: Oncología; PSQ: Psiquiatría; TRA: Traumatología; UCP: Unidad de Cuidados Paliativos; URO: Urología; MIV: Medicina de Vigilancia Intensiva

En la muestra estudiada, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad y el sexo de los casos distribuidos en las tres categorías (FRA diagnosticado, FRA no documentado y FRA diagnosticado con variante), sugiriendo que estas variables no son responsables del infra-diagnóstico del FRA durante el ingreso (Tabla 21). La tasa de infra-diagnóstico fue 30% (81/269). En el 23% (63/269) de los pacientes que fueron diagnosticados de FRA por el médico tratante no se empleó un término apropiado en la historia clínica para referirse al FRA.

Sin embargo, el servicio donde estuvo ingresado el paciente sí influyó sobre el diagnóstico del FRA (Tabla 21 y 24). El 90% de los diagnósticos de FRA o FRA con variante se produjeron en los servicios médicos y sólo el 10% en los quirúrgicos. Por otra parte, el 56% de los casos en los que no se diagnosticó el FRA ingresó en servicios de especialidad médica y el 44% en servicios de especialidad quirúrgica. Las patologías de tipo médico (GRD médico) fueron el motivo de ingreso más frecuente de los casos de FRA, independientemente de su categoría de diagnóstico, como muestra la Tabla 21. Sólo el 10% de los FRA correctamente diagnosticados y el 21% de los diagnosticados con variante ingresaron por patologías quirúrgicas. En los FRA no diagnosticados, el porcentaje de patologías con GRD quirúrgico constituyó el 42% de los casos. El diagnóstico principal más frecuente entre los FRA no diagnosticados fue insuficiencia cardíaca; entre los diagnosticados con variante, fue infección

del vías urinarias y fallo cardíaco, e insuficiencia renal aguda fue el diagnóstico principal mayoritario entre los casos de FRA diagnosticados correctamente.

**Tabla 21. Población de FRA infra-diagnosticada en 2013.** No incluye casos de UVI.

Características	FRA diagnosticados	FRA no documentados	FRA diagnosticados con variante	P Chi <sup>2</sup>
<b>N</b>	125	81	63	
<b>Varones n (%)</b>	74/129 (57,3)	40/83 (48,1)	40/62 (64,5)	NS
<b>Edad (años)</b>	77,8±14,8	75,2±14,8	78,8±12,4	NS
<b>Servicio médico n (%)</b>	112/125 (89,6)	45/81 (55,6)	57/63 (90,5)	<0,0001
<b>Servicio quirúrgico n (%)</b>	13/125 (10,4)	36/81 (44,4)	6/63 (9,5)	
<b>GRD médico n (%)</b>	112/125 (89,6)	47/81 (58,0)	50/63 (79,4)	<0,0001
<b>GRD quirúrgico n (%)</b>	13/125 (10,4)	34/81 (42,0)	13/63 (20,6)	
<b>Dx principal más frecuente n (%)</b>	Insuficiencia renal aguda 14/125 (11,2)	Insuficiencia cardíaca 7/81(8,6)	Infección urinaria 4/63 (6,3) Fallo cardíaco 4/63 (6,3)	NS
<b>Dx en otro apartado n (%)</b>	16/125 (12,8)	-	16/63 (25,4)	<0,0001
<b>Exitus</b>	26/125 (20,8)	10/81 (12,3)	13/63 (20,6)	NS

NS: no significativo; Dx: Diagnóstico

Cuando analizamos varones y mujeres por separado, los resultados no difieren del análisis del conjunto de la población (Tablas 22 y 23). El 52% (43/81) de las mujeres con FRA no fueron diagnosticadas por el médico tratante y el 35% (23/63) fueron diagnosticadas con una variante. Sólo el 43% (55/125) fueron diagnosticadas correctamente. En los varones con FRA, el 49% (40/81) no fueron diagnosticados, el 63% (40/63) fueron diagnosticados con una variante y el 60% (74/125) fue diagnosticado correctamente. Como única diferencia, en mujeres se objetivaron diferencias significativas en la edad de los tres grupos, de tal manera que las mujeres con FRA no diagnosticado fueron 10 años más jóvenes que las diagnosticadas correctamente o con variante. Este hallazgo puede estar relacionado con la menor edad de los pacientes de los servicios quirúrgicos.

**Tabla 22. Población de FRA infra-diagnosticado en mujeres en 2013. No incluye casos de UVI.**

Características	FRA diagnosticados	FRA no documentados	FRA diagnosticados con variante	P Chi <sup>2</sup>
N	52	43	23	
Mujeres n (%)	55/125 (42,6)	43/81 (51,8)	22/63 (35,4)	NS
Edad (años)	81,0±11,9	71,3±18,7	82,9±15,1	NS
Servicio médico n (%)	49/52 (94,2)	24/43 (55,8)	20/23 (87,0)	<0,0001
Servicio quirúrgico n (%)	3/52 (5,8)	19/43 (44,2)	3/23 (13,0)	
GRD médico n (%)	47/52 (90,4)	27/43 (62,7)	17/23 (73,9)	0,0028
GRD quirúrgico n (%)	5/52 (9,6)	16/43 (37,2)	6/23 (26,1)	
Dx principal más frecuente n (%)	Insuficiencia renal aguda 4/55 (7,2) Insuficiencia cardíaca 4/55 (7,2)	Fractura cuello de fémur 2/43 (4,6) Dolor precordial 2/43 (4,6) Insuficiencia cardíaca 2/43 (4,6)	Infección urinaria 2/22 (9,0) Otras gastroenteritis 2/22 (9,0) Septicemia 2/22 (9,0)	0,0001
Dx en otro apartado n (%)	6/52 (11,5)	-	5/23 (21,7)	0,0040
Exitus n (%)	10/52 (19,2)	7/43 (16,2)	7/23 (30,4)	NS

NS: no significativo; Dx: Diagnóstico

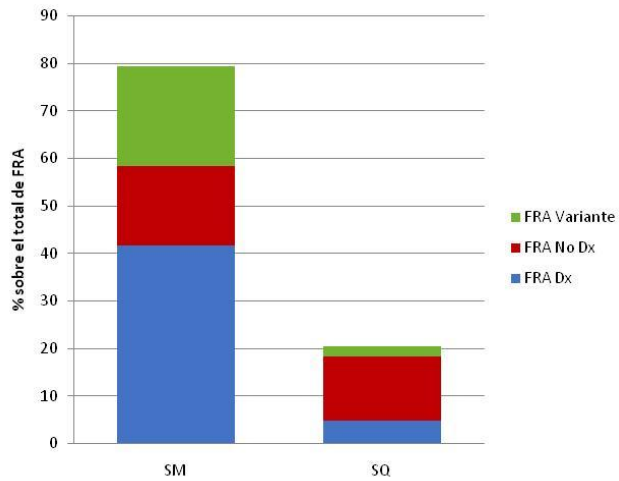
**Tabla 23. Población de FRA infra-diagnosticado en varones en 2013. No incluye casos de UVI.**

Características	FRA diagnosticados	FRA no documentados	FRA diagnosticados con variante	P Chi2
N	73	38	40	
Varones n (%)	74/125 (59,2)	40/81 (49,3)	40/63 (63,4)	NS
Edad (años)	71,5±18,3	74,2±13,7	74,3±11,2	NS
Servicio médicos n (%)	63/73 (86,3)	21/38 (55,3)	38/40 (95,0)	<0,0001
Servicio quirúrgicos n (%)	10/73 (13,7)	17/38 (44,7)	2/40 (5,0)	
GRD médico n (%)	65/73 (89,0)	20/38 (52,6)	33/40 (82,5)	<0,0001
GRD quirúrgico n (%)	8/73 (11,0)	18/38 (47,4)	7/40 (17,5)	
Dx principal más frecuente n (%)	Insuficiencia renal aguda 10/74 (13,5)	Insuficiencia cardíaca 5/40 (12,5)	Insuficiencia Cardíaca 6/40 (15,0)	<0,0001
Dx en otro apartado n (%)	10/73 (13,7)	-	11/40 (27,5)	0,0024
Exitus n (%)	16/73 (21,9)	3/38 (7,9)	6/40 (15,0)	NS

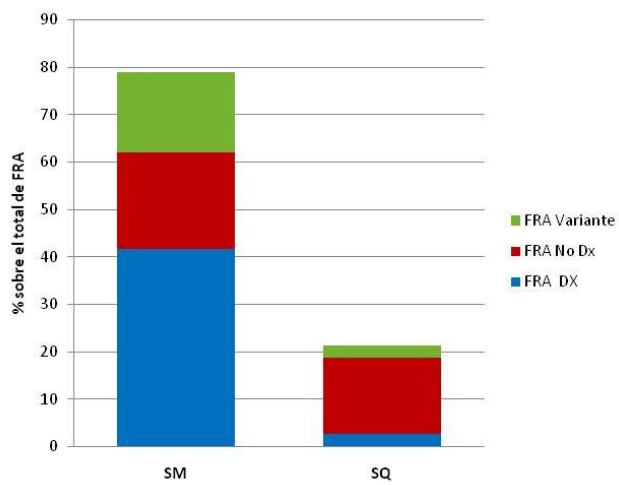
NS: no significativo; Dx: Diagnóstico

Las proporciones cambian cuando examinamos los FRA no documentados en el contexto del total de ingresados en cada tipo de servicio. En este sentido, del total de 214 pacientes de la muestra con FRA ingresados en servicios médicos, sólo 45 (21,0%) *no* fueron diagnosticados correctamente (Figura 8a). Sin embargo, del total de 55 pacientes con FRA ingresados en cirugía, 36 (65,4%) *no* fueron diagnosticados correctamente (Figura 8a). Cabe destacar el importante número de pacientes con FRA de servicios médicos con diagnóstico con variante [29% (62/214)] en el que existe el riesgo de que el diagnóstico de FRA no quede correctamente reflejado posteriormente entre los antecedentes de la historia clínica.

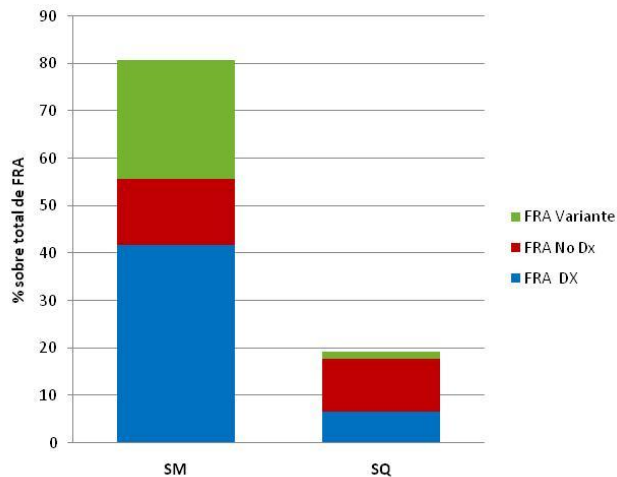
**Comentario [c1]:** CAMBIAR LOS COLORES PARA QUE SIEMPREN SEAN LOS MISMOS EN TODAS LAS FIGURAS.



**Figura 7a. Datos globales: porcentaje de casos de FRA diagnosticado correctamente (FRA Dx), FRA no documentado (FRA No Dx) y FRA diagnosticado con variante (FRA Variante) en los servicios médicos (SM) y servicios quirúrgicos (SQ).**



**Figura 7b. Datos en mujeres: porcentaje de FRA diagnosticado correctamente (FRA DX), FRA no documentado (FRA No Dx) y FRA diagnosticado con variante (FRA Variante) en los servicios médicos (SM) y servicios quirúrgicos (SQ).**



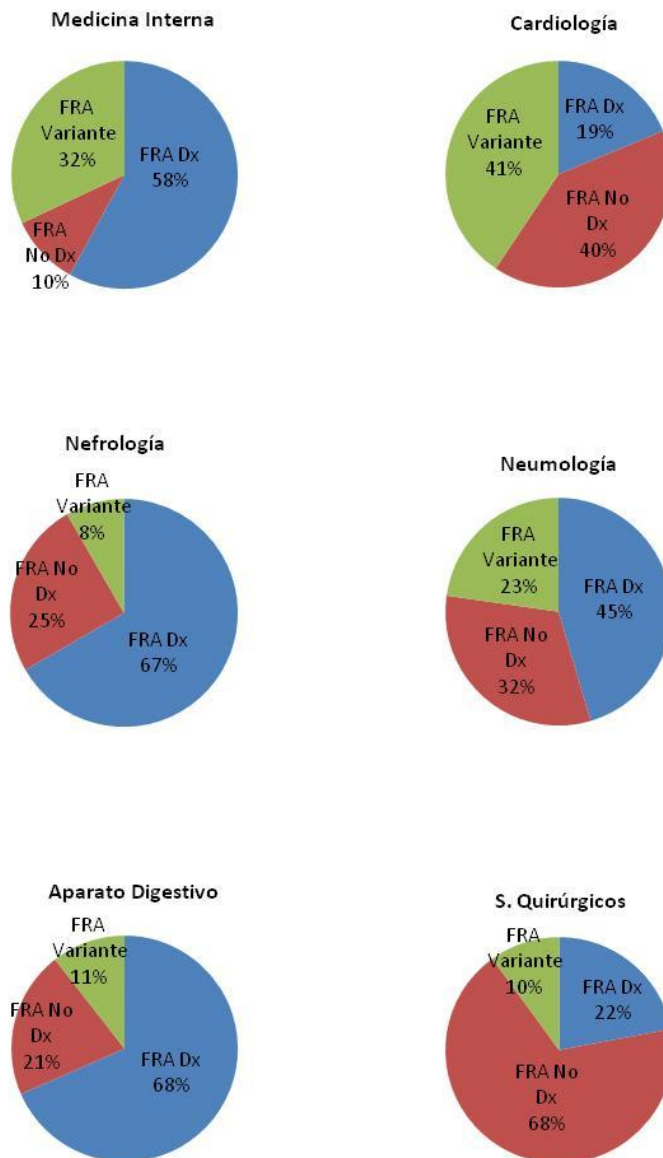
**Figura 7c. Datos en varones: porcentaje de FRA diagnosticado correctamente (FRA DX), FRA no documentado (FRA No Dx) y FRA diagnosticado con variante (FRA Variante) en los servicios médicos (SM) y servicios quirúrgicos (SQ).**

A continuación examinamos la distribución de las tres categorías de diagnóstico de FRA por servicios específicos (Figura 9 y Tabla 24). Se excluyen los servicios con menos de 3 casos de FRA. Los servicios que más frecuentemente *no* diagnosticaron el FRA en pacientes con FRA fueron Traumatología, Urología y Cirugía Cardíaca, seguidos de Angiología y Cirugía Vascul ar, Cirugía General de Digestivo y Cardiología. Los servicios que más frecuentemente diagnosticaron FRA con variante en pacientes con FRA fueron Cardiología, Hematología, y Medicina Interna. Finalmente, aquellos que más frecuentemente diagnosticaron el FRA correctamente fueron Aparato Digestivo, Nefrología, Neurología y Oncología, seguidos de otras tres especialidades médicas: Unidad de Cuidados Paliativos, Medicina Interna y Neumología.

Se consideró, además, si el diagnóstico de FRA figuraba en el apartado de Juicio Clínico/Diagnóstico o en otro apartado del documento de la historia clínica (Historia Actual, Evolución, o Resumen Evolutivo). El 12,8% de los diagnósticos de FRA y el 25,4% de los diagnósticos con variante se anotaron en apartados distintos al de Juicio Clínico.

Se examinaron por separado los casos de FRA que ingresaron en la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI), que fueron 13. De ellos, 10 casos fueron diagnosticados correctamente, 2 no fueron diagnosticados, y en uno el diagnóstico fue expresado con una variante. En todos los casos que fueron diagnosticados, el diagnóstico se escribió en el apartado de Juicio Clínico del documento específico de la UVI.

**Comentario [c2]:** CAMBIAR COLORES PARA QUE SEAN SIEMPRE IGUALES



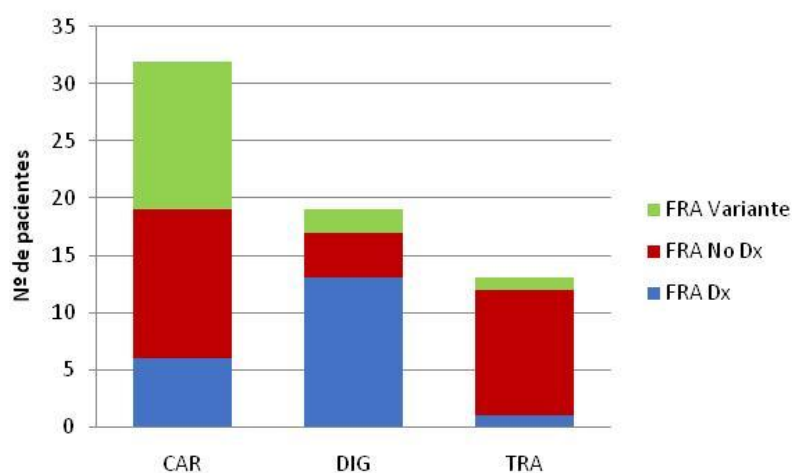
**Figura 8.** Porcentaje de FRA diagnosticado (FRA Dx), FRA no documentado (FRA No Dx) y FRA diagnosticado por variante (FRA Variante) en los servicios médicos con mayor incidencia de FRA.



**Tabla 24. Servicios de ingreso más frecuentes entre la población de FRA diagnosticada, FRA no documentado y FRA diagnosticado con variante, en 2013, en mujeres y en varones. No incluye casos de UVI.**

Características	FRA diagnosticados	FRA no documentados	FRA diagnosticados con variante	P Chi2
<b>N</b>	125	81	63	
<b>Servicio más frecuente n (%)</b>	<b>DIG 13/19 (68,4)</b> <b>NEF 8/12 (66,7)</b> NRL 4/6 (66,7) ONC 6/9 (66,7) UCP 3/5 (60,0) MIR 59/101 (58,4) NML 10/22 (45,5)	<b>TRA 11/13 (84,6)</b> <b>URO 7/10 (70,0)</b> CCA 2/3 (66,7) ACV 6/10 (60,0) CGD 7/15 (46,7) CAR 13/32 /40,6)	<b>CAR 13/32 (40,6)</b> <b>HEM 2/5 (40,0)</b> <b>MIR 32/101 (31,7)</b> NML 5/22 (22,7) ONC 2/9 (22,2) ACV 2/10 (20,0)	<0,0001
<b>N mujeres</b>	52	43	23	
<b>Servicio más frecuente entre mujeres n (%)</b>	<b>DIG 4/6 (66,7)</b> <b>NEF 2/3 (66,7)</b> NRL 2/3 (66,7) MIR 29/52 (55,8) NML 4/9 (44,4) ACV 1/3 (33,3) CAR 4/14 (28,6)	<b>TRA 8/9 (88,9)</b> <b>CGD 5/8 (62,5)</b> NML 4/9 (44,4) CAR 6/14 (42,9) ACV 1/3 (33,3) DIG 2/6 (33,3) NEF 1/3 (33,3) NRL 1/3 (33,3) MIR 8/52 (15,4)	<b>HEM 2/3 (66,6)</b> <b>CAR 9/18 (50,0)</b> <b>MIR 17/49 (34,6)</b> NML 4/13 (30,7) ONC 2/7 (25,0) DIG 2/13 (15,3) ACV 1/7 (14,3) URO 1/8 (12,5) NEF 1/9 (11,1)	<0,00012
<b>N varones</b>	73	38	40	
<b>Servicio más frecuente entre varones n (%)</b>	CGD 5/7 (71,4) ONC 5/7 (71,4) <b>DIG 9/13 (69,2)</b> <b>NEF 6/9 (66,7)</b> NRL 2/3 (66,7) MIR 30/49 (61,2) UCP 2/4 (50,0)	<b>TRA 3 /4 (75,0)</b> <b>ACV 5/7 (71,4)</b> <b>URO 5/8 (62,5)</b> UCP 2/4 (50,0) CAR 7/18 (38,9) HEM 1/3 (33,3) NRL 1/3 (33,3) CGD 2/7 (28,6)	<b>HEM 2/3 (66,6)</b> <b>CAR 9/18 (50,0)</b> <b>MIR 17/49 (34,7)</b> NML 4/13 (30,7) ONC 2/7 (28,5) TRA 1 /4 (25,0) DIG 2/13 (15,4) ACV 1/7 (14,3)	<0,00012

La Figura 9 muestra la distribución entre las tres categorías (FRA diagnosticado, FRA no documentado y FRA diagnosticado con variante) en tres servicios representativos de cada uno de los patrones: FRA diagnosticado correctamente en la mayoría de los pacientes, FRA mayoritariamente no diagnosticados y FRA frecuentemente diagnosticados con variante.



DIG: Digestivo; TRA: Traumatología; CAR: Cardiología.

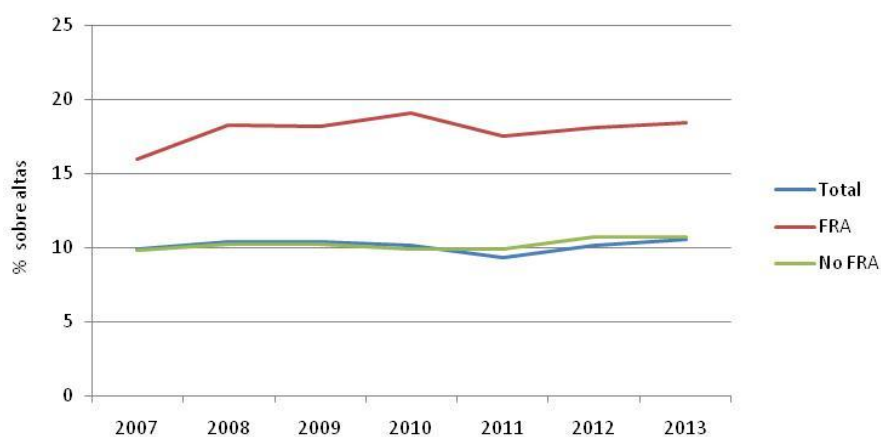
**Figura 9. Servicios representativos de diagnóstico de FRA**

### 9. Reingresos de las altas totales, de los casos con FRA y de los casos sin FRA, 2007-2013

El reingreso se ha definido como aquel ingreso que se produce en los siguientes 30 días o antes desde el alta del ingreso índice. Como se puede observar en la Tabla 25 y se ilustra en la Figura 11, existe un 10% de reingresos anuales entre las altas globales de pacientes hospitalizados. El porcentaje de reingresos entre los casos sin FRA es similar a la de las altas globales, y en ambas poblaciones la tasa se mantiene estable a lo largo de los años del estudio. Sin embargo, entre los casos con FRA, la tasa de reingresos es mayor que en los casos sin FRA de forma sistemática, alcanzando un promedio para los años del estudio de 18%. La tasa de reingresos de los casos con FRA, además, se mantiene estable a lo largo del estudio, indicando que no se ve afectado por la posible menor severidad de los casos de FRA diagnosticados de forma analítica.

**Tabla 25. Reingresos de las altas totales, FRA y casos sin FRA, en 2007-2013.**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
<b>Altas totales</b>								
Número	25090	26016	27963	30176	30481	30674	31906	202.306
Reingresos ≤30 días n (%)	2498 (9,96)	2707 (10,41)	2926 (10,46)	3067 (10,16)	2853 (9,36)	3130 (10,20)	3382 (10,60)	20563 (10,16)
<b>FRA</b>								
Número	390	396	647	699	1136	1833	2014	6987
Reingresos ≤30 días n (%)	62 (15,90)	73 (18,43)	117 (18,08)	133 (19,03)	198 (17,50)	331 (18,06)	370 (18,37)	1262 (17,91)
<b>No FRA</b>								
Número	24700	25620	27316	29477	29401	28913	29892	195.319
Reingresos ≤30 días n (%)	2436 (9,86)	2634 (10,28)	2809 (10,28)	2934 (9,95)	2664 (9,06)	2812 (9,73)	3012 (10,08)	19301 (9,89)



**Figura 10. Reingresos de las altas totales, casos con FRA y casos sin FRA, en 2007-2013**

La Tabla 26 muestra los reingresos de los casos con FRA por servicios. La tasa de reingresos de los casos de FRA varía con el servicio, siendo más alta en Cirugía General y Digestivo y Cirugía Vascul y Angiología, lo que sugiere que debe realizarse un seguimiento más estrecho de los casos de FRA en los servicios médicos.

**Tabla 26. Reingresos de los casos con FRA por servicios con más de 30 altas en 2013.**

Servicio	Pacientes FRA dados de alta	Reingresos de 0 a 30 días	
		n	%
<b>Cirugía General y Digestivo</b>	69	13	18,84
<b>Cirugía Vascul y Angiología</b>	38	7	18,42
<b>Neumología</b>	195	35	17,95
<b>Nefrología</b>	164	29	17,68
<b>Hematología</b>	40	7	17,50
<b>Urología</b>	70	11	15,71
<b>Medicina Interna</b>	829	126	15,20
<b>Cardiología</b>	252	38	15,08
<b>Digestivo</b>	169	25	14,79
<b>Oncología</b>	67	7	10,45
<b>Neurología</b>	58	6	10,34
<b>Traumatología</b>	69	7	10,14
<b>Cirugía Cardiovascular</b>	30	2	6,67
<b>Unidad de Cuidados Paliativos</b>	51	3	5,88

#### **10. Mortalidad de los FRA en los años 2007-2013**

Dadas las diferencias esperadas en mortalidad, se analizó por separado la mortalidad global, en servicios médicos y quirúrgicos, y la mortalidad en UVI.

##### **10.1 Mortalidad global, servicios médicos y quirúrgicos.**

La mortalidad en 2013 en los casos sin FRA fue 2,61%, y la edad media de los exitus sin FRA fue de 57,6 años. La tasa de mortalidad global del FRA para los años 2007-2013 fue del 20,9%. En los servicios médicos, la tasa media fue 20% y en los quirúrgicos, 24%, como se muestra en la Tabla 27.

Entre 2007 y 2013 se observa una disminución significativa y gradual de la mortalidad del FRA (Tabla 27). En 2007, la mortalidad global de los FRA fue 23,0%, y en 2013, 17,6% ( $p < 0,0001$ ), lo que supone un descenso del 23,4%. La disminución de la mortalidad de FRA se observa tanto en servicios médicos como quirúrgicos, con un descenso de la mortalidad del 30,0% y 35,4%, respectivamente. La mortalidad media de los años 2007-2011 en los servicios médicos es 22,6% y en los servicios quirúrgicos, 28,7%. Sin embargo, en los años 2012-2013,

las tasas se igualan, siendo la media de los servicios médicos 18,8% y de los quirúrgicos 19,2% sugiriendo, quizá, que el diagnóstico analítico identifica FRA con menos impacto sobre la mortalidad que el diagnóstico clínico histórico de los cirujanos. La mortalidad de los FRA en pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica, independientemente del servicio de ingreso, fue 27,5%, similar a la tasa de mortalidad del FRA en servicios quirúrgicos. La mortalidad de los casos FRA en pacientes con intervención quirúrgica disminuyó un 63,1% entre los ingresados en servicios médicos, un 38,8% en los ingresados en servicios quirúrgicos y un 37,5% en los que ingresaron en UVI entre 2007 y 2013.

Las tasas de mortalidad globales fueron similares en varones y en mujeres (20,2% y 21,7% respectivamente). La tasa de mortalidad en servicios quirúrgicos es mayor en mujeres que en varones (29,3% vs 20,5%). Llama la atención que en 2007, ninguna mujer diagnosticada de FRA falleciese. La reducción en la tasa de mortalidad global fue mayor en mujeres que en varones (28,6% vs 19,2%) entre 2007-2013. En los servicios médicos, la tasa de mortalidad en mujeres disminuyó un 39,4% y en varones un 20%, mientras que en los servicios quirúrgicos, la disminución fue de 19,6% en mujeres y 13,1% en varones entre 2007-2013.

**Tabla 27. Mortalidad de FRA entre 2007-2013.** No incluye servicio de UVI. Los servicios médicos sí incluyen el servicio de Nefrología.

Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>FRA global</b>									
FRA	390	396	647	699	1136	1833	2104	7205	
Exitus n (%)	90 (23,1)	92 (23,2)	156 (24,1)	170 (24,3)	256 (22,5)	371 (20,2)	370 (17,6)	1505 (20,9)	<0,0001
<b>FRA en servicios médicos (incluido Nefrología)</b>									
FRA	344	337	565	612	1048	1618	1825	6349	
Exitus n (%)	84 (24,4)	73 (21,7)	124 (21,9)	142 (23,2)	232 (22,1)	333 (20,6)	312 (17,1)	1300 (20,5)	<0,0001
<b>FRA en servicios quirúrgicos</b>									
FRA	46	59	82	87	88	215	279	856	
Exitus n (%)	6 (13,0)	19 (32,2)	32 (39,0)	28 (32,2)	24 (27,3)	38 (17,7)	58 (20,8)	205 (23,9)	<0,0001
<b>FRA en intervenciones quirúrgicas (incluye pacientes de UVI)</b>									
FRA	110	113	149	114	173	347	453	1459	
Exitus (n)	43 (39,09)	52 (46,01)	62 (41,61)	41 (35,96)	47 (27,16)	67 (19,30)	90 (19,86)	402 (27,55)	<0,0001

Las Tablas 28 y 29 muestran la mortalidad por sexos. La mortalidad fue similar en hombres y en mujeres.

**Tabla 28. Mortalidad de FRA en mujeres entre 2007-2013.** No incluye servicio de UVI. Los servicios médicos incluyen el servicio de Nefrología.

Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>FRA global</b>									
FRA	170	181	269	289	534	811	1019	<b>3273</b>	
Exitus n (%)	41 (24,1)	50 (27,6)	84 (31,2)	62 (21,5)	135 (25,3)	164 (20,2)	175 (17,2)	<b>711</b> <b>(21,7)</b>	<0,0001
<b>FRA en servicios médicos</b>									
FRA	134	142	218	226	467	663	787	<b>2605</b>	
Exitus n (%)	41 (26,1)	40 (26,1)	67 (28,6)	48 (19,0)	123 (24,5)	149 (20,6)	144 (15,8)	<b>612</b> <b>(20,9)</b>	<0,0001
<b>FRA en servicios quirúrgicos</b>									
FRA	13	28	35	36	31	87	108	<b>337</b>	
Exitus n (%)	0	10 (35,7)	17 (48,6)	14 (38,9)	12 (38,7)	15 (17,2)	31 (28,7)	<b>99</b> <b>(29,3)</b>	<0,0001

**Tabla 29. Mortalidad de FRA en varones entre 2007-2013.** No incluye servicio de UVI. Los servicios médicos incluyen el servicio de Nefrología.

Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>FRA global</b>									
FRA	220	215	378	410	602	1022	1085	3932	
Exitus n (%)	49 (22,3)	42 (19,5)	72 (19,0)	108 (26,3)	121 (20,1)	207 (20,3)	195 (18,0)	794 (20,2)	<0,0001
<b>FRA en servicios médicos</b>									
FRA	187	184	331	359	545	893	984	3483	
Exitus n (%)	43 (23,0)	33 (17,9)	57 (17,2)	94 (26,2)	109 (20,0)	184 (20,6)	168 (18,4)	688 (20,2)	<0,0001
<b>FRA en servicios quirúrgicos</b>									
FRA	33	31	47	51	57	128	171	519	
Exitus n (%)	6 (18,2)	9 (29,0)	15 (31,9)	14 (27,5)	12 (21,1)	23 (17,9)	27 (15,8)	106 (20,5)	<0,0001

## 10.2 Mortalidad en UVI

La mortalidad media de los casos con FRA en el servicio de UVI en los años 2007-2013 fue 49%, frente a un 18% en los casos de UVI sin FRA, como muestra la Tabla 30. La mortalidad de FRA en UVI fue superior a la mortalidad de los casos de FRA en hospitalización general (20,9%). La mortalidad para los casos FRA de la UVI descendió en términos relativos desde 2007 hasta 2013 un 30%, un descenso similar al observado en la mortalidad de los FRA en servicios médicos y menor que el de los servicios quirúrgicos, sin alcanzar significancia estadística. Los varones diagnosticados con FRA presentan mayor mortalidad global que las mujeres con FRA (62% vs 37%,  $p < 0,008$ ) (Tablas 31 y 32). Los hallazgos son los mismos al separar varones y mujeres, y la diferencia entre la edad media de los casos FRA en cada sexo tampoco fue significativa.



**Tabla 30. Mortalidad de FRA en servicio de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Mortalidad UVI n (%)</b>	142 (21,2)	132 (19,4)	119 (18,1)	125 (17,2)	99 (14,1)	113 (17,1)	131 (17,5)	861(17,7)	NS
<b>Varones (%)</b>	64,7	60,6	58,8	60,0	67,6	64,6	56,4	61,6	NS
<b>Mortalidad FRA UVI n (%)</b>	63 /111 (56,7)	49/88 (55,6)	59/116 (50,8)	59/98 (60,2)	49/117 (41,8)	62/133 (46,6)	75/190 (39,4)	416/854 (48,7)	NS
<b>Edad (años)</b>	64,4±14,9	64,0±14,4	63,2±17,0	67,5±14,9	63,7±15,7	65,4±14,2	65,5±13,3	64,8±14,9	NS

NS: no significativo

**Tabla 31. Mortalidad de FRA de mujeres en servicio de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Mortalidad UVI n (%)</b>	50/246 (20,3)	52/288 (18,0)	49/257 (19,0)	50/299 (16,7)	32/284 (11,2)	40/270 (14,8)	57/329 (17,3)	330/1972 (16,7)	NS
<b>Mujeres (%)</b>	35,2	39,3	41,1	40,0	32,3	35,3	43,5	38,3	NS
<b>Mortalidad FRA UVI n (%)</b>	22/63 (34,9)	19/49 (38,7)	26/59 (44,0)	21/59 (35,5)	19/49 (38,7)	18/62 (29,0)	29/75 (38,6)	154/416 (37,0)	NS
<b>Edad (años)</b>	62,6±16,9	62,1±14,7	63,3±17,8	69,5±13,8	64,0±16,1	68,0±13,7	66,3±14,2	65,2±15,4	NS

NS: no significativo

**Tabla 32. Mortalidad de FRA de varones en servicio de UVI de IIS-FJD, 2007-2013.** Resultados expresados en valor absoluto, porcentaje o en media±DS.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<b>Mortalidad UVI n (%)</b>	92/421 (21,8)	80/390 (20,5)	70/398 (17,5)	75/426 (17,6)	67/415 (16,1)	73/388 (18,8)	74/435 (17,0)	531/2874 (18,4)	NS
<b>Varones altas (%)</b>	64,7	60,6	58,8	60,0	67,6	64,6	56,4	61,6	NS
<b>Mortalidad FRA UVI n (%)</b>	41/63 (65,0)	30/49 (61,2)	33/59 (55,9)	38/59 (64,4)	30/49 (61,2)	44/62 (70,9)	46/75 (61,3)	262/416 (62,9)	NS
<b>Edad (años)</b>	66,3±13,0	65,9±14,2	63,2±16,2	65,5±16,1	63,4±15,4	62,9±14,7	65,0±12,4	64,5±14,4	NS

NS: no significativo

### 11. Diagnóstico analítico del FRA según las guías KDIGO 2012

Las guías KDIGO usan la disminución de la diuresis o el aumento de creatinina sérica para diagnosticar el FRA, si bien sólo este último criterio permite un abordaje epidemiológico. Uno de los criterios usados es un aumento de creatinina sérica de  $\geq 0,3$  mg/dl en 48 horas. Observamos que el FRA así definido es más frecuente en varones y en ancianos. Nos planteamos la hipótesis de que un aumento de creatinina de 0,3 mg/dl podría ocurrir con más facilidad en varones que en mujeres, debido a la mayor masa muscular y, por lo tanto, a la mayor generación de creatinina. Por otra parte, la creatinina sérica aumenta exponencialmente cuando la TFGe disminuye linealmente a partir de cierto valor de TFGe. Por ello, podría ocurrir que en ancianos, que parten de TFGe más bajos, pequeños cambios de TFGe pueden resultar en cambios más marcados de creatinina sérica.

Para abordar esta hipótesis, hemos calculado la relación que hay entre un incremento de creatinina sérica de 0,3 mg/dl y el cambio potencial de TFGe en ambos sexos y para varias edades (Figura 12 y 13). Estos datos sugieren que la pérdida de TFGe correspondiente a un aumento de creatinina de 0.3 mg/dl no es la misma para pacientes con diferente creatinina basal, sexo y edad. Así, para que la creatinina aumente en 0,3 mg/dl, la TFGe debe bajar más en mujeres y en pacientes con función renal más conservada.

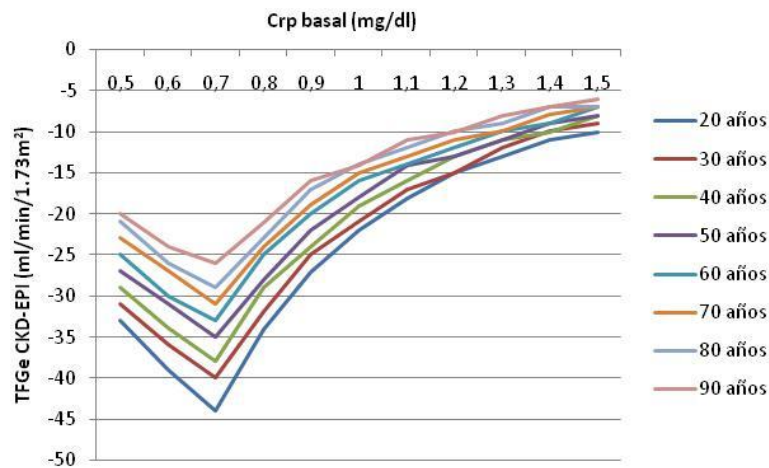


Figura 11. Datos en mujeres: pérdida de TFGe según creatinina sérica basal. Crp: creatinina plasmática.

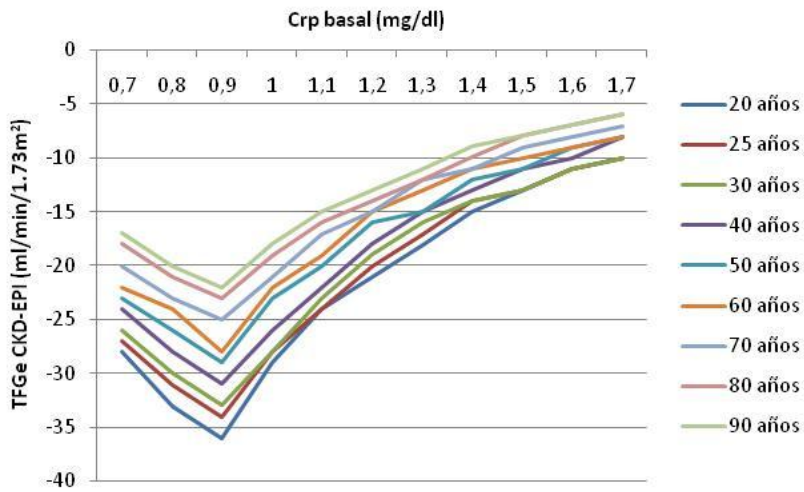


Figura 12. Datos en varones: pérdida de FG según creatinina sérica basal. Crp: creatinina plasmática.

## **Discusión**

Los principales hallazgos de esta tesis son:

1. La incidencia de FRA fue menor que la reportada en los libros de texto para pacientes ingresados y aumentó a lo largo del estudio.
2. El FRA ocurre fundamentalmente en las unidades de hospitalización clínica.
3. El FRA ocurre con más frecuencia en varones y en ancianos.
4. La forma de definir FRA en la actualidad podría influir en la mayor frecuencia de FRA en varones y ancianos.
5. El FRA está infra-diagnosticado, fundamentalmente en servicios quirúrgicos.
6. El FRA se asocia a una mayor frecuencia de reingresos y a mayor mortalidad.

**1. La incidencia de FRA fue menor que la reportada en los libros de texto para pacientes ingresados y aumentó a lo largo del estudio.**

El concepto clínico del FRA ha cambiado notoriamente en las últimas dos décadas. El FRA clásicamente se consideraba un evento fácilmente reversible y de poca repercusión clínica<sup>130</sup>, por lo que es congruente que no fuese una prioridad de diagnosticar. Con las primeras publicaciones que evidenciaron la relación de FRA con mal pronóstico renal y vital surge la necesidad de consensuar una definición de FRA y con ésta, se obtienen datos verosímiles de la epidemiología e impacto del síndrome. En la actualidad, el impacto social, económico y sobre la salud global del FRA lo ha transformado en una prioridad social y humanitaria.<sup>131</sup> En este sentido, la aplicación generalizada de la definición KDIGO 2012 ha cambiado la epidemiología del FRA.

La incidencia de FRA hallada en este estudio es menor que la estimada con definición KDIGO divulgada en la literatura, tanto en pacientes críticos como en no críticos. La incidencia global de FRA, tomando en conjunto pacientes hospitalizados críticos y no críticos, se estima en libros de texto en el 20% de pacientes<sup>55132</sup>, y en UVI, en 24,1-76,6%<sup>69</sup>, aunque estudios que miden FRA-H en pacientes no críticos han reportado incidencias más similares a la de nuestro estudio,<sup>59</sup> especialmente a la de los años 2012-2013 en los que se realizó el diagnóstico analítico de FRA. Hay dos factores que pueden contribuir a la diferencia entre nuestro estudio y los libros de texto. Un factor que podría ser una limitación de nuestro estudio es no disponer de creatininas séricas basales desde la creatinina al ingreso en Urgencias. La ausencia de creatinina basal es un problema frecuente en los estudios epidemiológicos de FRA.<sup>133</sup> Las soluciones que se han propuesto, ninguna satisfactoria, incluyen asumir una función renal normal en aquellos pacientes en los que no se dispone analítica previa, utilizar una analítica basal “standard” para

sexo y edad, calcular la creatinina sérica asumiendo TFG 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> según MDRD, o asumir que la creatinina sérica más baja del ingreso es la basal.<sup>10134</sup> Otras propuestas, en caso de disponer de analíticas basales, es utilizar la media de las creatininas previas al ingreso en un determinado periodo de tiempo, o asumir que la menor de las creatininas (en un determinado tiempo) es la basal.<sup>135</sup> La incidencia de FRA varía según se extienda el periodo previo al ingreso para evaluar la creatinina basal; al aumentar el periodo se diagnostican mayor número de casos, incrementando la sensibilidad del estudio, pero éstos son de menor gravedad, diluyendo el impacto de riesgo del síndrome.<sup>136</sup> En este sentido, al prolongar el periodo en el que se considera la creatinina basal, se pueden diagnosticar de FRA casos de ERC lentamente progresiva. En resumen, no se ha hallado hasta la fecha una solución adecuada al problema. Sin embargo, el problema puede verse compensado en parte por la posibilidad de poder hacer el diagnóstico de FRA ante una disminución de la creatinina sérica durante el ingreso. En este sentido, nuestro estudio contempla esa posibilidad. Por otra parte, no disponer de la creatinina al ingreso del servicio de Urgencias pudo contribuir al infra-diagnóstico de FRA en nuestro estudio y a la diferencia entre las incidencias publicadas y la de nuestro estudio, dado que se pierden los casos de FRA que se resuelven en las primeras 24 horas del ingreso. No obstante, un FRA que se resuelve en las primeras 24 horas desde el ingreso es probablemente pre-renal. La segunda posible explicación a la menor incidencia de FRA en nuestro estudio podría ser considerada una fortaleza. En efecto, la cifra que se cita libros de texto de referencia, como el de Brenner and Rector<sup>132</sup>, deriva de un meta-análisis publicado en 2013.<sup>55</sup> Sin embargo, una lectura detallada del trabajo permite comprobar que las series de pacientes críticos y de cirugía cardíaca están sobre-representadas, constituyendo el 54% de los pacientes del estudio. Por otro lado, en nuestra serie, representativa de un hospital terciario de la sanidad española, el porcentaje de altas de UVI sobre el total de altas del centro fue 2,39%. En este sentido, nuestros datos parecen más realistas que los reflejados en algunos textos y revisiones. En la disparidad de los datos también pudieron influir otros factores como las diferencias en la codificación y en la comprobación de casos de FRA. Dado que la mayoría de los estudios epidemiológicos son norteamericanos, existe una posible contribución a la incidencia de FRA de la mayor masa muscular de la población y del mayor porcentaje de de raza negra americana. Asimismo, habría que contemplar los criterios de inclusión y exclusión, en especial si se excluye a pacientes con ERC previa, la inclusión de población infantil, la edad de población de estudio y el modelo de sistema sanitario como otros factores que explicasen la diferencia entre los datos publicados y los nuestros.

Sin embargo, a pesar que la incidencia de FRA es menor que en otros trabajos de la literatura, en nuestro estudio se reproduce el aumento de incidencia de FRA que se constata en los estudios epidemiológicos. Entre 2007 y 2013 asistimos a un aumento de la incidencia de

FRA, tanto en varones como en mujeres, especialmente llamativo con la introducción del diagnóstico automatizado de FRA en 2012. El aumento de la incidencia de FRA se debe por lo menos en parte al diagnóstico utilizando criterios KDIGO, que permite el diagnóstico de formas leves de FRA.<sup>137</sup> El aumento de la incidencia de FRA de nuestro estudio en 2011 sin mediar diagnóstico analítico lo explicamos tentativamente por la divulgación y exposición de los facultativos a las nuevas clasificaciones de FRA, y el infra-diagnóstico en los años previos al 2011 podría deberse al menor conocimiento y escasa sensibilidad hacia el síndrome. No pensamos que haya jugado un papel el cambio demográfico de la población de referencia del hospital, dado que la edad media de las altas sólo aumentó un año.

Además, los estudios epidemiológicos basados en el diagnóstico de FRA en la historia clínica o la codificación de FRA que requiere diálisis podrían infra-estimar la magnitud del problema mientras que sobre-estiman la mortalidad del FRA. Los estudios que emplean el código ICD-9 reportan una incidencia media global de 1,4% - 3,6%<sup>48138</sup>, y reportan una mortalidad de 19,1-21%, que correspondería a el diagnóstico de las formas más graves del síndrome, por tanto, sobre-estimando la mortalidad del mismo. En comparación con cambios en creatinina sérica, la codificación ICD-9 tuvo una sensibilidad del 35,4% y una especificidad 97,7%, en un estudio previo a la clasificación RIFLE. La especificidad era del 99,9% en aquellos FRA que requirieron diálisis.<sup>139</sup> Además, los estudios mono-céntricos que emplean ICD-9 son frecuentemente de hospitales terciarios, mientras que hay estudios de población con datos que incluyen también centros sanitarios ambulatorios, modificando así el denominador y mostrando una incidencia de FRA menor.

## **2. El FRA ocurre fundamentalmente en las unidades de hospitalización clínica.**

Frente a la idea generalizada de que el FRA es un problema fundamentalmente de pacientes críticos ingresados en UVI, en este estudio los pacientes con FRA en UVI supusieron un 11,8% del total de pacientes con FRA (854 de 7205), un porcentaje relativamente bajo. Hay también una amplia literatura de FRA post-quirúrgico, quizá favorecido por el hecho de ser un FRA fácilmente cuantificable que ofrece la posibilidad de intervenciones profilácticas. Sin embargo, el FRA post-quirúrgico también representó un pequeño porcentaje (11,8%) del número total de FRA en el hospital. La inmensa mayoría de los FRA (88,1%) ocurrió en las plantas de hospitalización de servicios clínicos. Entre estos, se distinguen claramente dos patrones: por una parte, el servicio de Nefrología, con una alta incidencia de FRA entre las altas, sin diferencias objetivadas en la incidencia de FRA entre hombres y mujeres, y con una edad media de los pacientes de FRA casi una década menor que otros servicios clínicos (67,4±16,5 vs. 75,5±13,1 años); y por otra, el resto de servicios clínicos, con una incidencia de FRA menor,



con predominio de varones y pacientes más ancianos que en Nefrología. En este sentido, se deberían dedicar recursos a comprender mejor el FRA que ocurre en las plantas de hospitalización clínica. Al ser menor homogéneo y más disperso entre diversas unidades que el de UVI post-quirúrgico, es peor conocido.

### **3. El FRA ocurre con más frecuencia en varones y en ancianos.**

La epidemiología del FRA fue diferente en varones y en mujeres. Los varones supusieron el 56% de los FRA diagnosticados, a pesar de que supusieron el 45% de las altas. Además, el FRA ocurrió en varones más jóvenes con una edad media de 75 años versus 79 años en mujeres, a pesar de una edad media similar de las altas de varones y de mujeres (en torno a 58 años). Estos datos son concordantes con los publicados en la literatura: el FRA es más frecuente en varones.<sup>140</sup> Además, la introducción del diagnóstico analítico KDIGO 2012 de FRA tuvo un mayor impacto en varones (aumento de 3 puntos porcentuales de incidencia versus 1,6 puntos en mujeres entre 2011 y 2012).

### **4. La forma de definir FRA en la actualidad podría influir en la mayor frecuencia de FRA en varones y ancianos.**

Las diferencias en la incidencia de FRA entre hombres y mujeres pueden ser reales, y los varones pueden ser más sensibles al FRA. En diversas nefropatías se ha comunicado un peor pronóstico renal en varones<sup>141,142</sup> y la ERC terminal es más frecuente en varones.<sup>143</sup> PMID 26034584 Pippias RRT in Europe CKJ 2012)

Sin embargo, existe una explicación alternativa. Los niveles de creatinina sérica están determinados por la TFG, y también por la secreción tubular, el volumen de distribución, y la tasa de generación de creatinina, dependiente de factores no renales como la masa muscular, nutrición e infección, que pueden afectarse por la edad y por el sexo del individuo. De hecho, la estimación de la TFG mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica tienen en cuenta este hecho y ajustan la estimación por sexo, raza y edad como factores relacionados con la masa muscular y por lo tanto, con la generación de creatinina<sup>144-146</sup>. A igual disminución de TFG, sería esperable un mayor aumento de creatinina sérica en aquellos individuos con mayor producción de creatinina, existiendo en éstos, por lo tanto, una mayor facilidad para cumplir criterios diagnósticos de FRA. En este sentido, los varones tienen generalmente mayor masa muscular y producción de creatinina. Sin embargo, los criterios diagnósticos de FRA no diferencian entre varones y mujeres y es posible que exista un sesgo inherente al uso de la creatinina sérica y que los varones cumplan criterios diagnósticos más frecuentemente. De igual manera, los ancianos tienen una TFG más baja. Cuando la TFG es baja, pequeños descensos

pueden causar grandes aumentos de la creatinina, ya que la relación entre TFG y creatinina sérica es exponencial, no lineal. Las simulaciones que hemos hecho sugieren que un aumento de creatinina de 0,3 mg/dl tiene diferente significado en cuanto a la pérdida de TFG en hombre y en mujeres y en pacientes con diferentes grados de TFG basal. Como consecuencia de estas diferencias, se puede predecir una mayor incidencia de FRA usando la definición KDIGO en hombres y en personas con menor función renal basal que no necesariamente se acompaña de una gran caída de la TFG.

##### **5. El FRA está infra-diagnosticado, fundamentalmente en servicios quirúrgicos.**

El infra-diagnóstico de FRA fue especialmente llamativo en los servicios quirúrgicos y el asociado a intervenciones quirúrgicas. La implementación de la definición de consenso de FRA está siendo lenta en la comunidad quirúrgica, donde la percepción del síndrome es de una condición infrecuente y benigna<sup>147</sup>, lo que podría explicar la tasa alta de infra-diagnóstico. La definición de FRA para el Colegio Estadounidense de Cirujanos (ACS) actual es creatinina sérica > 2 mg/dl, y para el Comité de Trauma del ACS, FRA post-operatorio es > 3,5 mg/dl.<sup>148</sup> La definición del ACS sólo diagnosticó el 7% de los FRA que se diagnosticaron con RIFLE.<sup>149</sup> Es necesario una aceptación de la definición actual KDIGO de FRA, como la realizada por la Asociación de Cirujanos Torácicos, en las guías de cuidados post-operatorios.

Aún así, dado que la mayor frecuencia de FRA en las unidades médicas, el 54% de los casos en los que no se diagnosticó el FRA ingresó en servicios de especialidad médica, y el 42% en servicios de especialidad quirúrgica. La mayoría de los casos en los que el FRA se diagnosticó correctamente y los que se habían diagnosticado con variante habían ingresado en servicios de especialidad médica (88% y 92% respectivamente). Sólo el 8,5% de los casos de FRA diagnosticados correctamente y el 6,4% de los diagnosticados con variante ingresaron en servicios de especialidad quirúrgica. Los servicios que más frecuentemente *no* diagnosticaron el FRA fueron Traumatología y Cirugía General de Digestivo, seguidos de otras tres especialidades quirúrgicas: Cirugía Cardíaca, Urología y Angiología y Cirugía Vasculat. Los servicios que más frecuentemente diagnosticaron FRA con variante fueron Hematología, Cardiología y Medicina Interna. Finalmente, aquellos que más frecuentemente diagnosticaron el FRA correctamente fueron Oncología, Nefrología y Digestivo, seguidos de otras tres especialidades médicas: Unidad de Cuidados Paliativos, Medicina Interna y Neumología. El 10% de los FRA correctamente diagnosticados y el 20% de los diagnosticados con variante ingresaron por patologías quirúrgicas. En los FRA no diagnosticados, el porcentaje de patologías con GRD quirúrgico es mayor que en las otras dos categorías y constituye cerca de la

mitad de los casos (42% GRD quirúrgico y 58% GRD médico entre las patologías asociadas a FRA no diagnosticado).

#### **6. El FRA se asocia a una mayor frecuencia de reingresos y a mayor mortalidad.**

La mortalidad de los FRA en servicios médicos y quirúrgicos disminuyó durante el estudio. La causa más probable es una menor gravedad de los FRA infra-diagnosticados antes de la introducción de la definición KDIGO, en concordancia con la literatura. La mortalidad de los FRA en UVI se mantiene similar a lo largo del estudio, en probable relación a la mayor gravedad de FRA que presentan los pacientes y la existencia e implementación desde hace más años de la clasificación RIFLE. La disminución observada de la mortalidad de FRA a lo largo de los años, es concordante con la literatura. La mayor mortalidad del FRA codificado en servicios quirúrgicos podría explicarse por la mayor gravedad de FRA en pacientes añosos y con comorbilidades que se someten a procedimientos invasivos. Como discutíamos en el apartado anterior, algunas guías clínicas quirúrgicas tienen umbrales de creatinina más altos para diagnosticar el FRA. La tendencia a igualarse la mortalidad entre los servicios médicos y quirúrgicos en 2013 podría deberse en parte a la intervención del servicio de Nefrología en el manejo de pacientes quirúrgicos con FRA y al diagnóstico de formas menos graves de FRA con el diagnóstico automatizado.

En el contexto de UVI, la incidencia de FRA codificado en UVI ascendió marcadamente en 2012 y 2013, mientras que la mortalidad se mantuvo similar, sin diferencias significativas. Esta tendencia puede deberse al diagnóstico de casos de FRA más leves con el sistema de diagnóstico analítico retrospectivo.

Objetivamos que los FRA presentaron mayor tasa de reingresos, siendo la global para el periodo de estudio, 18%, frente a 10% en los casos sin FRA. Los servicios que presentaron mayor tasa de reingresos en los FRA fueron el servicio de Cirugía General y Digestivo y Cirugía Vascular y Angiología, que además son servicios con alta tasa de infra-diagnóstico del síndrome. El servicio de Nefrología, donde se puede pensar que se tratan FRA más graves, presentó un 18% de reingresos. Estos hallazgos son similares a los publicados en la literatura: en un estudio poblacional escocés, FRA KDIGO 1 se asocio a un riesgo 1,5 veces mayor de reingreso frente a no FRA, y el riesgo aumentó según la gravedad de FRA.<sup>39</sup> En el contexto de cirugía cardíaca, el riesgo de re-ingreso asociado a FRA AKIN1 fue de 1.81 mayor que en los pacientes sin FRA; los pacientes sin FRA presentaron tasa de reingreso del 9%, y los que presentaron FRA AKIN1, 16%.<sup>150</sup> Nuestros datos sugieren que los pacientes con FRA de estos servicios requerirían una evaluación por Nefrología durante el ingreso, así como una consulta de revisión a las una o dos semanas del alta hospitalaria. La hipótesis de que este seguimiento más

intensivo podría disminuir los reingresos debería ser valorada en un estudio prospectivo. Un análisis detallado de los diagnósticos en el re-ingreso podría arrojar más luz sobre las medidas profilácticas a adoptar. En los datos publicados, el edema agudo de pulmón fue el diagnóstico del reingreso en el 26,6% de los FRA y TFGe < 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup> en el momento del alta frente al 4.0% de los casos sin FRA.<sup>39</sup> Esta es una causa de reingreso claramente evitable con un seguimiento ambulatorio más intenso.

## 7. Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Los criterios usados para diagnosticar el FRA requieren medir en dos ocasiones la creatinina sérica. La metodología empleada puede infra-estimar la incidencia de FRA ya que en una muestra mensual, el 3,9% de los pacientes tuvieron una sola determinación de creatinina, no incluyéndose en el numerador pero sí en el denominador. No se dispuso de creatinina basal previa al ingreso, que contribuye al infra-diagnóstico del síndrome. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que ingresan para recibir un trasplante renal, por lo que episodios de FRA durante el post-trasplante inmediato no se contabilizaron. No se dispuso de la creatinina sérica de la estancia en urgencias para el diagnóstico analítico, infra-estimando la incidencia real del FRA al aumentar el número de pacientes con un solo análisis e impidiendo ver cambios en analíticas repetidas. Otro potencial sesgo es que la medición de la creatinina sérica se realiza mediante técnicas distintas en el laboratorio de análisis clínicos general y en el de urgencias, por lo que variaciones de la medición entre ambas podrían llegar a interpretarse como FRA, sobre-estimando la incidencia. No obstante, esta posibilidad se mitigó por la revisión de los casos potenciales por una nefróloga. Además, no se dispuso de información sobre la gravedad y causa del FRA, ni sobre la causa de mortalidad.

El estudio es mono-céntrico, en pacientes hospitalizados en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid cuya población de referencia no permaneció estable, sino que creció a lo largo del periodo de estudio. Por ello, los resultados podrían no ser extrapolables a otros centros. No obstante, la población es similar a la población de otros hospitales terciarios del centro de la Comunidad de Madrid que comparten factores socio-económicos y prestaciones asistenciales similares. El centro no cuenta con trasplante hepático ni pulmonar, lo que puede suponer una disminución de la incidencia de FRA con respecto a otros centros trasplantadores. No obstante, el número anual de trasplantes de estos órganos es limitado. Un hospital similar en área y prestaciones es el Hospital Universitario La Princesa, cuya población fue en 2013 fue de 310.464 habitantes.<sup>151</sup> La población de la Comunidad de Madrid es en su mayoría caucásica, por lo que los resultados no podrían ser generalizables a poblaciones de otras razas. En España el

acceso a la sanidad es gratuito, exceptuando el co-pago de medicamentos. Por ello, los resultados no son extrapolables a países con acceso más restringido a la sanidad como EEUU. Además, España y Madrid figuran entre los países y regiones con mayor esperanza de vida a nivel mundial<sup>152</sup>, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a países con similar nivel socioeconómico pero menor esperanza de vida (ejemplos: Estados Unidos, Reino Unido). Finalmente, los resultados no son extrapolables a países de renta baja, con acceso limitado a la sanidad.

#### **8. Resumen y recomendaciones para futuros estudios:**

En resumen, observamos un aumento de la incidencia de FRA y una tendencia a la disminución de la mortalidad de FRA a lo largo de los años en los servicios de hospitalización general médicos y quirúrgicos. Se propone la hipótesis que estas diferencias se deben al diagnóstico de formas menos graves de FRA de forma global. La mayor parte de los FRA ocurrió en las unidades de hospitalización clínica, y la incidencia global de FRA fue menor que la indicada por libros de texto. En este sentido, pensamos que nuestro estudio es más representativo de la incidencia de FRA en un hospital terciario que los meta-análisis que incluyen un alto porcentaje de pacientes de UVI. El FRA fue más frecuente en varones y en ancianos. Sin embargo, la actual definición KDIGO 2012 introduce un sesgo que consiste en diagnosticar FRA con menores niveles de pérdida de función renal en individuos con mayor masa muscular (como pueden ser los varones con respecto a las mujeres) o con función renal basal más baja (como pueden ser los ancianos). En este sentido, sugerimos que deben investigarse definiciones de FRA alternativas que podrían para estas poblaciones, quizá mediante el re-análisis de las bases de datos originales que establecieron el límite de creatinina en 0,3 mg/dl como punto de corte a partir del cual aumentaba la mortalidad. Sugerimos que se deberán testar definiciones alternativas, quizá basadas en la pérdida de TFG teóricamente asociada a los cambios de creatinina en diversas poblaciones. Finalmente, se debería realizar estudios prospectivos que testaran diversas intervenciones destinadas a disminuir la tasa de mortalidad o reingresos en pacientes con FRA, que podrían oscilar desde interconsultas automatizadas a Nefrología hasta seguimiento ambulatorio a los pocos días del alta.

## **Conclusiones**

- a. La incidencia de FRA aumentó entre 2007 y 2013 hasta un 144%, posiblemente en relación a la utilización del diagnóstico analítico según las guías KDIGO 2012.
- b. Los criterios diagnósticos de FRA podrían contribuir a la mayor incidencia de FRA en varones y en ancianos.
- c. Existe un infra-diagnóstico de FRA, en torno al 30%, especialmente llamativo en los servicios quirúrgicos.
- d. El diagnóstico de FRA se asoció a una mayor tasa de reingresos y a una mayor mortalidad, aunque esta última disminuyó durante el estudio, probablemente por la menor gravedad del FRA que estaba infra-diagnosticado antes de la introducción de la definición KDIGO 2012.
- e. Los estudios epidemiológicos basados en el diagnóstico de FRA en la historia clínica podrían estar infra-estimar la magnitud del problema pero sobre-estimar la mortalidad del FRA.

## **Conclusions**



- a. The incidence of AKI increased by 114% between 2007 and 2013, which is probably explained by the use of analytical diagnosis of KDIGO 2012 guidelines.
- b. The diagnostic criteria based on serum creatinine can contribute to the higher incidence of AKI in men and elderly patients.
- c. There is an 30% rate of under-diagnosis of AKI. The problem is particularly important in the surgical wards.
- d. The diagnosis of AKI was associated with a higher readmission rate and a higher in-hospital mortality rate. The mortality rate decreased during the study period, probably due to the less severe forms of AKI diagnosed with the KDIGO 2012 guidelines criteria.
- e. Epidemiology studies based on administrative database codes for acute kidney injury could underestimate the real incidence of AKI whilst overestimating the mortality of AKI.

## **Bibliografía**

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-3370. doi:10.1681/ASN.2004090740.
2. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):227-236. doi:10.1097/MNH.0b013e3280dd8c35.
3. Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):345-352. doi:10.1681/ASN.2009060636.
4. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(8):893-899. doi:10.1038/ki.2009.289.
5. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292-1298. doi:10.1681/ASN.2006070756.
6. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):195-200. doi:10.1681/ASN.2003100875.
7. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006;113(8):1063-1070. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580084.
8. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):158-165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311732>. Accessed April 22, 2017.
9. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.7.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12. doi:10.1186/cc2872.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713.
12. Kellum JA. Defining and classifying AKI: one set of criteria. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1471-1472. doi:10.1093/ndt/gfn012.
13. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-1605. doi:10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD.
14. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL, al. et. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int*. 2013;83(3):372-376. doi:10.1038/ki.2012.427.

15. Ricci Z, Cruz D, Ronco C, et al. et al. et. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(5):538-546. doi:10.1038/sj.ki.5002743.
16. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1692-1702. doi:10.1007/s00134-009-1530-4.
17. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87(10):62-73. doi:10.1038/ki.2014.328.
18. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients.
19. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study - pdf. [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)59674-9/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)59674-9/pdf). Published 1997. Accessed January 9, 2016.
20. Liaño F, Felipe C, Tenorio M-T, et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis: A contribution to its natural history. *Kidney Int.* 2007;71(7):679-686. doi:10.1038/sj.ki.5002086.
21. Sheridan AM, Bonventre J V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9(4):427-434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926180>. Accessed April 22, 2017.
22. Bonventre J V., Meyrick BO, Brigham KL, et al. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1993;43(5):1160-1178. doi:10.1038/ki.1993.163.
23. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303-1353. doi:10.1002/cphy.c110041.
24. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1503-1520. doi:10.1681/ASN.2006010017.
25. Martin-Sanchez D, Ruiz-Andres O, Poveda J, et al. Ferroptosis, but Not Necroptosis, Is Important in Nephrotoxic Folic Acid-Induced AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):218-229. doi:10.1681/ASN.2015121376.
26. Linkermann A. Nonapoptotic cell death in acute kidney injury and transplantation. *Kidney Int.* 2016;89(1):46-57. doi:10.1016/j.kint.2015.10.008.
27. Kers J, Leemans JC, Linkermann A. An Overview of Pathways of Regulated Necrosis in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2016;36(3):139-152. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.03.002.
28. Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(47):16836-16841. doi:10.1073/pnas.1415518111.
29. El-Achkar TM, Dagher PC. Tubular cross talk in acute kidney injury: a story of sense and sensibility. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(12):F1317-23. doi:10.1152/ajprenal.00030.2015.

30. Bonventre J V, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-4221. doi:10.1172/JCI45161.
31. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2007;292(4). <http://ajprenal.physiology.org/content/292/4/F1105.long>. Accessed May 1, 2017.
32. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72. doi:10.1056/NEJMra0801327.
33. Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005;21(2):197-210. doi:10.1016/j.ccc.2005.01.001.
34. Enf\_tubulointert. [http://kidneypathology.com/Enf\\_tubulointerst.html](http://kidneypathology.com/Enf_tubulointerst.html). Accessed May 1, 2017.
35. Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary Tubular Protein-Based Biomarkers in the Rodent Model of Cisplatin Nephrotoxicity. *J Investig Med*. 2013;61(3):564-568. doi:10.2310/JIM.0b013e31828233a8.
36. Foley RN, Sexton DJ, Reule S, Solid C, Chen S-C, Collins AJ. End-Stage Renal Disease Attributed to Acute Tubular Necrosis in the United States, 2001-2010. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):1-6. doi:10.1159/000369832.
37. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193-207. doi:10.1038/nrmeph.2013.282.
38. Sawhney S, Fluck N, Marks A, et al. Acute kidney injury - How does automated detection perform? *Nephrol Dial Transplant*. 2015. doi:10.1093/ndt/gfv094.
39. Sawhney S, Marks A, Fluck N, McLernon DJ, Prescott GJ, Black C. Acute kidney injury as an independent risk factor for unplanned 90-day hospital readmissions. *BMC Nephrol*. 2017;18(9). doi:10.1186/s12882-016-0430-4.
40. Pang CL, Chanouzas D, Thomas M, Baharani J. Improving Acute Kidney Injury (AKI) outcomes through the use of automated electronic alerts. *Eur J Intern Med*. 2015;26(1):73. doi:10.1016/j.ejim.2014.10.011.
41. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol*. 2011;2011:762634. doi:10.4061/2011/762634.
42. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int*. 2015;87(1):46-61. doi:10.1038/ki.2014.293.
43. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Older Adults With Critical Illness: A Retrospective Cohort Study. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.018.
44. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MAJ. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):20. doi:10.1186/s12882-017-0437-5.
45. Lameire N. The Rise of Prevalence and the Fall of Mortality of Patients with Acute

- Renal Failure: What the Analysis of Two Databases Does and Does Not Tell Us. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):923-925. doi:10.1681/ASN.2006020152.
46. Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, et al. KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community - Findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. doi:10.1093/ndt/gfw052.
  47. Challiner R, Ritchie JP, Fullwood C, Loughnan P, Hutchison AJ. Incidence and consequence of acute kidney injury in unselected emergency admissions to a large acute UK hospital trust. *BMC Nephrol*. 2014;15:84. doi:10.1186/1471-2369-15-84.
  48. Soto K, Campos P, Pinto I, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016;90(5):1090-1099. doi:10.1016/j.kint.2016.07.018.
  49. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1007-1014. doi:10.2215/CJN.07920713.
  50. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM*. 2013;106(4):323-332. doi:10.1093/qjmed/hcs237.
  51. Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1510-1518. doi:10.2215/CJN.02140215.
  52. Evans RDR, Hemmilä U, Craik A, et al. Incidence, aetiology and outcome of community-acquired acute kidney injury in medical admissions in Malawi. doi:10.1186/s12882-017-0446-4.
  53. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(2):191-198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992662>. Accessed January 9, 2016.
  54. Prakash J, Singh TB, Ghosh B, et al. Changing epidemiology of community-acquired acute kidney injury in developing countries: analysis of 2405 cases in 26 years from eastern India. *Clin Kidney J*. 2013;6(2):150-155. doi:10.1093/ckj/sfs178.
  55. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
  56. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.018.
  57. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013. doi:10.1093/ndt/gfs533.
  58. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients\*. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-1917. doi:10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.

59. Meier P, Bonfils RM, Vogt B, Burnand B, Burnier M. Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(9):2215-2225. doi:10.2215/CJN.01880211.
60. Hsu C, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72(2):208-212. doi:10.1038/sj.ki.5002297.
61. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2005;1(1):43-51. doi:10.2215/CJN.00220605.
62. Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, et al. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2286-2291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944016>. Accessed April 9, 2017.
63. Hsu RK, McCulloch CE, Heung M, et al. Exploring Potential Reasons for the Temporal Trend in Dialysis-Requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;11(1):14-20. doi:10.2215/CJN.04520415.
64. Siddiqui NF, Coca SG, Devereaux PJ, et al. Secular trends in acute dialysis after elective major surgery--1995 to 2009. *CMAJ*. 2012;184(11):1237-1245. doi:10.1503/cmaj.110895.
65. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-936. doi:10.1053/ajkd.2002.32766.
66. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1143-1150. doi:10.1681/ASN.2005091017.
67. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1135-1142. doi:10.1681/ASN.2005060668.
68. 2012 ICD-9-CM Diagnosis Code 593.9 : Unspecified disorder of kidney and ureter. <http://www.icd9data.com/2012/Volume1/580-629/590-599/593/593.9.htm>. Accessed May 1, 2017.
69. Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Nat Publ Gr*. 2015. doi:10.1038/srep17917.
70. Liborio AB, Leite TT, Neves FM d. O, Teles F, Bezerra CT d. M. AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):21-28. doi:10.2215/CJN.04750514.
71. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. *Crit Care*. 2015;19. doi:10.1186/s13054-015-1085-4.
72. Ivo W, Soliman JFFLMPAJCSOLCJJ van DD van DDW de L. The predictive value of

early acute kidney injury for long-term survival and quality of life of critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20.

73. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-818. doi:10.1001/jama.294.7.813.
74. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl*. 1998;66:S16-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580541>. Accessed January 9, 2016.
75. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9. doi:10.1186/cc3879.
76. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R68. doi:10.1186/cc5949.
77. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):221. doi:10.1186/s13054-015-0920-y.
78. Tomlinson LA, Riding AM, Payne RA, et al. The accuracy of diagnostic coding for acute kidney injury in England – a single centre study. doi:10.1186/1471-2369-14-58.
79. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1563-1570. doi:10.1007/s00134-007-0754-4.
80. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):241-248. doi:10.1007/s00134-010-2089-9.
81. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute Kidney Injury in Older Adults. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):28-38. doi:10.1681/ASN.2010090934.
82. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457-467. doi:10.1038/ki.2013.153.
83. Cho K, Hsu C. Quantifying severity of chronic kidney disease as a risk factor for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1602-1604. doi:10.1681/ASN.2010080816.
84. Lafrance J-P, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2203-2209. doi:10.1093/ndt/gfq011.
85. Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1690-1695. doi:10.2215/CJN.00830110.
86. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and



- the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet*. 2010;376(9758):2096-2103. doi:10.1016/S0140-6736(10)61271-8.
87. 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*. 2010;21(10):1757-1764. doi:10.1681/ASN.2010010128.
  88. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(3):331-358. doi:10.1016/j.cger.2009.04.001.
  89. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RTN, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6):533-536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292055>. Accessed May 1, 2017.
  90. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K, et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):495-502. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.09.023.
  91. Wang HE, Powell TC, Gutiérrez OM, Griffin R, Safford MM. Prehospitalization Risk Factors for Acute Kidney Injury during Hospitalization for Serious Infections in the REGARDS Cohort. *Nephron Extra*. 5(3):87-99. doi:10.1159/000441505.
  92. Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2791-2798. doi:10.1093/eurheartj/ehq293.
  93. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The Effect of Acute Renal Failure on Mortality. *JAMA*. 1996;275(19):1489. doi:10.1001/jama.1996.03530430033035.
  94. Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2005;1(1):19-32. doi:10.2215/CJN.00240605.
  95. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury Clinical Perspective. *Circulation*. 2012;125(3). <http://circ.ahajournals.org/content/125/3/497>. Accessed May 1, 2017.
  96. Bakris GL, Ritz E, World Kidney Day Steering Committee. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *J Am Soc Hypertens*. 2009;3(2):80-83. doi:10.1016/j.jash.2009.02.001.
  97. Patschan D, Müller GA. Acute Kidney Injury in Diabetes Mellitus. *Int J Nephrol*. 2016;2016:6232909. doi:10.1155/2016/6232909.
  98. Danziger J, Chen K, Lee J, et al. Obesity, Acute Kidney Injury, and Mortality in Critical Illness. doi:10.1097/CCM.0000000000001398.
  99. Ho J, Reslerova M, Gali B, et al. Serum Creatinine Measurement Immediately After Cardiac Surgery and Prediction of Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):196-201. doi:10.1053/j.ajkd.2011.08.023.
  100. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute

- Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care*. 2013;28(4):389-396. doi:10.1016/j.jcrc.2012.12.008.
101. Swaminathan M, Hudson CCC, Phillips-Bute BG, et al. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(4):1098-1104. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.12.018.
  102. Sun Y-B, Liu B-C, Zou Y, Pan J-R, Tao Y, Yang M. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Ren Fail*. 2016;38(9):1353-1358. doi:10.3109/0886022X.2016.1148558.
  103. Marenzi G, Cosentino N, Moltrasio M, et al. Acute Kidney Injury Definition and In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7). doi:10.1161/JAHA.116.003522.
  104. Shacham Y, Gal-Oz A, Ben-Shoshan J, Keren G, Arbel Y. Prognostic Implications of Acute Renal Impairment among ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Preserved Left Ventricular Function. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):143-149. doi:10.1159/000443621.
  105. Tung Y-C, Chang C-H, Chen Y-C, Chu P-H. Combined biomarker analysis for risk of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125282. doi:10.1371/journal.pone.0125282.
  106. Shum H-P, Leung NY-W, Chang L-L, et al. Predictive value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care unit patients after major non-cardiac surgery. *Nephrology*. 2015;20(5):375-382. doi:10.1111/nep.12400.
  107. Wu H-C, Wang W-J, Chen Y-W, Chen H-H. The association between the duration of postoperative acute kidney injury and in-hospital mortality in critically ill patients after non-cardiac surgery: an observational cohort study. *Ren Fail*. 2015;37(6):985-993. doi:10.3109/0886022X.2015.1044755.
  108. Grynberg K, Polkinghorne KR, Ford S, et al. Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):93. doi:10.1186/s12882-017-0504-y.
  109. Vaara ST, Pettilä V, Reinikainen M, Kaukonen K-M, Finnish Intensive Care Consortium. Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in Finnish intensive care units. *Crit Care*. 2012;16(1):R13. doi:10.1186/cc11158.
  110. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, et al. Risk of Chronic Dialysis and Death Following Acute Kidney Injury. *Am J Med*. 2012;125(6):585-593. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.016.
  111. Wu V-C, Huang T-M, Lai C-F, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int*. 2011;80(11):1222-1230. doi:10.1038/ki.2011.259.
  112. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen HT. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(4):R124. doi:10.1186/cc11420.

113. Wald R, McArthur E, Adhikari NKJ, et al. Changing Incidence and Outcomes Following Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury Among Critically Ill Adults: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):870-877. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.017.
114. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2009;76(10):1089-1097. doi:10.1038/ki.2009.332.
115. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(5):516-524. doi:10.1038/ki.2012.208.
116. NCEPOD - Acute Kidney Injury: Adding Insult to Injury Report (2009). <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.html>. Accessed May 1, 2017.
117. Adding Insult to Injury. [http://www.ncepod.org.uk/2009report1/Downloads/AKI\\_summary.pdf](http://www.ncepod.org.uk/2009report1/Downloads/AKI_summary.pdf). Accessed May 1, 2017.
118. Murphy DR, Laxmisan A, Reis BA, et al. Electronic health record-based triggers to detect potential delays in cancer diagnosis. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(1):8-16. doi:10.1136/bmjqs-2013-001874.
119. James MT, Hobson CE, Darmon M, et al. Applications for detection of acute kidney injury using electronic medical records and clinical information systems: workgroup statements from the 15(th) ADQI Consensus Conference. *Can J kidney Heal Dis.* 2016;3:9. doi:10.1186/s40697-016-0100-2.
120. James MT, Dixon E, Roberts DJ, et al. Improving prevention, early recognition and management of acute kidney injury after major surgery: results of a planning meeting with multidisciplinary stakeholders. *Can J kidney Heal Dis.* 2014;1:20. doi:10.1186/s40697-014-0020-y.
121. NHS England » Patient safety alert on standardising the early identification of Acute Kidney Injury. <https://www.england.nhs.uk/2014/06/psa-aki/>. Accessed May 1, 2017.
122. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(2):305-312. doi:10.1681/ASN.2011030315.
123. Hong SE, Kim T-Y, Yoo J-H, et al. Acute kidney injury can predict in-hospital and long-term mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. Barretti P, ed. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176259. doi:10.1371/journal.pone.0176259.
124. Sawhney S, Marks A, Fluck N, et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int.* April 2017. doi:10.1016/j.kint.2017.02.019.
125. Soares DM, Pessanha JF, Sharma A, Brocca A, Ronco C. Delayed Nephrology Consultation and High Mortality on Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2017. doi:10.1159/000452316.
126. Silver SA, Harel Z, Harvey A, et al. Improving Care after Acute Kidney Injury: A Prospective Time Series Study. *Nephron.* 2015;131(1):43-50. doi:10.1159/000438871.

127. Silver SA, Goldstein SL, Harel Z, et al. Ambulatory care after acute kidney injury: an opportunity to improve patient outcomes. *Can J kidney Heal Dis.* 2015;2:36. doi:10.1186/s40697-015-0071-8.
128. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-1499. doi:10.1016/j.ijvsu.2014.07.013.
129. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal. <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd/informes/home.htm>. Accessed May 1, 2017.
130. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. doi:10.1053/j.ajkd.2009.12.034.
131. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015;385(9987):2616-2643. doi:10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
132. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the Kidney.*
133. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet (London, England).* 2005;365(9457):417-430. doi:10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
134. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):948-954. doi:10.2215/CJN.05431207.
135. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Goupil R, et al. Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values. *BMC Nephrol.* 2017;18. doi:10.1186/s12882-017-0552-3.
136. Lafrance J-P, Miller DR. Defining Acute Kidney Injury in Database Studies: The Effects of Varying the Baseline Kidney Function Assessment Period and Considering CKD Status. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):651-660. doi:10.1053/j.ajkd.2010.05.011.
137. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(4):290-296. doi:10.5935/0103-507X.20130050.
138. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. doi:10.2215/CJN.00220605.
139. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, et al. Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1688-1694. doi:10.1681/ASN.2006010073.
140. Brown JR, Rezaee ME, Nichols EL, Marshall EJ, Siew ED, Matheny ME. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Kidney Injury (AKI) and Dialysis-Requiring AKI

(AKI-D) After Cardiac Catheterization in the National Inpatient Sample. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002739. doi:10.1161/JAHA.115.002739.

141. Ishikawa I, Maeda K, Nakai S, Kawaguchi Y. Gender difference in the mean age at the induction of hemodialysis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1072-1075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845819>. Accessed May 1, 2017.
142. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(suppl 4):iv15-iv25. doi:10.1093/ndt/gfu017.
143. Chang P-Y, Chien L-N, Lin Y-F, Wu M-S, Chiu W-T, Chiou H-Y. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4203. doi:10.1097/MD.0000000000004203.
144. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1).
145. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-937.
146. Lin J, Knight EL, Hogan M Lou, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2573-2580. doi:10.1097/01.ASN.0000088721.98173.4B.
147. Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanti T, et al. National Surgical Quality Improvement Program Underestimates the Risk Associated With Mild and Moderate Postoperative Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* 2013;41(11):2570-2583. doi:10.1097/CCM.0b013e31829860fc.
148. Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanti T, et al. National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013;41(11):2570-2583. doi:10.1097/CCM.0b013e31829860fc.
149. Hobson C, Singhanian G, Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):705-723. doi:10.1016/j.ccc.2015.06.007.
150. Brown JR, Parikh CR, Ross CS, et al. Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):111-117. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.07.090.
151. Memoria 2013 Hospital Universitario La Princesa. <http://www.madrid.org/cs/>. Accessed May 1, 2017.
152. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.

## **Anexo 1**

### **Recomendaciones STROBE para estudios observacionales**

El estudio se ha diseñado según las recomendaciones del grupo de trabajo STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios observacionales.<sup>128</sup>

a) Título: Epidemiología del Fracaso Renal Agudo en un Hospital Terciario: estudio observacional del impacto del diagnóstico automatizado según guías KDIGO 2012.

b) Abstract: se realizó un estudio descriptivo epidemiológico de los pacientes diagnosticados de FRA por el médico responsable en su informe de alta entre los años 2007-2013. En 2012 y 2013, se realizó, además, un diagnóstico analítico de FRA supervisado por la nefróloga del estudio. El FRA fue más frecuente en varones y la mayor parte de los pacientes con FRA estuvieron ingresados en servicios médicos (88,1% del total de FRA), seguido por servicios quirúrgicos (11,8% del total de FRA) y por UVI (11% del total de ingresos). La incidencia del FRA aumenta a lo largo del periodo del estudio, de 1,55% a 6,31% ( $p < 0,001$ ). La mortalidad del FRA disminuye a lo largo del periodo del estudio, desde 33,4% hasta 18,5%. Se realizó un estudio del infra-diagnóstico de FRA en una muestra de 269 pacientes, buscando pacientes con FRA no diagnosticado por sus médicos. El infra-diagnóstico de FRA es llamativo en pacientes ingresado en servicios quirúrgicos (> 60% de FRA no fueron diagnosticados en Traumatología, Urología, Cirugía Cardíaca y Angiología y Cirugía Vasculuar).

#### 3. Materiales y Métodos:

a) Diseño del estudio: estudio observacional epidemiológico retrospectivo.

b) Entorno: estudio realizado en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid, entre el 1 Enero 2007 y 31 Diciembre 2013.

c) Participantes: pacientes adultos, mayores de 18 años, con un ingreso hospitalario entre 2007 y 2013, excluyendo los pacientes de cirugía mayor ambulatoria.

d) Variables: variables cualitativas (Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria): edad, sexo, circunstancias del ingreso (urgente, programado), circunstancias del alta (domicilio, traslado a Hospital, alta voluntaria, exitus), diagnóstico principal, diagnósticos secundarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, estancias, estancias medias, reingresos, GRD (Grupos relacionados por el diagnóstico), categoría diagnóstica mayor y pesos. Variables cuantitativas: creatinina sérica, medida en mg/dL.

e) Fuente de Datos/Mediciones: Conjunto Mínimo Básico de Datos, determinaciones analíticas de la creatinina sérica del laboratorio de análisis clínicos (ADVIA® Chemistry, SIEMENS, Erlangen, Alemania) y de la urgencia (VITROS CREA, VITROS®, New Jersey, EEUU) f) Sesgos:

para evitar el sobre-diagnóstico de FRA, se excluyeron pacientes en hemodiálisis, en diálisis peritoneal o que ingresan para recibir un trasplante renal. Los resultados podrían no ser extrapolables a hospitales no terciarios o con diferentes complejidad de los ingresos.

- g) Tamaño muestral: en el estudio principal se incluyeron todos los pacientes ingresados que cumplían criterios de inclusión a los largo de 7 años. En el subanálisis de infra-diagnóstico de FRA se estudió una muestra de 269 pacientes y se estimó el tamaño muestral en base a los siguientes parámetros:  $\pm$ Epsilon% 5,00
- p1 % (Estimación inicial) 80
- Nivel de Confianza 0,95
- N (Tamaño de la población de origen) 2.204
- Desviación típica poblacional 40,00
- K (Factor de Confianza) 1,96

Teniendo en cuenta posibles problemas con la riqueza de los datos en la n inicial de 222 informes, se estableció un número final en el muestreo de 282 pacientes.

h) Variables cuantitativas: la creatinina sérica se trató como variable cuantitativa continua.

i) Métodos estadísticos: se emplearon los test de Chi-cuadrado, Fisher's exact y ANOVA.

#### 4. Resultados:

a) Participantes: participaron los 202.306 pacientes elegibles según los criterios de inclusión.

b) Estudio descriptivo:

- En total, entre 2007- 2013, existieron 202,306 altas, con una edad media de  $58,2 \pm 23,7$  años, y de los cuales un 45,2% fueron varones.

- los datos para cada participante fueron completos.

- Estudios de Cohortes: los pacientes se siguieron hasta el alta hospitalaria (media de días:  $14 \pm 2,7$  días)

c) Información de resultados:

- *Estudios de Cohortes*: en el periodo de estudio 2007-2013, hubo 7205 casos de FRA.

d) Resultados principales: la incidencia media global de FRA en el periodo de estudio fue de 3,56%, con una edad media de  $75,7 \pm 13,1$  años y un 55,8% varones. La incidencia aumentó en el periodo 2007-2011 un 144%, y en 2012-2013, con el diagnóstico analítico de FRA, un 175%.

La edad media de los varones con FRA fue de  $74,6 \pm 14,2$  años y en mujeres,  $79,0 \pm 13,0$  años.



Los casos con FRA ingresaron mayoritariamente en servicios médicos (88,1%). La tasa de reingresos fue del 18% en pacientes con FRA, y 10% en pacientes sin FRA. La mortalidad global de FRA fue del 21%, y disminuyó un 23% entre 2007 y 2013.

e) Otros análisis: Se estudio una muestra de 269 casos de FRA de 201. La tasa de infra-diagnóstico es del 30%. El 90% de los FRA correctamente diagnosticados o diagnosticados con variante ingresaron en servicios médicos. Sólo el 10% de los FRA correctamente diagnosticados ingresaron en servicios quirúrgicos.

Otra información:

a) Financiación: El estudio recibió financiación del ISCII en calidad de FIS (programa Rio Hortega e Intensificación). Los financiadores no jugaron ningún papel en el diseño, recogida o análisis de datos.