



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

Programa de doctorado en farmacología

Tesis doctoral

**Insuficiencia renal aguda relacionada con fármacos en
pacientes hospitalizados**

María Luján Iavecchia

Barcelona, Septiembre de 2015



Memoria presentada por María Luján Iavecchia para optar al grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Tesis doctoral realizada bajo la codirección de la Dra. Antonia Agustí Escasany y el Dr. Alfons Segarra Medrano.

Tesis adscrita al Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universitat Autònoma de Barcelona, en el programa de doctorado en Farmacología.

María Luján Iavecchia
Doctoranda

Barcelona, 28 de Septiembre de 2015



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Programa de doctorado en Farmacología

La Dra. Antonia Agustí Escasany, profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y el Dr. Alfons Segarra Medrano facultativo adjunto del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Certifican:

Que la memoria titulada “Insuficiencia renal aguda relacionada con fármacos en pacientes hospitalizados” presentada por María Luján Iavecchia para optar al grado de doctora en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmamos el presente documento en Barcelona, a 28 de Septiembre de 2015.

Dra. Antonia Agustí Escasany

Dr. Alfons Segarra Medrano

Co-directores de la Tesis

**A mi padre Pascual, a mi hermano Héctor y
a la memoria de mi madre María Rosa.**

Agradecimientos

Tras finalizar un trabajo lleno de dificultades y a veces desesperante como el desarrollo de una tesis doctoral, miró atrás y tomo conciencia del largo camino andado, y valoro a las personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este proyecto termine de manera satisfactoria. Por ello, es para mí un verdadero placer y una obligación utilizar este espacio para ser justa y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

Comencemos por agradecer a mi directora de tesis y mentora la Dra. Antonia Agustí Escasany. Durante estos años, siempre ha correspondido y demostrado un interés tan grande casi como el mío propio por este trabajo. Ha sido una continua inspiración profesional, de superación y perfeccionismo. Gracias por su paciencia, por su generosidad.

Otro párrafo de estos agradecimientos es para el Dr. Alfons Segarra Medrano, director de tesis. También como parte implicada, agradecerle su participación y colaboración durante el desarrollo del trabajo.

Siguiendo con los agradecimientos referentes a la consecución del trabajo que nos ocupa, quiero dar las gracias a la Dra. Gloria Cereza, una compañera y experta en el proceso de aplicación de los métodos de Farmacovigilancia, gracias a su colaboración hizo esa tarea más fácil. También a la Dra. Mònica Sabaté, siempre predispuesta, disponible y animando. Gracias por todo.

Evidentemente, los agradecimientos también van destinados a todos los compañeros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, que han trabajado conmigo día a día y que han hecho más a mena esta dura tarea. En especial a las enfermeras, inestimables colaboradores del cada día, gracias a las que están: Elena, Eulalia, Lourdes y a la que ya no está, María Jesús. También el equipo de informáticos Xavier, Joan Miquel y Carles.

Tampoco me olvido de dar las gracias al Dr. Xavier Vidal, que ya desde la tutoría durante mi etapa de médico residente me estimulo a emprender esta aventura. Agradecerle toda su dedicación ya que a él le corresponde también un pedacito de esta tesis. Un

agradecimiento especial a Ramón Puig, siempre disponible a la hora de aclararme las dudas estadísticas.

Por último, en lo que se refiere a esta parte más institucional, quisiera dar las gracias al Dr. Joan-Ramon Laporte, Director de la Fundació Institut Català de Farmacologia y al Dr. Eduard Diogene, Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

Para acabar, y a mi parecer, siendo esta parte la más importante de estos párrafos, a mi familia, y en especial, a mis padres Pascual y María Rosa, a quienes les debo además del cariño, ejemplo y el haberme dado todas las herramientas necesarias para que me formara como persona y profesional. Gracias por haberme dado la oportunidad de conseguir lo que soñaba, gracias por haberlo hecho a pesar del enorme sacrificio que ha supuesto para ustedes y gracias por animarme siempre. Por todo esto y mucho más, gracias. Gracias a mi queridísimo hermano, Héctor, cómplice y amigo. Gracias por acompañarme, aún desde la distancia, en cada momento. A Luis que ha sabido entender la dedicación a este trabajo, así como también acompañarme y animarme en los momentos difíciles.

También quiero agradecer a Analía, Patricia, Pedro, Daniel, Denis, Héctor, Adriana, Laura, Angélica, Jimena, Marta y Juan que me acompañaron tanto en los momentos de diversión como en los difíciles. Esta tesis tampoco hubiera sido posible sin tantas otras personas, que es difícil no olvidarse a alguien. Termina con un agradecimiento especial para cada uno de los pacientes y familias que con su participación hicieron posible este proyecto.

A todos vosotros les debo el haberme formado en la farmacóloga clínica que presenta esta tesis.

Índice

	Página
Abreviaturas	19
1. Introducción	21
1.1. Definición de insuficiencia renal aguda (IRA)	21
1.1.1. Definición instrumental u operativa de IRA	21
1.1.2. Marcadores de IRA	21
1.2. Criterios diagnósticos y clasificación de IRA	23
1.2.1. <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>	23
1.2.2. <i>Acute Kidney Injury Network</i>	25
1.2.3. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>	26
1.3. Incidencia de IRA	27
1.4. Factores de riesgo de IRA	30
1.5. Etiología de IRA	32
1.5.1. IRA prerrenal	33
1.5.2. IRA renal	33
1.5.3. IRA post-renal	34
1.6. IRA relacionada con medicamentos	35
1.7. Mortalidad de la IRA	39
1.8. Coste	41
1.8.1. Perspectiva del coste	41
1.8.2. Tipos de costes	41
1.8.3. Cuantificación del coste	42
1.8.4. Tipos de estudios de costes en el ámbito de la salud	43
1.8.5. Estudios de costes de la IRA	44
1.8.5.1. La estancia hospitalaria y su coste directo	45
1.8.5.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y su coste directo	47
1.8.5.3. Coste total de la IRA intrahospitalaria	48
2. Hipótesis de trabajo	51
3. Objetivos	53
3.1. Objetivo principal	53
3.2. Objetivos secundarios	53
4. Metodología	55
4.1. Diseño del estudio	55
4.1.1. Tipo de estudio	55

	Página
4.1.2. Lugar del estudio	55
4.1.3. Periodo del estudio	55
4.2. Población de estudio	55
4.2.1. Criterios de inclusión y exclusión	55
4.2.1.1. Criterios de inclusión	55
4.2.1.2. Criterios de exclusión	56
4.2.2. Identificación de los pacientes	56
4.2.3. Validación	57
4.3. Variables	57
4.3.1. Variables demográficas	57
4.3.2. Variables clínicas	57
4.3.2.1. Antecedentes patológicos	57
4.3.2.2. Factores de riesgo para la IRA	57
4.3.2.3. Complicaciones de la IRA	58
4.3.2.4. Gravedad y desenlace de la IRA	58
4.3.2.5 Diagnósticos al alta	58
4.3.3. Variables bioquímicas	59
4.3.4. Variables relacionadas con los medicamentos	59
4.3.4.1. Medicamentos previos al ingreso	59
4.3.4.2. Medicamentos durante la hospitalización	59
4.3.5. Variables de estancia hospitalaria	59
4.3.5.1. Servicio de ingreso	59
4.3.5.2. Duración de la estancia hospitalaria	60
4.4. Fuentes de información de los datos	60
4.4.1. Historia clínica	60
4.4.2. Entrevista verbal dirigida y estructurada	61
4.5. Recogida y manejo de los datos	61
4.5.1. Cuaderno de recogida de datos	61
4.5.2. Base de datos	61
4.5.2.1. Cuaderno de recogida de datos electrónico	61
4.6. Calidad y monitorización de los datos	62
4.7. Relación de causalidad del medicamento con la IRA	62
4.7.1. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia	62
4.7.2. Imputabilidad	64

	Página
4.7.3. Casos de IRA de causa medicamentosa	64
4.7.4. Casos de IRA de causa no medicamentosa	64
4.8. Cálculo de la incidencia	65
4.8.1. Incidencia de IRA durante la hospitalización	65
4.8.2. Tasa de incidencia de la IRA durante la hospitalización	65
4.8.3. Incidencia de la IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización	65
4.9. Definiciones y clasificaciones de variables	65
4.9.1. Definiciones de variables	65
4.9.2. Clasificaciones de variables	66
4.9.2.1. Gravedad de la IRA	66
4.9.2.2. Desenlace de la IRA	67
4.10. Análisis comparativo de las características de los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada	67
4.11. Tamaño de la muestra	67
4.12. Subestudio de costes:	
“Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización”	68
4.12.1. Perspectiva del subestudio de costes	68
4.12.2. Tipo de costes	68
4.12.3. Variables utilizadas en el subestudio de costes	68
4.12.3.1. Estancia hospitalaria	68
4.12.3.1.1. Duración de la estancia hospitalaria	68
4.12.3.1.2. Tipo de estancia hospitalaria: médica o quirúrgica	69
4.12.3.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos	69
4.12.3.3. Tratamiento renal sustitutivo	69
4.12.4. Fuentes de información de precios	69
4.12.4.1. Precios para el Hospital Universitari Vall d'Hebron	70
4.12.5. Análisis de costes realizados y definiciones	70
4.12.5.1. Coste total directo de la hospitalización de los pacientes	71
4.12.5.2. Costes directos previos al diagnóstico de IRA	71
4.12.5.3. Costes directos posteriores al diagnóstico de IRA	71
4.12.5.4. Comparación de costes directos entre el subgrupo de IRA relacionada con medicamentos y el subgrupo no relacionada con medicamentos	71
4.13. Aspectos éticos y legales. Protección de los sujetos participantes	72

	Página
4.13.1. Confidencialidad	72
4.13.2. Consentimiento informado	72
4.13.3. Comité Ético de Investigación Clínica	72
4.14. Análisis estadístico	73
4.14.1. Análisis estadístico descriptivo y analítico	73
4.14.2. Análisis estadístico del subestudio de costes	73
5. Resultados	75
5.1. Pacientes incluidos	75
5.2. Incidencia	75
5.2.1. Incidencia de IRA durante la hospitalización	75
5.2.2. Incidencia de IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización	75
5.2.3. Tasa de incidencia de la IRA durante la hospitalización	75
5.3. Características basales de los pacientes	77
5.3.1. Demográficas	77
5.3.2. Antecedentes patológicos	77
5.3.3. Servicios de admisión	78
5.3.4. Factores de riesgo de la IRA	80
5.4. Complicaciones de la IRA	82
5.5. Gravedad y desenlace de la IRA	83
5.5.1. Gravedad de la IRA	83
5.5.2. Desenlace de la IRA	85
5.5.2.1. Mortalidad durante la hospitalización	85
5.6. Diagnósticos al alta	89
5.7. Duración de la estancia hospitalaria	90
5.8. Análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con la IRA	90
5.8.1. Imputabilidad	90
5.9. Clasificación de la etiología de la IRA de los casos de IRA no relacionada con medicamentos	92
5.10. Casos de IRA relacionada con medicamentos	94
5.10.1. Medicamentos implicados	94
5.10.1.1. Grupos terapéuticos, subgrupos y principios activos	94
5.10.1.2. Casos de IRA relacionada con un único medicamento	100
5.10.1.3. IRA relacionada con dos o más medicamentos	101

	Página
5.11. Principales diferencias entre los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada con medicamentos	102
5.12. Publicaciones	102
5.13. Subestudio de costes:	
“Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización”	103
5.13.1. Tipo de la estancia hospitalaria y duración	103
5.13.1.1. Tipo y duración de la estancia hospitalaria antes y después del diagnóstico de IRA y total	103
5.13.1.2. Comparación del tipo y duración de la estancia entre los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos	103
5.13.2. Tipos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos	106
5.13.2.1. Tipos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos antes y después del diagnóstico de IRA y totales	106
5.13.2.2. Comparación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos entre los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos	107
5.13.3. Tratamiento renal sustitutivo	109
5.13.4. Coste total de la IRA durante la hospitalización	110
5.13.4.1. Costes de la estancia antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación de los costes de los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos	110
5.13.4.2. Costes de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación de los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos	111
5.13.4.3. Coste del tratamiento renal sustitutivo	114
5.13.4.4. Costes totales directos antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación con los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos	115
6. Discusión	117
6.1. Incidencia de IRA	118
6.1.1. Incidencia de la IRA relacionada con medicamentos	120
6.2. Características basales de los pacientes	120
6.2.1. Demográficas: edad y género	120
6.2.2. Antecedentes patológicos	122
6.2.3. Servicios de ingreso	124

	Página
6.2.4. Factores de riesgo de la IRA	124
6.3. Complicaciones de la IRA	126
6.4. Gravedad y desenlace de la IRA	127
6.5. Mortalidad de la IRA	129
6.6. Diagnósticos al alta	131
6.7. Duración de la estancia hospitalaria	132
6.8. Análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con la IRA	133
6.9. Etiología de la IRA de los casos de IRA no relacionada con medicamentos	136
6.10. Casos de IRA relacionada con medicamentos	138
6.10.1. Medicamentos implicados	139
6.10.1.1. Grupos terapéuticos, subgrupos y principios activos	139
6.10.1.2. IRA relacionada con la combinación de dos o más medicamentos	141
6.10.1.3. Prevención de la IRA relacionada con medicamentos	143
6.11. Subestudio de costes:	
“Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización”	148
6.11.1. Estancia hospitalaria y su coste directo económico directo	148
6.11.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y su coste económico directo	150
6.11.3. Coste económico directo total de la IRA intrahospitalaria	152
6.12. Limitaciones	154
6.13. Fortalezas	155
7. Conclusiones	157
8. Bibliografía	159
Anexo 1 Entrevista dirigida y estructurada: Anamnesis farmacológica	167
Anexo 2 Cuaderno de recogida de datos	171
Anexo 3 Hoja de información y Consentimiento informado para el paciente o su representante legal	175
Anexo 4 Artículo: Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados	185

Abreviaturas

ADQI: Acute dialysis quality initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

CRD: cuaderno de recogida de datos

DE: desviación estándar

DHCFP: División de políticas y finanzas del cuidado de la salud de Massachusetts

HIRA: Servicio de Revisión y Evaluación del Seguro de Salud de Corea

ICD-9: International Classification of Disease, ninth edition

IC: intervalo de confianza

IECAs: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

IFG: índice de filtrado glomerular

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MARSA: Staphylococcus aureus meticilin resistentes

MRDR: Modification of Diet in Renal Disease

NHS: Servicio Nacional de Salud

NIA: nefritis intersticial aguda

NTA: necrosis tubular aguda

Qaly: Quality-Adjusted Life-Year (años de vida ajustado por calidad)

RI: rango intercuartílico

RIFLE: riesgo, daño, fallo, pérdida prolongada de función renal y fallo final e irreversible de la función renal

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia

UCI: unidad de cuidados intensivos

1. Introducción

1.1. Definición de insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA), conceptualmente, se define como la pérdida de la función renal que comporta la retención de los productos finales del metabolismo del nitrógeno (urea y creatinina).(1, 2) Dependiendo de la gravedad y la duración de la disfunción renal, esta retención se puede acompañar de trastornos metabólicos, como la acidosis metabólica y la hiperpotasemia.(2)

1.1.1. Definición instrumental u operativa de IRA

La definición instrumental u operativa de IRA, es la definición basada en los marcadores de lesión renal.(3) Según los criterios de alteración del marcador utilizado, la sensibilidad y especificidad de la definición de IRA puede variar.(3) Al no haber un marcador específico,(1-3) en la literatura médica, se han ido proponiendo diferentes definiciones instrumentales de IRA y existen más de 30 definiciones instrumentales publicadas.(3, 4)

1.1.2. Marcadores de IRA

Un buen marcador de IRA debería modificarse cuando lo hace la función renal, identificar los casos de fracaso renal agudo que se producen en enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC), ser de fácil uso, poder utilizarse en diferentes centros y tener en cuenta la sensibilidad y especificidad del diagnóstico.(3, 4)

Uno de los marcadores de lesión renal es el incremento de la concentración de creatinina sérica, un derivado del metabolismo de la creatina muscular que se filtra en el glomérulo renal y se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona. Por ello cuando el filtrado glomerular desciende, la concentración de creatinina sérica aumenta. Sin embargo, es un marcador imperfecto dado que un porcentaje de la creatinina excretada es eliminada por secreción tubular, alrededor del 10% en individuos normales y algo más cuando hay insuficiencia renal, lo que produce una sobreestimación, respecto al filtrado glomerular real, cuando se calcula

su aclaramiento.(2, 5) En condiciones normales los valores de concentración de creatinina sérica varían en función de diversos factores como la edad, la masa muscular y los cambios en el volumen de distribución.(1) No obstante, incrementos diarios de la concentración de creatinina sérica son indicativos de un deterioro agudo de la función renal. Para algunos autores un incremento de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl si la concentración basal es $< 2,5$ mg/dl o un incremento $>20\%$ si la basal es $\geq 2,5$ mg/dl, es indicativo de un deterioro agudo de la función renal.(1, 2)

También el volumen urinario podría ser utilizado como marcador. Tanto la anuria (<100 ml/día) como la oliguria (<400 ml/día) son indicadores específicos de IRA, pero puede haber IRA independientemente del volumen de orina excretado.(1, 2)

La disminución del índice de filtrado glomerular (IFG) sigue siendo una condición para realizar un diagnóstico de IRA. Existen diferentes técnicas para calcular o estimar el IFG, estas técnicas en general utilizan una sustancia endógena que se filtra casi completamente a nivel glomerular y que luego casi no se reabsorbe ni se excreta a nivel tubular. Una de estas sustancias endógenas utilizadas es la creatinina sérica. Para estimar el IFG se calcula el aclaramiento o "clearance" de creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault (1):

Aclaramiento de creatinina sérica

$(140 - \text{Edad}) \times \text{peso (kg)} (\times 0,85 \text{ para mujer}) / 72 \times \text{concentración de creatinina sérica (mg/dl)}$

El IFG también se puede estimar utilizando la fórmula MRDR (Modification of Diet in Renal Disease):

IFG

$186 \times \text{concentración de creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,21$ (si es raza negra) $\times 0,742$ (si es mujer)

Ambas fórmulas utilizan la concentración de creatinina sérica, la cual es un marcador imperfecto.(5)

Se están planteando otros marcadores para estimar el IFG, como por ejemplo la cistatina C, una proteína de bajo peso molecular que es filtrada por el glomérulo y reabsorbida por el túbulo proximal, en algunos estudios se ha sugerido que podría ser superior a la concentración de creatinina sérica para detectar reducción del filtrado glomerular.(2, 5) No obstante, los niveles séricos de cistatina C no solo dependen del aclaramiento sino también de la tasa de producción y de cambios agudos en el volumen de distribución.(5) También se la ha comparado con el péptido natriurético pro atrial, una pro hormona del péptido natriurético atrial que podría ser otro indicador de función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca.(5)

1.2. Criterios diagnósticos y clasificación de la IRA

Durante la última década diferentes grupos de trabajo han propuesto criterios diagnósticos y de clasificación de la IRA.

1.2.1. *Acute dialysis quality initiative*

En el año 2002, el grupo *Acute dialysis quality initiative* (ADQI) desarrolló unos criterios diagnósticos y una clasificación del deterioro agudo de la función renal a través de un consenso de expertos.(4) Propusieron el término de *lesión renal aguda* para referirse al síndrome clínico caracterizado por una rápida (horas a días) disminución de la función renal, con la acumulación de productos del metabolismo del nitrógeno como la creatinina y la urea y otros productos de desecho clínicamente no medibles. Otras manifestaciones clínicas y de laboratorio comunes incluyen una menor producción de orina (no siempre presente), la acumulación de ácidos metabólicos y el aumento de las concentraciones de potasio y fosfato.(4, 6)

En reconocimiento de la importancia clínica de los cambios de la función renal y la necesidad de estandarizar la IRA, desarrollaron y propusieron el sistema de clasificación RIFLE, del acrónimo Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease. Una de las características de esta clasificación es que cuenta con tres categorías de gravedad de la IRA (riesgo [R], daño [I] y fallo [F]) y dos categorías de resultados clínicos (pérdida prolongada de la función renal [L] y fin irreversible de la función renal [E]). Los parámetros utilizados para estratificar la IRA son el descenso del filtrado glomerular basal, el aumento

de la concentración de creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros (R I F) y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución en los dos últimos (L E).(4)

R (Riesgo) Aumento de 1,5 veces de la concentración de creatinina sérica, descenso del filtrado glomerular mayor al 25% y reducción del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h.

I (Daño renal) Aumento de 2 veces de la concentración de creatinina sérica, descenso del filtrado glomerular mayor al 50% y reducción del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h.

F (Fallo renal) Aumento de 3 veces de la concentración de creatinina sérica o creatinina = $355 \mu\text{mol/L}$ cuando hay un aumento agudo superior a $44 \mu\text{mol/L}$, descenso del filtrado glomerular mayor al 75% y reducción del flujo urinario $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h.

L (Pérdida de la función renal) Pérdida de la función renal que persiste durante más de 4 semanas

E (Enfermedad renal terminal) Insuficiencia renal mantenida durante más de 3 meses.

Esta clasificación permite detectar con elevada sensibilidad los pacientes con función renal ligeramente alterada y con una alta especificidad los pacientes con una marcada disfunción renal.(4)

La clasificación RIFLE ha sido validada a través de estudios de cohortes de pacientes hospitalizados, en los que se ha confirmado su correlación con la mortalidad de forma estadísticamente significativa, y se ha demostrado que es una herramienta de pronóstico.(7, 8)

1.2.2. Acute Kidney Injury Network

El grupo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* ha propuesto como criterios diagnósticos de IRA, una reducción brusca (dentro de 48 horas) de la función renal definida como un aumento absoluto de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg / dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$), un porcentaje de aumento de la concentración de creatinina sérica $\geq 50\%$ (1,5 veces respecto al valor inicial), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada $< 0,5$ ml/kg por hora durante más de seis horas).(9) Proponen una modificación de la clasificación RIFLE,

Estadio I aumento absoluto de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$) o un incremento superior o igual a 150% y hasta 200% de la concentración de creatinina sérica basal. Descenso del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg por h durante > 6 h.

Estadio II un incremento superior a 200% y hasta 300% de la concentración de creatinina sérica basal. Descenso del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg por h durante > 12 h.

Estadio III un incremento superior a 300% de la concentración de creatinina sérica basal (o una concentración de creatinina sérica de más de o igual a 4,0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/L}$) con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$). Descenso del flujo urinario $< 0,3$ ml/kg por 24 o anuria durante 12 h.

Pero se ha indicado que estos criterios diagnósticos de IRA tienden a aumentar los falsos positivos, es decir, a etiquetar algunos pacientes de IRA sin que tengan la condición.(9) Al menos, seis estudios han comparado directamente la utilidad de la clasificación RIFLE y la de los criterios AKIN como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes críticos. Cinco de estos estudios concluyeron que RIFLE y AKIN son similares para diagnosticar los casos de IRA y evaluar el riesgo de mortalidad. (10) Mientras que en el estudio de Bagshaw y col,(11) se hallaron pequeñas diferencias ($<1\%$) en el número de pacientes clasificados en una u otra categoría en función de si se utilizaba los criterios AKIN o la clasificación RIFLE. Con los criterios AKIN, un porcentaje ligeramente superior de pacientes fueron clasificados en el Estadio I (categoría R de la clasificación RIFLE)

(18,1% y 16,2%, respectivamente) y un porcentaje menor de pacientes se clasificaron en el Estadio II (categoría I de la clasificación RIFLE) (10,1% y 13,6%). Sin embargo la predicción de la mortalidad fue similar con ambas clasificaciones y algunos autores consideran que las modificaciones propuestas por los criterios AKIN no mejoran sustancialmente ni la sensibilidad, ni la robustez, ni la capacidad de predicción de la definición y clasificación RIFLE.(11)

1.2.3. Kidney Disease Improving Global Outcomes

Más recientemente en el año 2012, la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) propuso definir la IRA como un incremento de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl en 48 h o un incremento de 1,5 veces en comparación con la creatinina basal que se produce o se presume que se produce durante los últimos 7 días, o una disminución del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg/h en 6 h.(12)

Clasificación de IRA:

Estadio 1: aumento absoluto de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl o un incremento de 1,5 a 2,0 veces la concentración de creatinina sérica basal. Descenso del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg por h durante > 6 h.

Estadio 2: un incremento de 2,0 a 3,0 veces la concentración de creatinina sérica basal. Descenso del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg por h durante ≥ 12 h.

Estadio 3: un incremento de 3,0 veces la concentración de creatinina sérica basal. Descenso del flujo urinario $< 0,3$ ml/kg por ≥ 24 h o anuria por ≥ 12 h.

La definición de la KDIGO se basa en los criterios RIFLE y la clasificación AKIN, con el objetivo de unificar la definición de IRA y tener una mayor sensibilidad.(12)

Por el momento pocos estudios han comparado la incidencia y la mortalidad de la IRA utilizando las tres definiciones. Uno de ellos es el estudio de Fuji y cols.,(13) en el cual el 11,0% de los pacientes fueron diagnosticados de IRA según la clasificación RIFLE, el

11,6% con los criterios KDIGO, y el 4,8% con los criterios AKIN. La mortalidad hospitalaria fue similar para los criterios RIFLE y KDIGO, mientras que con los AKIN fue inferior y además la diferencia fue estadísticamente significativa al compararla con las otras dos (área bajo la curva de 0,69 con los criterios AKIN y 0,77 con la clasificación RIFLE $p < 0,001$ y de 0,78 con los criterios KDIGO $p < 0,001$). Otro estudio es el de Luo y cols.,(14) en éste con los criterios KDIGO se identificó un mayor porcentaje de pacientes con IRA que con la clasificación RIFLE (51% y 46,9%, respectivamente; $p = 0,001$) y que con los criterios AKIN (51% y 38,4%, respectivamente, $p < 0,001$). En relación a la predicción de mortalidad hospitalaria, con los criterios KDIGO la predicción fue superior que con la clasificación RIFLE (área bajo la curva de 0,75 para KDIGO y 0,73 para RIFLE $p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias entre los criterios KDIGO y los criterios AKIN.

La evidencia existente respalda la validez de la clasificación RIFLE y su valor como herramienta pronóstico. Los estudios en los que se ha comparado con los criterios AKIN concluyen que fueron similares para diagnosticar la IRA y evaluar el riesgo de mortalidad. (10, 11) Al ser la clasificación KDIGO reciente, la información disponible sobre la comparación con la clasificación RIFLE es más escasa y además no siempre coincidente. (13, 14)

1.3. Incidencia de la IRA

Hasta los años noventa la información disponible sobre la epidemiología de la IRA era limitada. Desde entonces se dispone de más datos sobre la incidencia de IRA aunque no siempre han sido coincidentes. Esta variabilidad se debe fundamentalmente a la diversidad de los criterios utilizados para definir la IRA y a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios. La incidencia de la IRA depende de la definición instrumental empleada.(2, 3) La precisión de la definición instrumental de la IRA condiciona su incidencia, por ejemplo, si se reduce el nivel del incremento de la concentración de la creatinina sérica como criterio diagnóstico de IRA, aumenta su incidencia. También varía en función de la población evaluada por ejemplo si se evalúa en la comunidad o en la población hospitalizada y dentro del hospital en las distintas áreas de hospitalización.

La incidencia descrita de IRA ha variado entre el 1% y el 30% de la población.(10, 15) Pero se ha descrito que afecta entre un 5% y un 40% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), entre un 5% y un 7% de los hospitalizados en áreas o servicios no críticos, y a menos del 1% en los individuos de la comunidad en los países desarrollados.(6, 10)

Feest y cols.(16) realizaron un estudio prospectivo sobre la incidencia de IRA en la población adulta de dos distritos de Devon, Inglaterra, con una población estable de 444.971 habitantes. Fueron revisadas todas las concentraciones de creatinina sérica realizadas a la población adulta entre enero de 1.986 y diciembre de 1.987. Se incluyeron los pacientes con una concentración de creatinina sérica $> 500 \mu\text{mol/l}$. Fueron excluidos los pacientes con IRC y aquellos en los que la IRA era parte de una enfermedad terminal como una neoplasia. Se describió una incidencia de IRA de 0,14 casos por 1.000 habitantes (IC 95% 0,11-0,17).

La IRA es una complicación frecuente y grave durante la hospitalización, sin embargo su heterogeneidad y la comorbilidad asociada hacen que su estudio sea más difícil que el de otras patologías.(3)

Hou y cols.,(17) realizaron uno de los primeros estudios prospectivos en pacientes con IRA durante la hospitalización. En un hospital terciario, entre septiembre de 1.978 y febrero de 1.979, incluyeron 2.216 pacientes ingresados tanto en servicios médicos como quirúrgicos. Excluyeron los pacientes que ingresaron por IRA o que recibían tratamiento renal sustitutivo crónico. La definición de IRA que utilizaron fue un incremento absoluto de la concentración de creatinina sérica en comparación con la concentración de creatinina sérica en el momento del ingreso $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ si en el ingreso era $\leq 1,9 \text{ mg/dl}$ o un incremento de la concentración de creatinina sérica $\geq 1,0 \text{ mg/dl}$ si en el ingreso era de 2,0 a 4,9 mg/dl o $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ si en el momento del ingreso era $\geq 5,0 \text{ mg/dl}$. En este estudio un 4,9% de los pacientes presentaron IRA durante la hospitalización.

En el estudio de casos y controles de Shusterman y cols.,(18) realizado entre marzo y abril de 1.981, la definición de IRA utilizada fue algo diferente a la de Hou y cols.:(17) un incremento de la concentración de creatinina sérica $> 0,9 \text{ mg/dl}$ cuando la basal era $< 2,0 \text{ mg/dl}$, o un incremento de la concentración de la creatinina sérica $> 1,5 \text{ mg/dl}$ cuando la basal era $\geq 2,0 \text{ mg/dl}$; y que el incremento persistiera en una determinación consecutiva. En este estudio se excluyeron los pacientes ingresados para realizar diálisis o un

trasplante renal agudo. La incidencia de IRA descrita fue de 1,9% entre los pacientes hospitalizados en servicios médicos, quirúrgicos y de ginecología.

Casi dos décadas más tarde, Nash y cols.(19) realizaron un estudio prospectivo sobre la incidencia de IRA durante la hospitalización. Se incluyeron 4.622 pacientes ingresados en servicios médicos y quirúrgicos. La definición de IRA utilizada fue la misma que la empleada en el estudio de Hou y cols.(17) Los pacientes ingresados por IRA, los que estaban en tratamiento en diálisis crónica o habían recibido un trasplante renal fueron excluidos y entre febrero y junio del 1.996 describieron una incidencia de IRA durante la hospitalización del 7,2%.

En España, entre octubre de 1.991 y febrero de 1.992, Liaño y Pascual(20) realizaron un estudio prospectivo de pacientes con episodios de IRA en 13 hospitales terciarios del área metropolitana de Madrid. La IRA se definió como un incremento brusco de la concentración de creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dl. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de IRC pero en cambio a diferencia de los estudios anteriores de Hou y cols.(17) y Nash cols.(19), se incluyeron los episodios de IRA que motivaron ingreso. La incidencia de IRA en este estudio fue del 0,37%.

En el estudio de Wang y cols.,(21) entre octubre de 2.009 y septiembre de 2.010 también se evaluaron los pacientes con episodios de IRA intrahospitalaria. Se excluyeron los pacientes que ingresaron por IRA, los que estaban en diálisis crónica o los que requerían de un trasplante renal y para el diagnóstico de IRA se utilizaron los criterios AKIN. En este estudio la incidencia de IRA descrita fue del 22,7%.

El estudio de Barrantes y cols.(22), realizado entre junio de 2.005 y junio de 2.007 se excluyeron los pacientes ingresados en UCI, aquellos para los que durante el ingreso no se dispuso de al menos dos determinaciones de la concentración de creatinina sérica, o los que eran dializados o que la requirieron durante las primeras 48h del ingreso. La IRA se definió como un incremento de la concentración de creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg/dl en un periodo de 48h. En este estudio la incidencia descrita de IRA fue de 12,6%.

Uchino y cols.(23) realizaron un estudio observacional prospectivo en pacientes hospitalizados en UCI de 54 hospitales en 23 países, entre septiembre de 2.000 y diciembre de 2.001. Fueron incluidos los pacientes que, o bien requirieron tratamiento

renal sustitutivo o cumplieran por lo menos uno de los criterios predefinidos para IRA. Los criterios de IRA fueron oliguria definida como producción de orina < 200 ml en 12 horas y/o concentración de nitrógeno ureico sérico > 84 mg/dL (> 30 mmol/L). Fueron excluidos los pacientes en diálisis crónica o con IRA en etapa terminal antes del ingreso en la UCI. En este estudio la incidencia de IRA fue de 5,7% (IC 95% 5,5% - 6,0%).

1.4. Factores de riesgo de IRA

Tanto el género masculino como la edad avanzada son factores que incrementan el riesgo de IRA. Se ha descrito que los varones presentan IRA con una frecuencia superior a la de las mujeres, en una proporción de 2 a 1. Esta afirmación que parece lógica si se considera únicamente la IRA de origen obstructivo, se mantiene cuando se analizan series con diferentes grupos etiológicos.(7, 20, 24) Cabe pensar que algún factor vascular, ligado al sexo y/o a una mayor afectación de las luces arteriales y capilares, influye en los varones condicionando una peor respuesta de los mecanismos adaptativos renales a las agresiones sufridas por el riñón.(25)

Aunque la IRA puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, en los adultos su incidencia aumenta con la edad.(1)

En el estudio de Feest y cols. basado en individuos de la comunidad que presentaron IRA,(16) el 72% tenían más de 70 años de edad y el 72% eran hombres.

En el estudio de Liaño y Pascual,(20) la edad avanzada (> 64 años) y el género masculino fueron factores de riesgo asociados a IRA intrahospitalaria. También, en la revisión de Pruchnicki y Dasta,(26) la edad (> 60 años) y el género masculino incrementaron el riesgo de IRA intrahospitalaria.

En el estudio prospectivo y multicéntrico de Mangano y cols.,(27) realizado entre 1.991 y 1.993 en 24 hospitales norteamericanos, la proporción de pacientes que presentaron IRA después de la revascularización cardiaca aumentó con la edad (un 10% de los pacientes entre 60-69 años presentaron IRA, un 15% de los de 70-79 años y un 25% de los que tenían 80 o más años).

El riesgo de IRA también aumenta con la exposición a ciertos factores que causan o que aumentan la susceptibilidad para desarrollarla.(1, 15) Algunas comorbilidades como la diabetes mellitus, las infecciones, la enfermedad cardiovascular y la IRC, también predisponen al desarrollo de IRA.(1, 15, 28) La presencia de estos factores además afectarían negativamente al desenlace de la IRA.(28)

En el estudio de Feest y cols.,(16) la IRA se asoció a enfermedad prostática obstructiva en un 25%, a un acontecimiento cardiovascular generalmente a un infarto agudo de miocardio en un 14%, a infecciones en un 10% y a deshidratación en un 8,8%.

El estudio de casos y controles de Shusterman y cols.,(18) realizado con el fin de evaluar los factores de riesgo asociados a IRA intrahospitalaria, no solo confirmó que la edad avanzada es un factor de riesgo significativo, sino que también se identificaron algunos factores de riesgo para IRA intrahospitalaria como la depleción de volumen y la insuficiencia cardíaca.

En la revisión de Prucnicki y Dasta,(26) los pacientes que presentaban infecciones o el antecedente de enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca congestiva, presentaron mayor riesgo de IRA intrahospitalaria.

En el estudio de Mangano y cols.,(27) además de la edad avanzada, el antecedente de diabetes mellitus tipo 1, de insuficiencia cardíaca congestiva o de IRC se asociaron con un aumento del riesgo de IRA. También se estimó que la presencia de uno, dos o tres de estos factores podía triplicar el riesgo de presentar IRA en los mayores de 80 años y duplicarlo en los pacientes de 70 a 79 años.

Kohli y cols.,(29) realizaron un estudio prospectivo en pacientes de edad avanzada (> 60 años) que presentaron IRA durante la hospitalización, entre diciembre de 1.996 y noviembre de 1.997. En este estudio también se identificaron algunos factores de riesgo que podrían haber causado la IRA en este grupo de pacientes; entre los factores de riesgo se identificaron la sepsis, la insuficiencia cardíaca congestiva o situaciones de hipoperfusión con hipotensión debida a una depleción de volumen.

En el estudio de Uchino y cols. en pacientes ingresados en UCI,(23) un 30% presentaba el antecedente de IRC previa al ingreso, en este estudio se identificaron como factores de

riesgo de IRA: la sepsis, la cirugía mayor, la insuficiencia cardiaca, la hipovolemia y el síndrome hepatorenal, entre otros.

Mehta y cols.(30) realizaron entre febrero 1.999 y agosto 2.001 un estudio observacional en pacientes con IRA en UCI en cinco hospitales Universitarios de Estados Unidos. La IRA se definió como un incremento de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl si la basal era $< 1,5$ mg/dl o un incremento ≥ 1 mg/dl si la basal era $\geq 1,5$ mg/dl y < 5 mg/dl. Se excluyeron los pacientes que presentaron concentración de creatinina sérica ≥ 5 mg/dl, los que estaban en diálisis crónica, los que requerían de un trasplante renal, los episodios de IRA motivados por una obstrucción del tracto urinario o los debidos a hipovolemia que respondía con la administración de líquidos y las embarazadas. En este estudio un 30% de los pacientes presentaron el antecedente de IRC, un 37% tenían enfermedad de las arterias coronarias, un 29% eran diabéticos y un 21% tenían enfermedad hepática. La IRA se acompañó en un 67% de insuficiencia respiratoria, en un 48% de insuficiencia cardiaca, en un 31% de insuficiencia hepática, en un 25% de trastornos hematológicos y en un 20% de deterioro del sistema nervioso central.

Las comorbilidades asociados a la IRA varían en relación a la población evaluada, así por ejemplo los individuos de la comunidad que presentan IRA tienen menos comorbilidad(10, 16), en cambio, los pacientes hospitalizados presentan un mayor número de comorbilidades y más aun los ingresados en UCI que son pacientes más graves y una mayor cronicidad.(23, 30)

1.5. Etiología de la IRA

La etiología de la IRA se suele agrupar en tres categorías: prerrenal, renal o postrenal.(1,2, 15) No obstante, la IRA puede ser el resultado de la acción de una única causa o agente etiológico sobre alguna de las estructuras del riñón o bien de varias que actúen simultáneamente sobre la misma o en diferentes estructuras. También puede ocurrir que una misma causa o agente etiológico ocasione IRA dañando diferentes estructuras renales. Estas situaciones hacen que el estudio de la IRA sea más difícil que el de otras patologías.

Se ha descrito que la IRA adquirida en la comunidad suele, con mayor frecuencia, ser el resultado de la acción de una única causa o agente etiológico mientras que en el paciente

hospitalizado actuarían varios agentes etiológicos y especialmente en el paciente con comorbilidades o con enfermedades graves como el ingresado en UCI.(15)

1.5.1. IRA prerrenal

La alteración de la función renal sin daño renal se produce por una disminución de la perfusión renal debido a hipovolemia o a una reducción relativa del volumen circulante.(2, 15)

La reducción efectiva del volumen circulante ocurre en aquellas situaciones que llevan a un aumento de las pérdidas, como en los procesos patológicos digestivos agudos o las hemorragias agudas, entre otros.

El volumen circulante también puede disminuir por la fuga del líquido al espacio extravascular como ocurre en el síndrome ascítico edematoso descompensado, en la anasarca por hipoalbuminemia o en patologías que desarrollan un tercer espacio.

La reducción relativa del volumen circulante puede ocurrir en situaciones de bajo gasto cardíaco, como en la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio, entre otras. También puede haber reducción relativa del volumen circulante en situaciones de vasodilatación sistémica como en la sepsis o la anafilaxia.

1.5.2. IRA renal

La alteración de la función renal es ocasionada por una lesión anatómica de cualquiera de las estructuras renales (vasos, glomérulos, túbulos y/o intersticio).(2, 15)

Dependiendo de la estructura renal fundamentalmente afectada se distinguen:

- Lesiones vasculares: trombosis y embolias renales, vasculitis, microangiopatía trombótica, ateroembólica, entre otras.
- Lesiones glomerulares: las glomerulonefritis agudas primarias o secundarias, los brotes agudos de enfermedades glomerulares crónicas sean primarias o secundarias, vasculitis, medicamentos (para más detalles ver el apartado 1.6. IRA relacionada con medicamentos), entre otras.
- Lesión del túbulo, la necrosis tubular aguda puede ocurrir por nefrotoxinas endógenas como la bilirrubina, hemoglobina en la hemólisis, mioglobina, hiperuricemia, hipercalcemia, entre otras. Pero también, por nefrotoxinas exógenas como metales pesados, disolventes de grasas o medicamentos (ver el apartado 1.6. IRA relacionada con medicamentos).
- Lesión túbulo intersticial: la zona túbulo intersticial se puede ver afectada en las pielonefritis agudas, el rechazo de los trasplantes, la obstrucción tubular difusa o por medicamentos (para más detalles ver el apartado 1.6. IRA relacionada con medicamentos), entre otras.

1.5.3. IRA post-renal

La alteración de la función renal ocurre por la dificultad de eliminar al exterior la orina producida como consecuencia de una obstrucción intrínseca o extrínseca de la o las vías excretoras urinarias,(1, 2, 15) aunque también la micción puede alterarse en procesos que afecten la vejiga, como en la disfunción neurógena.

La obstrucción del uréter puede ser intrínseca por litiasis, necrosis papilar, tumores ureterales, entre otras. La extrínseca puede ocurrir por la expansión y compresión de tumores de las estructuras próximas al uréter, la fibrosis retroperitoneal, entre otras.

La obstrucción de la uretra puede ser intrínseca por litiasis, tumores uretrales, entre otras. La extrínseca puede ocurrir por la hipertrofia prostática, carcinoma de próstata, entre otras.

La IRA secundaria a obstrucción de la vía excretora renal es más frecuente en hombres con enfermedad prostática y neoplasia abdominal.(2) Representa el 5% de los casos de IRA en el hospital.(19)

1.6. IRA relacionada con medicamentos

El riñón recibe el 25% del gasto cardiaco y filtra grandes volúmenes de plasma.(31, 32) La capacidad de filtrado y su actividad metabólica hacen del riñón un órgano vulnerable.(31, 32) Los diferentes componentes de la estructura renal (glomérulos, túbulos, intersticio y/o vasos) están expuestos a las concentraciones de los medicamentos y sus metabolitos circulantes.(31-33) La IRA inducida por medicamentos suele ser el resultado del daño directo a los componentes de la estructura del riñón y/o por cambios hemodinámicos que modifican la presión de perfusión renal.(31-35)

Algunos medicamentos, como los aminoglucósidos, que son excretados por vía renal, ejercen un efecto tóxico directo sobre el túbulo renal, induciendo la lesión y la muerte de las células tubulares o necrosis tubular aguda (NTA). Este fenómeno, generalmente es dosis dependiente y suele asociarse a factores de riesgo de lesión renal como la edad avanzada, la IRC o el uso simultáneo de varios medicamentos nefrotóxicos.(31-35)

Otros medicamentos, como la penicilina, producirían nefritis intersticial aguda (NIA), es decir una inflamación aguda a nivel del intersticio renal ocasionada por una reacción de hipersensibilidad al medicamento.(32, 33, 35) Este mecanismo se asocia con una amplia variedad de medicamentos, algunos de los cuales se utilizan comúnmente en el entorno de unidades de cuidados críticos.(33) La IRA ocurre generalmente entre los 7 y 14 días después de la exposición, pero puede aparecer antes en un individuo previamente sensibilizado.(33) Puede asociarse a síntomas sistémicos como fiebre, eosinofilia y erupción cutánea.(32, 33, 35) Las manifestaciones renales incluyen la piuria estéril, eosinofilia y un infiltrado inflamatorio en el intersticio renal, así como granulomas en la biopsia renal.(33)

Los medicamentos también pueden dañar el riñón de forma indirecta, modulando el flujo de sangre intrarrenal, haciendo a los riñones vulnerables a la isquemia y a la lesión, como los IECAs.(32, 33, 35)

En la tabla 1, se describen algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la IRA relacionada con medicamentos. Algunos medicamentos inducen IRA por más de un mecanismo.(32, 33, 35)

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la IRA relacionada con medicamentos.

Insuficiencia renal	Mecanismo fisiopatológico	Medicamentos
Prerrenal	Hipoperfusión renal	diuréticos, bloqueadores de los canales del cálcico,
Renal	Alteración de la autorregulación de presión intraglomerular	AINEs, IECAs, ciclosporina, tacrolimus,
	Microangiopatía trombótica	ciclosporina, tacrolimus, mitomicina C, 5-fluorouracilo, ticlopidina, clopidogrel, interferon, valaciclovir, gemcitabina, bleomicina,
	Embolia de colesterol	heparina, warfarina, estreptoquinasa
	Toxicidad tubular	amfotericina B, aminoglucósidos, tetraciclinas, cefaloridina, gentamicina, quinolonas, cidofovir, tenofovir carbamazepina, tacrolimus, foscarnet, cisplatino, contrastes para radioimagen, pentamidina, ácido zoledrónico,
	Rabdomiólisis	estatinas, amitriptilina, fluoxetina, diazepam,
	Hemólisis	quinidina, sulfonamidas, nitrofurantoína,
	Inflamación intersticial inmune mediada	penicilina, rifampicina, ampicilina, meticilina, ciprofloxacina, claritromicina, sulfonamidas, cefalosporinas, tiazidas, furosemida, cimetidina, fenitoina, alopurinol, ácido acetilsalicílico, AINEs, acetaminofeno, omeprazol,
	Lesión directa glomerular	captopril, AINEs, litio, interferon alfa, pamidronato, foscarnet,
Post-renal	Obstrucción del túbulo renal por cristales	aciclovir, metotrexato, sulfonilamida, indinavir, foscarnet, ganciclovir,
	Obstrucción del sistema excretor renal por cristales	aciclovir, metotrexate, sulfanilamida, indinavir, foscarnet, ganciclovir,
	Obstrucción ureteral secundaria a fibrosis retroperitoneal	atenolol, metildopa, ergotamina,

Algunos medicamentos son inherentemente nefrotóxicos como por ejemplo los aminoglucósidos, la anfotericina B, el cisplatino o la ciclosporina.(35) En cambio en otros, como el litio, la carmustina o el metotrexato la lesión renal depende de la dosis administrada y del tiempo de exposición.(35)

La IRA relacionada con medicamentos suele ser reversible, es decir, la función renal suele recuperarse cuando se retira el medicamento.(32, 35) Además suele ser más frecuente en los pacientes con ciertas características clínicas que la favorecen como la edad avanzada, el antecedente de diabetes mellitus, de IRC o bien en pacientes que presenten insuficiencia cardiaca descompensada, sepsis, depleción de volumen efectiva, entre otros.(31, 32, 35, 36) Además hay algunas situaciones que implicarían directamente a la función del riñón y que lo harían más vulnerable como por ejemplo mutaciones genéticas de los transportadores renales, que comportaría un aumento de los transportadores con el consiguiente aumento de la absorción de toxinas.(35, 36)

La presencia de cada uno de estas características incrementa el riesgo de IRA (35) y explican, al menos en parte, la variabilidad y la heterogeneidad de la IRA.(35)

La incidencia de la IRA relacionada con medicamentos es difícil de establecer, principalmente porque requiere o precisa de un elevado nivel de sospecha para reconocerla y además deben haberse descartado otras causas de IRA.(31)

Taber y Pasko (34) describen en su revisión que, teniendo en cuenta tanto los episodios adquiridos en la comunidad como en los hospitales, entre un 18% y un 27% de todos los episodios de IRA tratados en hospitales norteamericanos se relacionan con medicamentos.

Nash y cols.(19) describen que el 16% de los episodios de IRA durante la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos son atribuibles a medicamentos. Jha y cols.(37) atribuyeron a los medicamentos un 39% de los episodios de IRA, en un 28% el medicamento fue la causa etiológica principal y en un 10% se asoció a otros factores. Kohli y cols.(29) describen a los medicamentos como la causa contributiva en el 66% de los casos de IRA intrahospitalaria en pacientes de 60 años o más.

En la literatura médica, se estima que los medicamentos causan aproximadamente un 20% de los episodios de IRA.(35) Aunque dada la heterogeneidad de los pacientes

incluidos en los diferentes estudios es difícil estimar la incidencia real de la IRA relacionada con medicamentos. Por lo tanto la incidencia de IRA relacionada con medicamentos no está bien establecida y más aun en pacientes hospitalizados en áreas no críticas. En general la información disponible suele ser de pacientes con episodios en áreas críticas o suele también incluir los episodios de los pacientes ingresados en áreas de pacientes críticos o UCI.

Entre los medicamentos implicados con mayor frecuencia en los casos de IRA durante la hospitalización se han descrito los aminoglucósidos (17-19, 29, 37, 38), los antiinflamatorios no esteroides(19, 29, 37), la combinación piperacilina-tazobactam(19), trimetoprim-sulfonamida (19), la amfotericina B (19), la ciclosporina (19), los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (19, 29) y los contrastes para radioimagen (17-19, 29). Aunque la frecuencia de cada medicamento puede variar en función de las características de los pacientes incluidos, el período y los servicios de ingreso estudiados.

1.7. Mortalidad de la IRA

La mortalidad asociada a la IRA varía entre un 20% y un 70%, estas variaciones se deben, en parte, a la falta de una definición universal de IRA.(1, 15)

La mortalidad guarda una relación directa con la gravedad de la IRA.(10, 15) La mortalidad de los pacientes con IRA se incrementa en los pacientes que presentan concurrentemente fallo multiorgánico, sepsis o que requieren diálisis.(10) En el estudio de Mehta y cols.(30), la mortalidad global intrahospitalaria fue del 37%. En el de Uchino y cols.(23) la mortalidad global intrahospitalaria fue de 60,3% (IC del 95%, 58,0% - 62,6%).

En el estudio, de Hou y cols.,(17) la mortalidad en los pacientes con IRA intrahospitalaria fue del 24,8%. La mortalidad aumentó de forma progresiva siendo del 3,8% en los pacientes con una concentración de creatinina sérica entre 0,5 y 0,9 mg/dl hasta una mortalidad del 75% en los pacientes con un incremento de creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl y sin tratamiento renal sustitutivo. Este estudio fue uno de los primeros en describir la gravedad de la IRA cómo un factor pronóstico importante durante la hospitalización; describió una mortalidad del 64% en los pacientes con un incremento de creatinina ≥ 3 mg/dl, $p < 0,001$. También estableció la asociación entre la oliguria y mortalidad en los

pacientes con IRA (mortalidad de un 52% y 17% en los pacientes con y sin oliguria respectivamente, $p < 0,01$).

La IRA es un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes ingresados tanto en UCI(10)(15) como en áreas no críticas.(39, 40)

En el estudio de Shusterman y cols.(18) se describe un incremento de 10 veces de la mortalidad intrahospitalaria en los casos con IRA (35% de mortalidad intrahospitalaria en los casos y un 3,5% en los controles, $p = 0,001$).

En el estudio de Levy y cols.(40) se observó una mayor mortalidad en los pacientes que presentaron IRA después de un procedimiento con contraste para radioimagen (34%) comparada con la mortalidad de los que no presentaron IRA (7%), la IRA se asoció con una mayor mortalidad con un OR de 5,5 $p < 0,001$.

En el estudio de Barrantes y cols.(22) en pacientes con IRA intrahospitalaria en áreas no críticas, la mortalidad fue superior en los casos de IRA (14,8% de mortalidad intrahospitalaria en los casos y un 1,5% en los controles, $p < 0,001$).

También en el estudio de Wang y cols.(21) la mortalidad de los que presentaron IRA fue superior comparada con los casos que no la presentaron (10,8% y un 1,5% respectivamente, $p < 0,001$), además la mortalidad aumentó con la gravedad de la IRA (6,3% de mortalidad en el estadio I, 16,5% en el estadio II y 23,7% en el estadio III).

En el estudio de Chertow y cols.(39), se demostró que pequeños incrementos de la concentración de creatinina sérica se asocian con un aumento de la mortalidad en los pacientes hospitalizados.

Hay otros ejemplos de estudios en los que se demuestra que la gravedad de la IRA se asocia a una mayor mortalidad. Como se ha comentado la clasificación RIFLE ha sido validada a través de estudios en los que se ha confirmado su correlación con la mortalidad.(7, 8) Además en varios estudios la mortalidad asociada a la IRA aumentó en los pacientes que requirieron de diálisis; en el estudio de Liaño y Pascual,(20) la mortalidad global fue del 45% y del 65,9% en los pacientes que requirieron tratamiento renal sustitutivo. También en el estudio de Mangano y cols.(27) la mortalidad fue superior

en los que requirieron diálisis (27% para los que presentaron IRA, 41% para los que requirieron diálisis y del 0,9% para los que no presentaron IRA).

Se ha indicado que a pesar de los avances en el cuidado del paciente crítico,(2, 5) la mortalidad asociada a IRA no ha disminuido en las últimas décadas.(1, 2, 5)

1.8. Coste

El coste en economía de la salud es el valor de las oportunidades perdidas por usar recursos en un servicio (también conocido como coste oportunidad).(41) Generalmente es cuantificado considerando el beneficio que se obtendría invirtiendo los mismos recursos en la mejor alternativa posible.(41) El concepto de coste oportunidad, que es central en economía, deriva de la noción según la cual los recursos son escasos.(41)

1.8.1. Perspectiva del coste

El cálculo de los costes puede hacerse desde diferentes perspectivas.(41-44) Así por ejemplo, los costes de la atención sanitaria pueden ser calculados desde el punto de vista del paciente, del proveedor de servicios, del pagador o de la sociedad. (41-44) Los costes para la sociedad equivalen al coste total de una intervención. El cálculo de los costes desde otras perspectivas incluye sólo los que son relevantes para la parte interesada.(41, 42) Una evaluación económica puede medir los costes desde una perspectiva única o múltiple.(41-43)

1.8.2. Tipos de costes

Los costes de la atención médica se suelen clasificar en cuatro tipos.(41-44)

- **costes médicos directos:** son los derivados de la atención médica, incluyen el coste de medicamentos, de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, de hospitalizaciones, de consultas, entre otros.

- costes no médicos directos, que son los necesarios para recibir una atención médica, incluyen el coste del transporte, de servicios sociales, de los cuidados en casa, entre otros. Estos gastos son consecuencia directa de la enfermedad y suponen un impacto importante para las finanzas del paciente y de sus familiares.
- costes indirectos, son los costes derivados de la morbilidad o la mortalidad asociadas a una enfermedad. Los costes indirectos de la morbilidad suelen estar relacionados con el consumo adicional de servicios sanitarios a causa de enfermedades que aparecen como consecuencia de una mayor longevidad debida a la intervención inicial (costes indirectos sanitarios), o con la reducción de la productividad debida al absentismo laboral, reducción de la capacidad de generar ingresos (costes indirectos no sanitarios). Los costes indirectos de la mortalidad son los debidos a una muerte prematura, incluye el cálculo del valor de la productividad perdida si el individuo no hubiera muerto prematuramente.
- costes intangibles, intentan medir el coste correspondiente al dolor o el sufrimiento causados por la enfermedad.

1.8.3. Cuantificación del coste

Para cuantificar la estimación del coste se requiere determinar la cantidad de recursos consumidos y asignarles un valor monetario unitario.(42, 44)

La cantidad de recursos consistiría en detallar el número de exploraciones diagnósticas y/o terapéuticas, los medicamentos, los recursos relacionados con la hospitalización, el número de consultas, entre otros. Esta información puede ser descrita de forma agregada o desagregada.(44)

De la forma agregada, los recursos se identifican, por ejemplo en el caso de la hospitalización como «días de ingreso hospitalario». En tal caso, la unidad de medida «día de ingreso» incluye toda una serie de recursos hospitalarios como son los medicamentos, el material de enfermería, el tiempo del personal sanitario, cocina, lavandería, electricidad, entre otros. Pero también podrían darse de forma desagregada.

En la práctica, la forma de describir los recursos consumidos está supeditada a la información disponible sobre los mismos.(44, 45)

La valoración de los recursos es la asignación de un precio unitario.(42, 44, 45) Para este fin, generalmente se recurre al precio de mercado del recurso en cuestión. Idealmente, se debería utilizar un precio estándar, lo que permitiría la generalización y comparación de resultados obtenidos en diferentes estudios.(44, 45)

En algunos países, como en el Reino Unido, disponen de bases de datos de costes unitarios centralizadas que facilitan la valoración.(44) Una fuente de información de los costes médicos podrían ser cuando están disponibles los datos de instituciones sanitarias nacionales,(45) como por ejemplo la “Ordre de preus públic de l'ICS” del 24 de febrero del 2012 publicado en el “Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya” en la cual se establece la facturación de prestaciones sanitarias.

Una vez determinados los recursos consumidos, se define si el uso de los mismos se contabiliza o no específicamente para cada paciente. Si el análisis de costes se basa en la información individualizada del paciente, se sobrentiende que el uso de recursos puede ser variable en función de éste y que se debería recurrir a la estadística descriptiva para caracterizar los valores de tendencia central y dispersión del grupo de pacientes considerado.(44)

1.8.4. Tipos de estudios de costes en el ámbito de la salud

En los estudios de coste, los recursos siempre se van a cuantificar en unidades monetarias, mientras que los resultados clínicos se pueden medir en unidades monetarias, en términos de variables clínicas objetivas (número de muertes evitadas) o en términos de variables clínicas subjetivas (años de vida ajustados por calidad de vida, QALY).(41)

Según como los resultados sean evaluados, existen diferentes estudios de análisis de los costes, (41-44, 46)

- Análisis de coste-beneficio, tanto los costes como los resultados de una intervención se miden en términos monetarios. Permite determinar primero si una

intervención concreta ofrece un beneficio global neto de bienestar, y en segundo lugar comparar diversas intervenciones con el criterio del beneficio neto.(41-44, 46)

- Análisis de coste-efectividad, los resultados se miden en términos de años de vida salvados o mejorías del estado funcional. Permite comparar varias intervenciones dirigidas a un mismo resultado común.(41-44, 46)
- Análisis de coste-utilidad, mide el efecto de una intervención en aspectos cuantitativos y cualitativos de la salud (morbilidad y mortalidad), mediante el uso de una variable como la cantidad de años ajustados de vida (QALY). Permite comparar diferentes intervenciones clasificarlas y seleccionar la más eficiente.(41-44, 46)
- Análisis de minimización de costes, permite comparar los costes de dos o más intervenciones que presenten idénticos resultados clínicos. Este tipo de análisis comparativo tiene por objetivo identificar la intervención menos cara.(41-44, 46)
- Análisis del coste de una enfermedad, permite cuantificar los costes atribuibles a la atención médica de una determinada enfermedad durante un periodo de tiempo concreto, sus resultados aportarían información sobre el consumo de recursos secundarios al tratamiento y al seguimiento de una enfermedad.(46, 47)

1.8.5. Estudios de costes de la IRA

Los estudios de costes asociados a la IRA, en general, no suelen incluir los costes a largo plazo, se restringen a los cálculos de los costes de la admisión en el hospital y los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos realizados.(15)

Como se ha mencionado, para cuantificar los costes se requiere determinar la cantidad de recursos. Uno de los recursos cuantificables sería la duración de la estancia hospitalaria, otros son los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos realizados. En los estudios de costes, la información sobre estos recursos es variable y suele darse de forma agregada. En la literatura, los costes económicos asociados a la IRA no se han descrito adecuadamente.(26)

1.8.5.1. La estancia hospitalaria y su coste directo

La duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con IRA es variable. En el estudio de Liaño y cols. se describe una duración de la estancia hospitalaria (en media \pm SD) de $30,3 \pm 24,3$ días en los pacientes con IRA,(20) mientras que en el estudio de Barrantes y cols.,(22) la duración de la estancia fue de $11,7 \pm 12,3$ días para los pacientes que presentaron IRA durante la hospitalización y de $4,8 \pm 4,6$ días para los que no presentaron IRA.

Además la gravedad de la IRA aumenta la duración de la estancia hospitalaria, como se demostró en el estudio de Chertow y cols.(39). En este estudio se observó que un incremento de la concentración de creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dl se asociaba a un aumento de 3,5 días la duración de la estancia hospitalaria ($p < 0,001$). Además mayores incrementos en la concentración de creatinina sérica se asociaron con una mayor duración de la estancia hospitalaria (5,4 días para un incremento de la concentración de creatinina sérica mayor o igual a 1,0 y 7,9 días para un incremento de la concentración de creatinina sérica mayor o igual a 2,0 mg/dl). El coste de la estancia hospitalaria fue entre 8.902\$ para un incremento de creatinina mayor o igual a 0,3 mg/dl y de 33.161\$ para un incremento de creatinina mayor o igual a 2,0 mg/dl.

En el estudio realizado en 23 hospitales de Massachusetts(48) sobre la utilización de recursos hospitalarios en pacientes con IRA durante la hospitalización, se observó que en los pacientes con IRA en comparación con los que no la presentaban la estancia mediana [IQR] hospitalaria era 5 días superior [3-8]. En este estudio, el coste de la estancia hospitalaria se incluyó en el coste directo total de la hospitalización, el cual se obtuvo del informe de finanzas anual de la División de políticas y finanzas del cuidado de la salud de Massachusetts (DHCFP).

En el estudio de costes de la IRA de Dasta y cols.(49), en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se observó que la duración de la estancia hospitalaria después de la cirugía fue superior en el grupo de pacientes con IRA que en los que no la presentaron (11 días [7-18] y 5 días [4-7], respectivamente, $p < 0,001$). Así mismo, en los pacientes con IRA, la duración de la estancia hospitalaria después de la cirugía aumentó en relación con la gravedad de la IRA (9 días [6-17] para los pacientes de la categoría R de la clasificación RIFLE, 11 días [7-19] para los de la categoría I y 16 días [12-25] para los de la categoría F, $p < 0,001$). La duración de la estancia en UCI (en mediana [IQR]) fue de 3,2 [1,5-6,5]

días para los que presentaron IRA y 1,4 [1,1-2,0] días para los que no presentaron IRA, $p < 0,001$). En este estudio se estimó el coste directo de la estancia en UCI (en mediana [IQR]), que fue de 4.473 [2.120-12.478] \$ para los que presentaron IRA y de 1.331 [1.113-2.394] \$ para los pacientes que no presentaron IRA ($p < 0,001$). Además el coste de la estancia en UCI de los pacientes que presentaron IRA, aumentó con la gravedad de la IRA, de 3.400 [1.197-7.901] \$ para los pacientes de la categoría R según la clasificación RIFLE, 5.312 [2.633-13.360] \$ para los de la categoría I hasta 9.054 [4.392-25.607] \$ para los de la categoría F, $p < 0,001$.

Bates y cols.(50) realizaron un estudio de mortalidad y coste de la IRA en pacientes tratados con amfotericina B durante la hospitalización en un hospital terciario de Boston, entre mayo de 1.993 y abril de 1.997. En este estudio, la duración de la estancia después del inicio del tratamiento con amfotericina B también fue superior en los pacientes con IRA que en los sin IRA (32,2 días \pm 39,5 y 17,6 días \pm 14,9, respectivamente, $p = 0,001$). El coste directo de la duración de la estancia hospitalaria (en media \pm SD) fue de 55.185 \pm 57.892 \$ para los que presentaron IRA y requirieron ingreso en UCI, de 44.900 \pm 37.575 \$ para los que no presentaron IRA y requirieron ingreso en UCI, de 16.551\$ \pm 14.867 para los que presentaron IRA y fueron hospitalizados en áreas no críticas y de 15.344\$ \pm 11.966 para los pacientes que no presentaron IRA y fueron hospitalizados en áreas de pacientes no críticos.

Joo y cols.(51) realizaron un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con y sin IRA asociada a la infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (MARSA) durante la hospitalización, en 8 hospitales terciarios de Corea del Sur, entre marzo de 2.010 y febrero de 2.011. En este estudio la duración de la estancia fue superior en la cohorte con IRA que en la sin IRA (15 días [8-24] y 12 días [7-17], respectivamente, $p = 0,008$). Se calculó que el coste de la hospitalización fue de 1.263\$ por paciente. Según los autores, este coste fue mayor en los pacientes que presentaron IRA y en los hospitalizados en UCI. La información del coste se obtuvo de la Lista de gastos en cuidados médicos elaborada por el Servicio de Revisión y Evaluación del Seguro de Salud de Corea (HIRA).

En general, la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes que presentaron IRA durante la hospitalización fue mayor comparada con los que no presentaron IRA. La duración de la estancia depende de la gravedad de la IRA y además de las comorbilidades del paciente. El coste de la duración de la estancia es uno de los recursos cuantificables del coste de la IRA durante la hospitalización. En los estudios que se ha

calculado el coste de la duración de la estancia hospitalaria fue superior en los pacientes con IRA que en los pacientes sin IRA.

1.8.5.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y su coste directo

Los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos son recursos cuantificables, la información sobre el coste directo de los mismos en pacientes con IRA durante la hospitalización es escasa. En algún estudio de costes como el de Dasta y cols.(49) se estimó el coste de algunos procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos (en mediana [IQR]) como: los costes de los suplementos de la UCI que fueron 721 [172-2023] \$ para los pacientes con IRA y 129 [773-2.095] \$ para los pacientes sin IRA $p<0,001$, los costes del laboratorio de análisis bioquímicos que fueron 3.350 [1.846-6.171] \$ y 1.083 [773-2.095] \$ $p<0,001$, respectivamente para los pacientes con y sin IRA, los costes de los medicamentos que fueron 2.550 [1.381-5.651] \$ y 796 [521-1.296] \$ $p<0,001$, respectivamente, y los costes en respirador 396 [147-1.306] \$ y 234 [145-304] \$ $p<0,001$, respectivamente. En los pacientes que presentaron IRA y requirieron diálisis el coste fue de 901 [587-1.367] \$ para los pacientes de la categoría I según la clasificación RIFLE y de 2.413 [841-4.534] \$ para los pacientes de la categoría F según la clasificación RIFLE.

En el estudio de Bates y cols.(50), también calcularon el coste total (en media \pm SD) del banco de sangre (12.884 \pm 15.117 \$ para los que presentaron IRA y de 7.504 \pm 8.065 \$ para los que no presentaron IRA, $p<0,001$), del laboratorio de análisis bioquímicos (5.055 \pm 5.346 \$ y 2.967 \pm 3.164 \$, respectivamente, $p<0,001$), el de de las analíticas por paciente (890 \pm 1.258 \$ y 434 \pm 687 \$, respectivamente, $p<0,001$), el de la anatomía patológica (386 \pm 316 \$ y 331 \pm 296 \$, $p<0,05$), de farmacia (20.285 \pm 20.445 \$ y 12.119 \pm 12.811 \$, $p<0,001$) y de radiología (7.291 \pm 6.525 \$ y 4.313 \pm 4.990 \$, $p<0,001$), entre otros.

En el estudio de Joo y cols.,(51) el coste por paciente de los procedimientos diagnósticos (en media) fue de 1.260 \$, de otros recursos como los del laboratorio de análisis bioquímico fue de 854 \$, del uso de antibióticos fue de 146 \$, otros medicamentos 269 \$, exploraciones por imágenes 269 \$, transfusiones 110 \$ y en diálisis 231 \$. La información de los costes fue dada sin diferenciar los costes entre pacientes con y sin IRA. La información del coste de cada recurso se obtuvo de la Lista de gastos en cuidados

médicos elaborada por el Servicio de Revisión y Evaluación del Seguro de Salud de Corea (HIRA).

En el estudio de Fischer y col.(48) el coste total directo fue de 4.300 [2.800-6.700] \$ para los que requirieron de diálisis y de 2.500 [1.600-4.000] \$ para los que no requirieron de diálisis, $p < 0,05$. En este estudio la diálisis se asoció con un incremento del 62,6% del coste directo de la hospitalización.

En los estudios en los que se detalló el coste directo de los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos este fue superior en los pacientes que presentaron IRA durante la hospitalización comparado con los que no la presentaron.

1.8.5.3. Coste total de la IRA intrahospitalaria

La IRA es una complicación frecuente durante la hospitalización,(1, 6) El cálculo del coste total es la suma de los costes de todos los recursos asociados a la IRA durante la hospitalización.

Fisher y cols.(48) en el coste total directo de la hospitalización incluyeron los costes de la estancia, de los equipos, de enfermería, de farmacia, de laboratorio, del banco de sangre y de radiología que se utilizaron para el cuidado del paciente durante la hospitalización. Los costes se obtuvieron del informe financiero anual de la División de políticas y finanzas del cuidado de la salud de Massachusetts (DHCFP), así como del US Centers for Medicare & Medicaid Services. En este estudio se observó que los pacientes hospitalizados con IRA, en comparación con los pacientes sin IRA, presentaron un mayor uso de los recursos del hospital, con un incremento de la mediana del coste médico directo de 2.600 \$ [1.700-4.200]. Este coste fue significativamente mayor en los pacientes que murieron (3.100 \$ [2.100-4.800] y 2.500 \$ [1.600-3.900] en los que sobrevivieron, $p < 0,005$) y en los que requirieron diálisis durante el ingreso (4.300 \$ [2.800-4.000] en los que se dializaron y 2.500 \$ [1.600-4.000] en los que no se dializaron, $p < 0,005$).

En el estudio de Bates y cols.(50) la media del coste total fue superior en los pacientes que presentaron IRA después del tratamiento con anfotericina B que en los que no la presentaron (111.689 ± 104.468 \$ y 67.132 ± 62.180 \$, respectivamente, $p < 0,001$), también la media del coste total por paciente fue superior en los que presentaron IRA

comparado con los que no la presentaron (99.504 ± 112.626 \$ y 61.740 ± 56.497 \$, respectivamente, $p=0,0001$).

Dasta y cols.(49) en su estudio observaron que la mediana del coste médico directo total posterior a la cirugía fue superior en la cohorte de los pacientes con IRA que en los sin IRA (37.674 \$ [$23.654-68.433$] y 18.463 \$ [$14.704-23.822$], respectivamente, $p<0,001$). En los pacientes con IRA también fue superior la mediana del coste médico directo total posterior a la cirugía cuanto más grave fue la IRA según la clasificación RIFLE (29.697 \$ [$20.041-52351$] para los pacientes de la categoría R de la clasificación RIFLE, 38.924 \$ [$25.092-70.424$] para los de la categoría I y 52.618 \$ [$32.250-91.954$] para los de la categoría F, $p< 0,001$).

En el estudio de coste de Joo y cols.(51), la media del coste médico directo total por paciente fue superior en la cohorte de pacientes que presentaron IRA asociada a la infección con MARSA durante la hospitalización que en la cohorte sin IRA (6.912 ± 6.765 \$ y 4.438 ± 4.163 \$, respectivamente, $p<0,0001$). En los pacientes con IRA, la media del coste médico directo total por paciente se incrementó con la gravedad de la IRA según los criterios AKIN (6.781 ± 6.757 \$ para los pacientes del estadio I de los criterios AKIN, 9.993 ± 10.041 \$ para los pacientes del estadio II y 7.797 ± 6.307 \$ para los pacientes del estadio III).

Kerr y cols.(52) realizaron un estudio para estimar la prevalencia de la IRA en pacientes hospitalizados en un sistema de salud universal, y los impactos tanto inmediatos como a largo plazo sobre la supervivencia, calidad de vida y los costes de la atención de la salud. Identificaron los pacientes ingresados con IRA de los registros del Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra entre 2010 y 2011 utilizando los códigos ICD-10. También se incluyó una cohorte de pacientes con IRA durante el ingreso en 3 hospitales del sur de Inglaterra, entre febrero y julio del 2009. En éstos, la IRA se definió y clasificó según los criterios AKIN. En este estudio se estimó un coste anual de la atención hospitalaria relacionada con la IRA de 1.020 millones de £, poco más del 1% del presupuesto del NHS. El coste de la atención sanitaria después del alta se estimó en 179 millones de £.

A pesar de la heterogeneidad entre los estudios de coste tanto por las características de los pacientes incluidos, las definiciones instrumentales utilizadas para definir la IRA, o la metodología empleada para el cálculo de los costes, la IRA se asocia a un incremento del coste sanitario y además este coste aumenta con la gravedad de la misma. Tanto la

morbilidad como la mortalidad asociada a la IRA contribuyen al coste económico de la misma.(26)

2. Hipótesis de trabajo

- Un 20% de los casos de IRA durante la hospitalización son atribuibles a medicamentos.
- La morbilidad y la mortalidad de la IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización es similar a la de las otras causas de IRA.
- La IRA atribuible a medicamentos durante la hospitalización representa un coste relevante para el sistema sanitario.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Determinar la incidencia de IRA relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados en áreas no críticas en un hospital terciario del área de Barcelona.

3.2. Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con IRA durante la hospitalización.
- Describir los factores de riesgo de la IRA durante la hospitalización.
- Estimar la morbilidad y mortalidad asociada a la IRA durante la hospitalización.
- Describir los medicamentos más frecuentemente implicados en la IRA durante la hospitalización.
- Comparar si hay diferencias en los objetivos anteriores entre los casos con IRA durante la hospitalización de causa farmacológica y no farmacológica.
- Evaluar la duración de la estancia hospitalaria y los costes directos de la IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización.
- A partir de los resultados obtenidos se propondrán medidas para prevenir la IRA relacionada con medicamentos en la práctica clínica.

4. Metodología

4.1. Diseño del estudio

4.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional de una cohorte prospectiva de pacientes que presentaron IRA durante su estancia en unidades de pacientes no críticos.

4.1.2. Lugar del estudio

Un hospital terciario de Barcelona, Hospital Universitario Vall d'Hebron.

4.1.3. Periodo del estudio

Entre el 19 de julio de 2010 y el 31 de julio de 2011.

4.2. Población de estudio

4.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, que durante la hospitalización en servicios médicos o quirúrgicos, presentaron en al menos dos analíticas consecutivas un aumento de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl si su concentración basal era $\leq 2,5$ mg/dl ó un aumento $> 20\%$ de la concentración de creatinina sérica en los que la concentración basal era $> 2,5$ mg/dl.(1, 2)
- Pacientes que otorgaran su consentimiento informado para participar en el estudio.

- Los pacientes que presentaron un episodio de IRA durante la hospitalización en ingresos distintos fueron incluidos.

4.2.1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que durante la hospitalización no presentaron al menos dos determinaciones consecutivas de creatinina sérica alterada que cumplieran los criterios del estudio.
- Pacientes que durante la hospitalización no tuvieron al menos una determinación de la creatinina sérica previa a la de la detección de la alteración de la función renal.
- Pacientes en diálisis crónica.
- Pacientes ingresados por IRA o insuficiencia renal crónica reagudizada o por trasplante renal.
- Pacientes participantes en un ensayo clínico.
- Pacientes ingresados en los servicios de ginecología o traumatología y ortopedia.
- Pacientes que negaron el consentimiento informado para participar en el estudio.
- También se excluyeron los episodios de IRA que se produjeron durante la hospitalización en unidades de pacientes críticos (cuidados intensivos, unidad coronaria, unidad de quemados y unidad de sangrantes) y de reanimación post intervención quirúrgica.

4.2.2. Identificación de los pacientes

Durante el periodo del estudio, la identificación de los pacientes se realizó mediante una alerta informática diseñada para detectar en dos analíticas consecutivas, un aumento de la concentración de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl si la concentración basal era $\leq 2,5$ mg/dl

o un aumento de más del 20% de la concentración de creatinina sérica si la concentración basal era > 2,5 mg/dl.

Con esta información se generaba un listado diario de los pacientes que cumplían los criterios de creatinina del estudio (pacientes elegibles).

4.2.3. Validación

Los nefrólogos validaron que cada caso cumpliera los criterios de inclusión del estudio.

4.3. Variables

4.3.1. Variables demográficas

Se recogió información sobre la edad y el género de cada paciente en el momento del ingreso. También se recogió información sobre el peso y la talla de los pacientes al ingreso.

4.3.2. Variables clínicas

4.3.2.1. Antecedentes patológicos

Se recogió información sobre los siguientes antecedentes patológicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica. En campos abiertos también se recogió información sobre otra patología renal u otros antecedentes patológicos que se consideraran clínicamente relevantes.

4.3.2.2. Factores de riesgo de la IRA

Durante el ingreso y hasta la alteración de la función renal se recogió información sobre potenciales factores de riesgo de la IRA, como la presencia de insuficiencia cardiaca descompensada, hipotensión arterial (cifras de presión arterial iguales o inferiores a 90

mm Hg de presión sistólica y a 60 mm Hg de diastólica), sangrado o alguna causa de depleción de volumen como vómitos, diarreas, deshidratación o aporte insuficiente de líquidos.

4.3.2.3. Complicaciones de la IRA

Posteriormente a la alteración de la función renal se recogió información sobre la presencia de insuficiencia cardiaca descompensada, pericarditis, arritmias cardiacas, sangrados gastrointestinales o de otras localizaciones y alteraciones neurológicas (convulsiones o coma).

También se recogió información sobre la necesidad de diálisis para tratar la IRA. En los casos que la requirieron se recogió el tipo de diálisis, número de sesiones durante la hospitalización, así como la fecha de inicio y la fecha de finalización.

4.3.2.4. Gravedad y desenlace de la IRA

Durante el ingreso se valoró la gravedad y el desenlace de la IRA. La clasificación utilizada para valorar la gravedad y para valorar el desenlace de la IRA se describe en el apartado 4.9.3.1. Los nefrólogos valoraron y categorizaron la gravedad de la IRA durante la hospitalización para cada caso. También valoraron y clasificaron el desenlace de la función renal.

4.3.2.5. Diagnósticos al alta

Se recogió información sobre los diagnósticos al alta que fueron clasificados según The International Classification of Disease, ninth edition (ICD-9).(53)

En los casos de muerte intrahospitalaria, se recogió la información sobre los diagnósticos fundamentales de muerte, que fueron clasificados también según la ICD-9.(53)

4.3.3. Variables bioquímicas

De cada analítica realizada desde la admisión y hasta el alta del hospital se recogieron los valores de la hemoglobina, hematocrito, glucosa, creatinina sérica, urea, sodio, potasio, calcio, fosfato, filtrado glomerular, lactato deshidrogenasa, osmolaridad plasmática, pH, bicarbonato, dióxido de carbono y exceso base. También se recogió información sobre la urea, sodio, potasio, cloruro, proteínas, hematíes y osmolaridad en orina.

4.3.4. Variables relacionadas con los medicamentos

4.3.4.1. Medicamentos previos al ingreso

Se recogió la información de los medicamentos que tomaba el paciente durante el último mes previo al ingreso. Se recogieron datos sobre el principio activo, la dosis administrada y la fecha de inicio del tratamiento. Los medicamentos se clasificaron según la Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC).(54)

4.3.4.2. Medicamentos durante la hospitalización

Se recogió la información sobre los fármacos administrados durante la hospitalización (principio activo administrado, dosis, fecha de inicio y fecha de finalización). Los medicamentos se clasificaron según la ATC.(54)

4.3.5. Variables de estancia hospitalaria

4.3.5.1. Servicio de ingreso

Se recogió información sobre el servicio de admisión en el hospital.

4.3.5.2. Duración del ingreso en el hospital

Se recogió la fecha de admisión y de alta del hospital.

4.4. Fuentes de información de los datos

4.4.1. Historia clínica

La información sobre las variables demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes se recogió a partir de la historia clínica electrónica hospitalaria de cada paciente. La información sobre los diagnósticos de alta o en caso de muerte intrahospitalaria los diagnósticos de muerte, se obtuvo a partir de las notas de alta y las epicrisis, respectivamente.

La información sobre los medicamentos al ingreso se completó a partir de la información que constaba en la historia clínica electrónica y la información sobre los medicamentos durante el ingreso a partir de la hoja de prescripción electrónica.

En el centro donde se realizó el estudio desde septiembre de 2009, la historia clínica es electrónica y única para cada paciente. En ella se registra información sobre la evolución clínica del paciente durante el ingreso o las visitas de seguimiento o los episodios de urgencias. Además se incorpora la información sobre las pruebas y procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados así como la información de la medicación prescrita, y notas de ingreso y alta hospitalaria. Además tiene interconexión con los registros de atención primaria para la consulta no solo de informes sino también de la prescripción de medicamentos.

4.4.2. Entrevista verbal dirigida y estructurada

Se realizó una entrevista verbal dirigida y estructurada a los pacientes sobre el consumo de medicamentos en el último mes previo al ingreso. La entrevista fue de unos 15 minutos de duración, en la misma habitación del paciente en la que estaba ingresado y constaba de una pregunta abierta sobre los medicamentos tomados durante el último mes seguidas de preguntas sobre la medicación tomada para los síntomas más frecuentes. (Anexo 1).

4.5. Recogida y manejo de los datos

4.5.1. Cuaderno de recogida de datos

La información de cada paciente incluido en el estudio fue recogida en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo 2).

Cada CRD fue codificado numéricamente para asegurar la confidencialidad de la información de los pacientes.

4.5.2. Base de datos

El Área de Informática de la Fundació Institut Català de Farmacologia diseñó y gestionó una base de datos en formato Access 2007, con acceso *on line* (<https://w3.icf.uab.es/irah/>).

4.5.2.1. Cuaderno de datos electrónico

La introducción de los datos en la base de datos, se realizó utilizando un cuaderno de datos electrónico. Cada página del CRD era un formulario o "pantalla de entrada de datos". El CRD electrónico fue construido utilizando tecnologías web para que las aplicaciones informáticas desarrolladas fueran accesibles desde internet (acceso multiusuario mediante navegador web). Para minimizar errores en la introducción de los datos en el CRD electrónico se definió para algunos campos un *formato predeterminado*

(obligaba a que los datos introducidos en ciertos campos fueran de una tipología predeterminada, fechas, horas, etc.), *máscara de entrada* (obligaba a que los datos introducidos en un campo se ajustaran a unos límites de valor determinado), *valor requerido* (obligaba a entrar un dato en ese campo), *valor codificado y vinculado a un diccionario* (obligaba a seleccionar un valor del diccionario correspondiente).

Esta última propiedad se utilizó tanto en los campos para registrar los diagnósticos al ingreso y al alta del hospital, los cuales estaban vinculados al diccionario de códigos del ICD-9,(53) como en los campos para registrar los medicamentos los cuales estaban vinculados al diccionario de códigos de la ATC.(54)

4.6. Control de calidad y monitorización de los datos

Dos monitoras externas al estudio realizaron el control de calidad y la monitorización de los datos.

4.7. Relación de causalidad del medicamento con la IRA

4.7.1. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

Se aplicó la definición de reacción adversa a medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, (55) (ver apartado 4.9.1.).

La evaluación de la relación causal entre los medicamentos recibidos durante la hospitalización y la IRA intrahospitalaria se realizó siguiendo los métodos y el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).(56-58) Estos métodos fueron aplicados y consensuados por dos farmacólogos clínicos conocedores y habituados a su uso. En la evaluación de la relación de causalidad se tuvo en cuenta:

- La secuencia temporal entre el inicio del tratamiento y el inicio de la IRA:
 - ✓ Compatible: + 2 puntos
 - ✓ No totalmente compatible: + 1 punto
 - ✓ Sin información: 0 punto
 - ✓ Incompatible: - 1 punto
 - ✓ Caso particular de un síndrome de abstinencia: + 2 puntos

- El conocimiento previo de la asociación causal entre el medicamento y la IRA,
 - ✓ Conocida en la literatura de referencia: + 2 puntos
 - ✓ Conocida ocasionalmente: + 1 punto
 - ✓ Desconocida: 0 punto
 - ✓ Sin relación: - 1 punto

- El efecto de la retirada del medicamento,
 - ✓ Mejora con la retirada del medicamento: + 2 puntos
 - ✓ Retirado el medicamento la reacción no mejora: - 2 puntos
 - ✓ No retirado el medicamento no mejora la reacción: + 1 punto
 - ✓ No retirado el medicamento la reacción mejora: - 2 puntos
 - ✓ Sin información: 0 punto
 - ✓ Muerte o efecto irreversible: 0 punto
 - ✓ No retirado el medicamento pero hay tolerancia al efecto: + 1 punto
 - ✓ No retirado el medicamento mejora con el tratamiento sintomático: + 1 punto

- Efecto de la reexposición al medicamento,
 - ✓ Positiva, reaparición del efecto: + 3 puntos
 - ✓ Negativa: el efecto no reaparece: - 1 punto
 - ✓ No hay re exposición o no hay información: 0 punto
 - ✓ Muerte o efecto irreversible: 0 punto

- Existencia de otras causas alternativas de la IRA,
 - ✓ Existe otra patología: - 3 puntos
 - ✓ Verosimilitud para el medicamento y otra causa: - 1 punto
 - ✓ Falta de información: 0 punto
 - ✓ No existe causa alternativa de la IRA: + 1 punto

4.7.2. Imputabilidad

La imputabilidad de los casos se determinó en función del resultado del algoritmo de causalidad y la existencia de factores de riesgo de la IRA, categorizándose en:

- improbable, 0 puntos
- condicional, de 1 a 3 puntos
- posible, de 4 o 5 puntos
- probable, de 6 o 7 puntos
- definida, más de 8 puntos

4.7.3. Casos de IRA de causa medicamentosa

Para el análisis se consideraron **casos de IRA de causa medicamentosa** aquellos que presentaron al menos un medicamento con imputabilidad definida, probable o posible.

4.7.4. Casos de IRA de causa no medicamentosa

Los casos de IRA en los que no hubo fármacos sospechosos, y aquellos con categorías de imputabilidad condicional o improbable, se consideraron **casos de IRA de causa no medicamentosa**, y, en éstos, la etiología de la IRA se clasificó en:

- Pre-renal: cuando la alteración de la función renal fue producida por una disminución de la perfusión renal sin daño estructural del riñón.(1, 2)
- Renal: cuando la alteración de la función renal fue ocasionada por una lesión anatómica de cualquiera de las estructuras renales (glomérulo, túbulos, intersticio o vasos).(1, 2)
- Post-renal: cuando la alteración de la función renal fue ocasionada por dificultad de eliminar la orina como consecuencia de una obstrucción intrínseca o extrínseca de las vías urinarias.(1, 2)

4.8. Cálculo de la incidencia

4.8.1. Incidencia de la IRA durante la hospitalización

La incidencia (Intervalo de confianza del 95% (IC del 95%)) de IRA en pacientes hospitalizados en los servicios incluidos se estimó a partir de los casos de IRA por cualquier causa y el número total de ingresos en éstos servicios durante el periodo de estudio. Para el cálculo de la incidencia total de IRA también se tuvieron en cuenta los pacientes que cumplían los criterios de inclusión pero que no otorgaron el consentimiento.

4.8.2. Tasa de incidencia de la IRA durante la hospitalización

La tasa de incidencia (IC del 95%) se calculó utilizando como numerador los casos de IRA por cualquier causa y como denominador la suma de las camas-día de ocupación durante el periodo de estudio en las unidades de pacientes no críticos. Para el cálculo de la tasa de incidencia de IRA también se tuvieron en cuenta los pacientes que cumplían los criterios de inclusión pero que no otorgaron el consentimiento.

4.8.3. Incidencia de la IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización

La incidencia (IC del 95%) de IRA relacionada con medicamentos fue estimada usando los casos de IRA relacionada con medicamentos como numerador y el número total de ingresos en éstos servicios durante el periodo de estudio.

4.9. Definiciones y clasificaciones de variables

4.9.1. Definiciones de variables

La Organización Mundial de la Salud define como reacción adversa producida por un medicamento *“cualquier efecto perjudicial o no deseado que se presente tras la administración de un fármaco a la dosis normalmente utilizadas en el hombre para la*

profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad".(55)

Creatinina sérica basal: media de los valores de creatinina sérica desde la admisión en el hospital hasta la creatinina sérica previa a cumplir con los criterios de inclusión.

Pico de creatinina sérica: creatinina sérica máxima durante el periodo de hospitalización tras el deterioro de la función renal.

Incremento de creatinina sérica durante la IRA: la diferencia entre la creatinina sérica máxima y la creatinina sérica basal.

Hiperpotasemia: concentración de potasio plasmático $\geq 5,5$ meq/dl.

4.9.2. Clasificaciones de variables

4.9.2.1. Gravedad de la IRA

La gravedad de la IRA se categorizó según la clasificación RIFLE (riesgo, daño, fallo, pérdida prolongada de función renal y fallo final e irreversible de la función renal),(4)

R (Riesgo) Aumento de 1,5 veces de la creatinina sérica, descenso del filtrado glomerular mayor al 25% y reducción del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h.

I (Daño renal) Aumento de 2 veces de la creatinina sérica, descenso del filtrado glomerular mayor al 50% y reducción del flujo urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h.

F (Fallo renal) Aumento de 3 veces de la creatinina sérica o creatinina = 355 $\mu\text{mol/L}$ cuando hay un aumento agudo superior a 44 $\mu\text{mol/L}$, descenso del filtrado glomerular mayor al 75% y reducción del flujo urinario $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h.

4.9.2.2. Desenlace de la IRA

Según la evolución de los valores de creatinina sérica desde la admisión hasta el alta y la necesidad de diálisis, el desenlace de la IRA se clasificó en:

- recuperación completa de la función renal: cuando al alta el valor de creatinina sérica era similar al valor basal.
- recuperación parcial de la función renal: cuando el valor de creatinina sérica al alta era inferior al valor de creatinina sérica alterada pero superior al valor basal.
- no recuperación de la función renal pero sin necesidad de diálisis: cuando el valor de creatinina sérica al alta permanecía alterado pero sin necesidad de diálisis.
- no recuperación de la función renal y necesidad de diálisis: cuando al alta el paciente continuó en diálisis.
- muerte intrahospitalaria relacionada con la IRA.

4.10. Análisis comparativo de las características de los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada

Se realizó un análisis comparativo de las características de los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada con medicamentos.

4.11. Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta la incidencia descrita en la literatura médica de insuficiencia renal intrahospitalaria (5%-7%)(1) y el número de ingresos en el hospital durante un año. Se calculó que para detectar un 20% de casos de IRA relacionada con medicamentos durante el ingreso, con un IC del 95% y una precisión de $\pm 5\%$, se deberían incluir 232 pacientes con IRA durante la hospitalización.

4.12. Subestudio de costes

Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización

4.12.1. Perspectiva del subestudio de costes

Se realizó un cálculo de los costes de la IRA durante la hospitalización de los pacientes desde la perspectiva del hospital.

4.12.2. Tipo de costes

Para el cálculo de los costes se tuvieron en cuenta únicamente los costes directos y no se contabilizaron los costes indirectos, es decir, los derivados de la baja laboral de los pacientes o sus familiares o el coste de los desplazamientos. Tampoco se contabilizaron los costes derivados del impacto clínico o económico de la IRA a largo plazo tras el alta hospitalaria ni los intangibles (costes psíquicos asociados a la enfermedad como dolor o ansiedad).

4.12.3. Variables utilizadas en el subestudio de costes

4.12.3.1. Estancia hospitalaria

4.12.3.1.1. Duración de la estancia hospitalaria

Para el cálculo de los costes se tuvo en cuenta la duración del ingreso en el hospital (fechas de ingreso y alta) (ver apartado 4.3.5.2.). Así como la duración de la estancia en las unidades de pacientes críticos (unidad de cuidados intensivos, unidad coronaria o de sangrantes) o en el área de recuperación posquirúrgica. Para ello se tuvieron en cuenta tanto la información de la fecha de ingreso como de alta en cada una de estas unidades o áreas.

La duración de la estancia hospitalaria se calculó como la suma de días de hospitalización teniendo en cuenta las distintas áreas de hospitalización.

4.12.3.1.2. Tipo de estancia hospitalaria: médica o quirúrgica

También se consideró si el tipo de estancia fue en servicios médicos o quirúrgicos. La estancia hospitalaria se clasificó cómo médica, cuando el ingreso se realizó en servicios de especialidades médicas, o cómo quirúrgica, cuando durante el ingreso el paciente requirió una intervención quirúrgica. Además se tuvo en cuenta la estancia en unidad de complejidad superior (unidad de código ictus) o unidades de pacientes críticos durante la hospitalización.

4.12.3.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos

Para el cálculo de costes también se consideró la información sobre los procedimientos diagnósticos (ecografía, tomografía, resonancia, arteriografía, gammagrafía, endoscopias, citologías y/o biopsia) y/o terapéuticos (embolización, angioplastias, endoscopias, punciones...) renales y generales.

Se anotó la información sobre la fecha de realización de cada procedimiento y el resultado del mismo. Esta información se obtuvo de los informes de procedimientos de la historia clínica informatizada de los pacientes.

4.12.3.3. Tratamiento renal sustitutivo

Otra variable para el cálculo de costes que se tuvo en consideración fue el tipo de diálisis realizado (hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración), el número de sesiones durante la hospitalización, así como la fecha de inicio y final.

4.12.4. Fuentes de información sobre precios

Para el cálculo de los costes directos se utilizó la información de los costes publicada en *“l’Ordre SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s’aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l’Institut Català de la Salut “.*(59) Esta orden contempla la retribución de los costes directos en función del tipo de estancia hospitalaria y en función de las exploraciones

complementarias realizadas. En el coste de la estancia hospitalaria se incluye el coste de la pernoctación, así como el coste de las analíticas y el de la medicación recibida durante la hospitalización. En cambio, quedan excluidos los costes de las exploraciones complementarias de diagnóstico y terapéuticos como la diálisis, que se contemplan como costes independientes.

4.12.4.1. Precios para el Hospital Universitari Vall d'Hebron

El precio retribuido por día por estancia para el Hospital Universitari Vall d'Hebron es:

- estancia médica: día del 1º al 5º: 630,00 € y desde el 6º y siguientes: 500,00 €
- estancia quirúrgica: día del 1º al 5º: 800,00 € y desde el 6º y siguientes: 570,00 €
- estancia de complejidad superior (unidad de código ictus): día 850,00 €
- estancia especial (unidades de críticos o recuperación post quirúrgica): día 1.300,00 €

El coste en exploraciones se ha calculado como la suma del coste de cada exploración y se ha utilizado el precio por exploración que se establece en *l'Ordre SLT/42/2012.(59)* A sí mismo para la diálisis, el coste se ha calculado como la suma del coste por sesión durante el ingreso y se ha tenido en cuenta el precio que se establece en *l'Ordre SLT/42/2012.(59)*

4.12.5. Análisis de costes realizados y definiciones

Se realizó un cálculo de los costes directos de toda la hospitalización para cada caso y también un cálculo de los costes directos de la hospitalización previa al deterioro de la función renal y de los costes directos de la hospitalización posterior al deterioro de la función renal.

4.12.5.1. Coste total directo de la hospitalización de los pacientes

Para el coste total durante la hospitalización se tuvo en cuenta el coste total de la estancia hospitalaria en las distintas áreas de hospitalización, más el coste total de las exploraciones complementarias y el coste de la diálisis.

4.12.5.2. Costes directos previos al diagnóstico de IRA

Para los costes previos al diagnóstico de IRA se calcularon los costes de la estancia y las exploraciones complementarias previas al diagnóstico de IRA según los criterios del estudio.

4.12.5.3. Costes directos posteriores al diagnóstico de IRA

Para los costes posteriores al diagnóstico de la IRA se calcularon los costes de la estancia y exploraciones diagnósticas y terapéuticas posteriores al diagnóstico de IRA según los criterios del estudio.

4.12.5.4. Comparación de los costes directos entre el subgrupo de IRA relacionada con medicamento y el subgrupo no relacionada con medicamentos

Se analizó también el coste de la hospitalización de los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos.

Se compararon los costes de la hospitalización de los casos de IRA relacionada con fármacos con los costes de la hospitalización de los casos de IRA no relacionada con fármacos.

4.13. Aspectos éticos y legales. Protección de los sujetos participantes

El estudio se llevo a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica médica.

4.13.1. Confidencialidad

El estudio se realizó cumpliendo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal 15/1999.

La identidad de los pacientes fue codificada en los documentos del estudio y sólo el investigador que realizó dicho estudio, tuvo acceso a los datos personales de identificación, cuando los procedimientos de verificación de datos así lo exigieron.

A todos los pacientes se les informó de que sus datos serían incorporados a una base de datos informática la cual sólo se emplearía con finalidades de investigación clínica, y que el paciente no podría ser identificado de ninguna forma en dicha base de datos.

Todos los datos consignados en los CRD fueron tratados de forma confidencial. En ninguno de los registros efectuados constó el nombre de los pacientes, sino que estos fueron identificados a través de un número correspondiente al código del paciente.

4.13.2. Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado para la recogida y análisis de la información de forma escrita y firmada. (Anexo 3)

4.13.3. Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio se realizó de acuerdo a las directivas nacionales de los estudios post-autorización, y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

4.14. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20 (IBM corp., NY, USA). Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de la cohorte de casos con IRA durante la hospitalización. También se realizó un análisis comparativo entre el subgrupo de casos con IRA relacionada con medicamentos y el subgrupo de casos con IRA no relacionada con medicamentos.

4.14.1. Análisis estadístico descriptivo y analítico

Las variables cuantitativas se describieron en medidas de distribución central, medianas y rango intercuartílico [RI] o bien media \pm desviación estándar (DE) de acuerdo con la distribución de cada variable. La comparación de medias entre dos grupos se llevó a cabo con la prueba T de Student para grupos independientes o bien con su alternativa no paramétrica la prueba U-Mann-Whitney.

Las variables cualitativas se describieron mediante distribución de frecuencias relativas y absolutas. La comparación de proporciones se efectuó con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, si las condiciones de aplicabilidad de la anterior no eran las adecuadas.

Se consideró un valor estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

4.14.2. Análisis del subestudio de costes

En el análisis estadístico del subestudio de costes las variables cuantitativas fueron descritas mediante la media \pm desviación estándar (DE) o la mediana y RI la comparación de medias y las medianas entre el subgrupo de IRA relacionada con medicamentos y el subgrupo de IRA no relacionada con medicamentos se llevó a cabo con la prueba T de Student para grupos independientes o bien con su alternativa no paramétrica la prueba U-Mann-Whitney. Se consideró un valor estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1. Pacientes incluidos

De un total de 21.262 ingresos, 194 casos de IRA durante la hospitalización fueron incluidos durante el periodo de estudio (dos pacientes ingresaron en dos ocasiones y presentaron un episodio de IRA en cada ingreso). Un total de 20.807 ingresos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de alteración de creatinina del estudio y 261 fueron excluidos por otras razones (Figura 1).

5.2. Incidencia

5.2.1. Incidencia de IRA durante la hospitalización

La incidencia de IRA durante la hospitalización fue de 9,6 por 1.000 ingresos (IC 95%, 8,4-11,0).

5.2.2. Incidencia de IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización

En 105 casos el episodio de IRA se relacionó con medicamentos, ver resultados del análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con el episodio de IRA en el apartado 5.8.

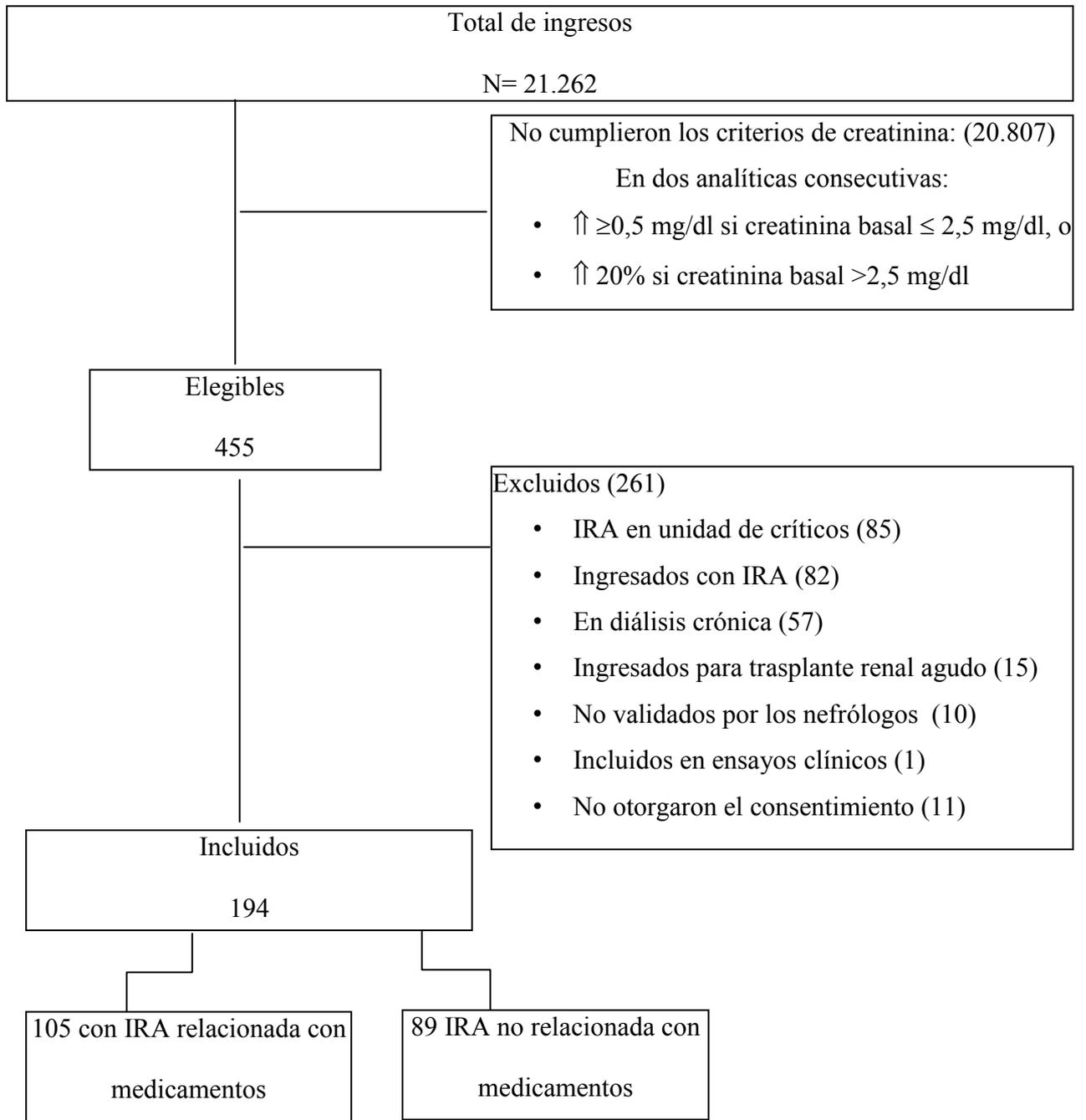
La incidencia de IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización fue 4,9 por 1.000 ingresos (IC 95% 4,0-6,0).

5.2.3. Tasa de incidencia de la IRA durante la hospitalización

Durante el periodo de estudio, hubo 146.898 camas ocupadas-día.

La tasa de incidencia de IRA durante la hospitalización fue 1,4 por 1.000 camas-día (IC 95%, 1,2-1,6).

Figura 1. Diagrama de flujo de los ingresos con insuficiencia renal aguda durante la hospitalización



Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda

En los siguientes apartados, se describen tanto las características de los casos de IRA intrahospitalaria como las de los casos de IRA relacionada con medicamentos y las de los casos de IRA no relacionada con medicamentos.

5.3. Características basales de los pacientes

5.3.1. Demográficas

La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años [RI 59-79] y 117 (60%) pacientes fueron hombres. No hubo diferencias entre los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada con medicamentos en la edad ni en el género de los pacientes (Tabla 2).

5.3.2. Antecedentes patológicos

Un 67,0% de los casos de IRA intrahospitalaria presentaron el antecedente de hipertensión arterial, un 21,1% insuficiencia cardíaca, un 18,6% cardiopatía isquémica, un 35,6% diabetes mellitus y un 37,6% presentaron insuficiencia renal crónica (Tabla 2). El 53,1% de los casos tenían dos ó más antecedentes patológicos.

Los casos de IRA relacionada con medicamentos comparados con los casos de IRA no relacionada con medicamentos presentaron con mayor frecuencia el antecedente de hipertensión arterial (74,3% en comparación con 58,4%, $p=0,02$) y el antecedente de insuficiencia cardíaca (26,7% en comparación con 14,6%, $p=0,05$) (Tabla 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes de cardiopatía isquémica (23% en los casos de IRA relacionada con medicamentos en comparación con 13,5% en los casos de IRA no relacionada con medicamentos, $p=0,10$), diabetes mellitus (40% en comparación con 30,3%, $p=0,17$) o insuficiencia renal crónica (35,2% en comparación con 40,4%, $p=0,46$).

Los casos de IRA relacionada con medicamentos presentaron con mayor frecuencia que los casos de IRA no relacionada con medicamentos dos ó más antecedentes patológicos (60,0% en comparación con 45,0%, respectivamente, $p=0,04$) (Tabla 2).

5.3.3. Servicios de admisión

Los principales servicios de admisión de la cohorte de IRA intrahospitalaria fueron cirugía general (26,5%), medicina interna (22,4%), oncología-hematología (13,7%) y cirugía cardiovascular (10,3%) (Tabla 2).

Al comparar los servicios de admisión de los casos de IRA relacionada con medicamentos con los casos de IRA no relacionada con medicamentos, en ambos subgrupos el más frecuente fue cirugía general (23,8% en comparación con 29,0% respectivamente, $p=0,41$), seguido de medicina interna (21,9% en comparación con 23,1%, $p=0,86$). Los casos de IRA relacionada con medicamentos ingresaron en un porcentaje menor en el servicio de oncología-hematología que los casos de IRA no relacionada con medicamentos (8,6% en comparación con 20,2%, $p=0,02$).

Tabla 2. Características basales

Características	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA Intrahospitalaria N=194
Edad en años, mediana [RI]	72 [60,5-78,5]	73 [57-79,5]	0,86 ^b	72 [59-79]
> 64 años, n (%)	72 (68,6)	57 (64,0)	0,54 ^a	129 (66,5)
Género, hombres n (%)	66 (63,0)	51 (57,3)	0,46 ^a	117 (60,0)
Antecedentes patológicos, n (%)				
Hipertensión,	78 (74,3)	52 (58,4)	0,02 ^a	130 (67,0)
Insuficiencia cardiaca,	28 (26,7)	13 (14,6)	0,05 ^a	41 (21,1)
Cardiopatía isquémica,	24 (23,0)	12 (13,5)	0,10 ^a	36 (18,6)
Diabetes mellitus,	42 (40,0)	27 (30,3)	0,17 ^a	69 (35,6)
IRC,	37 (35,2)	36 (40,4)	0,46 ^a	73 (37,6)
Dos o más antecedentes, n (%)	63 (60,0)	40 (45,0)	0,04 ^a	103 (53,1)
Servicio de ingreso, n (%)				
Cirugía general	25 (23,8)	26 (29,2)	0,41 ^a	51 (26,3)
Medicina interna	23 (21,9)	21 (23,1)	0,86 ^a	44 (22,7)
Oncología – hematología	9 (8,6)	18 (20,2)	0,02 ^a	27 (13,9)
Cirugía cardiovascular	13 (12,4)	7 (7,9)	0,35 ^a	20 (10,3)
Urología	8 (7,6)	5 (5,5)	0,77 ^a	13 (6,6)
Cardiología	8 (7,6)	2 (2,2)	0,11 ^a	10 (5,1)
Otros servicios quirúrgicos	7 (6,7)	2 (2,2)	0,18 ^a	9 (4,6)
Otros servicios médicos	12 (11,6)	8 (8,8)	0,64 ^a	20 (10,2)
Creatinina previa a la IRA (mg/dl), media (DE)	1,24 (±0,46)	1,29 (±0,69)	0,95 ^b	1,26 (±0,58)
Creatinina máxima durante la IRA (mg/dl), media (DE)	2,72 (±1,04)	3,76 (±2,11)	<0,001 ^b	3,2 (±1,71)
Incremento de creatinina sérica durante la IRA < 3 mg/dl, n (%)	99 (94,3)	75 (84,3)	0,03 ^a	147 (89,7)
Días desde el ingreso hasta la IRA, media (DE)	11,8 (±9,1)	12 (±14)	0,29 ^b	11,9 (±11,9)
Estancia hospitalaria, media (DE) días	25,8 (±23,9)	25,3 (±16,8)	0,59 ^b	25,6 (±20,4)

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda; RI: rango intercuartílico; IRC: insuficiencia renal crónica; DE: desviación estándar.

P-valor fue determinado usando la prueba exacta de Fisher^a o la prueba U de Mann–Whitney^b según corresponda.

5.3.4. Factores de riesgo de la IRA

El 42,3% de los casos de IRA intrahospitalaria presentó depleción de volumen, un 31,4% hipotensión, un 19,1% insuficiencia cardiaca descompensada y un 11,3% sangrado del punto quirúrgico o de alguna otra localización. El 92% de los casos presentó uno ó más factores de riesgo de IRA. (Tabla 3).

Los casos de IRA relacionada con medicamentos comparados con los casos de IRA no relacionada con medicamentos presentaron con menor frecuencia hipotensión (24,8% en comparación con 39,3%, $p=0,03$), depleción de volumen (38,1% en comparación con 47,2%, $p=0,24$) y sangrado del sitio quirúrgico o de algún otro sitio (7,6% en comparación con 15,7%, $p=0,11$) (Tabla 3). Los casos que presentaron insuficiencia cardiaca descompensada fue similar en ambos subgrupos (19,0% versus 19,1%, respectivamente $p=1,00$) (Tabla 3).

Un 15,2% de los casos de IRA relacionada con medicamentos no presentaron ningún factor de riesgo de IRA, mientras que no hubo ningún caso sin factores de riesgo en los casos de IRA no relacionada con medicamentos. La asociación de tres o más factores de riesgo fue menos frecuente en los casos de IRA relacionada con medicamentos que en los casos de IRA no relacionada con medicamentos (9,5% en comparación con 29,2 %, $p<0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo de la IRA

Factores de riesgo, n (%)	IRA	IRA no	p-valor	IRA
	relacionada con medicamentos N=105	relacionada con medicamentos N=89		intrahospitalaria N=194
Depleción de Volumen	40 (38,1)	42 (47,2)	0,24 ^b	82 (42,3)
Hipotensión	26 (24,8)	35 (39,3)	0,03 ^b	61 (31,4)
Insuficiencia cardiaca descompensada	20 (19,0)	17 (19,1)	1,00 ^b	37 (19,1)
Sangrado (del sitio quirúrgico o de otro sitio)	8 (7,6)	14 (15,7)	0,11 ^b	22 (11,3)
Número de factores de riesgo, n (%)				
Sin factor	16 (15,3)	0 (0)		16 (8,3)
Un factor	50 (47,6)	43 (48,3)		93 (47,9)
Dos factores	29 (27,6)	20 (22,5)	<0,001 ^a	49 (25,3)
Tres o más factores	10 (9,5)	26 (29,2)		36 (18,5)
<i>Abreviatura:</i> IRA: insuficiencia renal aguda;				
<i>P</i> -valor fue determinado usando la prueba Chi-cuadrado de Pearson ^a o la prueba exacta de Fisher ^b según corresponda.				

5.4. Complicaciones de la IRA

La complicación relacionada con la IRA más frecuente durante la hospitalización fue la hiperpotasemia (25,8% de los casos), seguida de la insuficiencia cardíaca descompensada (12,9%), arritmia (4,1%) y hemorragia digestiva (3,6%). En 8 casos (4,1%) los pacientes requirieron diálisis y en dos ésta continuó al alta.

Al comparar ambos subgrupos no se observaron diferencias en las complicaciones de la IRA (Tabla 4).

Tabla 4. Complicaciones de la IRA

Complicaciones de la IRA n (%)	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA intra-hospitalaria N=194
Insuficiencia cardíaca descompensada	10 (9,5)	15 (16,9)	0,13	25 (12,9)
Coma	0	1 (1,1)	0,45	1 (0,5)
Hemorragia digestiva	3 (2,9)	4 (4,5)	0,70	7 (3,6)
Arritmia	5 (4,8)	3 (3,4)	0,72	8 (4,1)
Hiperpotasemia	31 (29,5)	19 (21,3)	0,24	50 (25,8)
Requerimiento de diálisis	2 (1,9)	6 (6,7)	0,14	8 (4,1)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

P-valor fue determinado usando la prueba exacta de Fisher.

5.5. Gravedad y desenlace de la IRA

5.5.1. Gravedad de la IRA

La media de la creatinina sérica basal de los casos con IRA intrahospitalaria fue $1,26 \pm 0,58$ mg/dl. Después del diagnóstico de IRA, la media de creatinina máxima fue $3,2 \pm 1,71$ mg/dl (Tabla 2).

Casi en el 90% de los casos el incremento de la creatinina sérica durante la IRA fue menor a 3 mg/dl. El 50% de los casos presentó un incremento de la creatinina sérica basal entre el 50% y el 99% y el 30% un incremento entre el 100% y 199% (Tabla 5).

Un 30% presentó riesgo de daño renal y un 48% daño renal según la clasificación RIFLE (Tabla 6).

Al comparar los casos de IRA relacionada con medicamentos con los casos de IRA no relacionada con medicamentos, no hubo diferencias en la creatinina sérica basal media ($1,24 \pm 0,46$ mg/dl versus $1,29 \pm 0,69$ mg/dl, respectivamente, $p= 0,95$). No obstante la creatinina máxima media después del diagnóstico de IRA fue menor en los casos de IRA relacionada con medicamentos ($2,72 \pm 1,04$ mg/dl versus $3,76 \pm 2,11$ mg/dl, respectivamente, $p < 0,001$). Además en un 94,3% de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos y en un 84,3% de los casos con IRA no relacionada con medicamentos, el incremento de creatinina sérica fue menor a 3 mg/dl ($p=0,03$) (Tabla 2). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, entre los casos de IRA no relacionada con medicamentos se observaron mayores porcentajes de incremento de la creatinina sérica respecto a la basal que entre los casos de IRA relacionados con medicamentos (Tabla 5).

Además el porcentaje de casos con daño y con fallo renal según la clasificación RIFLE fueron más frecuentes en los casos de IRA no relacionados con medicamentos que en casos de IRA relacionados con medicamentos ($p=0,05$) (Tabla 6).

Tabla 5. Gravedad de la IRA

Incremento de creatinina	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA intrahospitalaria N=194
≥ 50%, n (%)	58 (55,2)	38 (42,7)		96 (49,5)
≥ 100%, n (%)	28 (26,7)	32 (36,0)	0,21	60 (30,9)
≥ 200%, n (%)	19 (18,1)	19 (21,3)		38 (19,6)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;
P-valor fue determinado usando la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 6. Clasificación de RIFLE

Clasificación de RIFLE	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA intrahospitalaria N=194
Riesgo de daño renal, n (%)	39 (37,1)	19 (21,3)		58 (29,9)
Daño renal, n (%)	46 (43,8)	47 (52,8)	0,05	93 (47,9)
Fallo renal, n (%)	20 (19,0)	23 (25,8)		43 (22,2)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;
P-valor fue determinado usando la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

5.5.2. Desenlace de la IRA

De los que sobrevivieron, al alta la función renal se recuperó en 93 casos (61,6%) de forma completa, en 39 (25,8%) de forma parcial y en 19 (12,6%) no se recuperó (Tabla 7).

No hubo diferencias en la recuperación de la función renal entre ambos subgrupos (Tabla 7).

Tabla 7. Desenlace de la IRA al alta

Función renal al alta	IRA relacionada con medicamentos N=97	IRA no relacionada con medicamentos N=54	p-valor	IRA intrahospitalaria N=151
Recuperación completa, n (%)	59 (60,8)	34 (63,0)		93 (61,6)
Recuperación parcial, n (%)	27 (27,8)	12 (22,2)	0,67	39 (25,8)
No recuperada, n (%)	11 (11,4)	8 (14,8)		19 (12,6)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;
P-valor fue determinado usando la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

5.5.2.1. Mortalidad durante la hospitalización

La mortalidad de los pacientes con IRA durante la hospitalización fue del 22,4% (43 de 192 pacientes) (Tabla 8).

En 11 pacientes (5,7% del total de pacientes con IRA) la muerte intrahospitalaria se relacionó con la IRA y en el resto con otra causa (Tabla 9).

Tabla 8. Mortalidad de la Insuficiencia renal aguda intrahospitalaria

Al alta	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA intrahospitalaria N=194
Vivo, n (%)	97 (92,4)	54 (60,7)	<0,001	151 (77,8)
Muerte intrahospitalaria, n (%)	8 (7,6)	35 (39,3)		43 (22,2)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

P-valor fue determinado usando la prueba exacta de Fisher.

Tabla 9. Mortalidad relacionada con la Insuficiencia renal aguda

Mortalidad	IRA relacionada con medicamentos N=8	IRA no relacionada con medicamentos N=35	p-valor	IRA intrahospitalaria N=43
Relacionada con la IRA, n (%)	4 (50,0)	7 (20,0)	0,17	11 (25,6)
No relacionada con la IRA, n (%)	4 (50,0)	28 (80,0)		32 (74,4)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

P-valor fue determinado usando la prueba exacta de Fisher.

Los principales diagnósticos de muerte de los pacientes con IRA intrahospitalaria fueron: neoplasia (n=23, 53,4%), insuficiencia cardiaca descompensada (n=5, 11,6%) y patología infecciosa (n=4, 9,3%) (Tabla 10).

La mortalidad de los pacientes con un episodio de IRA relacionada con medicamentos fue menor que la de los casos de IRA no relacionada con medicamentos (7,6% en comparación con 39,3%, $p < 0,001$) (Tabla 8). La IRA fue la causa de muerte en 4 pacientes con IRA relacionada con medicamentos y en 7 con IRA no relacionada con medicamentos (Tabla 9). En ambos grupos la causa más frecuente de muerte fue una neoplasia (Tabla 10).

Tabla 10. Diagnósticos de muerte intrahospitalaria

Diagnóstico de muerte, n (%)	IRA relacionada con medicamentos N=8	IRA no relacionada con medicamentos N=35	IRA intrahospitalaria N=43
Neoplasia	3 (37,5)	20 (51,3)	23 (53,4)
Insuficiencia cardiaca descompensada	2 (25,0)	3 (8,5)	5 (11,6)
Patología Infecciosa	1 (12,5)	3 (8,5)	4 (9,3)
Patología bilio-pancreática	0 (0)	3 (8,5)	3 (6,9)
Insuficiencia hepática aguda o cirrosis	0 (0)	2 (5,7)	2 (4,6)
Patología digestiva	0 (0)	2 (5,7)	2 (4,6)
Otras cirugías (vascular)	0 (0)	2 (5,7)	2 (4,6)
Insuficiencia renal aguda	1 (12,5)	0 (0)	1 (2,3)
Anemia aplásica	1 (12,5)	0 (0)	1 (2,3)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

La mortalidad fue de un 50% en los pacientes con un incremento de creatinina sérica ≥ 3 mg/dl durante la IRA (murieron 10 de 20), en contraste con una mortalidad de un 19% en los pacientes con un incremento de creatinina sérica < 3 mg/dl durante la IRA (murieron 10 de 174) ($p=0,004$).

Hubo un incremento progresivo de la mortalidad en relación a las categorías de la clasificación RIFLE, en la categoría R fue de un 8,6%, en la categoría I de un 24,7% y en la categoría F de un 34,2% ($p=0,004$) (Tabla 11)

Tabla 11. Clasificación RIFLE y mortalidad intrahospitalaria

Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	Categoría RIFLE			p-valor
	R N=58	I N=93	F N=43	
Vivo,	53 (91,4)	70 (75,3)	28 (65,2)	0,004
Muerte intrahospitalaria,	5 (8,6)	23 (24,7)	15 (34,2)	

Abreviatura: R: riesgo; I: daño renal; F: fallo renal.
P-valor fue determinado usando la prueba exacta de Fisher.

5.6. Diagnósticos al alta

Los principales diagnósticos al alta fueron: neoplasia (n=58, 29,8%), patología infecciosa (n=18, 9,2%) y trasplante agudo no renal (n=16, 8,2%) (Tabla 12).

El diagnóstico de neoplasia fue el más frecuente en ambos subgrupos, sin embargo en los casos de IRA relacionada con medicamentos fue menor que en los casos de IRA no relacionada con medicamentos (21,9% versus 39,3%, respectivamente, p=0,01). El segundo diagnóstico más frecuente fue patología infecciosa sin diferencias entre ambos subgrupos (6,7% versus 12,4%, p=0,21), seguido del trasplante agudo no renal (10,5% versus 5,6%, p=0,29) (Tabla 12).

Tabla 12. Diagnósticos al alta

Diagnóstico al alta, n (%)	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Neoplasia	23 (21,9)	35 (39,3)	58 (29,9)
Infecciones	7 (6,7)	11 (12,4)	18 (9,3)
Trasplante agudo no renal	11 (10,5)	5 (5,6)	16 (8,2)
Patología bilio-pancreática	7 (6,7)	5 (5,6)	12 (6,2)
Insuficiencia cardíaca descompensada	9 (8,6)	5 (5,6)	14 (7,2)
Insuficiencia hepática aguda o cirrosis	3 (2,9)	6 (6,7)	9 (4,6)
Cardiopatía isquémica	5 (4,8)	1 (1,1)	6 (3,1)
Patología digestiva	4 (3,8)	4 (4,5)	8 (4,1)
Cirugía cardíaca	7 (6,7)	2 (2,2)	9 (4,6)
Cirugía abdominal	4 (3,8)	4 (4,5)	8 (4,1)
Otras cirugías (torácica, urológica, vascular)	5 (4,8)	4 (4,5)	9 (4,6)
Otra patología cardíaca no isquémica	1 (1,0)	2 (2,2)	3 (1,5)
Otros	19 (18,1)	5 (5,6)	24 (12,4)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

5.7. Duración de la estancia hospitalaria

La estancia media hospitalaria fue de $25,6 \pm 20,4$ días y la media desde el ingreso hasta cumplir los criterios de IRA del estudio fue de $11,9 \pm 12$ días.

No se observaron diferencias entre los subgrupos en los días de estancia hospitalaria ni en los días desde el ingreso hasta cumplir con los criterios de IRA del estudio (Tabla 2).

5.8. Análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con la IRA

5.8.1. Imputabilidad

En 105 (54,1%) casos la alteración de la función renal se relacionó con medicamentos. Las categorías de imputabilidad fueron posible en 22 (21%) casos, probable en 70 (66,6%) y definida en 13 (12,4%) (Tabla 13).

La secuencia temporal entre los medicamentos implicados y el inicio de la IRA fue compatible en todos los casos. La mediana [RI] del intervalo entre la administración del los medicamentos implicados y el diagnóstico de IRA fue de 4 días [3-7].

El grado de conocimiento previo de la asociación causal entre los medicamentos y la IRA fue conocida en todos los casos.

En 93 casos (88,6%) la IRA mejoró con la retirada del medicamento implicado, en un caso no mejoró pero no se retiró el medicamento y en 11 casos (10,5%) no fue posible determinar el efecto de la retirada por muerte del paciente o información insuficiente.

No hubo re-exposición a los medicamentos implicados en ninguno de los casos.

Hubo verosimilitud parecida para los medicamentos implicados y la causa alternativa en 78 casos (74,3%). No existió una causa alternativa a los medicamentos implicados en 23 (21,9%). La información fue insuficiente en 4 (3,8%).

En los casos en los que hubo verosimilitud parecida entre los medicamentos implicados y la causa alternativa, la causa alternativa más frecuente fue una depleción de volumen

(35,9%) seguida por infección (19,2%), insuficiencia cardiaca descompensada (18%), cirrosis hepática descompensada (7,7%) y patologías que generan un tercer espacio (6,4%).

Tabla 13. Resultados del análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con la insuficiencia renal aguda

	Número de casos 194	%
Improbable	79	40,7
Condicional	10	5,2
Posible	23	11,8
Probable	69	35,6
Definida	13	6,7

Los casos de IRA relacionada con medicamentos son los que resultaron con imputabilidad posible, probable o definida.

En los casos con categoría condicional, el papel de la causa alternativa para desarrollar la IRA fue superior al papel del medicamento. En los casos improbables, la relación temporal entre la administración del medicamento y la IRA no era compatible o bien no había conocimiento previo de que el medicamento desarrollara IRA y existía una causa alternativa de la IRA. (Figura 2)

5.9. Clasificación de la etiología de la IRA de los casos de IRA no relacionada con medicamentos

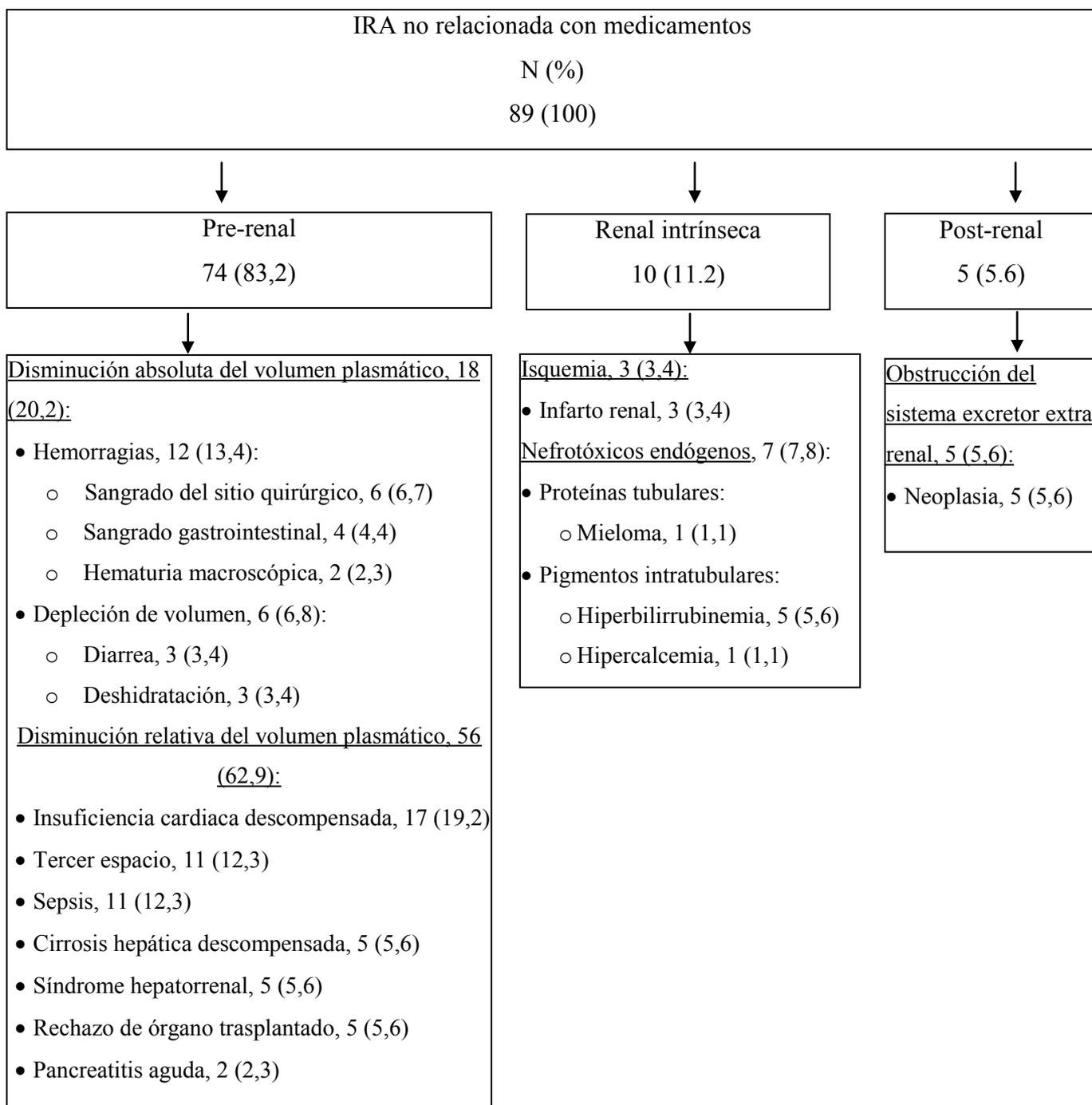
En 89 (45,9%) casos la alteración de la función renal no fue de causa medicamentosa. En 74 (83,1%) de éstos, la causa fue pre-renal, en 10 (11,3%) renal y en 5 (5,6%) fue post-renal (Figura 2).

En los casos de IRA pre-renal el mecanismo fisiopatológico más frecuente fue el daño renal debido a una disminución relativa del volumen plasmático en más del 60% de los casos. La insuficiencia cardíaca descompensada fue la causa más frecuente seguida por las patologías que generan un tercer espacio y la sepsis (Figura 2).

En los casos de IRA renal, la lesión por tóxicos endógenos, principalmente por hiperbilirrubinemia, fue la causa más frecuente.

En los casos de IRA post-renal, la obstrucción del sistema excretor extra renal por procesos neoplásicos fue la más frecuente. (Figura 2).

Figura 2. Clasificación y causa principal de la IRA no relacionada con medicamentos



En los casos con IRA no relacionada con medicamentos la imputabilidad de causalidad resulto improbable en 79 (89%) casos y condicional en 10 (11%) casos.

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda;

5.10. Casos de IRA relacionada con medicamentos

5.10.1. Medicamentos implicados

5.10.1.1. Grupos terapéuticos, subgrupos terapéuticos y principios activos

En los 105 casos de IRA relacionada con medicamentos hubo 305 fármacos implicados.

En la mayoría de casos los fármacos implicados fueron del sistema cardiovascular (72,4%) seguidos de los fármacos del grupo antineoplásicos o inmunomoduladores (10%) (Gráfica 1).

Por subgrupos los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los diuréticos (33,4%), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (17,3), bloqueadores β -adrenérgicos (7,2%), inmunosupresores (7,5%), contrastes para radioimagen iodados (5,9%) y AINEs (5,5%) (Tabla 14).

Los principios activos implicados con mayor frecuencia fueron furosemida (22,9%), enalapril (7,5%), hidroclorotiazida (6,2%), losartan (5,6%), dexketoprofeno (5,2%) y tacrólimus (5,1%) (Tabla 15).

Gráfica 1. Grupos terapéuticos de los medicamentos implicados en los casos de IRA

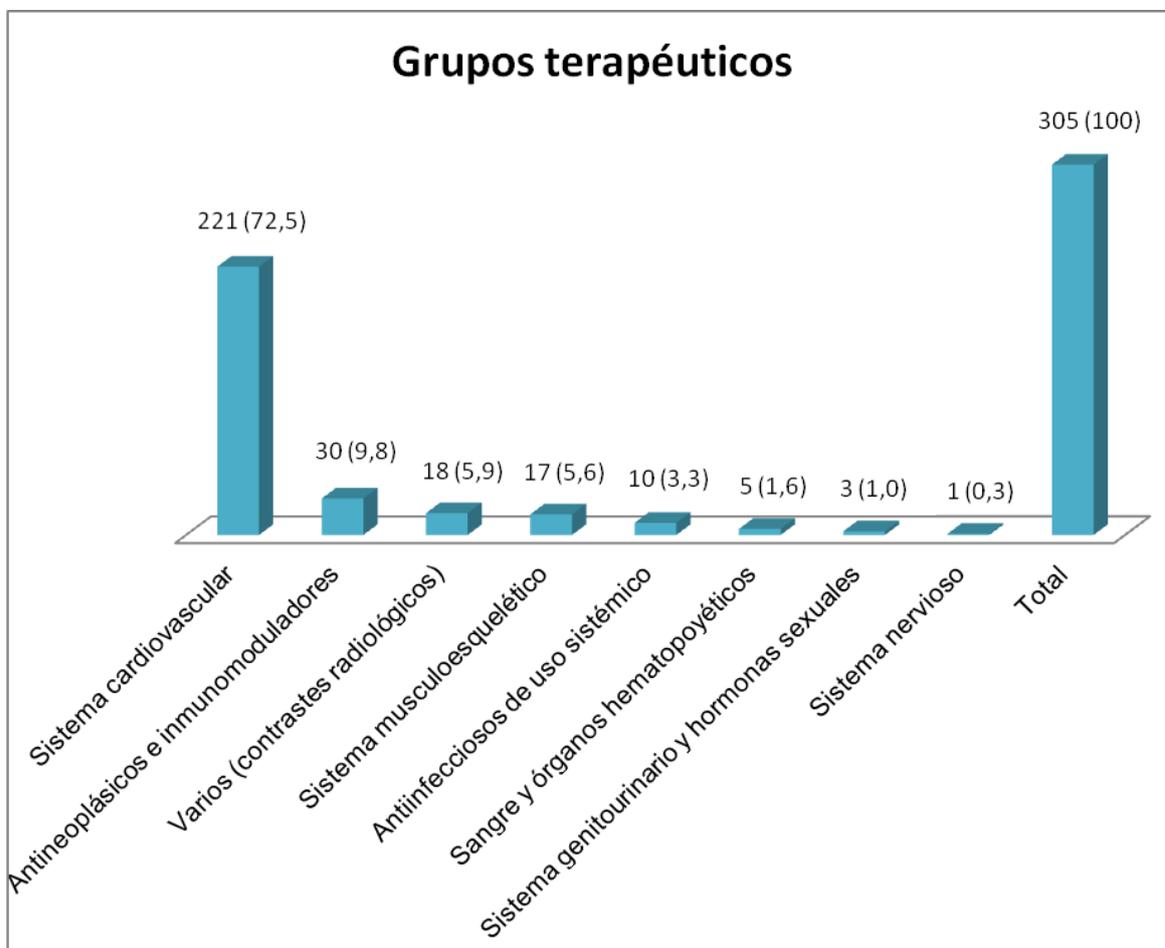


Tabla 14. Grupos y subgrupos terapéuticos de los medicamentos implicados

Grupos terapéuticos	Subgrupos terapéuticos
n= 305 (%)	n=305 (%)
Sistema cardiovascular 221 (72,4)	Diuréticos, 102 (33,4) A. activos sobre el sist. renina angiotensina, 53 (17,4) A. beta bloqueantes, 22 (7,2) Bloqueantes de los canales del calcio, 21 (6,9) Terapia cardiaca, 15 (4,9) Antihipertensivos, 8 (2,6)
Antineoplásicos e inmunomoduladores 30 (9,8)	Inmunosupresores, 23 (7,5) A. antineoplásicos, 7 (2,3)
Varios 18 (5,9)	Contrastes para radioimagen, 18 (5,9)
Sistema musculoesquelético 17 (5,5)	Antiinflamatorios no esteroideos, 17 (5,5)
Antiinfecciosos de uso sistémico 10 (3,3)	Antibacterianos, 4 (1,3) Antimicóticos, 3 (1,0) Antivirales, 3 (1,0)
Sangre y órganos hematopoyéticos 5 (1,6)	Inhibidores de la agregación de las plaquetas, 5 (1,6)
Sistema genitourinario y hormonas sexuales 3 (1,0)	Antagonistas alfa-adrenérgicos, 3 (1,0)
Sistema nervioso 1 (0,3)	Antiepilépticos, 1 (0,3)

Abreviaturas: A.: agentes; sist.: sistema;

Tabla 15. Subgrupos terapéuticos y principios activos

Subgrupos terapéuticos	Principios activos
N=305 (%)	N=305 (%)
Diuréticos, 102 (33,4)	furosemida 70 (22,8) hidroclorotiazida 19 (6,2) espironolactona 13 (4,2)
A. activos sobre el sist. renina angiotensina, 53 (17,4)	enalapril 23 (7,5) losartan 17 (5,5) captopril 13 (4,2)
A. beta bloqueantes, 22 (7,2)	bisoprolol 6 (2,0) labetalol 4 (1,3) atenolol 4 (1,3) carvedilol 3(1,0) nadolol 3 (1,0) propranolol 2(0,7)
Bloqueantes de los canales del calcio, 21 (6,9)	amlodipino 14 (4,6) nifedipino 5 (1,6) diltiazem 1 (0,3) nimodipino 1 (0,3)
Terapia cardiaca, 15 (4,9)	nitroglicerina 11 (3,6) mononitrato de isosorbida 2 (0,7) ivabradina 1 (0,3) amiodarona 1 (0,3)
Antihipertensivos, 8 (2,6)	doxazosina 7 (2,3) hidralazina 1 (0,3)
Inmunosupresores, 23 (7,5)	tacrólimus 16 (5,2) micofenolato de mofenetilo 3 (1,0) ciclosporina 2 (0,7) everolimus 2 (0,7)
A. antineoplásicos, 7 (2,3)	citarabina 2 (0,7) carmustina 1 (0,3) rituximab 1 (0,3) melfalán 1 (0,3) bortezomib 1 (0,3) etoposido 1 (0,3)
Contrastes para radioimagen, 18 (5,9)	ioversol 7 (2,3) iobitridol 3 (1,0) iomeprol 2 (0,7) iohexol 1 (0,3) iopamidol 3 (1,0) iopromida 2 (0,7)

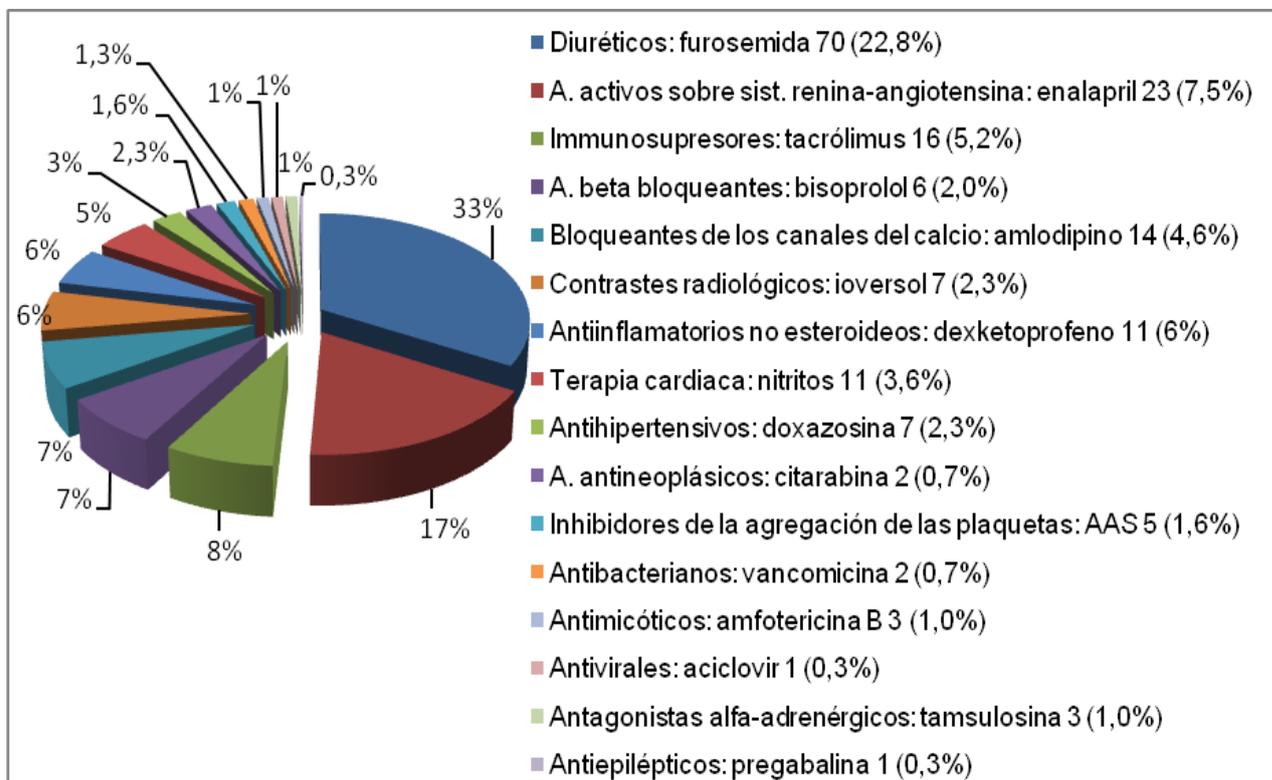
Continua

Continuación Tabla 15

Subgrupos terapéuticos	Principios activos
N=305 (%)	N=305 (%)
Antiinflamatorios no esteroideos, 17 (5,5)	dexketoprofeno 16 (5,2) ibuprofeno 1 (0,3)
Antibacterianos, 4 (1,3)	vancomicina 2 (0,7) trimetoprim-sulfametoxazol 2 (0,7)
Antimicóticos, 3 (1,0)	anfotericina b 3 (1,0)
Antivirales, 3 (1,0)	aciclovir 1 (0,3) ganciclovir 1 (0,3) valganciclovir 1 (0,3)
Inhibidores de la agregación de las plaquetas, 5 (1,6)	acetilsalicílico, ácido 5 (1,6)
Antagonistas alfa-adrenérgicos, 3 (1,0)	tamsulosina 3 (1,0)
Antiepilépticos, 1 (0,3)	pregabalina 1(0,3)

Abreviaturas: A.: agentes; sist.: Sistema;

Gráfico 2. Subgrupos terapéuticos y el principio activo más frecuente



Abreviaturas: A.: agentes; Sist.: Sistema; AAS: ácido acetilsalicílico.

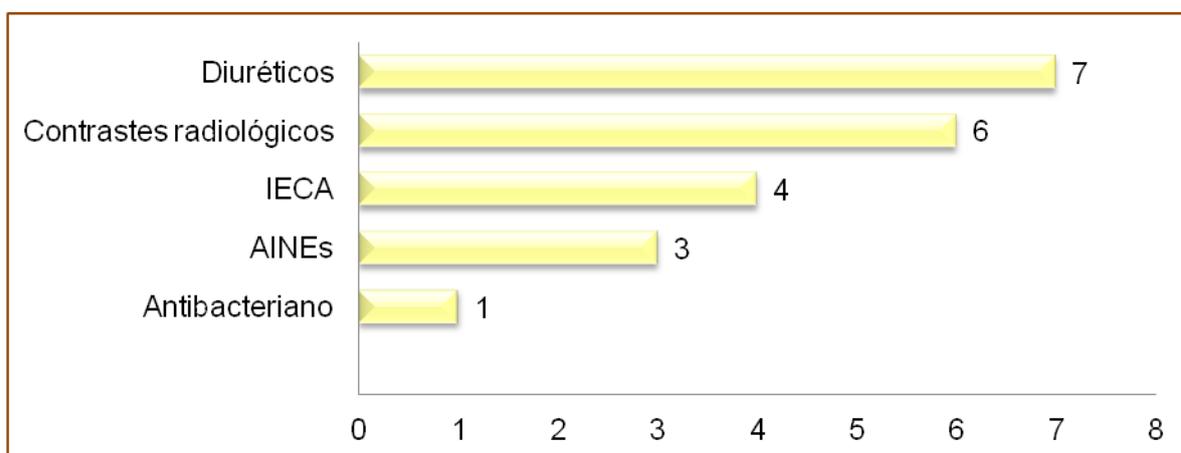
5.10.1.2. Casos de IRA relacionada con un único medicamento

En un 20,0% de los casos, la IRA se relacionó con un único medicamento (Tabla 16). Los diuréticos y los contrastes para radioimagen fueron los más frecuentes, seguidos de los IECAs y los AINEs (Gráfica 3).

Tabla 16. Número de medicamentos implicados en cada caso de IRA relacionada con medicamentos

Número de medicamentos implicados	Número de casos 105	%
Uno	21	20,0
Dos	23	21,9
Tres	25	23,8
Cuatro	19	18,1
Cinco ó más	18	16,2

Gráfica 3. Sub grupos terapéuticos de los principios activos de los casos de IRA relacionada a un único medicamento implicado

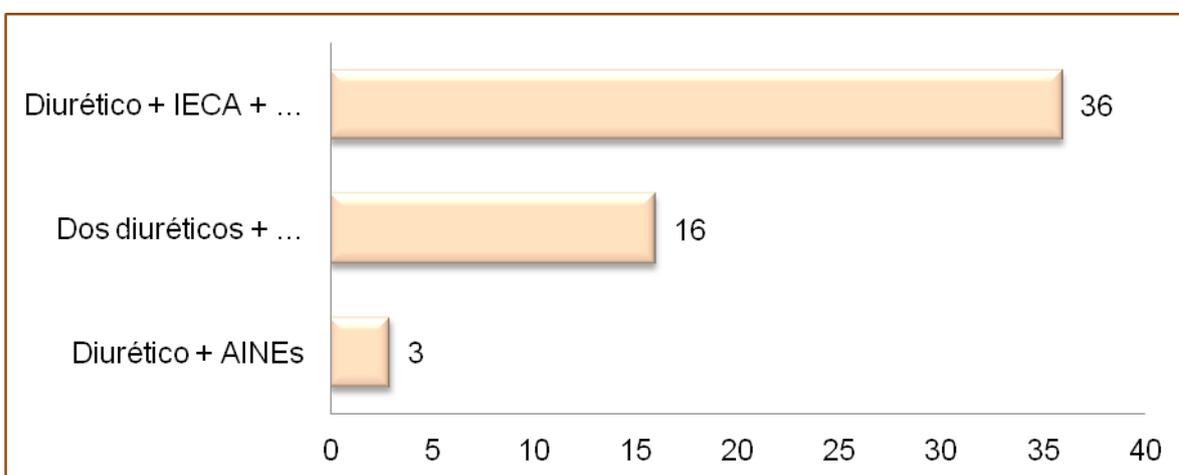


Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

5.10.1.3. Casos de IRA relacionada con dos ó más medicamentos

En un 22% de los casos la IRA se relacionó con 2 medicamentos, en un 24% con 3 medicamentos, en un 18% con 4 y en un 16% con 5 ó más (Tabla 15). La combinación de medicamentos sospechosos más frecuente fue un diurético y un agente de los que actúa sobre el sistema renina-angiotensina solos o combinados con un tercero o más medicamentos sospechosos (36 casos, 34,3%) (Gráfica 4).

Gráfica 4. Asociaciones más frecuente de los sub grupos terapéuticos en los casos de IRA relacionada con dos o más medicamentos



Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

5.11. Principales diferencias entre los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada con medicamentos

Los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaron con mayor frecuencia dos o más antecedentes patológicos así como el antecedente de hipertensión arterial y de insuficiencia cardiaca en comparación con los de causa no medicamentosa (Tabla 2). En cambio, ingresaron con menor frecuencia en el servicio de oncología-hematología, presentaron con menor frecuencia tres o más factores de riesgo de IRA e hipotensión (Tabla 3), la media de creatinina máxima fue menor (Tabla 2) y la frecuencia de incremento de creatinina sérica durante la IRA menor a 3 mg/dl fue mayor (Tabla 2). Además, la mortalidad durante la hospitalización fue menor en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos que en los pacientes con IRA relacionada con otras causas (7,6% en comparación con 39,3%, $p < 0,001$) (Tabla 7). En ambos grupos la causa más frecuente de muerte fue una neoplasia. La IRA fue la causa de muerte en 4 pacientes con IRA relacionada con medicamentos y en 7 con IRA no relacionada con medicamentos.

5.12. Publicaciones

En el momento del depósito de esta tesis doctoral se ha realizado:

Una Comunicación oral, con el título: “Insuficiència renal aguda relacionada amb fàrmacs en pacients hospitalitzats”. Autores: Iavecchia M^aL, Cereza G, Sabaté M, Vidal X, Ramos N, De la Torre J, Segarra A, Agustí A. En la 6^a Jornada Científica VHIR, organizada por la Fundació Hospital Universitari Vall d’Hebron Institut de Recerca. Los días 29-30 de noviembre 2012.

Un artículo científico, con el título “Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. Autores: Iavecchia M^aL, Cereza G, Sabaté M, Vidal X, Ramos N, De la Torre J, Segarra A, Agustí A. Evaluado el 13 de abril del 2015 y aceptado para publicación en Nefrología, la revista de la Sociedad Española de Nefrología. Pendiente de ser publicado. (Anexo 4)

5.13. Subestudio de costes:

“Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización”

5.13.1. Tipo de la estancia hospitalaria y duración

5.13.1.1. Tipo y duración de la estancia hospitalaria antes y después del diagnóstico de IRA y total

Durante el ingreso en el hospital, en 109 casos (56,2%) la estancia hospitalaria fue médica y en 85 casos (43,8%) quirúrgica. En los casos de estancia médica casi un 20% permaneció al menos un día en una unidad de pacientes críticos (como la unidad coronaria, sangrantes o la UCI) o de complejidad superior (cómo la unidad de ictus agudo). En los casos de estancia quirúrgica más de un 80% requirieron al menos un día de ingreso en una unidad de críticos (como la UCI o el área de reanimación post-cirugía) (Tabla 17).

Para la mayoría de los pacientes de estancia quirúrgica, el ingreso de al menos un día en unidades de críticos se produjo antes del diagnóstico de IRA, y pocos después del diagnóstico de IRA. Para los pacientes de estancia médica el porcentaje de ingreso en unidades de críticos o de complejidad superior, también fue mayor antes del diagnóstico de IRA pero en mucha menor medida que en los casos de estancia quirúrgica (Tabla 17).

La media (DE) de la estancia desde el ingreso hasta el alta del hospital fue de 25,6 ±20,4 días. La media (DE) de la estancia hospitalaria desde la admisión en el hospital hasta el diagnóstico de IRA fue de 11,9 ± 11,9 días y desde el diagnóstico de IRA hasta el alta del hospital de 13,6 ± 14,2 días (Tabla 18).

5.13.1.2. Comparación del tipo y duración de la estancia entre los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos

No se observaron diferencias en el tipo de estancia hospitalaria entre los casos con IRA relacionada y no relacionada con medicamentos (56,2% de estancia médica y 43,8% de estancia quirúrgica en ambos subgrupos respectivamente, p=1,00) (Tabla 17). Tanto en los casos de estancia médica cómo en los de estancia quirúrgica, un mayor número

permanecieron al menos un día en unidades de pacientes críticos o de complejidad superior en los casos de IRA relacionada con medicamentos que en los casos no relacionados (Tabla 17). Esta diferencia fue mayor en los casos de estancia quirúrgica y antes del diagnóstico de IRA.

La media (DE) de la estancia desde el ingreso hasta el alta del hospital fue de $25,3 \pm 16,8$ para los casos de IRA relacionada con medicamentos y $25,8 \pm 23,9$ días para los casos de IRA no relacionada con medicamentos, $p=0,59$ (Tabla 18). La media de días de la estancia hospitalaria desde la admisión en el hospital hasta el diagnóstico de IRA y del diagnóstico hasta el alta fueron similares para los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos (Tabla 18).

Tabla 17. Tipo de estancia hospitalaria de los casos de IRA intrahospitalaria

	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Tipo de estancia hospitalaria antes del diagnóstico de IRA, n (%)			
Médica,	59 (56,2)	50 (56,2)	109 (56,2)
Solo médica	47 (44,8)	43 (48,3)	90 (46,4)
Médica y complejidad superior	4 (3,8)	1 (1,1)	5 (2,6)
Médica y unidad de críticos	8 (7,6)	6 (6,7)	14 (7,2)
Quirúrgica,	46 (43,8)	39 (43,8)	85 (43,8)
Solo quirúrgica	7 (6,7)	14 (15,7)	21 (10,8)
Quirúrgica y unidad de críticos	39 (37,1)	25 (28,1)	64 (33,0)
Tipo de estancia hospitalaria tras diagnóstico de IRA, n (%)			
Médica,	59 (56,2)	50 (56,2)	109 (56,2)
Solo médica	56 (53,3)	47 (52,8)	103 (53,1)
Médica y unidad de críticos	3 (2,9)	3 (3,4)	6 (3,1)
Quirúrgica,	46 (43,8)	39 (43,8)	85 (43,8)
Solo quirúrgica	40 (38,1)	33 (37,1)	73 (37,6)
Quirúrgica y unidad de críticos	6 (5,7)	6 (6,7)	12 (6,2)
Tipo de estancia hospitalaria total, n (%)			
Médica,	59 (56,2)	50 (56,2)	109 (56,2)
Solo médica	46 (43,8)	40 (44,9)	86 (44,3)
Médica y complejidad superior	4 (3,8)	1 (1,1)	5 (2,6)
Médica y unidad de críticos	9 (10,1)	9 (8,6)	18 (9,3)
Quirúrgica,	46 (43,8)	39 (43,8)	85 (43,8)
Solo quirúrgica	3 (2,9)	11 (12,4)	14 (7,2)
Quirúrgica y unidad de críticos	43 (41,0)	28 (31,5)	71 (36,6)

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda;

Complejidad superior: unidad de ictus agudo; unidad de críticos: unidad coronaria, sangrantes, unidad de cuidados intensivos o área de reanimación post-cirugía.

Tabla 18. Duración de la estancia hospitalaria

	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p-valor	IRA intrahospitalaria N=194
Días desde el ingreso al diagnóstico de IRA, media (DE)	11,8 (±9,1)	12 (±14)	0,56	11,9 (±11,9)
Días tras el diagnóstico de IRA al alta, media (DE)	13,5 (±13,5)	13,7 (±15,0)	0,99	13,6 (±14,2)
Días desde el ingreso al alta, media (DE)	25,3 (±16,8)	25,8 (±23,9)	0,59	25,6 (±20,39)

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda; DE: desviación estándar,
P-valor fue determinado usando la prueba U de Mann–Whitney.

5.13.2. Tipos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos

5.13.2.1. Tipos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos antes y después del diagnóstico de IRA y totales

En la tabla 19 se describen los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la hospitalización. Los procedimientos de diagnóstico por imagen fueron los más frecuentes, siendo la tomografía (tanto abdominal como otras) la exploración más frecuente antes y después del diagnóstico de IRA.

Después del diagnóstico de IRA, de las exploraciones de medicina nuclear solo una fue un renograma y de las exploraciones de alta complejidad solo una fue una arteriografía renal.

5.13.2.2. Comparación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos entre los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos

En total se realizaron 311 procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos en los pacientes con IRA, 165 se realizaron en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos y 146 en los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos (Tabla 19). La media (\pm DS) de procedimientos realizados en ambos grupos fue similar ($1,6 \pm 1,62$ y de $1,64 \pm 1,52$, $p=0,46$).

Los procedimientos de diagnóstico por imagen fueron los que se realizaron con más frecuencia tanto en los casos de IRA relacionada con medicamentos como en los casos de IRA no relacionada con medicamentos (Tabla 19). En ambos grupos la tomografía fue la exploración más frecuente tanto antes como después del diagnóstico de IRA. En los casos de IRA relacionada con medicamentos se realizaron 3 biopsias renales y más procedimientos de medicina nuclear que en los casos de IRA no relacionada con medicamentos. Sin embargo, en éstos últimos se realizaron más resonancias magnéticas.

Tabla 19. Procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante la hospitalización

Procedimientos n (%)	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Antes del diagnóstico de IRA			
Tomografía abdominal	29 (27,6)	25 (28,1)	54(27,8)
Ecografía renal	26 (24,8)	22 (24,7)	48 (24,7)
Biopsia renal	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Después diagnóstico de IRA			
Tomografía	37 (35,2)	38 (42,3)	75 (38,6)
Ecografía	11 (10,4)	13 (14,6)	24 (12,4)
Ecografía doppler	13 (12,4)	11 (12,3)	24 (12,4)
Resonancia magnética	9 (8,5)	14 (15,7)	23 (11,8)
Endoscopia	13 (12,4)	14 (15,7)	27 (13,9)
De alta complejidad ¹	7 (6,7)	6 (6,7)	13 (6,7)
Medicina nuclear	8 (7,6)	2 (2,2)	10 (5,1)
Biopsia renal	2 (1,9)	0	2 (1,9)
Otras ²	9 (8,5)	1 (1,1)	10 (5,1)
Desde la admisión hasta el alta hospitalaria			
Tomografía	66 (62,8)	63 (70,8)	129 (66,5)
Ecografía	37 (35,2)	35 (39,3)	72 (37,1)
Ecografía doppler	13 (12,4)	11 (12,3)	24 (12,4)
Resonancia magnética	9 (8,5)	14 (15,7)	23 (11,8)
Endoscopia	13 (12,4)	14 (15,7)	27 (13,9)
De alta complejidad ¹	7 (6,7)	6 (6,7)	13 (6,7)
Medicina nuclear	8 (7,6)	2 (2,2)	10 (5,1)
Biopsia renal	3 (2,8)	0	3 (1,5)
Otras ²	9 (8,5)	1 (1,1)	10 (5,1)

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda; DE: desviación estándar;

¹ angioplastia coronaria con o sin colocación de stent, ecografía endoscópica intervencionista y embolización hepática.

² electroencefalograma, electromiograma, ortopantografía, mamografía y biopsia no renal.

311 procedimientos diagnósticos o terapéuticos en total, 165 en el grupo de IRA relacionada con medicamentos y 146 en el grupo de IRA no relacionada con medicamentos.

5.13.3. Tratamiento renal sustitutivo

De los 194 casos de IRA intrahospitalaria, 8 requirieron diálisis durante la hospitalización (Tabla 20). La hemodiálisis fue el principal tratamiento renal sustitutivo. La mediana [RI] del número de sesiones realizadas fue 5 [4-7].

De los casos de IRA relacionada con medicamentos 2 requirieron tratamiento renal sustitutivo mientras que de los casos de IRA no relacionada con medicamentos fueron 6 (Tabla 20).

Tabla 20. Tratamiento renal sustitutivo durante la hospitalización

	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Pacientes que requirieron diálisis durante la hospitalización; n (%)	2 (2,0)	6 (6,7)	8 (4,1)
Tipo de diálisis, n (%)			
• Hemodiálisis,	2 (2,0)	5 (5,6)	7 (3,6)
• Hemofiltrado,	0	1 (1,1)	1 (0,5)
Número de sesiones			
• Hemodiálisis, mediana [RI]	4,5 [4-5]	6 [3,5-32]	5 [4-7]
• Hemofiltrado, número	0	1	1

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda; RI: rango intercuartílico.

5.13.4. Coste total de la IRA durante la hospitalización

5.13.4.1. Costes de la estancia antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación de los costes de los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos

La mediana [RI] del coste directo total de la estancia hospitalaria fue 12.145 € [8.150-19.925] € (tabla 21). La mediana (RI) del coste de la estancia hospitalaria antes del diagnóstico de IRA fue de 5.925 € [3.650-9.650] € y después del diagnóstico de IRA fue de 5.700 € [2.827-9.532] € (Tabla 21).

La mediana [RI] del coste directo total de la estancia hospitalaria fue 12.150 € [8.285-20.055] € para los casos de IRA relacionada con medicamentos y de 11.820 € [7.900-20.000] € para los casos de IRA no relacionados con medicamentos, sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,59$) (Tabla 21).

La mediana [RI] del coste de la estancia hospitalaria antes del diagnóstico de IRA en los casos de IRA relacionada con medicamentos fue de 5.650 € [4.100-10.350] € y en los casos de IRA no relacionada con medicamentos fue de 6150 € [3.150-9.085] €, sin diferencias entre ambos grupos ($p=0,14$) (Tabla 21).

La mediana del coste de la estancia hospitalaria después del diagnóstico de IRA en los casos de IRA relacionada con medicamentos fue de 6.270 € [2.380-9.390] € y en los casos de IRA no relacionada con medicamentos fue de 5.500 € [3.000-10.130] €, tampoco sin diferencias entre los dos grupos ($p=0,80$) (Tabla 21).

Tabla 21. Coste económico directo de la estancia hospitalaria.

Coste medio de la estancia ; €,	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p- valor	IRA intrahospitalaria N=194
Antes del diagnóstico de IRA				
Mediana [RI]	5.650 [4.100-10.350]	6.150 [3.150-9.085]	0,14	5.925 [3.650-9.650]
Media (DE)	8.319 (±7.059)	8.250 (±10.913)		8.287 (±9.009)
Después del diagnóstico de IRA				
Mediana [RI]	6.270 [2.380-9.390]	5.500 [3.000-10.130]	0,80	5.700 [2.827-9.532]
Media (DE)	7.777 (±8.663)	7.616 (±7.667)	0,80	7.703 (±8.201)
Desde la admisión hasta el alta hospitalaria				
Mediana [RI]	12.150 [8.285-20.055]	11.820 [7.900-20.000]	0,59	12.145 [8.150-19.925]
Media (DE)	16.096 (±12.017)	15.867 (±13.441)	0,59	15.991 (12.657)
<i>Abreviaturas:</i> IRA: insuficiencia renal aguda; RI: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.				
P-valor fue determinado usando la prueba U de Mann–Whitney.				

5.13.4.2. Costes de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación de los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos.

El coste total de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la hospitalización fue de 65.671 € (Tabla 22).

El coste total de los procedimientos realizados desde el ingreso hasta cumplir los criterios de la IRA fue 11.730 € y el coste medio de 60,5 € ± 90 € (Tabla 22). El coste total de los procedimientos realizados después del diagnóstico de IRA y hasta el alta fue 53.941 € y

el coste medio de 278 € ± 623 € (Tabla 22).

El coste total de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la hospitalización fue ligeramente superior en los casos de IRA relacionada con medicamentos que en los casos de IRA no relacionada con medicamentos, aunque el coste medio fue similar (Tabla 22).

Tanto el coste total como el coste medio de los procedimientos realizados desde el ingreso hasta cumplir los criterios de la IRA fueron similares entre los casos de IRA relacionada con medicamentos y los casos de IRA no relacionada con medicamentos (Tabla 22). Mientras el coste total de los procedimientos después del diagnóstico de IRA fue ligeramente superior en los casos de IRA relacionada con medicamentos que en los casos de IRA no relacionada, aunque el coste medio fue similar (tabla 22).

Tabla 22. Coste de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos intrahospitalarios

Coste	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Antes del diagnóstico de IRA,			
Coste total por exploración, €			
Ecografía renal,	[520]	[440]	[960]
Tomografía,	[5.713]	[4.925]	[10.638]
Biopsia renal,	[132]	0	[132]
Coste total de las exploraciones, €	6.365	5.365	11.730
Coste medio, €, media (DE)	60,6 (±92)	60,3 (±89)	60,5 (±90)
Tras el diagnóstico de IRA,			
Coste total por exploración, €			
Tomografía,	[9.655]	[9.664]	[19.319]
Ecografía,	[220]	[300]	[520]
Ecografía doppler,	[728]	[616]	[1.344]
Resonancia magnética,	[1.791]	[2.605]	[4.396]
Endoscopia,	[2.064]	[2.137]	[4.201]
De alta complejidad ¹ ,	[11.600]	[7.700]	[19.300]
Medicina nuclear,	[2.549]	[1.672]	[4.221]
Biopsia renal,	[264]	0	[264]
Otras ² ,	[316]	[60]	[376]
Coste total de las exploraciones, €	29.187	24.754	53.941
Coste medio, €, media (DE)	279 (±488)	278 (±755)	278 (±623)
Desde la admisión hasta el alta hospitalaria,			
Coste total por exploración, €			
Tomografía,	[15.368]	[14.589]	[29.957]
Ecografía,	[740]	[740]	[1480]
Ecografía doppler,	[728]	[616]	[1.344]
Resonancia magnética,	[1.791]	[2.605]	[4.396]
Endoscopia,	[2.064]	[2.137]	[4.201]
De alta complejidad ¹ ,	[11.600]	[7.700]	[19.300]
Medicina nuclear,	[2.549]	[1.672]	[4.221]
Biopsia renal,	[396]	0	[396]
Otras ² ,	[316]	[60]	[376]
Coste total de las exploraciones, €	35.552	30.122	65.671
Coste medio, €, media (DE)	338,6 (±507)	338,4 (±764)	338,5 (±636)

Abreviaturas: IRA: insuficiencia renal aguda; DE: desviación estándar.

¹angioplastia coronaria con o sin colocación de stent, embolización hepática o ecografía endoscópica intervencionista; ²electroencefalograma, electromiograma, ortopantografía, mamografía, biopsia no renal

5.13.4.3. Coste del tratamiento renal sustitutivo

El coste total de la diálisis durante la hospitalización fue de 15.030 € (Tabla 23).

El coste de la diálisis para los casos de IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización (1.530 €) fue inferior en comparación con el coste para los casos de IRA no relacionada con medicamentos (13.500 €) (Tabla 23). Como así fue el coste medio.

Tabla 23. Coste del tratamiento renal sustitutivo durante la hospitalización

	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	IRA intrahospitalaria N=194
Diálisis durante la hospitalización; n (%)	2 (2,0)	6 (6,7)	8 (4,1)
Coste total de la diálisis, €	1.530	13.500	15.030
Coste medio de la diálisis, €, media (DE)	14,6 (±105,7)	151,7 (±1.042,3)	77,5 (±711,4)

Abreviaturas: IRA: Insuficiencia renal aguda, DE: desviación estándar

5.13.4.4. Costes totales directos antes y después del diagnóstico de IRA y totales. Comparación con los casos de IRA relacionada y no relacionada con medicamentos.

El coste total de la hospitalización de la cohorte de pacientes con IRA fue de 3.183.416 € y la mediana [RI] del coste fue de 12.375 € [8.492-20.190] € (Tabla 24).

El coste total desde el ingreso hasta cumplir los criterios de creatinina del estudio fue de 1.619.480 € (la mediana [RI] del coste fue de 6.145 € [3.650-9.650] €) (Tabla 24).

El coste total desde el diagnóstico de IRA al alta del hospital fue de 1.563.936 € (la mediana [RI] del coste fue de 6.100 [3.000-9.835] €) (Tabla 24).

El coste total de la hospitalización para los casos de IRA relacionada con medicamentos fue de 1.727.276 € (la mediana [RI] del coste fue de 12.677 € [8.600-20.593] €) y para los casos no relacionados con medicamentos fue de 1.456.140 € (la mediana [RI] del coste fue de 12.044 € [8.348-20.279] €) (Tabla 24). La mediana del coste total de los casos con IRA relacionada con medicamentos fue ligeramente superior a la del coste de los casos con IRA no relacionada con medicamentos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El coste total desde el ingreso hasta cumplir los criterios de creatinina del estudio de los casos de IRA relacionada con medicamentos fue de 879.815 € (coste medio por ingreso fue de 6.140 € [4.325-10.350] €) y para los casos con IRA no relacionada con medicamentos fue de 739.665€ (coste medio de 6.150 € [3.258-9.203] €) (Tabla 24).

El coste total desde el diagnóstico de IRA al alta del hospital para los casos relacionados con medicamentos fue de 847.461 € (coste medio por ingreso fue de 6.270 € [2.726-9.516] €) y para los casos no relacionados fue de 716.475 € (coste medio de 5.779 € [3.056-10.487] €) (Tabla 24).

Tabla 24. Coste económico directo total durante la hospitalización

Coste	IRA relacionada con medicamentos N=105	IRA no relacionada con medicamentos N=89	p valor	IRA intrahospitalaria N=194
Antes del diagnóstico de IRA				
Coste total, €	879.815	739.665		1.619.480
Coste medio, €,				
Mediana [RI]	6.140 [4.325-10.350]	6.150 [3.258-9.203]	0,15	6.145 [3.650-9.650]
Media (DE)	8.380 (±7.055)	8.310 (±10.906)		8.348 (±9.003)
Tras el diagnóstico de IRA				
Coste total, €	847.461	716.475		1.563.936
Coste medio, €,				
Mediana [RI]	6.270 [2.726-9.516]	5.779 [3.056-10.487]	0,85	6.100 [3.000-9.835]
Media (DE)	8.071 (±8.835)	8.050 (±8.750)		8.061 (±8.773)
Desde la admisión hasta el alta hospitalaria				
Coste total, €	1.727.276	1.456.140		3.183.416
Coste medio, €,				
Mediana [RI]	12.677 [8.600-20.593]	12.044 [8.348-20.279]	0,59	12.375 [8.492-20.190]
Media (DE)	16.451 (±12.119)	16.361 (±14.097)		16.409 (±13.029)

Abreviatura: IRA: insuficiencia renal aguda; RI: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

P-valor fue determinado usando la prueba U de Mann–Whitney.

6. Discusión

En nuestro estudio, diez de cada mil ingresos presentaron un episodio de IRA durante la hospitalización y en cinco de cada mil el episodio se relacionó con medicamentos. Los diuréticos y los IECAs o ARA II, seguidos de los bloqueadores β -adrenérgicos y los de los canales del calcio, inmunosupresores, contrastes para radioimagen y AINEs fueron los medicamentos más frecuentemente implicados. Los pacientes que durante el ingreso presentaron IRA relacionada con medicamentos tenían con mayor frecuencia dos o más antecedentes patológicos, en cambio presentaron menos factores de riesgo de IRA, ingresaron en un porcentaje menor en el servicio de oncología-hematología, presentaron un menor incremento de la concentración de creatinina sérica durante el episodio y tuvieron una menor mortalidad. La estancia hospitalaria de los pacientes con IRA triplicó la media del hospital (8,7 días), no hubo diferencias en el tiempo de la estancia entre los ingresos que presentaron IRA relacionada con medicamentos y los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos. El coste económico medio directo de la IRA durante la hospitalización, en mediana [RI], en nuestro estudio fue de 12.375 € [8.492-20.190] €. El coste medio desde el ingreso hasta el diagnóstico de IRA fue de 6.145 € [3.650-9.650] € y desde el diagnóstico de IRA hasta el alta del hospital fue 6.100 € [3.000-9.835] €. No hubo diferencias entre los ingresos con IRA relacionada con medicamentos y los ingresos con IRA no relacionada con medicamentos. Varios estudios han descrito la frecuencia de IRA intrahospitalaria (17- 23, 27, 29, 38, 37) y su etiología, incluyendo la causada por medicamentos,(17-19, 22, 29, 38, 37). En distintos estudios también se ha comparado el coste económico directo de los pacientes que presentaron IRA durante la hospitalización con los que no la presentaron,(48-51) pero este es el primer estudio en que describen las características de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos con más detalle.

6.1. Incidencia de IRA

La IRA es una de las complicaciones clínicas más comunes entre los pacientes hospitalizados, sin embargo estimar la incidencia de IRA no es fácil.

La determinación de la incidencia de la IRA depende no solo de la precisión de la definición empleada sino también de la población objeto de estudio, así por ejemplo, la incidencia de IRA intrahospitalaria supera a la incidencia de la IRA adquirida en la comunidad.(6, 10) Si consideramos los estudios en pacientes hospitalizados, la incidencia de IRA descrita ha sido variable, de un 0,37% en el estudio de Liaño y cols.(20) a un 22,7% en el de Wang y cols.(21). Esta diferencia en la determinación de la incidencia se debe principalmente a la heterogeneidad entre los estudios.

Liaño y cols.(20) en su estudio multicéntrico del área de Madrid, describen una incidencia de 0,37%, menor a la de nuestro estudio. Pero la definición de IRA utilizada fue menos amplia.

En el estudio multicéntrico de Uchino y cols.(23) y en el de Mangano y cols.(27) se describe una incidencia de IRA intrahospitalaria de 5,7% y 7,7% respectivamente, pero en ambos estudios se incluyeron pacientes ingresados en UCI.

En los estudios unicéntricos, como el de Hou y cols.(17) o el de Nash y cols.(19), se describe una incidencia de IRA intrahospitalaria de 5% y 7%, respectivamente. En ambos estudios, como en el nuestro, se incluyeron pacientes ingresados en servicios médicos o quirúrgicos, y se excluyeron los pacientes que ingresaban por IRA o que recibían tratamiento renal sustitutivo crónico, sin embargo en estos estudios no se excluyeron los pacientes ingresados en la UCI. Además la definición de IRA que utilizaron fue más amplia, el incremento de la concentración de creatinina sérica fue de 0,3 mg/dl y no se requerían dos determinaciones consecutivas de la alteración de la concentración de creatinina sérica. La mayor incidencia podría deberse a las diferencias en la población objeto de estudio y a la definición de IRA empleada.

En el estudio de Barrantes y cols.(22), también unicéntrico y en el que de forma parecida al nuestro además de incluir sólo episodios de IRA intrahospitalarios se excluyeron los pacientes inicialmente ingresados en UCI, se estimó una incidencia de 12,6%. No obstante se utilizó una definición de IRA más amplia (aumento de creatinina de 0,3 mg/dl

o superior durante cualquier período de 48 horas) y la incidencia se calculó a partir de los pacientes elegibles durante el período de estudio y además la duración del estudio fue de dos años. Esto podría explicar la mayor incidencia de IRA intrahospitalaria descrita por estos autores.

En el estudio de Wang y cols.,(21) de forma similar al nuestro, se incluyeron pacientes hospitalizados que presentaban más de una determinación de concentración de creatinina sérica y se excluyeron los pacientes en diálisis o que requerían un trasplante renal, pero a diferencia del nuestro no se excluyeron los pacientes inicialmente ingresados en UCI. En el estudio, los autores describen una incidencia de IRA intrahospitalaria de 22,7%, pero para definir la IRA utilizaron los criterios de diagnóstico y de clasificación de IRA del grupo AKIN, una definición más amplia que la utilizada en nuestro estudio. Esto junto a las diferencias en los criterios de inclusión para definir la población del estudio podría explicar la mayor incidencia de IRA descrita por estos autores.

La incidencia de nuestro estudio ha sido similar a la descrita por Kohli y cols.(29) (1,4%), Lauzurica y cols.(38) (1,6%) y Shusterman y cols.(18) (1,9%). Sin embargo, es difícil establecer comparaciones debido a las distintas definiciones de IRA utilizadas, a variaciones en los criterios de inclusión de los pacientes y en la duración de los estudios.

Kohli y cols.(29) en un estudio prospectivo de 12 meses de duración como en el nuestro, describen una incidencia de 1,4%. Sin embargo incluyeron sólo pacientes de edad avanzada (> 60 años) y la definición de IRA utilizada fue menos amplia (un incremento de la concentración de creatinina sérica > 176,8 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) cuando la basal era normal, o un incremento de la concentración de la creatinina sérica > 132,6 mg/dl (1,5 mg/dl) cuando la basal era $\geq 176,8 \mu\text{mol/l}$).

En el estudio de Lauzurica y cols.(38), se describe una incidencia de 1,6% en pacientes hospitalizados. Sin embargo la duración del estudio fue de dos meses, a diferencia del nuestro que fue de un año, además la definición de IRA utilizada fue más amplia ya que emplearon la misma que la utilizada en el estudio de Hou y cols.(17).

Shusterman y cols.(18) en su estudio describen una incidencia de 1,9%, aunque la definición de IRA utilizada fue menos amplia que la de nuestro estudio (un incremento de la concentración de creatinina sérica > 0,9 mg/dl cuando la basal era < 2,0 mg/dl, o un

incremento de la concentración de la creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl cuando la basal era $\geq 2,0$ mg/dl y que el incremento persistiera en una determinación consecutiva), también excluyeron los pacientes ingresados para realizar diálisis o un trasplante renal agudo, como en el nuestro, pero la duración del estudio fue tan sólo de un mes.

6.1.1. Incidencia de la IRA relacionada con medicamentos

La incidencia de IRA relacionada con medicamentos también ha variado en los estudios. La descrita en los estudios de Kohli y cols.(29) y Barrantes y cols.(22) (66% y 72,3%, respectivamente) es similar a la de nuestro estudio, en cambio en el estudio de Nash y cols.(19) y en el de Jha y cols.(37) se describe una frecuencia menor (16% y 29%, respectivamente).

En todos estos estudios se incluyeron únicamente episodios de IRA intrahospitalarios pero la edad media de los pacientes fue variable y tal y cómo se ha comentado sólo en el de Barrantes y cols.(22), de forma similar al nuestro, se excluyeron además los episodios de IRA de pacientes ingresados en la UCI.

Sólo en nuestro estudio se ha utilizado un algoritmo para establecer la causalidad de los medicamentos. En los otros estudios han utilizado diferentes criterios diagnósticos para establecer la relación entre el medicamento y la IRA.

6.2. Características basales de los pacientes

6.2.1. Demográficas: edad y género

La incidencia de IRA aumenta con la edad de los pacientes, tanto en la IRA adquirida en la comunidad como en la intrahospitalaria. Así por ejemplo, en el estudio de Feest y cols.(16) en individuos que presentaron IRA adquirida en la comunidad, además de que el 72% de los pacientes tenían una edad > 70 años, la incidencia de IRA aumentó con la misma y varió de 17 casos por 1.000.000 de habitantes y año en los adultos < 50 años a 949 casos por 1.000.000 y año en los adultos de 80 a 89 años de edad. También, en los estudios de IRA intrahospitalaria la edad se asocia a un incremento de su incidencia. En el de Liaño y Pascual,(20) la incidencia de IRA aumentó en los pacientes > 64 años de

edad; en la revisión de Pruchnicki y Dasta (26) también aumentó en los de edad > 60 años. En el estudio de Mangano y cols., (27) la proporción de pacientes que presentaron IRA después de una revascularización cardíaca aumentó con la edad (un 10% de los pacientes de 60 a 69 años presentaron IRA, un 15% de los de 70 a 79 años y un 25% de los que tenían 80 o más años).

En el presente estudio los pacientes tenían una edad avanzada, similar a la descrita en el estudio de Barrantes y cols.(22), con unos criterios de inclusión similares a los de nuestro estudio y en el que la mediana [RI] de edad de los pacientes fue de 76,2 años [63,9-84,4]. También la edad de los pacientes fue similar a la de los de nuestro estudio en el de Joo y cols.(51) (mediana de edad: 67 años) y en el de Uchino y cols.(23) (mediana [RI]: 67 [53-75]), aunque este último se incluyeron pacientes ingresados en la UCI. En otros estudios publicados en años anteriores, la edad de los pacientes fue menor a la de los pacientes de nuestro estudio, como en el de Levy y cols.(40) en el que la mediana [RI] de edad de los pacientes con IRA fue de 64 años [19-90], o el estudio de Shusterman y cols.(18) en que la media \pm SD de edad de los pacientes fue de 62 ± 2 años, sin embargo es sabido que comparativamente la población que ingresa actualmente en los hospitales de los países occidentales es de edad más avanzada, presenta mayor comorbilidad y está expuesta a más procedimientos diagnósticos y terapéuticos con un riesgo potencial superior de lesionar el riñón.(60)

La mediana de edad de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos y los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos fue similar, en ambas cohortes la edad fue avanzada. El porcentaje de pacientes > 64 años de edad fue superior en los que presentaron IRA relacionada con medicamentos comparado con los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se ha descrito que los cambios estructurales y funcionales que con la edad se producen en el riñón, aumentan la probabilidad de IRA relacionada con medicamentos.(61, 62)

En nuestro estudio predominaban los hombres sobre las mujeres, en una proporción de 2:1. Este predominio de los hombres también se ha descrito en otros estudios. En el de Liaño y Pascual (20) el porcentaje de hombres que presentó IRA fue superior al de las mujeres (65 vs 35%); en el estudio de Nash y cols.(19) el 54,2% fueron hombres, en el de Shusterman y cols.(18) el 55,8%, en el de Wang y cols.(21) el 51,9%, en el de Mehta y cols.(30) el 59%, en el resto varió entre el 63% i el 66% (23, 30, 40, 49, 51). En cambio

en el estudio de Barrantes y cols.(22) el porcentaje de hombres fue menor que el de las mujeres (44% y 56%, respectivamente).

El mecanismo fisiopatológico por el que el género masculino tendría una mayor predisposición a presentar IRA no está establecido.(25) Algunos autores proponen que las diferencias entre los géneros en la progresión de la enfermedad renal estaría relacionada con las diferencias en la estructura glomerular, la hemodinámica glomerular, las variaciones en la producción y la actividad de las citoquinas y hormonas locales, y / o el efecto directo de las hormonas sexuales sobre las células renales.(63) Otros proponen que podría deberse a las diferencias en la presión arterial sistémica, el perfil lipídico y la dieta.(64) Varios autores han estudiado las diferencias de género en la progresión de la IRC, pero unos pocos lo han hecho en el riesgo de IRA.(65) Liaño y Pascual,(20) en su estudio concluyen que la diferencia en la incidencia entre los géneros podría estar más relacionada con las diferencias vasculares que con las hormonales.

La frecuencia de hombres fue superior en los pacientes que presentaron IRA relacionada con medicamentos que en los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

6.2.2. Antecedentes patológicos

En nuestro estudio, más de un 50% de los pacientes presentaban una media de dos o más antecedentes patológicos y casi un 40% tenían IRC. Estas características son similares a las descritas para la cohorte de pacientes con IRA intrahospitalaria en el estudio de Barrantes y cols.,(22) aunque en este estudio el porcentaje de pacientes con dos o más comorbilidades fue todavía superior (75,9%) y también lo fue el porcentaje de pacientes con IRC (52,1%). También en el estudio de Uchino y cols. (23), de Kohli y cols.(29), Liaño y Pascual(20) y Dasta y cols.(49) se describe la frecuencia del antecedente de IRC, aunque los porcentajes fueron menores en comparación con el de nuestro estudio, un 30%, 20,4%, 13% y un 8% respectivamente de los pacientes de estos estudios presentaron IRC.

Casi un 70% de los pacientes presentaban el antecedente de hipertensión arterial y un 36% el de diabetes mellitus, comorbilidades presentes en los pacientes con IRA en el estudio de Shusterman y cols.,(18) aunque en este estudio la presencia de estas

comorbilidades se describió en una frecuencia menor a las del nuestro (35% de hipertensión arterial y un 26% de diabetes mellitus en los pacientes con IRA). En el estudio de Levy y cols., (40) el porcentaje de pacientes con el antecedente de diabetes mellitus fue similar (37%), pero el porcentaje de hipertensión arterial fue menor a la de nuestro estudio (57%).

Un 20% de los pacientes presentaba el antecedente de insuficiencia cardiaca y un 10% el de cardiopatía isquémica, mientras en el estudio de Dasta y cols.,(49) en la cohorte de pacientes con IRA, el porcentaje de cardiopatía isquémica (40%) fue superior a la de nuestro estudio, pero el de insuficiencia cardiaca (20%) fue similar, así como el de diabetes mellitus (42,2%).

En el estudio de Joo y cols.,(51) en los pacientes que presentaron IRA, el porcentaje con el antecedente de diabetes mellitus y el de cardiopatía fueron similares a los de nuestros pacientes, pero el de IRC que fue inferior (20%).

En el estudio de Mehta y cols.(30), aunque más de la mitad de los pacientes presentaban el antecedente de hipertensión arterial y una tercera parte el de diabetes mellitus y el de IRC, estas frecuencias fueron inferiores a las de nuestro estudio. En cambio, casi un 30% de los pacientes del estudio de Mehta y cols.(30), presentaron el antecedente de insuficiencia cardiaca, frecuencia superior a la descrita en los pacientes de nuestro estudio.

En nuestro estudio, los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaron con mayor frecuencia dos o más comorbilidades que los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos. También, en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos, la proporción del antecedente de hipertensión arterial y el de insuficiencia cardiaca fue superior y tendieron a presentar con mayor frecuencia cardiopatía isquémica o diabetes mellitus que los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos. El antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca con frecuencia se describen en los pacientes que presentan nefrotoxicidad inducida por medicamentos.(31) Es conocido que estas patologías de por sí conllevan un mayor riesgo de IRC pero además incrementan el riesgo de IRA por el aumento del uso de medicamentos.(61)

6.2.3. Servicios de ingreso

En nuestro estudio el principal servicio de admisión de la cohorte de IRA intrahospitalaria fue cirugía general, seguido de medicina interna, oncología-hematología y cirugía cardiovascular. Por lo tanto en nuestro estudio una proporción importante de los pacientes que presentaron alteración de la función renal durante la hospitalización fueron pacientes sometidos a algún tipo de cirugía, entre ellos a algún trasplante agudo distinto al renal o bien pacientes ingresados en servicios de oncología-hematología. En cambio en el estudio de casos y controles de Shusterman y cols.,(18) el 53% de los pacientes con IRA estaban ingresados en un servicio médico, el 44% en un servicio quirúrgico y un 3% en el servicio de ginecología.

En el estudio de Liaño y Pascual,(20) en el que se incluyeron los episodios de IRA de todas las aéreas de hospitalización, un 34% se produjeron en servicios médicos, un 22,6% en servicios quirúrgicos, un 27,1% en UCI y un 13,3% en pacientes que ingresaron inicialmente en el servicio de nefrología, 2,3% en el área de traumatología y un 0,7% en el área de ginecología. Comparar los servicios de ingreso de los pacientes de nuestro estudio con los de otros puede ser complicado por las distintas características de los hospitales y el tiempo transcurrido entre los estudios.

Los pacientes con IRA relacionada con medicamentos ingresaron con menor frecuencia en el servicio de oncología-hematología que los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos.

6.2.4. Factores de riesgo de la IRA

En nuestro estudio más del 90% de los pacientes estuvo expuesto al menos a un factor de riesgo de IRA, como la depleción de volumen, la hipotensión, la insuficiencia cardiaca descompensada, el sangrado de la herida quirúrgica o de otra localización. Todos ellos factores de riesgo de IRA que también han sido descritos en otros estudios. En el estudio de Shusterman y cols.(18) en el análisis de factores de riesgo de IRA, se identificó la depleción de volumen en un porcentaje de pacientes similar a la de nuestro estudio (casi un 40%) y la insuficiencia cardiaca descompensada en un porcentaje superior (35%). También en el estudio de Hou y cols.(17) y en el de Nash y cols.,(19) la IRA se asoció a depleción de volumen, insuficiencia cardiaca descompensada o hipotensión entre otros

factores. En cambio en el estudio de Jha y cols.(37) la depleción de volumen fue un factor de riesgo en tan sólo un 5% de los pacientes, un porcentaje inferior al de nuestro trabajo, esta diferencia podría deberse a que la población del estudio de Jha y cols. (37) fueron pacientes más jóvenes.

También en el estudio de Kohli y cols.,(29) entre los factores de riesgo se identificaron, la hipoperfusión con hipotensión debida a depleción de volumen (27%) y la insuficiencia cardiaca descompensada (10%), pero con una frecuencia inferior a la de nuestro estudio. Kohli y cols, además de los factores individuales, también evaluaron la frecuencia en que la combinación de los diferentes factores causó IRA. En un 40% de los pacientes, la IRA fue el resultado de la combinación de factores, una frecuencia similar a la descrita en nuestro estudio (un 44% de los pacientes presentaban dos o más factores). Mientras que en el estudio de Lauzurica y cols.(38) el porcentaje de pacientes con IRA asociada a una combinación de factores fue algo menor (30%).

En el estudio de Mangano y cols.(27) también se identificó la insuficiencia cardiaca descompensada como un factor de riesgo de IRA. En éste estudio en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el riesgo de IRA post-intervención quirúrgica aumentó cinco veces. Otros factores como la inestabilidad hemodinámica durante la intervención quirúrgica o en el periodo inmediato posterior a la cirugía y la hemorragia también se asociaron con un aumento del riesgo de IRA. Además observaron que la combinación de dos o más factores de riesgo podría hasta cuadruplicar el riesgo de IRA.

En el estudio de Uchino y cols.,(23) el principal factor de riesgo contributivo de IRA identificado fue la sepsis en un 47,5%, seguido por la cirugía mayor en un 34%, la insuficiencia cardiaca en un 27%, la hipovolemia en un 26% y el síndrome hepatorenal en un 6%. En el estudio de Mehta y cols.,(30) la IRA se acompañó en un 67% de insuficiencia respiratoria, en un 48% de insuficiencia cardiaca, en un 31% de insuficiencia hepática, en un 25% de trastornos hematológicos y en un 20% de deterioro del sistema nervioso central. Pero en estos dos estudios se incluyeron pacientes ingresados en UCI con situaciones clínicas más graves que los ingresados en áreas no críticas, como los de nuestro estudio.

Las comorbilidades o factores de riesgo asociados a la IRA varían en relación a la población evaluada, los pacientes hospitalizados comparados con los individuos de la

comunidad presentan un mayor número de comorbilidades, y más aun los ingresados en UCI que son pacientes más graves y generalmente con mayor cronicidad.(23, 30)

La presencia de más de un factor de riesgo no solo incrementa el riesgo de IRA sino que también dificulta su estudio, dado que pueden asociarse diferentes mecanismos fisiopatogénicos de IRA. Además dificulta poder establecer una relación de causalidad dado que incriminar a uno u otro factor es complicado y por tanto se tiende a tenerlos todos en cuenta.(29) Además, la convergencia de factores de riesgo no solo predispone al desarrollo de IRA sino que también afecta negativamente la evolución de la misma.(28)

Los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaron con menor frecuencia hipotensión como factor de riesgo de IRA durante la hospitalización y en general presentaron menos factores de riesgo (más pacientes sin ningún factor y la combinación de tres o más factores de riesgo fue menos frecuente) en comparación con los pacientes que presentaron IRA no relacionada con medicamentos. Aunque es difícil hallar una explicación a estas diferencias más cuando la mayoría de los fármacos relacionados con los casos de IRA en el estudio fueron antihipertensivos, quizás se puede hipotetizar que otros mecanismos de los medicamentos contribuyeron a los episodios de IRA.

6.3. Complicaciones de la IRA

En nuestro estudio, la IRA se asoció con un porcentaje bajo de complicaciones, la más frecuente fue la hiperpotasemia en un 25% seguida por la insuficiencia cardiaca descompensada en un 13%. Complicaciones descritas en otros estudios, como en el de Jha y cols.(37) aunque en este estudio la frecuencia de hiperpotasemia fue inferior a la descrita en nuestro estudio (16%) y también la de insuficiencia cardiaca (6%), en cambio la frecuencia de hemorragia digestiva (20%), alteraciones neurológicas (14%), acidosis metabólica (14%) o pericarditis (6%) fueron superiores a las de nuestro estudio. En el estudio de Kohli y cols.(29) la frecuencia de hemorragia digestiva (3,4%) fue similar a la descrita en nuestro estudio, en cambio tanto la frecuencia de hiperpotasemia (7%) como la de insuficiencia cardiaca descompensada (7%) fueron inferiores, en cambio la frecuencia de alteración neurológica (15,2%) y la de la acidosis metabólica (7%) fueron superiores. La mayor frecuencia descrita de alteraciones neurológicas y de acidosis metabólica podría deberse a que en estos dos estudios el incremento de la concentración de creatinina sérica para definir la IRA fue superior a la de nuestro estudio.

En el estudio de Hou y cols.(17) se describe que complicaciones de la IRA como el síndrome urémico, la hiperpotasemia, la sobrecarga de volumen o retención hidroelectrolítica y la intoxicación digitálica, contribuyeron en mayor o menor medida a la muerte de casi un 10% de los pacientes.

En nuestro estudio, no hubo diferencias en la frecuencia de complicaciones entre los pacientes con IRA relacionada con medicamentos y los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos.

6.4. Gravedad y desenlace de la IRA

La concentración de creatinina sérica basal en nuestra población fue inferior a la del estudio de Kohli y cols.(29) ($1,4 \pm 0,5$ mg/dl), a la de la cohorte de IRA del estudio de Barrantes y cols.(22) ($1,5 \pm 1,4$ mg/dl), Joo y cols.(51) ($2,1 \pm 2,2$ mg/dl) y Levy y cols.(40) ($1.6 [0,4-4.1]$ mg/dl).

En nuestro estudio, la media de la creatinina sérica máxima fue superior a la descrita en el estudio de Wang y cols.(21) ($2,4 \pm 2,4$ mg/dl). Pero similar a la descrita en otros estudios como el de Joo y cols.(51) ($3,3 \pm 2,7$ mg/dl) y el Bates y cols.(50) ($3,3 \pm 1,3$ mg/dl).

Además, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con un incremento de creatinina sérica menor a 3 mg/dl fue elevado (casi del 90%), superior al descrito por Hou y cols.(17) (81%) y muy superior al descrito en otros estudios como el de Nash y cols.(19) (62%), Jha y cols.(37) (53%) y Lauzurica y cols.(38) (50%) en los que la frecuencia de pacientes con un incremento de creatinina menor a 3 mg/dl fue mucho menor que el nuestro.

Todos estos datos junto con los de las categorías de la clasificación RIFLE denotan que en nuestro estudio la gravedad de la IRA fue leve o moderada en la mayoría de los pacientes. En el estudio de Dasta y cols.(49), en el que también utilizaron la clasificación de RIFLE para categorizar la gravedad de la IRA, el porcentaje de pacientes con categoría R o categoría I fue similar al nuestro (casi un 80% de los pacientes). Con el resto de estudios en pacientes ingresados, no se puede comparar la gravedad de la IRA intrahospitalaria según ésta clasificación dado que no la utilizaron.

Clásicamente, se ha considerado la IRA como una condición aguda potencialmente reversible que suele cursar con una plena restitución de la función si el paciente sobrevive la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, estudios epidemiológicos y observacionales recientes subrayan la asociación de un episodio de IRA con resultados adversos a largo plazo, como la enfermedad renal terminal, eventos cardiovasculares y muerte prematura.(66)

En nuestro estudio, en casi el 13% de los pacientes la función renal no se recuperó totalmente en el momento del alta del hospital, un porcentaje similar fue descrito por Kohli y cols.(29) (13,6%). Sin embargo, en este estudio la recuperación completa de la IRA fue superior a la descrita en el nuestro (86,3%). En el estudio de Nash y cols.(19), la frecuencia de recuperación completa (50%) o parcial (25%) fueron similares a las descritas en nuestro estudio pero la no recuperación de la función renal fue superior (25%).

La necesidad de tratamiento renal sustitutivo durante la hospitalización fue baja (4%) en el presente estudio. En los otros trabajos el requerimiento de diálisis ha sido variable, de un 7,7% en el estudio de Hou y cols.,(17) a un 15% en el de Kohli y cols.(29), mientras en el de Jha y cols.(37) fue de un 40%, pero quizás debido a las características de la población (más jóvenes, la IRA fue más grave, más del 50% presentó un incremento de la concentración de creatinina sérica superior a 3 mg/dl). En cambio, en los estudios que han incluido pacientes ingresados en la UCI como en el de Mehta y cols.(30) y en el de Uchino y cols.(23) los porcentajes han sido superiores (64% y 72%, respectivamente). En el estudio de Liaño y cols.,(67) ya se describió que la necesidad de diálisis era mayor en los pacientes que presentaban IRA en UCI que en los que la presentaban en aéreas no críticas.

Por otro lado, la mayor frecuencia de casos con un incremento de la concentración de creatinina sérica menor de 3 mg/dl, así como la menor creatinina máxima durante los episodios de IRA y la tendencia a una mayor proporción de la categoría R de la clasificación RIFLE entre los casos de IRA relacionada con medicamentos denotan que la gravedad de los casos de IRA relacionada con medicamentos fue menor que la gravedad de los casos con IRA no relacionada con medicamentos, en nuestro estudio.

6.5. Mortalidad

La IRA no sólo incrementa y puede ser causa de mayor morbilidad para los pacientes sino que también aumenta significativamente la mortalidad.(29, 66) La IRA que tiene lugar durante la hospitalización también se asocia a una mayor mortalidad,(10, 15, 18, 22) incluso para los pacientes que la presentan fuera de las unidades de pacientes críticos.(22, 39, 40)

La mortalidad descrita para los pacientes con IRA intrahospitalaria ha sido variable en los estudios desde un 11% en el estudio de Wang y cols.(21) y Dasta y cols.(49) hasta un 60,3% en el estudio de Uchino y cols.(23). Varios factores, como las diferencias en el patrón de IRA entre las poblaciones de pacientes y la naturaleza y gravedad de las enfermedades concomitantes, es probable que expliquen la amplia variación en la mortalidad.(37)

En nuestro estudio la mortalidad fue superior a la descrita en el estudio de Wang y cols.(21) y en el de Barrantes y cols.(22) (14,8%), aunque en nuestro estudio la mayoría de las muertes se produjeron en relación a una neoplasia.

En cambio, la mortalidad descrita en el estudio de Kohli y cols.,(29) fue similar a la del nuestro. En el de Kohli y cols,(29) se describe una mortalidad del doble en los ancianos con IRA en comparación con los ancianos sin IRA (25,4% y 12,5%, $p = 0,03$) y se relacionó con oliguria, sepsis e hipotensión.

En el estudio de Hou y cols.,(17) la mortalidad en los pacientes con IRA intrahospitalaria fue del 24,8% (32 de 129 pacientes), algo superior a la descrita en nuestro estudio. La muerte se relacionó con la IRA en un 9% de los pacientes (12 en total), pero la IRA contribuyó directamente como causa de la muerte en un 25% de éstos casos, en el resto la causa de la muerte fue la IRA en combinación con una neoplasia en fase terminal (42%) o un síndrome hepatorenal (30%).

La mortalidad descrita por Joo y cols.(51), Shusterman y cols.(18), Lauzurica y cols.(38) o Jha y cols.(37) fue superior a la de nuestro estudio (30%, 35%, 39% y 41%, respectivamente). En el estudio de Jha y cols.(37) el porcentaje de muertes relacionadas con la IRA fue inferior a las de nuestro estudio (11 de los 78 pacientes con desenlace mortal, 14%). La causa de muerte más frecuente en éste estudio, fue la sepsis en un 18%

de los casos, seguida de la insuficiencia cardiaca descompensada (shock cardiogénico en un 15% e insuficiencia cardiaca en un 4%) y la insuficiencia hepática (8%), a diferencia de nuestro estudio en el que además de las neoplasias otras causas de muerte fueron las infecciones, la insuficiencia cardiaca descompensada y la insuficiencia hepática, pero en un porcentaje inferior. Cabe recordar que la población del estudio de Jha y cols.(37) era más joven que la del nuestro, lo que podría explicar las diferencias en las frecuencias entre las distintas causas de muerte.

La mortalidad descrita en el estudio de Liaño y Pascual(20) fue superior a la de nuestro estudio. Estos autores describen una mortalidad global de los pacientes con IRA del 45% y describen que varió según la localización inicial del paciente (70% en UCI, 43% en área médica, 36% en área quirúrgica, 18% en nefrología). La causa de muerte se relacionó con la IRA en una frecuencia superior a la de nuestro estudio (26%, respecto de la población total), en el resto de los pacientes la enfermedad original o subyacente fue la causa fundamental de muerte o bien las complicaciones que se desarrollaron durante el curso de la IRA. En los 333 pacientes que murieron, la media del número de causas probables de la muerte fue de 2,2 (± 1); la causa más frecuente fue el shock (46%) seguido por las infecciones (48%), las enfermedades del aparato respiratorio (22%) y la hemorragia gastrointestinal (5%). En nuestro estudio, estas causas de muerte fueron menos frecuentes, pero la no inclusión en nuestro estudio de los episodios de IRA de las áreas de pacientes críticos puede explicar en parte estas diferencias.

La mortalidad guarda relación directa con la gravedad de la IRA.(10, 15, 39) En nuestro estudio, la mortalidad de los pacientes con un incremento de creatinina ≥ 3 mg/dl fue mayor. Esto también se observó en el estudio de Hou y cols.,(17) en el que la mortalidad en estos pacientes fue de un 64%, en el de Jha y cols.(37) de un 53% y en el de Nash y cols.(19) fue casi de un 40%.

La mortalidad también aumenta en función de la gravedad de la IRA cuando se utiliza la clasificación RIFLE. Así en el estudio de Dasta y cols.(49), se describió una mortalidad del 5% para la categoría R, del 13% para la categoría I y del 26% para la F, aunque estas cifras son inferiores a las descritas en el nuestro. En el de Wang y cols.(21) aunque se utilizó la clasificación AKIN para clasificar la gravedad la IRA, la mortalidad también aumentó con la gravedad de la IRA, hasta un 24% en los pacientes en el estadio 3.

La mortalidad de los pacientes con IRA aumenta cuando concurren situaciones clínicas como el fallo multiorgánico, la sepsis o se requiere diálisis(10). Situaciones que no fueron muy frecuentes en nuestro estudio pero que sí lo son en los pacientes que ingresan en las UCI. Así en el estudio Uchino y cols.(23), en el que se incluyeron pacientes ingresados en UCI la mortalidad intrahospitalaria fue superior a la de nuestro estudio (60%). La mortalidad se asoció al requerimiento de ventilación mecánica o de medicamentos vasoactivos, a la sepsis, la insuficiencia cardiaca y el síndrome hepatorenal. También Mehta y cols.(30), describen en su estudio una mortalidad intrahospitalaria elevada (37%), mortalidad que fue superior en los pacientes que requirieron diálisis y que superó el 50% cuando se asoció al fallo de 4 o más órganos.

También en el estudio de Levy y cols.(40) la mortalidad, de los pacientes que presentaron IRA después de un procedimiento con contraste para radioimagen, fue superior a la mortalidad de nuestro estudio (34%). En estos pacientes la IRA se asoció a insuficiencia respiratoria en un 78%, alteración neurológica en un 68%, sepsis en un 45% y hemorragia digestiva en un 27%.

En el estudio de Mangano y cols.(27) la mortalidad fue de un 27% para los que presentaron IRA y de un 41% para los que requirieron diálisis. También en el estudio de Liaño y Pascual,(20) la mortalidad aumentó en los pacientes que requirieron tratamiento renal sustitutivo (66%).

En nuestro estudio la mortalidad de los casos con IRA relacionada con medicamentos fue inferior a la de los casos con IRA no relacionados con medicamentos y aunque la proporción de muertes atribuidas a la IRA en los casos relacionados con medicamentos fue superior, el número de casos fue bajo y la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

6.6. Diagnósticos al alta

En el presente trabajo el diagnóstico al alta más frecuente fue una neoplasia en un tercio de los pacientes, seguido por la patología infecciosa en casi un 10% y el trasplante agudo no renal en un 8%. En el estudio de Barrantes y cols.(22) también se describen los diagnósticos al alta. Sin embargo, el diagnóstico al alta más frecuente fue una patología del aparato cardiovascular en un 30%, seguido por patología infecciosa en un 18%,

patología del aparato gastrointestinal en un 8%, del aparato respiratorio en un 5,3% y patología endocrinológica o del metabolismo en un 5%. Si bien en este estudio, al igual que el nuestro, se incluyeron los pacientes con IRA inicialmente ingresados en áreas de pacientes no críticos, las características de la población y otros factores pudieron influir para explicar las diferencias en los diagnósticos de alta entre ambos estudios.

En el estudio de Uchino y cols.(23), en cambio a diferencia de los anteriores se describieron los diagnósticos que motivaron la admisión en el hospital. Si bien, en general, el diagnóstico de ingreso suele ser uno de los principales diagnósticos de alta del hospital. En este estudio, más del 30% de los pacientes ingresaron por una patología del aparato cardiovascular, un 21% por una patología del aparato gastrointestinal, un 15% por una patología del aparato respiratorio y un 10% por sepsis. Pero la población de este estudio fueron pacientes ingresados en UCI.

El diagnóstico al alta más frecuente fue una neoplasia tanto en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos como en los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos. Aunque fue más frecuente entre los segundos. Del resto de diagnósticos si bien las infecciones predominaron entre los casos de IRA no relacionados con medicamentos y los trasplantes agudos no renales entre los casos de IRA relacionados con medicamentos, las diferencias, seguramente porque los números fueron bajos, no fueron estadísticamente significativas.

6.7. Duración de la estancia hospitalaria

La estancia media hospitalaria de los pacientes que presentaron IRA durante la hospitalización fue larga, triplicó la estancia media del hospital (8,7 días). Si bien el aumento de la estancia hospitalaria es importante, se encuentra dentro de los parámetros publicados. En el estudio de Liaño y col.(20) se describe una estancia media de $30,3 \pm 24,3$ días, y en cambio en el de Barrantes y col.(22), la estancia media fue tan sólo de 7,9 días, que aunque mucho más corta que la de nuestro estudio, fue superior a la de los pacientes que en aquel estudio no presentaron IRA (3,7 días). En otros estudios la estancia media de los pacientes con IRA también ha sido superior a la de los controles sin esta complicación. En el estudio de Shusterman y cols.(18) la cohorte de pacientes con IRA intrahospitalaria presentó una estancia hospitalaria similar a la del nuestro, mediana [mínimo - máximo]: 23 días [4-265] y además fue significativamente superior a la

de la cohorte control, 13 días [3-133], $p=0,005$. También en el estudio de Wang y cols.(21), la estancia hospitalaria de los pacientes con IRA fue superior a la de los pacientes sin IRA, 7 días [4-13] y 4 días [2-7], respectivamente, $p < 0,001$.

En nuestro estudio, el periodo desde el ingreso en el hospital hasta el desarrollo de la IRA intrahospitalaria fue superior a una semana (media de 11 días). En el estudio de Wang y cols.(21) se describe una mortalidad superior para los pacientes que presentaron IRA después de los 7 días de la hospitalización.

Por otro lado, en nuestro estudio no observamos diferencias en la duración de la estancia hospitalaria entre los pacientes con IRA relacionada o no relacionada con medicamentos.

6.8. Análisis de la relación de causalidad de los medicamentos con la IRA

Para diagnosticar una reacción adversa hay que sospechar que una determinada patología pueda tratarse de un efecto indeseado a un medicamento que esté recibiendo el paciente. En nuestro estudio, basándonos en la definición de reacción adversa a medicamentos de la Organización Mundial de la Salud,(55) la IRA intrahospitalaria fue considerada como sospecha de reacción adversa a medicamentos.

Establecer la sospecha de una reacción adversa no siempre es sencillo y en ciertas circunstancias puede ser difícil,(31, 57) como cuando el efecto indeseado tiene poco que ver con la acción y el efecto farmacológico del medicamento, o cuando la reacción se manifiesta de manera no inmediata después de la administración del medicamento o coexisten distintas posibles causas. En estas circunstancias es posible que el papel de un fármaco pase desapercibido o que la IRA intrahospitalaria se atribuya a otra causa, lo cual puede motivar un retraso en el diagnóstico, la realización de múltiples exploraciones complementarias o la prescripción de nuevos tratamientos que, a menudo, no hacen sino aumentar la morbilidad.

Por otro lado, la reacción adversa suele manifestarse como un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad por otras etiologías.(57) Esta inespecificidad del cuadro clínico se suma a la variación en el conocimiento del perfil de seguridad de un medicamento a lo largo del tiempo.(68) También el número de

medicamentos al que ha estado expuesto el paciente puede contribuir a dificultar el diagnóstico de sospecha de reacción adversa.

Según la información que disponemos, y tal y como se ha mencionado con anterioridad, nuestro estudio es el único en el que se ha realizado un análisis de imputabilidad, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de los medicamentos y la aparición de la IRA intrahospitalaria.

Para establecer la relación de causalidad se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que se incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en sí o no. El algoritmo más ampliamente difundido es el de Karch y Lasagna.,(69) en el cual para evaluar la relación de causalidad se valora, si el intervalo es adecuado entre la toma del medicamento y la reacción, si la reacción es conocida, si la reacción es atribuible a otra causa, si se suspendió el medicamento, si la reacción mejoró al suspender el medicamento, si hubo reexposición y si reapareció la reacción tras la reexposición. La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar los criterios entre diferentes evaluadores.(69) Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como por ejemplo, para que una reacción pueda ser clasificada como definida debe haber una reexposición; ninguna reacción adversa mortal ocasionada por un medicamento podría ser clasificada como definida.(69) En general el diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una reacción adversa, no pasa del carácter de la sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro clínico.

En nuestro estudio hemos aplicado los métodos y el algoritmo de causalidad de la SEFV. Un algoritmo basado en el propuesto por Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores, que establece la relación causal entre el medicamento y la reacción adversa en cinco categorías de causalidad, definitiva, probable, posible, condicional e improbable.(70) La utilidad de la aplicación del algoritmo radica en armonizar y estandarizar el proceso de imputación, y permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro.(70) Para establecer la categoría de causalidad se valoran, por medio de una escala de puntuación, cinco criterios, la secuencia cronológica entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, el conocimiento previo de la asociación causal entre el medicamento y la reacción, el efecto de la retirada y de la eventual reexposición al medicamento y la existencia de causas alternativas.

El resultado de este proceso, en nuestro estudio llevó a establecer entre el o los medicamentos administrados y la IRA intrahospitalaria, una categoría de causalidad definida en casi un 7% de los casos de IRA, de probable en un 35,6%, de posible en un 11,8%, de condicional en un 5% y de improbable en un 40,7%. La IRA se atribuyó a medicamentos en los casos en que la categoría de causalidad se estableció como definida, probable o posible. En cambio, en los casos en los que se estableció como condicional o improbable se descartó la causa medicamentosa.

En otros estudios se describe la IRA intrahospitalaria causada por medicamentos.(17-19, 22, 29, 37, 38) En estos estudios se utilizaron diferentes criterios para atribuir a un medicamento la causa de la IRA. La IRA se atribuyó al contraste para radioimagen si el incremento de la concentración de creatinina sérica ocurría durante las 24h siguientes a la realización del procedimiento radiológico en el estudio de Hou y cols.,(17), mientras que en el de Nash y cols.(19) se consideró si el incremento se producía durante las 72h siguientes al procedimiento y en el de Kohli y cols.(29) y Jha y cols.(37) durante las 48h después del procedimiento. En cambio Shusterman y cols.(18) la IRA se relacionó con el contraste para radioimagen cuando éste se había administrado en algún momento durante el periodo de estudio.

En el estudio de Hou y cols.(17) la IRA se atribuyó a los aminoglucósidos si el paciente los había recibido como mínimo durante los tres días previos al incremento de la concentración de creatinina. En el estudio de Jha y cols.(37) y en el de Kohli y cols.(29), se utilizó este mismo criterio pero no solo para los aminoglucósidos. En cambio en el estudio de Shusterman y cols.(18) la IRA se atribuyó a los aminoglucósidos cuando la gentamicina, tobramicina o amikacina se habían administrado por lo menos 48h durante el periodo de estudio, y también consideraron como causa a los AINEs si éstos se habían administrado durante más de 48h durante el periodo de estudio. Nash y cols.(19) fueron más exigentes para definir la IRA relacionada con medicamentos, ya que el incremento de la concentración de creatinina debía estar temporalmente relacionado con la administración del medicamento y además cumplir uno o más de los siguientes criterios: evidencia clínica o de laboratorio de nefritis (NTA o NIA), presencia de un efecto hemodinámico en el paciente, ausencia de otro mecanismo patogénico o mejora de la IRA con la retirada del medicamento.

En todos estos estudios la relación de causalidad entre la IRA y el medicamento se basó principalmente en el conocimiento previo de la IRA como reacción adversa del

medicamento y en la secuencia temporal compatible. Nash y cols.(19) consideraron además la ausencia de otro mecanismo patogénico o la mejora de la IRA con la retirada del medicamento. Pero, tal y como ya se ha mencionado y según la información que disponemos, sólo en nuestro estudio se aplicaron los métodos y un algoritmo de causalidad para establecer la relación de causalidad entre la IRA intrahospitalaria y los medicamentos, y además se escogieron sólo los casos con fármacos con imputabilidad posible, probable o definitiva rechazando los casos de imputabilidad dudosa o incierta.

6.9. Etiología de la IRA de los casos de IRA no relacionada con medicamentos

En el paciente hospitalizado, con frecuencia, múltiples etiologías contribuyen al desarrollo de la IRA.(1) En el estudio de Kohli y cols.(29) en más del 60% de los pacientes la IRA fue el resultado de la combinación de diferentes factores etiológicos, se identificaron más de treinta combinaciones. Identificar una única causa de IRA no es fácil, por ello en los casos de IRA no relacionada con medicamentos clasificamos la IRA en pre-renal, renal o post-renal según la etiología que más probablemente estaba contribuyendo al desarrollo de la IRA.

La etiología de la IRA varía en función de la población evaluada,(1, 10). Tal es así que en los individuos de la comunidad la causa más frecuente de IRA es la de origen pre-renal en aproximadamente un 70% de los casos. Mientras que en los pacientes hospitalizados esta representa entre un 12 y un 35%.(1, 26) En nuestro estudio en 74 casos (38% del total) la IRA fue de origen pre-renal y no se relacionó con medicamentos.

La IRA pre-renal es la consecuencia de una disminución en la perfusión renal.(2) En el grupo heterogéneo de etiologías de la hipoperfusión renal se encuentran la depleción de volumen, la insuficiencia cardíaca descompensada, la sepsis, las patologías que desarrollan un tercer espacio, entre otras.(1, 2) En los pacientes de edad avanzada las situaciones de hipoperfusión renal son una causa frecuente de IRA. (61, 62)

En la cohorte de IRA no relacionada con medicamentos, el mecanismo fisiopatológico más frecuente de la hipoperfusión renal fue una disminución relativa del volumen plasmático circulante, principalmente debido a insuficiencia cardíaca descompensada, cabe recordar que, en nuestro estudio, estos pacientes presentaron más antecedentes patológicos, entre ellos algunos cardiovasculares como la hipertensión. En los estudios

de Hou y cols.,(17) Kohli y cols.(29) y Nash y cols.(19), la causa de IRA más frecuente fue la hipoperfusión renal, en 42%, 45,7% y 44% respectivamente. En estos estudios, la hipoperfusión renal se atribuyó principalmente a la depleción de volumen, sin embargo la frecuencia de hipoperfusión renal por disfunción cardíaca (un 10%, un 10% y un 6%, respectivamente) fue similar a la descrita en nuestro estudio.

En el estudio de Jha y cols.,(37) la causa más frecuente fue la hipoperfusión renal en un 21% de los casos. De las etiologías que ocasionaron IRA por hipoperfusión renal, la más frecuente fue la depleción de volumen en un 56%, seguida de la disfunción cardíaca en un 28% y la sepsis en un 14%, causas que también están presentes en la cohorte de pacientes con IRA no relacionada con medicamentos. Aunque en nuestro estudio la causa más frecuente fue la insuficiencia cardíaca descompensada seguida de la sepsis y las patologías que desarrollan un tercer espacio. Estas diferencias en las etiologías de la hipoperfusión renal podrían deberse a las diferencias entre las poblaciones estudiadas. En el estudio de Jha y cols.(37), la población fue más joven (media de 47 años) que la de nuestro estudio y además fue población de un país subdesarrollado.

En el hospital, la IRA renal o intrarrenal es la más frecuente, de un 60% a un 80%,(1, 26) aunque en la mayoría de los pacientes que desarrollan IRA, la causa pre-renal actúa como detonante de la lesión renal.(71) La lesión renal más frecuente es la NTA,(1, 2, 10) tanto en los pacientes ingresados en la UCI cómo en los ingresados en áreas de no críticos, aunque la etiología de la NTA varía en función del área.(2, 5, 10) En la UCI, generalmente en el contexto de pacientes con insuficiencia de múltiples órganos, se considera la sepsis como la causa de un 35% a un 50% de las NTA.(2) En el estudio de Mehta y cols.,(30) en pacientes ingresados en UCI, la etiología más frecuente fue la NTA en un 50%, atribuida predominantemente a la sepsis. En el estudio de Liaño y cols.,(67) en el cual la IRA en UCI se comparó con la IRA de otras aéreas no críticas del hospital, la NTA fue causa de IRA en un 75,9% de los pacientes hospitalizados en UCI en comparación con un 37,6% en los pacientes hospitalizados en las áreas de pacientes no críticos, $p < 0,001$.

En los estudios de IRA en pacientes hospitalizados, el porcentaje de sepsis como causa de la IRA fue variable. En el de Kohli y cols.(29) la IRA se atribuyó a la sepsis, como etiología única o en combinación con otras, en un 45,7% de los casos; en el estudio de Jha y cols.(37) el porcentaje de IRA debida a sepsis fue de un 17% y en el de Nash y cols.(19) de un 7,5%. En nuestro estudio, la etiología más frecuente de la IRA de origen

renal, cuando no se relacionó con un medicamento, fue el daño renal por toxina nefrogénica endógena, principalmente hiperbilirrubinemia, posiblemente debido a que en nuestra población el porcentaje de neoplasias fue mayor que en las poblaciones de los otros estudios.

En el ámbito hospitalario la IRA post-renal de etiología obstructiva es una causa poco frecuente,(26) representa entre un 2% y un 5% de la IRA intrahospitalaria.(1) Tanto en el estudio de Hou y cols.(17) como en el de Nash y cols.(19), la IRA se atribuyó a la obstrucción de la vía excretora extra renal en un 2%. También en el estudio de Mehta y cols.(30) la IRA por obstrucción fue menor a un 4% y la obstrucción por tumores fue menos del 1%. En nuestro estudio, la IRA post renal fue la etiología de la IRA menos frecuente, menos del 1%, y además en todos los casos se debió a la obstrucción de la vía excretora extra renal por una neoplasia.

6.10 Casos de IRA relacionada con medicamentos

Los medicamentos son una causa conocida de IRA, distintos autores han revisado los fármacos que la producen con mayor frecuencia, los mecanismos implicados y/o factores que predisponen.(32, 33, 35, 36)

Sobre todo los diuréticos seguidos de los IECAs o ARA II han sido los medicamentos relacionados con mayor frecuencia con los episodios de IRA, así como la combinación de diuréticos con uno de estos medicamentos antagonistas del sistema renina-angiotensina sola o junto con otros medicamentos.

En nuestro estudio el mecanismo de daño renal en los casos relacionados con los medicamentos no se determinó porque para muchos medicamentos es mixto (pre-renal y/o renal por ejemplo).(32, 33) Además raramente se solicitó biopsia renal para acabar de precisar o descartar los mecanismos de producción.

En el presente estudio, los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaban en mayor proporción el antecedente de hipertensión arterial y de insuficiencia cardíaca y tendieron a presentar con mayor frecuencia cardiopatía isquémica o diabetes. Características que con frecuencia se describen en los pacientes que presentan nefrotoxicidad inducida por medicamentos.(31)

6.10.1. Medicamentos implicados

6.10.1.1. Grupos terapéuticos, subgrupos y principios activos

De los grupos terapéuticos relacionados con IRA destacó el cardiovascular como el más frecuente, de éstos el subgrupo terapéutico más frecuente fue el de los diuréticos. También en el estudio de Lauzurica y cols.,(38) los diuréticos fueron una de las causas más frecuentes de IRA por medicamentos (30,7%), aunque en este estudio en todos los casos la etiología de la IRA fue multifactorial. En todos los casos, los diuréticos se asociaron con antibióticos, principalmente aminoglucósidos y/o cefalosporinas, así como alguna comorbilidad, principalmente la cirrosis hepática.

Los medicamentos antagonistas del sistema renina-angiotensina han sido la segunda causa de IRA intrahospitalaria, en nuestro estudio. Los IECAs, son un subgrupo frecuentemente implicado en los casos de IRA en otros estudios como en el de Kohli y cols.(29) (12%) y en el de Nash y cols.(19) (3% de los episodios de IRA por medicamentos). En el estudio de Barrantes y cols.,(22) los ARA II también se describieron como medicamentos implicados en los casos de IRA intrahospitalaria.

Otros antihipertensivos como la amlodipina o bisoprolol, también se han relacionado con frecuencia con episodios de IRA por medicamentos.

Los AINEs también son reconocidos nefrotóxicos.(33) En los pacientes de edad avanzada son una causa frecuente de IRA.(61, 62, 72) En el estudio de Barrantes y cols. (22), fueron uno de los grupos de medicamentos implicados en los casos de IRA intrahospitalaria. En el estudio de Shusterman y cols.(18) se asociaron a IRA en un 9% de los pacientes. Mientras que en el estudio de Nash y cols.(19) o el de Kohli y cols.(29) la frecuencia de IRA por AINEs fue aproximadamente de un 20%. En nuestro estudio el AINE más frecuentemente implicado en episodios de IRA ha sido el dexketoprofeno, utilizado a menudo por vía intravenosa u oral para el tratamiento del dolor.

En nuestro estudio destacan también, los inmunosupresores, como el tacrólimus. Medicamento a menudo utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos sólidos y tratar algunas enfermedades sistémicas inmunológicas, que se ha relacionado con alteración de la función renal.(73, 74) El aumento, en los últimos años, del uso de los

inmunosupresores puede explicar que éstos aparezcan entre los subgrupos más relacionados con los casos de IRA.(75)

Los aminoglucósidos fueron la primera causa de IRA intrahospitalaria relacionada con medicamentos en varios estudios. En el de Jha y cols.(37) fueron la causa de IRA en un 89% de los casos, en el de Kohli y cols.(29) en un 40% y en el de Nash y cols.(19) en casi un 30%. En otros estudios, si bien no fueron la principal causa, fueron una de las más frecuentes, como en el estudio de Lauzurica y cols.,(38) en el que en monoterapia se les atribuyó un 26% de los episodios de IRA y en combinación con otros medicamentos un 17%. En el estudio de Hou y cols.(17), fueron causa de IRA en un 7% de los casos, principalmente la gentamicina. En el estudio de Shusterman y cols.(18) el uso de aminoglucósidos se asoció con IRA en casi un 30% de los casos, y además se observó que a mayor edad del paciente aumentaba el riesgo de IRA por aminoglucósidos. En cambio, en nuestro estudio, los aminoglucósidos no han sido causa de IRA intrahospitalaria relacionada con medicamentos, probablemente por el menor uso que se hace de ellos en la actualidad.(76, 77)

Además en nuestro estudio, no se describen casos de IRA por algunos medicamentos para los que se han descrito casos de nefritis intersticial cómo los inhibidores de la bomba de protones y algunos antibióticos como penicilinas o quinolonas, ni tampoco casos con hipolipemiantes. Comentar que, cómo se ha mencionado, en nuestro estudio sólo se incluyeron casos intrahospitalarios de IRA y podían ser casos causados por cualquier mecanismo de daño renal, no sólo nefritis intersticiales. Además, en nuestro estudio en ninguno de los tres casos de IRA por medicamentos en los que se solicitaron biopsias renales se diagnosticó una nefritis.

Por otro lado, los medios de contraste para radioimagen continúan siendo una causa de alteración de la función renal en el medio hospitalario a pesar de las medidas preventivas recomendadas.(78-81) En el estudio de Hou y cols.(17) los contrastes para radioimagen fueron la tercera causa de IRA, en la mayoría de los pacientes estaba presente el antecedente de IRC o diabetes mellitus. También en los estudio de Nash y cols.(19) y Kohli y cols.(29) el contraste para radioimagen fue causa de IRA en un 11% y 14% de los casos, respectivamente. Además, más de la mitad de los pacientes presentaban comorbilidades como el antecedente de diabetes mellitus o IRC. Aunque en el estudio de Jha y cols.(37) la frecuencia de IRA atribuida a contrastes para radioimagen fue menor, de un 4%, también la mitad de los pacientes tenían el antecedente de diabetes mellitus,

en una cuarta parte el de IRC y un 62% eran de edad avanzada. En el estudio de Shusterman y cols.(18) se asociaron a la IRA con mayor frecuencia, en un 32%. En el estudio de Lauzurica y cols.(38) no se describieron casos de IRA atribuidos a los contrastes para radioimagen, quizás debido a que como se ha comentado con anterioridad la definición utilizada para atribuir la IRA al contraste para radioimagen fue muy estricta, (aumento de la concentración de creatinina sérica durante las 24h siguientes al empleo del contraste). En nuestro estudio, los contrastes para radioimagen fueron el tercer grupo terapéutico causa de IRA, destacó el ioversol como el principio activo más frecuente. En un tercio de los pacientes en que la IRA se atribuyó a contrastes para radioimagen, éste fue la única causa de la IRA, en el resto la IRA se atribuyó a una combinación del contraste para radioimagen con otros medicamentos. La aparición de nefropatía debida a contrastes para radioimagen se asocia con un mayor riesgo de muerte y a un alargamiento de la estancia hospitalaria y a un aumento de los costes de la atención en salud.(2, 79)

6.10.2. IRA relacionada con la combinación de dos o más medicamentos

En el estudio de Nash y cols.(19) la combinación de más de 3 medicamentos fue causa en un 5% de los episodios de IRA por medicamentos. En el de Kohli y cols.(29) la frecuencia de combinaciones de medicamentos como causa de la IRA fue superior. En nuestro estudio, la causalidad de la IRA se atribuyó a la asociación de dos o más medicamentos en un 80% de los casos de IRA relacionada con medicamentos.

En un metanálisis de ensayos clínicos,(82) en el que se incluyeron estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-aliskiren o ARA II-aliskiren, frente a la monoterapia con IECA o ARA II, se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global, ni de morbilidad cardiovascular o renal con la combinación. En nuestro estudio, la combinación de IECA-ARA II no ha sido la más frecuente. Pero la combinación de diuréticos con uno de estos medicamentos antagonistas del sistema renina-angiotensina sola o junto con otros medicamentos se ha implicado en casi un 40% de los episodios de IRA por medicamentos.

Los AINEs, también han sido causa de IRA en combinación con otros medicamentos como por ejemplo con diuréticos o diuréticos más IECAs o ARA II. Recientemente se ha descrito que los AINEs aumentan el riesgo de lesión renal aguda cuando se añaden al tratamiento combinado con dos de los tres siguientes tipos de antihipertensivos: diuréticos, IECAs o ARA II, pero no cuando se añaden al tratamiento con uno sólo de éstas clases de antihipertensivos.(83) En guías de práctica clínica internacional, como la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), el tratamiento con IECAs o con ARA II se recomienda para condiciones como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica y la proteinuria en la IRC.(84) Por lo cual, el perfil de paciente en riesgo de IRA con estos medicamentos, es el de un paciente de edad avanzada, pluripatológico y polimedcado. En cambio, el tratamiento combinado con IECAs y ARA II en general no se recomienda o sólo para casos muy seleccionados.(84)

Por otro lado, también se ha descrito una interacción negativa cuando se administran AINEs y diuréticos. Para los diuréticos de asa y las tiazidas, la administración concomitante de AINEs comportaría un aumento de la retención de sodio. En el caso de los diuréticos ahorradores de potasio, cuando se asocian con un AINE, disminuiría la secreción de renina y aldosterona, con la consiguiente reducción de la excreción de potasio, dando como resultado una hiperpotasemia. De este modo, los AINES antagonizan el efecto del uso de los diuréticos concomitantes, incrementando el riesgo de IRA.(72)

El uso concomitante de AINEs y bloqueadores de los canales de calcio también incrementa el riesgo de IRA.(72)

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden causar hipotensión diastólica, especialmente cuando se utilizan en combinación con otros antihipertensivos. Los adultos mayores con IRC tienen un mayor riesgo de hipotensión diastólica por medicamentos antihipertensivos.(85)

También, en pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento con un bloqueador de los canales de calcio, el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4, como claritromicina, incrementaría el riesgo de IRA.(86, 87)

6.10.3. Prevención de la IRA relacionada con medicamentos

La creciente incidencia de la IRA, su asociación con un incremento de las complicaciones durante la hospitalización y a largo plazo, el aumento de los costes que comporta y la naturaleza potencialmente prevenible de la IRA hacen que sea un problema de salud pública.(66)

En nuestro estudio en comparación con otros, se observó un incremento de IRA relacionada con medicamentos del sistema cardiovascular e inmunosupresores, en cambio la incidencia de IRA por el uso de antibióticos fue menor, y nula para los aminoglucósidos. Estos datos podrían sugerir que las causas de IRA adquirida en el hospital están cambiando. En el ámbito hospitalario, está aumentando la incidencia de IRA atribuida a AINEs, IECAs, inmunosupresores, entre otros.(75) En cambio, está disminuyendo la incidencia de IRA por antibióticos.(75)

Actualmente la población que ingresa en los hospitales son pacientes de mayor edad y con más comorbilidades,(60) como la población de nuestro estudio. La población que presentó IRA intrahospitalaria relacionada con medicamentos, también fueron adultos de edad avanzada, con más de una comorbilidad, principalmente hipertensión e insuficiencia cardíaca. Características presentes en el paciente susceptible de presentar IRA.(28, 31) Además, tal y como ya se ha mencionado, actualmente durante la hospitalización los pacientes son sometidos a un mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.(60)

Por todo ello, durante el ingreso hospitalario de pacientes adultos con una patología aguda, se recomienda hacer un mayor seguimiento de la función renal especialmente si algunos de los siguientes factores son probables o están presentes: IRC (en especial si presentan una TFG < 60 ml/min/1,73m²), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, el antecedente de episodios de IRA, oliguria, alteraciones neurológicas que pueden significar un acceso limitado a los líquidos debido a la dependencia de un cuidador, hipovolemia, síntomas o el antecedente de obstrucción de la vía excretora extra renal o condiciones que podrían conducir a una obstrucción, sepsis, deterioro rápido de la alerta y/o edad igual o superior a 65 años.(88)

En los adultos sometidos a una intervención quirúrgica, se debería evaluar el riesgo de IRA antes de la cirugía. Se debe tener en cuenta que en estos pacientes no sólo la

presencia de otras posibles condiciones previas cómo hipovolemia, situaciones de shock o sepsis o de pérdida de volumen pueden incrementar el riesgo de IRA sino que de por sí la propia intervención quirúrgica atañe un mayor riesgo de IRA.(88)

En el paciente hospitalizado, en la mayoría de los casos, la IRA durante la hospitalización es un marcador de la gravedad de la enfermedad aguda que presenta el paciente, y de por sí también constituye un factor que añade una mayor morbilidad y mortalidad para el paciente. (38, 71, 89)

En el tratamiento de un adulto hospitalizado, se deberían tener en cuenta varios factores para evitar o minimizar los riesgos de IRA relacionada con medicamentos durante la hospitalización.

Algunas de las recomendaciones que se han realizado son las siguientes:

Se debería considerar la farmacocinética / farmacodinamia de cada medicamento, además de las comorbilidades del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos con el fin de minimizar el riesgo de interacciones medicamentosas potenciales de desarrollar IRA.

Cuando se requiere del uso de diuréticos, se debería hacer un adecuado manejo de situaciones clínicas que cursen con depleción de volumen o bajo gasto cardiaco, para evitar o minimizar la hipoperfusión renal.(12, 62, 85)

Los diuréticos no deberían usarse para prevenir la IRA en pacientes con riesgo de IRA.(12)

Tampoco se deberían usar diuréticos para tratar la IRA, excepto en el manejo de la sobrecarga de volumen.(12)

En las personas de 65 años o más, se debería evitar el uso de diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión arterial o para edemas maleolares sin existencia de insuficiencia cardiaca.(90)

El uso de diuréticos en pacientes con IRC requiere una estrecha vigilancia y más aun en situaciones clínicas agudas que alteren el estado hemodinámico del paciente. En general,

el uso de tiazidas y diuréticos ahorradores de potasio se debería evitar en los pacientes con IFG menor de 30 ml / min.(85)

En los pacientes con comorbilidades cardiovasculares, principalmente hipertensión e insuficiencia cardiaca, se debería evitar el uso de AINEs.(72)

Los AINEs deberían administrarse con precaución en los pacientes de edad avanzada en general y en especial en aquellos que presentan situaciones clínicas que pueden ocasionar depleción de volumen.(61, 62, 72)

También el uso concomitante de AINEs y diuréticos se debería usar con precaución y evitarse en la medida de lo posible, especialmente en pacientes de riesgo.(72)

En los pacientes con IRC tratados con IECAs, se debería evitar el uso de AINEs.(91)

En los pacientes con IRC, el tratamiento prolongado con AINEs no debería usarse si la IFG es < 60 ml/min.(91)

En los pacientes con IRC, se recomienda interrumpir de forma temporal la administración de medicamentos potencialmente nefrotóxicos y los excretados por vía renal, especialmente en personas con una IFG < 60 ml / min / 1,73 m² que tienen una enfermedad intercurrente grave que aumenta el riesgo de lesión renal aguda. Estos medicamentos incluyen, pero no se limitan a: los bloqueadores del sistema renina angiotensina (incluyendo IECAs, ARA II, inhibidores de la aldosterona, inhibidores directos de la renina), diuréticos, AINEs, metformina, litio y digoxina.(91)

La administración de la combinación de inhibidores del sistema renina angiotensina, diuréticos y AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada, se debería hacer con mucha precaución y sólo después de valorar cuidadosamente las posibles ventajas a obtener con su uso y el riesgo de inducir insuficiencia renal.(92)

En todos los pacientes que se consideran para un procedimiento diagnóstico que requiere la administración, por vía intravenosa, de contraste para radioimagen iodado, se debería evaluar el riesgo de IRA relacionada a éstos y, en particular, en los que presentan alteración de la función renal pre-existente.(12, 79-81, 88)

Se debería tener en cuenta que el incremento del riesgo de IRA por contraste para radioimagen, se asocia con: IRC (especialmente en los pacientes con una IFG < 40 ml/min/1,73m²), diabetes mellitus pero si presentan IRC y en particular con una IFG < 40 ml/min/1,73m², insuficiencia cardiaca, trasplante renal y/o edad igual o mayor a 75 años, hipovolemia, el aumento del volumen de contraste para radioimagen utilizado, la administración intra arterial del contraste para radioimagen.(79-81, 88)

En los pacientes con mayor riesgo de presentar IRA por contrastes para radioimagen, se debería:

De ser posible, utilizar los métodos de imagen alternativos. (12)

Usar la dosis más baja posible de contraste para radioimagen.(12, 81)

Usar un contraste isoosmolar o de baja osmolaridad, en lugar de los de alta osmolaridad.(12, 81)

Administrar por vía intravenosa, para la expansión de volumen, cloruro de sodio isotónico o soluciones de bicarbonato de sodio.(12, 79)

Utilizar N-acetil cisteína oral, junto con cristaloides isotónicos administrados por vía intravenosa.(12)

No utilizar solo líquidos por vía oral, para la expansión de volumen.(12)

No usar teofilina para evitar la IRA.(12)

No utilizar fenoldopam para evitar IRA por contraste para radioimagen.(12)

No usar hemodiálisis profiláctico intermitente o hemofiltración de contraste para radioimagen.(12, 81)

En los pacientes con el antecedente de IRC, principalmente si la IFG < 60 ml/min/1,73 m², se debería:

Equilibrar el riesgo de deterioro agudo de la función renal debido al uso de contraste de radioimagen contra el valor del diagnóstico y las implicaciones terapéuticas de la investigación.(91)

Evitar los contrastes para radioimagen de osmolaridad alta.(81, 91)

Usar la dosis más baja posible de contraste para radioimagen.(81, 91)

Valorar la posibilidad de suspender medicamentos potencialmente nefrotóxicos antes y después del procedimiento.(81, 91)

Administrar por vía intravenosa una adecuada hidratación con solución salina antes, durante y después del procedimiento.(81, 91)

Realizar un control de la IFG a las 48-96 horas después del procedimiento.(81, 91)

6.11. Subestudio de costes:

“Cálculo de los costes directos de la IRA durante la hospitalización”

Comparar el coste directo atribuible a la IRA durante la hospitalización entre los diferentes estudios publicados no es sencillo, dada la diversidad de criterios utilizados no solo en la definición de la IRA, sino también en la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los diferentes estudios. No obstante en todos los estudios la IRA durante la hospitalización se ha asociado a un incremento de los costes sanitarios.

En los estudios en los que se ha realizado un análisis del coste monetario directo de la IRA durante la hospitalización, en general, la información sobre los recursos consumidos y la forma cómo se ha cuantificado su coste ha sido variable. En algunos, no se cuantificaron los recursos ni se describió el coste monetario de cada recurso, a diferencia de nuestro estudio, en el que se han cuantificado los recursos, como la estancia hospitalaria y los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, aunque de forma agregada, y además los costes monetarios de los recursos se han obtenido de los datos disponibles de una institución sanitaria nacional, del Instituto Catalán de la Salud.(59) También en los estudios de Fischer y cols.(48), Kerr y cols.(52) y Joo y cols.(51), la información de los costes se obtuvo de instituciones nacionales. En cambio en el estudio de Dasta y cols.,(49) se disgregaron los gastos en función de los costes en UCI, farmacia, laboratorio, etc., y el coste se estimó en relación al gasto de cada departamento o servicio. También en el estudio de Bates y cols.(50) se estimaron los costes de forma similar al realizado en éste último estudio.

En la mayoría de estudios,(48-52) al igual que en el nuestro, no se incluyó en el cálculo de la IRA durante la hospitalización, los costes de la IRA a largo plazo y tampoco se tuvieron en cuenta otros costes que no fueran los directos de la hospitalización del paciente.

6.11.1. Estancia hospitalaria y su coste económico directo

En nuestro estudio, como ya se ha comentado, la estancia hospitalaria de los pacientes con IRA triplicó la estancia media del hospital. Por lo tanto aunque no disponemos de un

grupo control sin IRA para poder comparar el aumento de costes que supuso la prolongación de la estancia por IRA, se puede decir que triplicó el coste de una estancia media en el hospital. En nuestro estudio además no se observaron diferencias entre el coste medio de la estancia de los casos con IRA relacionada con medicamentos y el coste medio de la estancia de los casos con IRA no relacionada con medicamentos. Tampoco se observaron diferencias de costes por estancia antes y después del diagnóstico de la IRA.

En pocos estudios se ha dado información del coste medio de la estancia de forma similar a la de nuestro estudio. Por ejemplo en el estudio de Dasta y cols.,(49) el coste medio de la estancia de los pacientes con IRA fue de 25.949 [15.547-59.175] \$, que es un coste medio de estancia superior al descrito en nuestro estudio. Sin embargo el de Data y cols.(49) se trata del coste medio en la UCI, y en el nuestro tan solo un 36% de los casos con IRA se requirió una estancia quirúrgica y en la unidad de críticos. Además en el estudio de Dasta y cols.(49), los costes de estancia se calcularon desagregados teniendo en cuenta el coste de la pernoctación en UCI, el coste de los medicamentos, el coste de la ventilación mecánica, laboratorio y otros suministros y teniendo en cuenta el material consumido por cada paciente. Por otro lado en este estudio es interesante señalar que el coste medio de los pacientes con IRA fue claramente superior al coste de los pacientes sin IRA (13.836 [11.165-19.923] \$,) y que la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Además aunque la duración de la estancia en UCI, en función de la gravedad de la IRA supuso de un 25 a un 34% de la duración total de la hospitalización, el coste de la estancia en UCI representó también según la gravedad de la IRA, de un 73% a un 94% del coste total.

También en el estudio de Bates y cols.,(50) los gastos en el análisis del coste de la estancia hospitalaria se cuantificaron de forma más desagregada que en nuestro estudio puesto que se calcularon estimando los costes de estancia por servicio a partir de los gastos realizados en cada área. En este estudio, el coste medio por paciente en áreas no críticas fue de 44.188 \$ [12.041-76.609] \$ para los pacientes que presentaron IRA y de 43.050 \$ [10.852-65.800] \$ para los pacientes que no presentaron IRA y el coste en UCI fue de 44.188 \$ [12.041-76.609] \$ y de 43.050 \$ [10.852-65.800] \$, respectivamente. También se describen los costes de laboratorio (de 5.055 ± 5.346 y de 2.967 ± 3.164), el de farmacia (de 20.285 ± 20.445 y de 12.119 ± 12.811), entre otros.

En el estudio de Joo y cols.,(51) en el análisis económico del coste directo de la IRA durante la hospitalización, el coste de la estancia hospitalaria junto con el de los procedimientos terapéuticos constituyeron la mayor proporción del coste directo de la IRA durante la hospitalización. La cifra del coste de la estancia fue inferior a la de nuestro estudio, pero en este estudio la información se describió de forma desagregada, dado que se tuvo en cuenta el coste de la pernoctación, el del laboratorio y el de la medicación.

En otros estudios como el de Fischer y cols.(48), aunque el coste de la estancia hospitalaria se incluyó en el coste directo total de la hospitalización, no se dio por separado datos del coste de la estancia ni se describió.

En los estudios de coste de la IRA durante la hospitalización no se han comparado los costes de la IRA relacionada con medicamentos y la IRA no relacionada con medicamentos, por lo tanto no podemos comparar. En nuestro estudio no hubo diferencias en los costes económicos directos de la estancia hospitalaria entre los pacientes que presentaron IRA relacionada con medicamentos y los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos.

6.11.2. Procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y su coste económico directo

En nuestro estudio los procedimientos diagnósticos por imagen fueron los más frecuentes, sobretodo la tomografía, y aunque la mediana de procedimientos en los casos de IRA relacionados o no relacionados con medicamentos fue similar, algunos tipos de procedimientos variaron entre los pacientes con IRA relacionada o no con medicamentos. Así, si bien, se realizaron más biopsias renales y procedimientos de medicina nuclear en los casos de IRA relacionados con medicamentos, las ecografías y resonancias magnéticas predominaran más en los casos de IRA no relacionados con medicamentos, aunque los números en general fueron bajos. Aunque es difícil dar una explicación sobre estas diferencias, podrían deberse a una mayor o menor necesidad para llegar a un diagnóstico más o menos preciso. En general, en los estudios, la información disponible sobre los tipos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la hospitalización suele ser escasa. Lo que se describe es el requerimiento de diálisis, que en nuestro estudio fue bajo.

En el análisis del coste económico de los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, en nuestro estudio, cuantificamos los procedimientos realizados durante la hospitalización y se calculó y describió el coste total por tipo de exploración y el coste total de todas las exploraciones. En el estudio de Bates y cols.(50), se describió el coste de los procedimientos radiológicos pero de forma agregada, también se describió el coste de la anatomía patológica, pero no se describió el coste de la diálisis. En éste estudio, el coste medio por paciente de los procedimientos radiológicos en la cohorte con IRA fue de 7.291 ± 6.525 \$ y el de anatomía patológica de 386 ± 316 \$. Los costes radiológicos son muy superiores en comparación a los de nuestro estudio ($340 (\pm 636)$ €), pero no se describen en detalle los procedimientos realizados, ni el coste económico por procedimiento. El coste económico de los procedimientos podría variar de un país a otro, debido a los diferentes modelos de asistencias sanitarias.

En cambio en el estudio de Joo y cols.,(51) el coste medio de los procedimientos diagnósticos por paciente con IRA, fue de 269 \$, cifra inferior a la de nuestro estudio. Sin embargo, el coste medio de la diálisis (de 231 \$) fue superior al coste medio de nuestro estudio. Pero en el estudio de Joo y cols.(51), no se describe el tipo de diálisis ni el número de sesiones.

En el estudio de Dasta y cols.(49), de los costes económicos de los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos solo se describió el de la diálisis. Es curioso remarcar que a pesar de que se realizó con una frecuencia similar a la descrita en nuestro estudio (3,5%), el coste total fue superior al del nuestro estudio, sin embargo no se describen ni el tipo de diálisis ni el número de sesiones.

En el estudio de Fischer y cols.,(48) aunque los costes económicos directos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos fueron incluidos en el coste directo total de la hospitalización, no se describieron de forma desagregada.

En nuestro estudio hubo algunas diferencias en el coste de algunos procedimientos en función de si la IRA se relacionaba o no con medicamentos. En los pacientes con IRA relacionada con medicamentos el coste de las biopsias renales o de la medicina nuclear fue superior pero se vieron compensados por el mayor coste de las resonancias magnéticas en los casos de IRA no relacionados con medicamentos. En general la información sobre los diferentes procedimientos diagnósticos realizados durante la hospitalización es escasa.

6.11.3. Coste económico total de la IRA intrahospitalaria

Diferentes autores han descrito el coste económico directo atribuible a la IRA durante la hospitalización. Chertow y cols.(39) estimaron un incremento en el coste total de 7.499\$ para concentraciones de creatinina sérica superiores a 0,5 mg/dl. El coste anual total para los 9.205 pacientes con 2 o más determinaciones de concentración de creatinina sérica fue aproximadamente de 148.150.000 \$, de los que 13.167.000 \$, un 9%, se atribuyó a la IRA. En este estudio, a partir del coste total anual y considerando los 9.205 pacientes, el coste total medio por paciente fue de 16.094 \$, que convertido en euros serían 14.223 €, cifra similar al coste total medio estimado en nuestro estudio (16.417€).

En el estudio de Fischer y cols.(48), se observó que el coste total de la hospitalización aumentó con la diálisis en un 30% ($p<0,01$) y con la gravedad de la IRA en aproximadamente un 80% ($p<0,001$). Aunque la mediana del coste total directo de la hospitalización fue de 2.600\$, cifra inferior a la de nuestro estudio. Esta diferencia podría deberse a que se incluyeron pacientes que presentaban IRA al ingreso y no durante la hospitalización, además la estancia media hospitalaria fue corta (media de 5 días).

En el estudio de Kerr y col.(52) el coste total anual de los ingresos que presentaban IRA en los hospitales de Inglaterra (23.145 ingresos de 2.010 a 2.011) fue de 379.551.099 £ (o 463.052.340 €), y el coste medio fue de 20.006 € cifra superior a la de nuestro estudio a pesar de que la duración de la estancia hospitalaria en el estudio de Kerr y cols.(52) fue menor.

En estudios como en el de Joo y col.(51) en el que se analizó el impacto de la IRA en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes, estimaron un coste medio de 6.239\$ para los casos con IRA y de 4.000 \$ para los casos sin IRA. Por lo tanto la media del coste para los casos de IRA fue un 45% superior que para aquellos sin IRA, $p<0,01$.

También en el estudio de Dasta y col.(49) el coste total directo monetario de los casos que presentaron IRA después de la cirugía cardíaca duplicó el coste del grupo control.

En el estudio de Bates y cols.(50), el coste medio total de la hospitalización fue superior en la cohorte de los casos con IRA que en la cohorte de los casos sin IRA, además este coste medio fue muy superior al de nuestro estudio (111.689 ± 104.468 \$).

En nuestro estudio, el coste medio total de la IRA fue de aproximadamente 16.400 € (mediana de 12.150 €), sin diferencias entre el coste total entre los casos que presentaron IRA relacionada con medicamentos y los que presentaron IRA no relacionada con medicamentos.

A pesar de la heterogeneidad entre los diferentes estudios en los que se ha analizado el coste económico de la IRA durante la hospitalización, en todos ellos el coste total de la hospitalización ha sido superior en los casos que han presentado IRA comparado con los que no la han presentado. Además este coste aumentó con la gravedad de la IRA y la necesidad de diálisis. El aumento del coste de la hospitalización que supone la IRA, constituye un motivo más para implementar todas las estrategias recomendadas con tal de prevenir, minimizar y en la medida de lo posible evitar los riesgos de IRA durante la hospitalización.

6.12. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones, primero es un estudio unicéntrico y por tanto los resultados podrían no ser extrapolables a otros hospitales de características similares, sin embargo nuestro hospital es terciario y dispone de todas la especialidades médicas y quirúrgicas y un nivel de complejidad similar al de los hospitales con estas características de los países occidentales.

Segundo, se trata de un estudio de una cohorte sin un grupo control sin IRA, por lo tanto las características de los pacientes con IRA no se han podido comparar de forma directa, aunque los resultados se han comparado con los de varios estudios con pacientes con IRA, algunos de los estudios contaban además con grupos controles sin IRA.

Tercero, los criterios de aumento de creatinina sérica utilizados para definir la IRA en el estudio pueden parecer arbitrarios, sin embargo, no existe en la literatura unos criterios universalmente aceptados y los criterios utilizados ha sido propuestos por varios autores.

Cuarto, la información de los factores de riesgo de IRA se recogió según constaban en la historia clínica, debido a esto podría haberse omitido algún dato, aunque la información clínicamente relevante se registra.

Quinto, la información del coste de la IRA intrahospitalaria es parcial ya que solo se han contabilizado los costes económicos directos de la IRA durante la hospitalización y desde la perspectiva del hospital, no se han contabilizado otros costes directos ni los indirectos o intangibles. Además para el cálculo de los costes directos no se han tenido en cuenta todos los recursos utilizados para cada paciente sino que se utilizó un coste estándar medio por día de estancia en distintos servicios. Sin embargo ésta es la manera oficial de contabilizar el gasto por parte de las autoridades sanitarias en nuestro medio. Esta metodología empleada puede haber limitado la posibilidad de comparación con los costes de otros estudios.

6.13. Fortalezas

Nuestro estudio también tiene algunas fortalezas, primero destacamos que es prospectivo.

Segundo, la alteración de la función renal se detectó mediante un programa informático que permitió una estimación fiable de la incidencia de la IRA intrahospitalaria.

Tercero, para definir a la IRA se utilizó una definición instrumental basada en la modificación de la concentración de creatinina sérica respecto a la basal del paciente.

Cuarto, en el estudio se incluyeron sólo los casos con alteraciones sostenidas de la concentración de creatinina, puesto que sólo se contabilizaron los casos en los que el incremento de la concentración de creatinina se produjo por lo menos en dos determinaciones consecutivas.

Quinto, para clasificar la gravedad de la IRA se utilizó la clasificación RIFLE.

Sexto, los pacientes que no tenían al menos una determinación de la concentración de creatinina sérica de referencia fueron excluidos, la falta de datos basales podría dar lugar a una incorrecta inclusión de pacientes así como a una mala clasificación de la categoría de gravedad de la IRA.

Séptimo, se utilizó un método estandarizado y reproducible para establecer la causalidad de los medicamentos en los episodios de IRA.

7.1 Conclusiones

1. En nuestro estudio, diez de cada mil ingresos presentaron un episodio de IRA durante la hospitalización en áreas de pacientes no críticos.
2. El perfil del paciente que presentó IRA durante la hospitalización fue el de un hombre en la séptima década de la vida, con comorbilidades principalmente cardiovasculares como la hipertensión arterial.
3. Más del 90% de los pacientes estuvieron expuestos al menos a un factor de riesgo de IRA durante la hospitalización y en un 44% la IRA fue el resultado de la combinación de varios factores de riesgo.
4. La media (DE) de la estancia de los pacientes con IRA fue de $25,6 \pm 20,4$ días, que supone el triple de la estancia media en el hospital.
5. La mortalidad intrahospitalaria fue del 22%, aunque en la mayoría de los pacientes la causa de muerte no fue la IRA. Ésta se consideró la causa o una de las causas de la muerte en un 5,6% de los casos.
6. La mitad de los episodios de IRA durante la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos estuvieron relacionados con medicamentos.
7. Los subgrupos terapéuticos más frecuentemente implicados fueron los medicamentos utilizados para tratar enfermedades cardiovasculares como diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina, los inmunosupresores, medios de contraste para radioimagen y los AINEs. Este perfil varía en comparación al descrito en estudios publicados con anterioridad.
8. En un 80% de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos, la causalidad se atribuyó a la combinación de dos o más medicamentos. La asociación de un diurético y un inhibidor del sistema renina-angiotensina solos o asociados con otros medicamentos fue la combinación más frecuente.
9. Los pacientes con episodios de IRA relacionada con medicamentos difirieron en algunas características en comparación con los que presentaron episodios no

relacionados con medicamentos. Los primeros fueron pacientes con más antecedentes patológicos, entre ellos algunos cardiovasculares como la hipertensión pero con menos factores contributivos de IRA como la hipotensión.

10. La IRA relacionada con medicamentos fue menos grave que la IRA no relacionada con medicamentos y los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaron una menor mortalidad intrahospitalaria.

11. El coste total directo de la IRA durante la hospitalización fue de 3.183.416 € y el coste medio por caso de 12.375 € [8.492-20.190] €. El coste de la estancia hospitalaria constituyó la mayor proporción del coste directo de la IRA durante la hospitalización.

Esta información además de ser útil para conocer la incidencia de la IRA en general y la producida por medicamentos en áreas de pacientes no críticos de nuestro hospital, así como los principales medicamentos implicados y los costes, debería ser útil para poder tomar decisiones y poner en marcha medidas encaminadas a la prevención de los episodios de IRA durante la hospitalización.

Bibliografía:

1. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA*. 2003;289:747–51.
2. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417–30.
3. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2178–87.
4. 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:R204–12.
5. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:844–61.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–66.
7. 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;34:1913–7.
8. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11:408.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
10. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol*. 2011;2011:1–17.
11. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569–74.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute for Acute Kidney Injury. *Kidney inter Suppl*. 2012;2:1–138.
13. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:848–54.
14. 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. *Crit Care*. 2014;18:R144.
15. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum J a, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382:170–9.

16. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 1993;306:481–3.
17. Hou S, Bushinsky D, Wish J, Cohen J HJ. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243–8.
18. Shusterman N, Strom B, Murray T, Morrison G, West S MG. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med*. 1987;83:65–71.
19. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930–6.
20. Liaño F, Pascual J, Madrid THE, Renal A, Study F. Epidemiology of acute renal failure: A prospective , multicenter , community-based study. *Kidney Int*. 1996;50:811–8.
21. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35:349–55.
22. Barrantes F, Feng Y, Ivanov O, Yalamanchili HB, Patel J, Buenafe X, et al. Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:410–6.
23. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–8.
24. 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;1:43–51.
25. Liaño García F, Álvarez Rangel L., Junco E., Rodríguez Palomares J. R., Candela Toha A., Cigarrán Guldrís S., Bernis Carro C.. Actuación en el fracaso renal agudo. *Guía Sociedad Española Nefrología. Nefrología*. 2007;27:S1–257.
26. Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients: part I. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1261–7.
27. Mangano, L. Diamondstone, J. Ramsay, A. Aggarwal, A. Herskowitz DM. Renal Dysfunction after Myocardial Revascularization : risk factors , adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*. 1998;128:1–15.
28. Turney J. Acute renal failure - A dangerous condition. *JAMA*. 1996;275:1517–8.
29. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, et al. Nephrology Dialysis Transplantation Treatment-related acute renal failure in the elderly : a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transpl*. 2000;15:212–7.
30. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613–21.

31. Loghman-Adham M, Kiu Weber CI, Ciorciaro C, Mann J, Meier M. Detection and management of nephrotoxicity during drug development. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:581–96.
32. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol.* Nature Publishing Group; 2006;2:80–91.
33. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36:S216–23.
34. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:679–90.
35. Naughton C a. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78:743–50.
36. Perazella M a. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1275–83.
37. Jha V. Hospital-acquired ARF in the developing countries. *Q J Med.* 1992;497–505.
38. Lauzurica R, Caralps A. [Acute renal insufficiency induced at the hospital: prospective study and prevention]. *Med Clin (Barc).* 1989;92:331–4.
39. 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;16:3365–70.
40. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1489–94.
41. Laporte J-R. Capítulo VII. Nociones de farmacoeconomía. Principios básicos de investigación clínica. segunda ed. Barcelona; 2001. p. 101–10.
42. Walley T.; Haycox A.; Boland A. Farmacoeconomía. 2005. 0-216 p.
43. Sacristán J A, Soto J, Reviriego J. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc).* 1994;103:143–9.
44. Prieto L, Sacristán J a, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc).* 2004;122:423–9.
45. Rice D. Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet.* 1994;344:1519–20.
46. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *MEDIFAM.* 2001;11:147–55.
47. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2011;29:653–71.

48. Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, Glazner JE, Parikh CR. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1049–57.
49. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum J a. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1970–4.
50. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, et al. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:686–93.
51. Joo EJ, Peck KR, Ha YE, Kim YS, Song YG, Lee SS, et al. Impact of acute kidney injury on mortality and medical costs in patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective, multicentre observational study. *J Hosp Infect.* 2013;83:300–6.
52. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;0:1–7.
53. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanidad i Seguritat Social. Servei català de la Salut. Centro nacional de estadística. Clasificación internacional de enfermedades, novena edición, modificación clínica (ICD-9-CM). Barcelona; 1997.
54. WHOCC - ATC/DDD Index 2014 [Internet]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Último acceso 30/11/2014.
55. Comité de Expertos. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Re-port Series n.º 498. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1972.
56. Capellà D, J-R L. Notificación espontánea de reacción adversa a medicamentos. In: Masson-Salvat :, editor. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona; 1993. p. 147–70.
57. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the european community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992;1:87–97.
58. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, 2000.
59. Catalunya G De. ORDRE SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. D Of la General Catalunya. 2012;10706–856.
60. Hoste E a J, Kellum J a. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:531–7.
61. Wang X, Bonventre J, Parrish A. The Aging Kidney: Increased Susceptibility to Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2014;15:15358–76.

62. Pascual J, Liaño F, Ortuño J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(2):144–53.
63. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10:3–14.
64. Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1430–7.
65. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72:208–12.
66. Lombardi R, Burdmann EA, Ferreiro A, Liaño F. Acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–2.
67. 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.
68. Laporte J-R, Capellà D. El sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin*. 103:335–6.
69. Laporte J-R, Capellà D. Capítulo 5: Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. *Principios de epidemiología del medicamento*. Segunda Edición. Barcelona: MASSON-SALVAT; p. 95–109.
70. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. AEMPS. 2002.
71. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1833–9.
72. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:531–9.
73. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management. *Drug Saf*. 1999;21:471–88.
74. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:384–9.
75. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007;71:971–6.
76. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection*. 2006;34:303–9.

77. Ku NS, Choi JY, Yong D, Kim JM, Lee K. Correlations between aminoglycoside consumption and aminoglycoside resistance in Gram-negative bacteria at a tertiary-care hospital in South Korea from 2001 to 2011. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:394–5.
78. ERBP A working group of, Fliser D, Laveille M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: Definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4263–72.
79. Barrett B, P P. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354:1853–5.
80. McCullough P a, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:27K – 36K.
81. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–21.
82. Makani H, Bangalore S, Desouza K a, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f360.
83. Lapi F, Azoulay L, Yin H. Concurrent use of diuretics , angiotensin converting enzyme inhibitors , and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury : nested case-control study. *BMJ*. 2013;8525:1–11.
84. Nitsch D, Tomlinson LA. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents. *BMJ*. 2013;8713:1–2.
85. Marcum Z, Fried L. Anging and anthipertensive medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:449–56.
86. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *Jama*. 2013;310:2544–53.
87. Mendu M, Waikar SS. Drug-Drug Interactions and Acute Kidney Injury: Caveat Prescripitor. *Am J Kidney Dis*. 2015;64:492–4.
88. Ftouh S, Thomas M. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f4930.
89. Jones CH. Acute kidney injury alerts should be used to draw clinicians' attention to severe illness. *BMJ*. 2015;350:10.1136/bmj.h2070.
90. Gallagher PF, Ryan C, Byne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP(Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START(screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72–83.

91. Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patients safety, infections, hospitalizations and caveats for investigating complications of CKD. In: KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. 2012.
92. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the "triple whammy". *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:239–43.

Anexo 1

Anamnesis farmacológica

Las siguientes preguntas hacen referencia al uso de medicamentos u otros remedios durante el mes previo al ingreso en el hospital (estudio/otro hospital agudos).

- 1.- Pregunta abierta al paciente: ¿qué medicamentos o remedios ha tomado en el último mes?
- 3.- Preguntas por indicaciones: en este período ha tomado alguna cosa para...
- 4.- Preguntas por antecedentes patológicos (de la HCL) ¿Ha tomado alguna cosa para este problema/enfermedad?
- 6.- ¿Ha tomado alguna cosa más en este último mes?

Indicaciones	
Dolor de cabeza / migraña	
Dolor de muelas /boca	
Artrosis/dolor de rodillas, espalda, cervicales ...	
Artritis/ácido úrico	
Dolor por goles/caídas	
Dispepsia/dolor abdominal/digestión pesada/ulcus	
Estreñimiento	
Cansancio /malestar general/apatía	
Otros dolores	
Resfriado/tos/dolor de garganta	
Fiebre	
Antibióticos/infección	
Asma/problemas para respirar	
Enfermedad del corazón	
Problemas de circulación/varices	
Colesterol	
Hipertensión arterial	
Diabetes	
Nervios/insomnio/depresión	
Vitaminas/para adelgazar	
Hierbas, fitoterapia	
Fórmulas magistrales	
Problemas en oídos/gotas o colirios	
Problemas de próstata	
Problemas de tiroides	
Otros	

Ayuda para fechas desconocidas	
01/01/1904	Desconocida
05	Principios de mes
15	Mediados de mes
25	Finales de mes
Dosis	
Equivalencias para líquidos	
n ml	
5 (ml)	1 cucharada de postres
10 (ml)	1 cucharada sopera
2 (ml)	1 cucharada de café
n gotas	

Anexo 2

Estudio IRA-H

Nº caso

--	--	--	--

172/11

Motivos de exclusión

- Edad < 18 años
- Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, Unidad Coronaria, Unidad Postoperatorio Cardíaco o Reanimación
- Ingresos con IRA (diagnóstico primario o secundario)
- Diálisis
- Trasplante renal durante el ingreso
- No se ha podido solicitar consentimiento por incapacidad física o psíquica (el paciente no es entrevistable y no hay acompañante/familiar/representante; el paciente está en fase agónica o preagónica)
- No se ha podido solicitar consentimiento por muerte previa a la entrevista
- No se ha podido solicitar consentimiento por alta hospitalaria previa a la entrevista
- No se ha podido solicitar consentimiento por otra causa. Especificar:

--
- El paciente/representante no otorga consentimiento
- No validado por nefrólogos

Estudio IRA-H

Nº caso 3/11

Seguimiento

Durante el ingreso en planta:

- Ha presentado alguno de los siguientes previo al empeoramiento de la función renal:

				Fecha inicio
Aporte insuficiente de líquidos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Empeoramiento insuf. Cardíaca	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Hipotensión	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Vómitos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Administración de contraste i.v.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Deshidratación	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Otras causas de hipoperfusión	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Especificar:	<input type="text"/>			<input type="text"/>
Otras	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Desc.	<input type="text"/>
Especificar:	<input type="text"/>			<input type="text"/>

- Ha presentado las siguientes complicaciones tras el empeoramiento de la función renal:

			Fecha inicio
Insuf. cardíaca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Arritmia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Pericarditis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Convulsiones	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Coma	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Hemorragia digestiva	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="text"/>
Otros	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	Especificar: <input type="text"/>

-Ha precisado tratamiento renal sustitutivo:

<input type="checkbox"/> No	Sí:	<input type="checkbox"/> Hemodiálisis	Fecha inicio	Fecha final	Nº de sesiones
		<input type="checkbox"/> Hemofiltración	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hemodiafiltración	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Estudio IRA-H

Nº caso

--	--	--	--

4/11

Parámetros biológicos durante el ingreso

		Previas alteración			Posteriores a la alteración									
Fecha:														
Hora:														
Plasma	Creatinina (mg/dL)													
	Urea (mg/dL)													
	Sodio (mM/l)													
	Potasio (mM/l)													
	Glucosa (mg/dL)													
	Calcio (mg/dL)													
	Fosfato (mg/dL)													
	LDH (UI/L)													
	Osmolaridad (mOsm/l)													
Hemog.	Hemoglobina (g/dL)													
	Hematocrito (%)													
Equilibrio Ácido-Base	Ph													
	pCO2 (mmHg)													
	pO2 (mmHg)													
	HCO3 actual (mM/l)													
	CO2 (mM/l)													
	Exceso base (mM/l)													
	HCO3 estándar (mM/l)													

Estudio IRA-H

Nº caso

--	--	--	--

5/11

Urea (mg/dL)												
Sodio (mEq/L)												
Potasio (mEq/L)												
Cloruro (mEq/L)												
Proteínas (mg/dL)												
Hematíes (cel/ μ L)												
Osmolaridad (mOsm/K)												
TFG (ml/min)												
Flujo urinario (ml/h)												
Otros (especificar)												
Otros (especificar)												

Gravedad

↑ creatinina basal	↓ TFG	Flujo urinario	Categoría/Gravedad
<input type="checkbox"/> $\geq 50\%$	<input type="checkbox"/> $> 25\%$	<input type="checkbox"/> $< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 6 h	\rightarrow <input type="checkbox"/> R
<input type="checkbox"/> $\geq 100\%$	<input type="checkbox"/> $> 50\%$	<input type="checkbox"/> $< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h	\rightarrow <input type="checkbox"/> I
<input type="checkbox"/> $\geq 200\%$ ó	<input type="checkbox"/> $> 75\%$	<input type="checkbox"/> $< 0,3$ ml/kg/h durante ≥ 24 h	\rightarrow <input type="checkbox"/> F
<input type="checkbox"/> $\geq 0,5$ mg/dl (44 μ M/l) con creatinina actual ≥ 4 mg/dl (352 μ M/l)	<input type="checkbox"/> No hay datos	<input type="checkbox"/> Anuria durante ≥ 12 h	
	<input type="checkbox"/> No hay datos	<input type="checkbox"/> No hay datos	

Estudio IRA-H

Nº caso

6/11

Exploraciones complementarias

Tensión arterial al ingreso: sistólica mm Hg / diastólica mm Hg

Ecografía renal Sí No

En caso afirmativo: Fecha:

Informe:

Gammagrafía renal Sí No

En caso afirmativo: Fecha:

Informe:

Biopsia renal Sí No

En caso afirmativo: Fecha:

Informe:

TAC Sí No

En caso afirmativo: Fecha:

Informe:

Estudio IRA-H

Nº caso

--	--	--	--	--

7/11

Arteriografía

Sí No

En caso afirmativo:

Fecha:

Informe:

Otro (especificar)

Sí No

En caso afirmativo:

Fecha:

Informe:

Otro (especificar)

Sí No

En caso afirmativo:

Fecha:

Informe:

Otro (especificar)

Sí No

En caso afirmativo:

Fecha:

Informe:

Estudio IRA-H

Nº caso 1810/11

Tratamiento al Alta

	Especialidad Farmacéutica	Principio	Dosi	Unid.	Frec.	Vía
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Evaluación de imputabilidad y causalidad

Fecha

Firma

Dr.

Caso notificado al CFVC Fecha:

Desenlace

- Recuperación completa
- Recuperación parcial (se ha objetivado mejoría de la función renal pero la recuperación no es completa)
- No recuperación pero sin necesidad persistente de tratamiento renal sustitutivo
- No recuperación y necesidad persistente tratamiento renal sustitutivo
- Muerte relacionada con el FRA

Fecha de alta/muerte:

Alta

Muerte intrahospitalaria

Diagnósticos: 1 Causa inmediata:

2 Causa intermedia:

3 Causa fundamental:

Estudio IRA-H

Nº caso 1821/11

Validación del caso

¿Es un caso de FRA?

Sí

{
↑ creatinina de 0,5 mg/dl (pacientes con creatinina basal \leq 2,5mg/dl) o ↑ 20% (pacientes con creatinina basal >2,5mg/dl)
o
↓ TFG > 25%
o
flujo urinario < 0,5 ml/kg/h durante \geq 6h

No

→ ¿Hay algún diagnóstico alternativo? No Sí

Especificar:

Fecha de la validación

Firma

Dr.

Anexo 3

Full d'informació al pacient

Projecte de recerca titulat **“Incidència de la insuficiència renal aguda produïda per fàrmacs en pacients hospitalitzats, factors de risc associats, morbiditat, mortalitat i cost econòmic”**.

Investigador principal: Dra. Antonia Agustí i Dr. Alfons Segarra
Servei de Farmacologia Clínica i Servei de Nefrologia
Promotor: Servei de Farmacologia Clínica i Servei de Nefrologia

El convidem a participar en aquest projecte de recerca. Aquest estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'hospital.

La seva participació és totalment voluntària. Si decideix no participar rebrà tota l'atenció mèdica que necessiti i la relació amb l'equip mèdic que l'atén no es veurà afectada. Amb la seva participació en aquest estudi vostè no obtindrà cap benefici directe ni tampoc es veurà exposat a cap risc.

L'objectiu de l'estudi és avaluar la freqüència i rellevància de l'alteració aguda de la funció del ronyó relacionada amb medicaments durant l'ingrés hospitalari. El fet de que es disposi de més informació de la freqüència d'aquesta complicació i els factors que hi contribueixen en el futur pot beneficiar a altres pacients i contribuir a un millor coneixement d'aquesta malaltia.

Si decideix participar, se li realitzarà una entrevista d'uns 15 minuts de duració (en la mateixa habitació en la que estigui ingressat) sobre el consum de medicaments en el darrer mes, també es recollirà informació de la seva història clínica.

D'acord amb la Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal, les dades que s'obtinguin seran les necessàries per assolir els objectius de l'estudi. En cap dels informes de l'estudi apareixerà el seu nom i la seva identitat no serà revelada a cap persona. Qualsevol informació de caràcter personal que el pugui identificar serà conservada en condicions de seguretat pels investigadors principals de l'estudi (Dra. Antònia Agustí, Tel. 93 489 41 22; Dr. Alfons Segarra, 93 274 6100 (ext.6476)) i no serà inclosa en cap base de dades.

D'acord amb la llei vigent, vostè té dret a l'accés de les seves dades personals. Així mateix té dret a la seva rectificació, oposició i cancel·lació. Si ho desitja o necessita més informació pot contactar amb els investigadors responsables d'aquest hospital (Dra. Antònia Agustí, Tel. 93 489 41 22; Dr. Alfons Segarra, 93 274 6100 (ext.6476)).

Moltes gràcies per la seva col·laboració.

Formulari de consentiment informat

Incidència de la insuficiència renal aguda produïda per fàrmacs en pacients hospitalitzats, factors de risc associats, morbiditat, mortalitat i cost econòmic”.

Jo, _____
(Nom i cognoms)

he llegit o m'ha estat llegit el text complert d'aquest consentiment informat.

Comprenc que la meva participació és voluntària i que no participar no repercutirà negativament en l'atenció que em correspon rebre.

Així mateix, se m'ha garantit la confidencialitat de qualsevol de les dades que es puguin extreure de la meva participació.

Firma del pacient

A _____, a _____ de _____ de 201_

Formulari de consentiment informat per al representant

Incidència de la insuficiència renal aguda produïda per fàrmacs en pacients hospitalitzats, factors de risc associats, morbiditat, mortalitat i cost econòmic

Jo, _____
(Nom i cognoms)

en qualitat de representant de _____
(Nom i cognoms del pacient)

he llegit o m'ha estat llegit el text complert d'aquest consentiment informat.

Comprenc que la participació és voluntària i que no participar no repercutirà negativament en l'atenció que li correspongui rebre.

Així mateix, se m'ha garantit la confidencialitat per qualsevol de los dades que puguin extreure's de la seva participació.

Firma del representant

A _____, a _____ de _____ de 201__

Hoja de información al paciente

Proyecto de investigación titulado “Incidencia de la insuficiencia renal aguda producida por fármacos en pacientes hospitalizados, factores de riesgo asociados, morbilidad, mortalidad y coste económico”.

Investigador principal: Dra. Antònia Agustí y Dr. Alfons Segarra
Servicio de Farmacología Clínica y Servicio de Nefrología
Promotor: Servicio de Farmacología Clínica y Servicio de Nefrología

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Con su participación en este estudio usted no obtendrá ningún beneficio directo ni tampoco será expuesto a ningún riesgo.

El objetivo del estudio es evaluar la frecuencia y la relevancia de la alteración aguda de la función del riñón asociada al uso de fármacos. Que se disponga de más información sobre la frecuencia de esta complicación y los factores que la determinan puede beneficiar en el futuro a otros pacientes y contribuir a un mejor conocimiento de esta enfermedad.

Si decide participar, se le realizará una entrevista de unos 15 minutos de duración (en la misma habitación en la que está ingresado) sobre el consumo de medicamentos en él último mes y se recogerá información de su historia clínica.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada en condiciones de seguridad por el investigador principal de su hospital (Dra. Antònia Agustí, Tel. 93 489 41 22; Dr. Alfons Segarra, 93 274 6100 (ext.6476)) y no será incluida en ninguna base de datos.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales. Asimismo, tiene derecho a su rectificación, oposición y cancelación. Si así lo desea o si necesita más información del estudio, deberá solicitarlo al investigador responsable en este hospital (Dra. Antònia Agustí, Tel. 93 489 41 22; Dr. Alfons Segarra, 93 274 6100 (ext.6476))

Muchas gracias por su colaboración.

Formulario de consentimiento informado

“Incidencia de la insuficiencia renal aguda producida por fármacos en pacientes hospitalizados, factores de riesgo asociados, morbilidad, mortalidad y coste económico”.

Yo, _____
(Nombre y apellidos)

he leído o me ha sido leído el texto completo de este consentimiento informado.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que no participar no repercutirá negativamente en la atención que me corresponda recibir.

Asimismo, se me ha garantizado la confidencialidad para cualquiera de los datos que puedan extraerse de mi participación.

Firma del paciente

En _____, a _____ de _____ de 201_

Formulario de consentimiento informado para el representante

“Incidencia de la insuficiencia renal aguda producida por fármacos en pacientes hospitalizados, factores de riesgo asociados, morbilidad, mortalidad y coste económico”.

Yo, _____
(Nombre y apellidos)

en calidad de representante de _____
(Nombre y apellidos del paciente)

he leído o me ha sido leído el texto completo de este consentimiento informado.

Comprendo que la participación es voluntaria y que no participar no repercutirá negativamente en la atención que le corresponda recibir.

Asimismo, se me ha garantizado la confidencialidad para cualquiera de los datos que puedan extraerse de su participación.

Firma del representante

En _____, a _____ de _____ de 201__

Anexo 4

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

ACUTE RENAL FAILURE RELATED TO MEDICINES IN HOSPITALIZED PATIENTS

Título corto: INSUFICIENCIA RENAL DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

Lujan Iavecchia^{1,2}, Gloria Cereza^{1,2}, Mònica Sabaté^{1,2,3}, Xavier Vidal^{1,2,3}, Natalia Ramos⁴, Judith De la Torre⁴, Alfons Segarra⁴, Antonia Agustí^{1,2,3}

¹Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

²Departamento de Farmacología, Toxicología y Terapéutica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

⁴Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Correspondencia: Antònia Agustí, Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron,

Pg: Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España

Teléfono 34-93.428.30.29, Fax. 34-93.489.40.09, email, antonia.ficf@gmail.com

Resumen

Antecedentes. La información sobre la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) intrahospitalaria relacionada con medicamentos y las características de los pacientes es escasa.

Objetivo. Estimar la incidencia de IRA relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados y comparar sus características con las de los pacientes con IRA relacionada con otras causas.

Métodos. Cohorte prospectiva de pacientes con IRA intrahospitalaria (julio 2010-julio 2011). Se recogió información sobre características y antecedentes de los pacientes, factores de riesgo y gravedad de la IRA según la clasificación RIFLE, y medicación durante la hospitalización. El análisis de la imputabilidad de los fármacos y la evaluación de la relación causal se realizó siguiendo los métodos y el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Resultados. Un total de 194 casos presentaron un episodio de IRA intrahospitalaria. La edad

mediana de los pacientes fue de 72 años [RI 20]; 60% eran hombres. La incidencia de IRA intrahospitalaria fue de 9,6 por 1000 ingresos. Un 77,8% de los casos presentaron *riesgo o daño renal* según la clasificación RIFLE. En 105 (54,1%) casos, la IRA se relacionó con medicamentos; principalmente diuréticos, medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inmunosupresores, bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, medios de contraste y antiinflamatorios no esteroides. La morbilidad cardiovascular fue mayor y la frecuencia de factores de riesgo de IRA y la mortalidad menores en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos.

Conclusiones. La mitad de los episodios de IRA intrahospitalaria se relacionaron con medicamentos, en pacientes con mayor morbilidad cardiovascular, pero menos factores de riesgo de IRA y menor mortalidad.

Palabras claves: insuficiencia renal aguda, inducido por medicamentos, pacientes hospitalizados, insuficiencia renal aguda inducida por medicamentos, medicamentos nefrotóxicos.

Abstract

Background. The available information on the incidence and the characteristics of patients with acute renal failure (ARF) related to medicines is scarce.

Aim. To estimate the incidence of ARF related to medicines in hospitalized patients and to compare their characteristics with those of patients with ARF due to other causes.

Methods. A prospective cohort of patients with ARF during hospital admission was ascertained (July 2010-July 2011). Information on patients' demographics, medical antecedents, ARF risk factors, ARF severity according to the RIFLE classification and medicines was collected. Analysis of the relationship of medicines with the ARF episodes was performed using the methods of the Spanish Pharmacovigilance System.

Results. A total of 194 cases had an episode of hospital-acquired ARF. The median age of patients was 72 years [IQR 20]; 60% were men. The ARF incidence during hospitalization was 9.6 per 1,000 admissions. According to the RIFLE classification a risk of kidney damage or kidney injury was present in 77.8% of cases. In 105 (54.1%) cases, ARF was related to medicines; the most frequently involved were diuretics, agents acting on the renin-angiotensin system, immunosuppressants, β -blocking agents, calcium channel blockers, contrast media and non-steroids antiinflammatory drugs. Patients with ARF related to medicines had more multimorbidity, less risk factors of ARF and a lower mortality.

Conclusions. Half of ARF episodes during hospitalization were related to medicines. Patients with ARF related to medicines had a higher cardiovascular morbidity than those with ARF related to other causes, but had a lower frequency of risk factors of ARF and mortality.

Keywords: acute renal failure, drug induced, hospitalized patients, induced acute renal failure,

nephrotoxic medicines.

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente y grave durante la hospitalización. Se ha descrito que puede afectar entre un 5% y un 7% de los pacientes hospitalizados, y que a pesar del tratamiento, tiene una mortalidad del 20% al 70%¹. No obstante la incidencia depende de la definición que se utiliza y de la población estudiada^{2,3}.

Entre los factores de riesgo asociados a IRA durante la hospitalización se han descrito la edad avanzada, el sexo masculino, las infecciones, el antecedente de enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal crónica (IRC)^{4,5}. Además de la mortalidad, la IRA incrementa el riesgo de acidosis metabólica, hiperpotasemia, arritmias cardíacas, sangrado gastrointestinal y también el riesgo de alteraciones neurológicas por el desequilibrio electrolítico⁴. Dependiendo del estudio y la definición de IRA, entre el 11% y el 40% de los pacientes con IRA durante la hospitalización necesitan diálisis⁴. Además, a mayor grado de disfunción renal se ha descrito una estancia hospitalaria más prolongada⁶.

Teniendo en cuenta tanto los episodios adquiridos en la comunidad cómo los originados en los hospitales, se ha descrito una frecuencia de IRA relacionada con medicamentos de un 18% a un 27% sobre el total de casos de IRA⁷. Sin embargo, en pacientes mayores de 60 años, los medicamentos han sido causa de IRA intrahospitalaria hasta en un 66% de los casos⁸. Algunos de los medicamentos implicados con mayor frecuencia en los casos de IRA intrahospitalarios han sido los aminoglucósidos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la piperacilina-tazobactam, amfotericina B, las combinaciones de trimetoprim con sulfonamidas, la ciclosporina y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs)⁵.

Distintos estudios han descrito la frecuencia de IRA en pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos^{5,8-16} y la atribuible a medicamentos^{5,8-13}, pero en ninguno se han comparado las características y la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos con las de los pacientes con IRA por otras causas.

El objetivo principal del presente estudio fue determinar la incidencia de IRA relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. Y describir los medicamentos más frecuentemente implicados, los factores de riesgo, la morbilidad y mortalidad y comparar estas características con las de los pacientes con IRA no relacionada con medicamentos.

Métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes que presentaron IRA durante el

ingreso en un hospital terciario de Barcelona, entre el 19 de julio de 2010 y el 31 de julio de 2011. Los pacientes se siguieron hasta el alta hospitalaria.

Criterios de inclusión: pacientes adultos que durante la hospitalización en servicios médicos o servicios quirúrgicos presentaran en dos analíticas consecutivas un aumento de la concentración de la creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl si su concentración basal era $\leq 2,5$ mg/dl ó un aumento $> 20\%$ de la concentración de creatinina sérica si la concentración basal era $> 2,5$ mg/dl^{1,2}. Se incluyeron los pacientes que presentaron un episodio de IRA en ingresos distintos.

Criterios de exclusión: pacientes para los que no se dispuso de al menos una determinación de la concentración de creatinina plasmática durante la hospitalización previa a la detección de la alteración de la función renal, los ingresados por IRA o IRC reagudizada o por trasplante renal, pacientes en diálisis crónica, los que participaban en ensayos clínicos y los que no otorgaron su consentimiento. También se excluyeron los pacientes ingresados en los servicios de traumatología y ginecología u obstetricia y los episodios de IRA de los pacientes ingresados en unidades de críticos (cuidados intensivos, quemados y sangrantes) o en el área de reanimación post intervención quirúrgica.

La concentración de creatinina plasmática basal se definió como la media de los valores de creatinina desde la admisión en el hospital hasta la creatinina previa a cumplir los criterios de inclusión. Los pacientes con IRC previa al ingreso fueron incluidos si la concentración de creatinina plasmática permanecía estable en el momento de la admisión en el hospital. Los pacientes se identificaron mediante un programa informático que, a partir de los datos de laboratorio, generaba un listado diario de los que cumplían los criterios de inclusión. Cada caso fue validado por los nefrólogos.

A partir de la historia clínica informatizada se recogió información sobre las características demográficas de los pacientes (edad y sexo), servicio de ingreso, estancia hospitalaria y los antecedentes patológicos. También se recogió información sobre los factores de riesgo de IRA durante el ingreso (insuficiencia cardiaca descompensada o evidencia clínica de insuficiencia cardiaca, hipotensión o presión arterial menor de 90/60 mm Hg, hemorragia o alguna causa de depleción de volumen según constase en la historia clínica).

A partir de la hoja de prescripción médica informatizada se recogió información de los fármacos administrados durante la hospitalización (principios activos, dosis y duración del tratamiento). Los medicamentos se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)¹⁷.

Además, se recogió información sobre las complicaciones de la IRA durante la hospitalización y el desenlace de la misma al alta (recuperación de la función renal completa, parcial, no recuperación y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo). La gravedad de la IRA se valoró según la

clasificación RIFLE (riesgo, daño, fallo, pérdida prolongada de función renal y fallo final e irreversible de la función renal)³. También se recogió información sobre los diagnósticos al alta que fueron codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación clínica (CIE-9-MC)¹⁸.

El análisis de la imputabilidad de los fármacos y la evaluación de la relación causal entre los medicamentos y la IRA se realizó siguiendo los métodos y el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)^{19,20}. Estos métodos fueron aplicados y consensuados por dos farmacólogos clínicos conocedores y habituados a su uso. En la evaluación de la relación de causalidad se tuvo en cuenta la secuencia temporal entre el inicio del tratamiento y el inicio de la IRA, el conocimiento previo de la asociación causal entre el medicamento y la IRA, el efecto de la retirada y de la reexposición al medicamento sospechoso y la existencia de otras causas alternativas de IRA. La imputabilidad de los casos se determinó en función del resultado del algoritmo de causalidad y la existencia de factores de riesgo de IRA, categorizándose en improbable, condicional, posible, probable o definida^{19,20}. Para el análisis se consideraron casos de IRA de causa medicamentosa aquellos que presentaron al menos un medicamento con imputabilidad definida, probable o posible. Los casos de IRA en los que todos los medicamentos prescritos durante la hospitalización resultaron con imputabilidad condicional o improbable, se consideraron de causa no medicamentosa, y, en éstos, la etiología de la IRA se clasificó en pre-renal, renal o post-renal según los criterios que constan en la guía de la Sociedad Española de Nefrología²¹

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta la incidencia de IRA intrahospitalaria descrita (5%-7%)¹ y el número de ingresos en el hospital durante un año. Se calculó que para detectar un 20%⁷ de casos de IRA relacionada con medicamentos durante el ingreso, con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una precisión del $\pm 5\%$, se deberían incluir 232 pacientes con IRA durante la hospitalización.

El estudio se realizó de acuerdo a las directivas nacionales para los estudios post autorización, y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

La incidencia (IC del 95%) de IRA en pacientes hospitalizados en los servicios incluidos se estimó a partir de los casos de IRA por cualquier causa y el número total de ingresos en éstos servicios durante el periodo de estudio. Para el cálculo de la incidencia total también se tuvieron en cuenta los pacientes que cumplían los criterios de inclusión pero que no otorgaron el consentimiento. La incidencia (IC del 95%) de IRA relacionada con medicamentos fue estimada usando los casos de IRA relacionada con medicamentos como numerador.

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y proporciones. Las variables numéricas en medias \pm desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico (RI). La comparación de

proporciones se efectuó con la prueba de Chi-cuadrado. La comparación de medias entre dos grupos se llevó a cabo con la prueba T de Student para grupos independientes o bien con su alternativa no paramétrica (U-Mann-Whitney), de acuerdo con la distribución de cada variable. Se consideró un valor estadísticamente significativo una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics version 20 (IBM corp., NY, USA).

Resultados

De un total de 21.262 ingresos, 194 casos de IRA durante la hospitalización fueron incluidos durante el periodo de estudio (dos pacientes ingresaron en dos ocasiones y presentaron un episodio de IRA en cada ingreso). Un total de 20.807 ingresos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de alteración de creatinina del estudio y 261 fueron excluidos por otras razones (Figura 1).

La incidencia de IRA durante la hospitalización fue de 9,6 por 1.000 ingresos (IC 95%, 8,4-11) y la relacionada con medicamentos fue 4,9 por 1.000 ingresos (IC 95% 4-6). La tasa de incidencia de IRA durante la hospitalización fue de 1,4 por 1.000 camas-día (IC 95%, 1,2-1,6).

La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años [RI 20], y un 60% fueron hombres. En la tabla 1 se describen las principales características demográficas y antecedentes patológicos de los pacientes.

El ingreso se produjo en servicios de cirugía en un 47,9% de los casos y en servicios médicos en un 52,1%. Los principales diagnósticos que motivaron el ingreso fueron: neoplasia (n=58, 29,8%), patología infecciosa (n=18, 9,2%) y trasplante no renal (n=16, 8,2%). La estancia media hospitalaria fue de $25,6 \pm 20,4$ días y la media desde el ingreso hasta cumplir los criterios de IRA del estudio fue de $11,9 \pm 12$ días.

Un 50% de los casos presentaron un aumento de la creatinina basal entre el 50% y el 99%. Un 30% presentaron riesgo de daño renal y un 48% daño renal según la clasificación RIFLE (Tabla 2). La complicación más frecuente relacionada con IRA durante la hospitalización fue la hiperpotasemia (25,8% de los casos), seguida de la insuficiencia cardíaca descompensada (12,9%), arritmia (4,1%) y hemorragia digestiva (3,6%).

En 95 casos (62,1%) la función renal se recuperó al alta de forma completa, en 39 casos (25,5%) de forma parcial y en 19 (12,4%) no se recuperó. En 8 casos (4,1%) los pacientes requirieron hemodiálisis y en dos ésta continuó al alta. La mortalidad durante la hospitalización en los pacientes con IRA fue del 22,4%. De los pacientes con desenlace mortal, en 11 (5,7%) la muerte se relacionó con la IRA y en el resto con otra causa.

En 89 (45,9%) casos la alteración de la función renal no fue de causa medicamentosa. En 74

(83,1%) de éstos, la causa fue pre-renal, en 10 (11,3%) renal y en 5 (5,6%) fue post-renal (Figura 2).

En 105 (54,1%) casos la alteración de la función renal se relacionó con medicamentos (figura 1). Las categorías de imputabilidad fueron posible en 22 (21%) casos, probable en 70 (66,6%) y definida en 13 (12,4%). Sin embargo, en un 85% de los casos relacionados con medicamentos, hubo uno o más factores de riesgo (Tabla 1).

En los 105 casos con IRA relacionada con medicamentos hubo 305 fármacos implicados. Los subgrupos de medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los diuréticos (33,4%, furosemida con mayor frecuencia), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (17,3%, enalapril el más frecuente), bloqueadores β -adrenérgicos (7,2%, bisoprolol el más frecuente), inmunosupresores (7,5%, tacrolimus el más frecuente), medios de contrastes iodados (5,9%) y AINEs (5,5%) (Tabla 3). En un 20,0% de los casos, la IRA se relacionó con un único medicamento sospechoso (diuréticos y contrastes para radioimagen fueron los más frecuentes, seguidos de IECAs y AINEs), en un 22% con 2 medicamentos, en un 24% con 3 medicamentos, en un 18% con 4 y en un 16% con 5 ó más. La combinación de medicamentos sospechosos más frecuente fue un diurético y un agente de los que actúa sobre el sistema renina-angiotensina solos o combinados con un tercero o más medicamentos sospechosos (36 casos, 34,3%).

Los pacientes con IRA relacionada con medicamentos presentaron con mayor frecuencia dos o más antecedentes patológicos así como el antecedente de hipertensión arterial y de insuficiencia cardiaca en comparación con los de causa no medicamentosa (Tabla 1). En cambio, presentaron con menor frecuencia tres o más factores de riesgo de IRA e hipotensión, y la media de creatinina máxima fue menor (Tabla 1). Además, la mortalidad durante la hospitalización fue menor en los pacientes con IRA relacionada con medicamentos que en los pacientes con IRA relacionada con otras causas (7,7% en comparación con 39,3%, $p < 0,001$). En ambos grupos la causa más frecuente de muerte fue una neoplasia. La IRA fue la causa de muerte en 4 pacientes con IRA relacionada con medicamentos y en 7 con IRA relacionada con otras causas.

Discusión

En nuestro estudio, diez de cada mil ingresos presentaron un episodio de IRA durante la hospitalización y en la mitad de éstos el episodio se relacionó con medicamentos. Solo un 15% de los casos relacionados con medicamentos tenía el fármaco como único factor de riesgo, el resto de pacientes presentaron además uno o más factores de riesgo. Los diuréticos y los IECAs o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II), seguidos de los bloqueadores β -adrenérgicos y los de los canales del calcio, inmunosupresores, medios de contraste y AINEs fueron los medicamentos más frecuentemente implicados. Los pacientes que durante el ingreso presentaron IRA relacionada con medicamentos tenían con mayor frecuencia dos o más antecedentes

patológicos, en cambio presentaron menos factores de riesgo de IRA, una menor creatinina durante el episodio y tuvieron una menor mortalidad. Varios estudios han descrito la frecuencia de IRA intrahospitalaria^{5,8-15} y su etiología, incluyendo la causada por medicamentos^{5,8-13}. Sin embargo, en este estudio se utiliza un algoritmo para establecer la causalidad de los medicamentos en la IRA y se describen en detalle las características de los pacientes con IRA relacionada con medicamentos.

La incidencia de IRA intrahospitalaria descrita en los estudios ha sido variable, de un 0,16% en el estudio de Liaño y cols¹⁵ a un 22,7% en el de Wang y cols¹⁶. La de nuestro estudio fue similar a la descrita por Kohli y cols⁸ (1,4%), Lauzurica y cols¹¹ (1,6%) y Shusterman y cols¹⁰ (1,9%). Estas diferencias se deben a las distintas definiciones de IRA utilizadas y a que los criterios de inclusión de los pacientes también variaron. En el estudio de Barrantes y cols¹³, con los criterios de inclusión y exclusión más parecidos a los del nuestro, se describió una incidencia de IRA superior (12,6%) a la de nuestro estudio. Sin embargo, se utilizó una definición de IRA más amplia (aumento de creatinina de 0,3 mg/dl o superior durante cualquier período de 48 horas) y el cálculo de la incidencia no fue sobre el total de ingresos sino sobre los pacientes elegibles.

En el presente estudio los pacientes con IRA intrahospitalaria tenían una edad avanzada, predominaban los hombres sobre las mujeres, más del 50% presentaban una media de dos o más antecedentes patológicos y casi un 40% tenían IRC. Estas características son similares a las descritas para la cohorte de pacientes con IRA intrahospitalaria en el estudio de Barrantes y cols¹³ aunque en este estudio el porcentaje de pacientes con IRC fue todavía superior (52,1%) y predominaron las mujeres (53,6%). En los estudios de Kohli y cols⁸ y de Liaño y cols¹⁵ publicados en años anteriores, la edad media de los pacientes fue menor y en el de Kohli y cols⁸ también lo fue la frecuencia de IRC. Sin embargo, la población que ingresa actualmente en los hospitales es de edad más avanzada, presenta mayor comorbilidad y está expuesta a más procedimientos diagnósticos y terapéuticos con un riesgo potencial superior de lesionar el riñón²².

Casi un 80% de los pacientes de nuestro estudio presentaron *riesgo de daño renal* o *daño renal* durante el episodio de IRA según la clasificación RIFLE. No se puede comparar la gravedad de la IRA con la de otros estudios dado que no utilizaron la clasificación RIFLE, sin embargo el porcentaje de pacientes que en nuestro estudio requirió diálisis (4,1%) fue menor al descrito en otros estudios^{5,8}. Esto puede explicarse por el hecho que en nuestro estudio no se incluyeron los episodios de IRA ocurridos en las áreas de críticos.

Por otro lado la estancia media hospitalaria de los pacientes triplicó la estancia media del hospital (8,7 días) durante el período de estudio. En distintos estudios la estancia media de los pacientes con IRA ha sido superior a la de los controles sin ésta complicación^{10,13}. La IRA intrahospitalaria también se asocia a una mayor mortalidad^{10,13}, incluso para los pacientes que la presentan fuera de las unidades de críticos¹³. La mortalidad descrita para los pacientes con IRA intrahospitalaria

varia de un 10,8% en el estudio de Wang y cols¹⁶ a un 32% en el estudio de Hou y cols⁹. En nuestro estudio la mortalidad fue superior a la descrita en el de Barrantes y cols¹³ (14,8%) aunque la mayoría de muertes se produjeron por una causa distinta a la IRA.

Los medicamentos son una causa conocida de IRA, distintos autores han revisado los fármacos que la producen con mayor frecuencia, los mecanismos implicados y/o los factores predisponentes²³⁻²⁶. La frecuencia de IRA relacionada con medicamentos descrita en los estudios de Kohli y cols⁸ y Barrantes y cols¹³ (66% y 72,3%, respectivamente) es similar a la de nuestro estudio, en cambio en el estudio de Nash y cols⁵ y en el de Jha y cols¹² se describe una frecuencia menor (16% y 29%, respectivamente). En todos estos estudios se incluyeron únicamente episodios de IRA intrahospitalarios y sólo en el de Barrantes y cols¹³, se excluyeron los episodios de IRA de pacientes ingresados en la UCI, de forma similar al nuestro.

Los diuréticos seguidos de los IECAs o ARA II han sido los medicamentos relacionados con mayor frecuencia con los episodios de IRA. La combinación de diuréticos con antagonistas del sistema renina-angiotensina sola o junto con otros fármacos, ha sido implicada en casi un 40% en los episodios de IRA por medicamentos en nuestro estudio. Cada uno de estos medicamentos puede afectar la función renal por distintos mecanismos y su combinación incrementa el riesgo de lesión renal aguda²⁷⁻²⁸. Por otro lado, los AINEs también son reconocidos nefrotóxicos²⁹. En un estudio reciente se ha descrito un aumento del riesgo de lesión renal aguda cuando se añaden al tratamiento con al menos dos de los siguientes grupos de antihipertensivos: diuréticos, IECAs o ARA II³⁰. Los IECAs^{8,5,13}, diuréticos¹¹ y los AINEs^{5,8,13}, también se han relacionado con casos de IRA intrahospitalaria en otros estudios. En cambio, los aminoglucósidos, primera causa de IRA intrahospitalaria relacionada con medicamentos en varios estudios^{5,8-11}, no lo han sido en el presente estudio probablemente por el menor uso que se hace de ellos en la actualidad^{31,32}. Tampoco se describen casos relacionados con antibióticos β -lactámicos o quinolonas,^{23,33} a menudo relacionadas con nefritis intersticiales, pero en el presente estudio no se identificaron casos de nefritis intersticiales. En nuestro estudio, otros antihipertensivos como la amlodipina o el bisoprolol, inmunosupresores como el tacrolimus, y los medios de contraste, también se han relacionado con frecuencia con episodios de IRA. El tacrolimus, inmunosupresor a menudo utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos sólidos y tratar algunas enfermedades sistémicas inmunológicas, es un conocido nefrotóxico^{34,35}. Por otro lado, los medios de contraste continúan siendo una causa de alteración de la función renal en el medio hospitalario a pesar de las medidas preventivas recomendadas³⁶⁻³⁸.

Los pacientes que durante la hospitalización presentaron IRA relacionada con medicamentos tenían con mayor frecuencia antecedentes patológicos como la hipertensión o la insuficiencia cardiaca, y los fármacos cardiovasculares fueron los más frecuentemente implicados en los episodios de IRA durante la hospitalización. Por lo tanto, estos pacientes son especialmente vulnerables a la alteración de la función renal durante el ingreso. Para prevenir los episodios de

IRA de estos pacientes, sería necesario prestar especial atención a las dosis de los medicamentos cardiovasculares, especialmente a las de los diuréticos y otros antihipertensivos, y evitar algunas combinaciones como por ejemplo con los AINEs. Además, en la medida de lo posible se deberían evitar algunos factores de riesgo como la depleción de volumen, deshidratación e hipotensión durante la hospitalización. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con un episodio de IRA relacionada con medicamentos presentaban concomitantemente uno o más factores de riesgo. En el estudio de Kohli⁸ y cols también se observó que la mayoría de los casos relacionados con medicamentos se acompañaban de otros factores de riesgo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Aunque es un estudio unicéntrico pensamos que los resultados se pueden extrapolar a otros hospitales de características similares, dado que el nuestro es un hospital terciario y dispone de todas la especialidades médicas y quirúrgicas y un nivel de complejidad similar al de los hospitales con estas características.

La información de los factores de riesgo de IRA se recogió según constaban en la historia clínica, debido a esto podría haberse omitido algún dato, aunque la información clínicamente relevante se registra.

Entre las fortalezas de nuestro estudio destacamos que es prospectivo y que la alteración de la función renal se detectó mediante un programa informático que permitió una estimación fiable de la incidencia de la IRA intrahospitalaria. Además, se utilizó un método estandarizado y reproducible para establecer la causalidad de los medicamentos en los episodios de IRA.

En conclusión, en nuestro estudio, la mitad de los episodios de IRA durante la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos se relacionaron con medicamentos. De éstos los más frecuentemente implicados fueron fármacos utilizados para tratar enfermedades cardiovasculares como diuréticos o los inhibidores del sistema renina-angiotensina u otros como los inmunosupresores, medios de contraste y AINEs. Además, los pacientes con episodios de IRA relacionada con medicamentos presentaron más antecedentes patológicos cardiovasculares. Con el objetivo de evitar los episodios de IRA durante la hospitalización de estos pacientes, se debería ser especialmente cuidadosos en la dosificación de estos medicamentos y evitar ciertas combinaciones de fármacos y prestar especial atención a la presencia de factores de riesgo.

Abreviaturas

AINEs: antiinflamatorios no esteroides

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina

ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición

DE: desviación estándar

IC 95: intervalo de confianza al 95%

IECAs: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

RI: rango intercuartílico

RIFLE: riesgo, daño, fallo, pérdida prolongada de función renal y fallo final e irreversible de la función renal

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia

UCI: unidad de cuidados intensivo

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

El proyecto fue financiado por el subsidio no. 374/09/08 obtenido en la convocatoria pública para la concesión de subvenciones para proyectos de investigación en los servicios clínicos y de salud en el año 2008, (Departamento de Salud Catalán y la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Catalunya en DOGC N° 5464 de septiembre de 2009).

Referencias Bibliográficas

1. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289:747-51.
2. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, Palevsky P, and the ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R12.
4. Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients: Part I. *Ann Pharmacother* 2002;36:1261-7.
5. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
7. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:679-90.
8. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:212-7.
9. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.

10. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987;83:65-71.
11. Lauzurica R, Caralps A. Insuficiencia renal aguda producida en el hospital: estudio prospectivo y prevención de la misma. *Med Clin (Barc)* 1989;92:331-4.
12. Jha V, Malhotra HS, Sakhuja V, Chugh KS. Spectrum of hospital-acquired acute renal failure in the developing countries--Chandigarh study. *Q J Med* 1992;83:497-505.
13. Barrantes F, Feng Y, Ivanov O, Yalamanchili HB, Patel J et al. Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84:410-6.
14. Abraham G, Gupta RK, Senthilselvan A, Van der Meulen J, Johnny KV. Cause and prognosis of acute renal failure in Kuwait: a 2-year prospective study. *J Trop Med Hyg* 1989;92:325-9.
15. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid. Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811-8.
16. Wang H, Muntner P, Chertow G, Warnock. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol* 2012;35:349-55.
17. ATC/DDD index 2014: Available at: [http://www.whooc.no/atc_ddd_index/]
18. Classificació Internacional de malalties, novena revisió, modificació clínica (CIM-9-CM). Generalitat de Catalunya; Department of Sanidad i Seguritat Social; Servei català de la salut; Barcelone, 1997.
19. Capellà D, Laporte J-R. La notificación espontánea de RA a medicamentos. En: Laporte J-R, Tognoni G, ed. *Principios de epidemiología del medicamento*. Masson-Salvat, Barcelona 1993:147-70.
20. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992;1:87-97.
21. Liaño García F, Álvarez Rangel LE, E. Junco. Definiciones de FRA y terminología. *Nefrología* 2007; 27 supl 3:37-39.
22. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:531-7.
23. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat clin Pract Nephrol* 2006;2:80-91.
24. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78:743-50.
25. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36 (suppl):216-23.
26. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1275-83.
27. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:555-65.

28. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:239-43.
29. Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T et al. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol* 2008;18:119-24.
30. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525. doi:10.1136/bmj.e8525.
31. Meyer E, Schwab F, Gastmeier H, Rueden H, Daschner F. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34: 303-9.
32. Ku N, Choi J, Yong D, Kim J, Lee K. Correlations between aminoglycoside consumption and aminoglycoside resistance in Gram-negative bacteria at a tertiary-care hospital in South Korea from 2001 to 2011. *Int. J Antimicrob. Agents* 2013;41: 394-5.
33. Leven C, Hudier L, Picard S, Longuet H, Lorcy N et al. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med* 2014;43:e369-e376. (Artículo en Francés).
34. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management. *Drug Saf* 1999;21:471-88.
35. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:384-9
36. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4263-72.
37. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
38. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N et al. CIN Consensus Working Panel: Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:27K-36K.

