



eman la zabal zaku
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA
50
URTE
AÑOS

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako gradua / Grado en Medicina

**Giltzurrun gutxiegitasun
akutuaren epidemiologia nefrologiako
zerbitzuan /
Epidemiología del fracaso renal agudo en el
servicio de nefrología**

Egilea /Autor:
Malen Sarasua Etxeberria
Zuzendaria / Director/a:
Amagoia CelayetaZamacona

© 2019, Malen Sarasua Etxeberria

Leioa, 2019ko Apirilaren 15a /Leioa, 15 de Abril de 2019

AURKIBIDEA

1.	SARRERA	1
1.1.	Giltzurrun gutxiegitasunaren definizioa	1
1.2.	Historia	1
1.3.	Epidemiologia.....	2
1.4.	Arrisku faktoreak.....	4
1.5.	Diagnostikoa eta estadiatzea.....	5
1.6.	Motak.....	7
1.7.	Kausak.....	10
2.	MATERIAL ETA METODOAK.....	15
3.	EMAITZAK.....	18
3.1.	Datu epidemiologikoak.....	18
3.2.	Arrisku faktoreak.....	18
3.3.	Etiologia.....	19
3.4.	Aurkezpen sintomak.....	19
3.5.	Kausak.....	21
3.6.	Balio analitikoak.....	24
3.7.	Diagnostikoa.....	25
3.8.	Tratamendua eta faktore pronostikoak.....	25
3.	ONDORIOAK ETA EZTABAIDA	27
4.	BIBLIOGRAFIA.....	30

1. SARRERA

1.1. GILTZURRUN GUTXIEGITASUN AKUTUAREN DEFINIZIOA

Giltzurrun gutxiegitasun akutua (GGA), definizio ugari dauden arren, giltzurrun funtzioaren bat-bateko gutxitzea (orduak, egunak) eragiten duen sindrome gisa definitzen da. Iragazpen gutxitzearen ondorioz gertatzen den serumeko kreatininaren igoera bidez (serumeko kreatinina ≥ 0.3 mg/dl igoera 48h-tan edo serumeko kreatinina balio basala baino ≥ 1.5 aldiz handiagoa bilakatzea 7 egunetan) edota gernu bolumenaren gutxitzearen bidez (< 0.5 ml/kg/h 6 ordutan) adierazten da (1,2).

Giltzurrunak funtziona dezan, ondorengo hiru baldintzak betetzea ezinbestekoa da: odol perfusio egokia, giltzurrun parenkimaren osotasuna eta irazte bideen iragazkortasuna. Elementu horietarikoren baten bat-bateko asaldurak GGA eragin dezake eta asaldaturako faktorearen arabera, ondorengo etiologiotan sailkatuko da: giltzurrun aurrekoa, arazoa odol perfusioa denean, kasuen %70; parenkimatosoa edo intrintsekoa, asaldura giltzurrun egituretan badago, kasuen %40 eta butxatzailea edota giltzurrun ostekoa gernu fluxua oztopatua dagoenean, kasuen %5 (3).

Praktika klinikoan ohiko arazo medikoa da, nola ospitalean hala lehen arretako zerbitzuetan ere eta gaur egun, nefrologia, barne-medikuntza eta zaintza intentsiboetako unitateetan (ZIU) tratatzen da (4).

1.2. HISTORIA

Giltzurrun gutxiegitasun akutua eboluzionatuz joan den terminoa da. Lehen definizioa 1802an William Heberdenek egin zuen, “Ischuria Renalis” deitu ziolarik (5).

XX hamarkada hasieran, William Oslerrek “Brighten Gaixotasun Akutua” gisa deskribatu zuen, agente toxiko, haurdunaldi, erredura, trauma eta ebakuntzen ondorioz gertatzen zen giltzurrun kalte gisa (5).

Lehen mundu gerran sindromeak “nephritis” izena hartu zuen eta hainbat argitalpenetan agertu zen. Bigarren mundu gerrara arte sindromea ez zen berriz ere deskribatu, Bywaters eta Bealkek “Crush sindromea” berreskuratu zuten arte. Nekrosi tubular akutua (NTA) izan zen entitate kliniko hau azaltzeko erabili zuten terminoa, autopsietan ikusiriko nekrosi tubular partxeatuaren ondorioz (5).

Praktika klinikoan urte luzeetan NTA eta GGA sinonimo gisa erabili ziren. Homer W. Shmith izan zen GGA Giltzurrun egitura eta funtzioa osasun eta gaixotasunean liburuan GGA terminoa lehenik zehaztu zuena “Zauri traumatikoei erlazionaturiko GGA” kapituluaren (5).

Duela gutxiarte GGarentzako definizio biokimiko zehatz bat falta izan da. Ondorioz, ez da kontsentsurik egon diagnostiko irizpideetan, definizio ezberdin askoren ondorio gisa. 2002ko ikerketa baten arabera, ordura arteko literatura zientifikoan gutxienez 35 definizio ezberdin zeuden (1,5).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

GGaren etiologia eta intzidentzia oso aldakorak dira aztertutako populazioaren arabera. Izan ere, ezaugarri geografiko-ekonomiko eta GGA sortutako ingurunearen arabera (ospitalea edo ambulategia, ospitaleko zerbitzu ezberdinak...), datuak asko aldatzen dira (3).

Ikusi denez, garapen bideko zonalde urbanoetan, GGA gehienak testuinguru ospitalarioan gertatzen dira (giltzurrun iskemia, sepsia eta nefrotoxikoen testuinguruan). Aldiz, landa eremuetan komunitatean harturiko gaixotasunen ondorio izan ohi dira GGA gehienak (beherakoa, deshidratazioa, infekzioak...)(6).

Bestalde, eremu geografiko berean GGA definitzeko erabiltzen diren kriterioen aldakortasunaren ondorioz, zaila da intzidentzia modu zehatzean kalkulatzeko. Izan ere, ikerketa bakoitzean ezarritako kriterioen doitasunaren arabera, GGA kontsideraturiko kasu kopurua aldatu egiten da. Hau da, ikerketa batean GGA kontsideratzen dena beste batean ez da halakotzat hartzen (7).

Ekialdeko herrialdeen GGA prebalentzia igotzen ari da. Ospitale barneko intzidentziari dagokionez, 143 ikerketa eta 3,5 milioi baino paziente ospitalizatu gehiago barnebidu dituen ikerketa batean ikusi denez, “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” kriterioak jarraituz, ospitaleratutakoen artean %22k, hau da, bost pazientetik batek GGA garatzen du (7). ZIU unitateetan, berriz, portzentaia hori %57,3ra igotzen da, 33 herrialdeetako 97 zentro eta 1.802 paziente biltzen dituen cross-sectional ikerketa baten arabera (8). Komunitatean gertaturiko GGA ezohikoagoa den arren, duela gutxi eginiko ikerketa baten arabera, ospitaleratze berrien %4,3ren erantzulea da (9). Orokorrean hitz eginez, intzidentzia 200 kasu /milioi bat biztanle-urteko (m.b.u.) da

helduen artean herrialde garatuetan. Populazio pediatrikoari dagokionez baxuagoa da, gutxi ikertu den arren. Madrilen eginiko ikerketa batean, esaterako, 90 kasu/m.b.u-koa dela ikusi da (3).

GGAren ondoriozko ospitaleratzeak 7-21 egun artean iraun ohi du, baina aldakorra da ondokoen arabera: lehenengo gertakari iskemikoaren iraupena, iskemia errepikarien agerpena, farmako nefrotoxikoen esposizio iraupena eta oliguria (10).

Errekuperazio denborari dagokionez, iskemia laburren ostean errekerperazioa 1-3 egun artekoa izan ohi da eta zelula tubularrak morfologikoki ongi mantentzen dira. Hau 20-80 minutu inguru irauten dituen aortako aneurismen operaziorako klanpaketen bidez aztertu da. Aldiz, denbora luzeko sepsietan, shock kardiogenikoan, giltzurrun iskemia errepikarrietan edota nefrotoxinen esposizio errepikarrietan denbora luzeko giltzurrun kaltea gertatu ohi da, kasu horietan zelula tubularren apoptosi edo nekrosia gertatzen denez, errekerperazio denbora luzeagoa baita (10).

Errekuperazio graduari dagokionez, ikerketa ezberdinen arabera, giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK) eta giltzurrun gutxiegitasun terminala (GGT) izateko arriskua handitzen da GGA izan duten pazienteetan, baita lehenagotik arrisku faktore gehiago dituztenetan ere (10).

Aipagarria da ospitalizatutako pazienteen artean egin diren ikerketetan batez-beste %30-35ek GGKa duela gertakariaren aurretik. Paziente horiek GGA pairatzean dialisi behar handiagoa izaten dute, giltzurrun kaltearen konponketa ez da hain ohikoa izaten eta GGT garatzeko probabilitate handiagoa izaten dute (10).

Bestalde, pronostikoa hobea da paziente osasuntsuetan, gehienetan GGA transfusio baten ostean, eragin nefrotoxikoagatik edo iskemiaren ondorioz gertatzen da, eta arazoa konpontzen denean errekerperazio ona izaten dute (10).

Hilkortasunari dagokionez, ospitalizatuen artean gertatutako GGA, ospitaleratze bitarteko zein epe luzerako hilkortasun igoerarekin erlazionatua dago. Datu zehatzei erreparatuz, ZIU unitateetan GGA egin eta dialisia behar duten pazienteen artean %40-60ko hilkortasuna dago. Gainontzeko zerbitzuei dagokienez, edo GGA ez hain larria garatzen duten pazienteen artean zifra horiek baxuagoak dira: %15-30 artean, GGA ez dutenen %1-10ekin alderatuz (10).

Hilkortasunean gehien eragiten duten faktore nagusiak, pazienteak orokorki behatuz, ondorengoak dira: gizonezkoa izatea, arraza txurikoa, adinez zaharra, oliguria, gertakari

kardiobaskular eta zerebrobaskularrak, gaixotasun garrantzitsuak eta GGA errekupeazio ostean izan duten bizi kalitatea (10).

Paziente kritikoei dagokienez, 618 pazientetan (%64k ordezko terapia beharra) eginiko ikerketa multizentriko prospektibo batek ondoren aipaturiko baldintzok pazienteak GGA hasi eta 60 egun bitarteko epean hiltzeko arrisku faktore zirela ikusi zuen: adin nagusia, sepsia, SIRS, gibel gutxiegitasuna, tronbozitopenia, odoleko urea eta kreatinina. GGA aurretiko nutrizio egoera kaxkarra (10).

Bestalde, aipatu behar da GGA aurretiko egoera nutrizional txarra ere hilkortasun altuagoarekin erlazionatzen dela. GGAdun 309 pazienteko ikerketa prospektibo batean malnutrizio larria zuten pazienteen proportzio handiagoa hil zen nutrizionalki ongi zeuden pazienteekin alderatuz (%62 vs %13). Beste serie batean ere hala hipalbuminemia, nola hipokolesterolemia GGAdun pazienteen hilkortasun igoerarekin erlazionatu zen (10).

Azkenik, episodiotik errekupeatu ostean, hipertentsio intzidentzia handiagoa izaten da kasu guztietan eta kasu larrietan baita arrisku kardiobaskular handiagoa ere (10).

1.4 ARRISKU FAKTOREAK

GGA pairatzeko arrisku faktore pertsonalen artean ondorengoak deskribatu dira: adin aurreratua, gizonezko izatea, infekzioak, gaixotasun kardiobaskularren aurrekariak, diabetes mellitusa eta GGK (8,11). Arrisku faktore horietako bakoitzaren presentziak GGA arriskua handitzen du, eta partzialki bada ere, GGAREN aldakortasun eta heterogeneitatea azaldu (12).

Adinean zentratuz, hainbat ikerketaren arabera, zahartzaroan (>65 urte gisa definitua gehienetan) gero eta ohikoagoa da GGA, eta adinaren menpeko erlazio bat dago GGA eta adin aurreratuaren artean. Hori, alde batetik, giltzurrunean gertatzen diren aldaketa anatomiko eta fisiologikoen eta, bestetik, komorbilitateen ondorioa dela ikusi da: hipertentsioa, arazo kardiobaskularrak eta giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK); baita patologia horien tratamendurako beharrezkoak diren prozedura, giltzurrunarentzako perfusio egokia konprometitzen duten farmakoen eta farmako nefrotokikoen kontsumoaren ondorioa ere (13,14).

1.5 DIAGNOSTIKOA ETA ESTADIATZEA

Aipatu bezala, GGA diagnostikatzeko kreatininaren balio zehatza ezarri gabe dago eta kontuan izan behar da giltzurrun funtzioaren %50 galdu arte bere balio plasmatikoak ez direla igotzen. GGAREN diagnostikorako parametro ezberdin ugari erabili izan dira: batik bat kreatinina serikoaren (sCr) neurketa kontsekutiboak baina baita serumeko urea (sUr), gernu produkzioaren neurketak, gernu analisi orokorrak, sodioaren kanporaketa frakzioa eta gernuko urea kontzentrazioa ere. Aipatu behar da kreatininaren gernu aklaramendua kalkulatzeko diagnostikoan egun bateko atzerapena suposatzen duela, 24 orduko gernua bildu behar baita (5).

Hori dela eta, GGA diagnostikatu eta sailkatzerako orduan hainbat definizio eta eskala ezberdin erabiltzen dira. Horien artean 2002an, gaian adituak ziren medikuen eskutik sortu zen RIFLE (Risk-Injury-Failure-Lose-EndStage kidney diseaseren akronimoa) eskala da egun gehien erabiltzen dena (**1.taula**)(5).

Sistema horrek, iragazpen glomerular tasa (IGT) edo gernu produkzioa (GP) behatuz, hiru larritasun gradu definitzen ditu sentzibilitate handiz. Bestalde, giltzurrun gutxiegitasunaren iraupenaren arabera, bi egoera definitzen ditu espezifikitate handiz (5).

RIFLE eskalaren sorreraren ostean, serumeko kreatininaren igoera txikienek (sCr) ere ($\geq 0,3$ mg/dL) morbiditate eta hilkortasuna igotzen dituztela ikusi da. Hori ulertuta, “Acute Kidney Injury Networkek” (AKIN) RIFLE sailkapena aldatu eta GGA terminoaren ordez giltzurrun kalte akutua (GKA) terminoa erabiltzea gomendatu zuen, GGA eragin dezaketen egoera preklinikoak ere diagnostikatu eta tratatzeko asmoz. AKIN sailkapenaren sorrerak (**1. taula**) ez du esan nahi RIFLE eskala alde batera utzi behar denik, baizik eta osagarri gisa erabili behar dela (15).

1.taula. RIFLE eta AKIN giltzurrun gutxiegitasun akutu diagnostiko eta larritasun eskalak

RIFLE	sCr/IGT kriterioa	GP kriterioa	AKIN	sCrkriterioa	GP kriterioa
R	sCr x 1.5 edo IGT >%25 jaitsiera	<0.5ml/kg/h x 6h	1	sCr x 1.5-2 edo >0.3 mg/dl	<0.5ml/kg/h x 6h
I	sCr x 2 edo IGT > %50 jaitsiera	<0.5ml/kg/h x 12h	2	sCr x 2-3	<0.5ml/kg/h x 12h
F	sCr x 3 edo IGT >%75 jaitsiera edo sCr>4.0mg/dl bat bateko 0.5mg/dl igoerarekin	<3ml/kg/h x 24h edo anuria x 12h	3	sCr x >3 edo ≥4.0mg/dl bat bateko igoeran edo ≥ 0.5mg/dl edo OT beharra	<3ml/kg/h x 24h edo anuria x 12h
L	Funtzio galera osoa >4 astez				
E	Funtzio galera osoa >3 hilabetez				

RIFLE: R (risk-arriskua), I (injury-kaltea), F (failure-akatsa), L (loss-galera), E (endstagekidneydisease-azken estadioko giltzurrun gaixotasuna), **sCr** (kreatinina serikoa), **IGT** (iragazpen glomerular tasa), **GP** (gernu produkzioa), **OT** (ordezko terapia).

GKA diagnostikatu eta sailkatzeko azken proposamena KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) da (**2.taula**). Aurretik aipaturiko bi sailkapenetan oinarritzen da, AKIaren definizio eta sailkapena bateratzeko asmoz (5). Ondorengoak dira kriterioak:

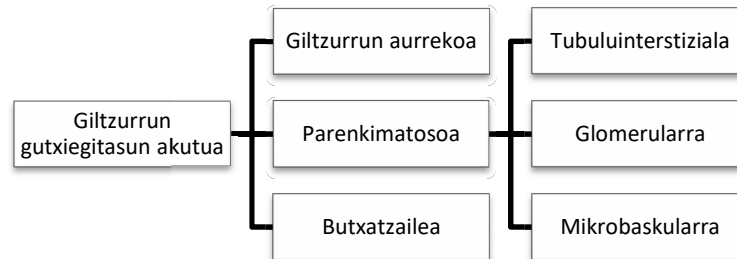
2.taula: KDIGO diagnostiko eta larritasun eskala

AKI definitzeko kriterioak	
1	sCr>0.3mg/dl igoera 48h baina gutxiagotan.
2	sCr x 1.5 azken 7 egunetan.
3	Gernu bolumena <0.5ml/kg/h gutxienez 6 orduz
AKI estadia larritasunaren arabera	
1	sCr x1.5-1.9 edo ≥ 0.3 mg/dl igoera absolutua sCr-n GP < 0.5 ml/kg/h x 6-12h
2	sCr x >=2.0-2.9 GP <0.3 ml/kg/h x ≥ 12h
3	sCr x ≥ 3.0 edo sCr igoera ≥ 4.0 mg/dl edo Ordezko tratamendua hasi Anuria ≥ 12h <18 urte: Eigt<35ml/min x 1.73 m2

1.6 GGA MOTAK

Klasikoki, kalte fisiopatologikoa gertatzen den mailaren arabera, hiru talde bereizi dira.

1.Irudia: GGA sailkapen etiologikoa fisiopatologiaren arabera.

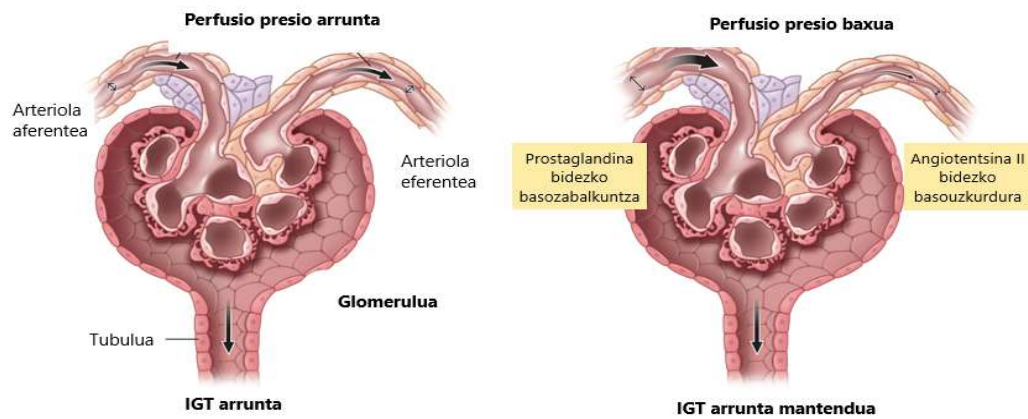


1.6.1 Giltzurrun aurrekoa edo funtzionala

GGA mota hau giltzurrun perfusioaren bat-bateko jaitsierak eragiten du eta komunitatean gertatutako kasuen %70 eta ospitalean gertatutako kasuen %30en erantzulea da (3).

Normalean, iragazpen glomerularra eta giltzurrun fluxu plasmatikoa muga batzuen barruan mantentzen dira, odol presio ezberdinen aurrean martxan jartzen diren autoerregulazio mekanismoei esker. Hipotentsio eta ondoriozko giltzurrun hipoperfusioaren aurrean, autoerregulazio mekanismoak aktibatzen dira, perfusioa eta plasmako bolumena mantentzeko. Horretarako, arterioletako muskulu leunaren uzkurgarritasuna eta feedback tubuloglomerularraz gain, maila glomerularrean batik bat prostaglandinek bideratutako arteriola aferentearen zabalkuntza eta angiotentsina IIIk bideratutako arteriola eferentearen uzkurdura gertatzen dira (2.Irudia). Bestalde, basopresina/ADH/hormona antidiuretikoaren jariaketaren eraginez genuaren birxurgapena eta ondorioz bolumen plasmatikokoaren igoera gertatuko da eta tonu sinpatikoaren areagotzea eta ondoriozko basouzkurdura sistemikoa gertatzen dira (3).

2.Irudia. Giltzurrun perfusioaren autoerregulazio mekanismoa (16).



Baina hipotentsioak jarraitzen badu eta giltzurrun perfusioa gutxitzen bada (tentsio arteriala 80mmHg azpitik) mekanismo horiek ez dira nahikoa izango eta giltzurrun iragazpena gutxituko da. Kalte tubularrik ez dagoenez, kontzentrazio gaitasuna mantendu egiten da eta oliguria, sodio gutxiko gernua (<20mEq/l) eta odoleko urea kontzentrazio altua azalduko dira kreatininaren kontzentrazio serikoaren igoerarekin batera (3).

Bolumen plasmatikoa mantentzeko erreakzio adaptatiboa izanik, arazo etiologikoa azkar konponduz gero itzulgarria izaten da, baina kaltea denboran zehar mantentzen bada edo oso larria bada, min hipoxiko eta oxidatiboa eragin dezake zelula tubularretan, nekrosi tubular akutua (NTA) sortaraziz, hots, giltzurrun gutxiegitasun akutu parenkimatosoa (3).

GGA mota hori arrazoi ezberdinen ondorioz gerta daiteke:

- Gorputzeko likidoen galera: arazo gastrointestinalek (goitikiak, beherakoa, odoltzea...), giltzurrun galerek (diuretikoak...), azal edo arnasbideko galerek (izerditzea, erredurak...) eraginda. Aipatzekoa da populazio helduaren artean deshidratatzea dela giltzurrun aurreko GGAREN eragile ohikoena (3).
- Glomeruluaren hemodinamika asaldatzen duten farmakoak: farmako hauek presio intraglomerularra jaitsi, eta ondorioz glomeruluaren filtrazio tasa gutxitu dezakete. Hori, arteriola aferentearen uzurdura (adb. AIEEak) edo arteriola eferentearen zabalkuntzaren bidez (adb. EAAIak) gerta daiteke. Horiek hobeto azalduko ditugu GGA eszenario bereziak atalean.
- Hipotentsioa: shockaren edo hipertentsioaren tratamenduaren ondorioz.

- Egoera edematosoa: bihotz gutxiegitasunean (bihotz gastuaren gutxitzearen ondorioz) eta zirrosian (basodilatazio esplaknikoaren ondorioz).
- Giltzurrun iskemia selektiboa: giltzurrun arterien aldebietako estenosiaren egoera EAAIen erabileraren ondorioz okertzen da.

1.6.2 Parenkimatosoa

Kausa parenkimatosoa ospitaletan gehien ikusten den GGA mota da, NTA batez ere (%90). NTA iskemikoa da ohikoena, denbora luzeko iskemiaren ondoriozkoa. NTA nefrotoxikoa ere ohikoa da eta agresio toxikoen ondorioz gertatzen da. Bi motek zelula tubularren kalte estrukturala eta giltzurrun gutxiegitasuna eragiten dute (3).

Etiologia oso anitza dute eta kasu askotan multifaktoriala da. Kausa hemodinamikoaren artean zirkulazio bolumen efektiboaren jaitsiera eta bihotz gastu baxua dira ohikoenak. Nefrotoxikoen artean, berriz, aminoglukosidoak eta kontraste iodatuak (3).

Aipatu, hain ohikoa ez den arren, Nefritis interstizial immunoalergikoa (NII) ere gera daitekeela farmakoekiko hipersentsibilitatearen ondorioz. Erreakzio eosinofiliko atzeratu bat gertatzen da, tubuluak eta interstizioa kaltetuz. Sukarra, exantema, eta eosinofiliaren triada %10-30ean soilik agertzen da, eta diagnostikoa zaila izanik, giltzurrun biopsia behar izaten da baieztatzeko (17).

Kalte glomerularra ere gerta daiteke, batik bat glomerulonefritis akutuek eraginda. Kalte baskularrari dagokionez, kaltea giltzurrun barneko odol hodietan gertatzen da: odol hodi handi zein txikietan, baskulitisak, esaterako (5).

Kalte tubularra kontzentrazio gaitasunarekin erlazionatua dagoenez, gutxi kontzentratu gertatzen da, odolaren osmolaritate antzekoa duena eta sodio galerekin, 40mEq/l baino gertu sodio kontzentrazio altuagoekin (3).

1.6.3 Butxatzailea

Gernubideetan ematen den butxadura baten ondorioz sortzen da, kasu larrietan anuria eraginez. Itzulgarria izan ohi da eta kausa zuzentzean edo gertu irteera bermatzean (sonda, kateterra edo nefrostomia bidez esaterako) giltzurrun funtzioa azkar berreskuratzen da (3).

Kausen artean maskuri-kalkuluak eta giltzurrun-kalkuluak, hiperplasia prostatikoa, maskuri disfuntzioa, tumoreak eta sistema nerbioaren asaldurak daude, besteak beste.

1.7 GGA KAUSAK

3.Taula: Giltzurrun gutxiegitasun akutuaren kausak (5)

KATEGORIA	ASALDURA	KAUSA
Giltzurrun aurrekoa	Hipobolemia	Hemorragia Bolumen gutxitzea Gehiegizko diuresia Hirugarren espazioa
	Bihotz gutxiegitasuna	Bihotz gutxiegitasun kongestiboa Birika tronboenbolismoa Gutxiegitasun miokardiko akutua
	Basodilatazio sistemikoa	Tratamendu antihipertentsiboa Bakteriemia eta sepsia Zirrosia Anafilaxia
	Erresistentzia baskular handituak	Anestesia Interbentzio kirurgikoak Sindrome heptorrenala AIEEak Medikamendu basouzkuartaileak (ziklosporina...)
Intrintsekoa	Tubulointerstiziala	Giltzurrun iskemia (shock, kirurgia konplikazioak, hemorragiak, trauma, bakteriemia) Farmako nefrotokikoak (antibiotikoak, antineoplasikoak, kontrastea, anestesikoak) Toxina endogenoak (mioglobina, hemoglobina, azido urikoa) Infekzioak (bakterianoak, birikoak) Farmakoak (antibiotikoak, diuretikoak, AIEEak...)
	Glomerularra	Glomerulonefritis postinfekzioso akutua Nefritis lupikoa IgA glomerulonefritisa Endokarditisa Goodpasture sindromea Wegener gaixotasuna
	Baskularra	Odol hodi handiak (aldebiko estenosi arteriala, aldebiko zain tronbosia) Odol hodi txikiak (baskulitisa, hipertentsio gaiztoa, tronbosia, enbolia, síndrome hemolitiko uremikoa, purpura tronbozitiko tronbozitopenikoa)
Butxatzailea	Giltzurrun kanpoko obstrukzioa	Hipertrofia prostatikoa Gaizki ezarritako kateterra Maskuri, próstata edo zerbixeko minbizia Fibrosi eretroperitoneala.
	Giltzurrun barneko obstrukzioa	Nefrolitiasia Nekrosi papilarra

1.8 GGA ESZENARIO BEREZIAK

1.8.1 FARMAKOAK

1.8.1.1 Farmakoek eragindako GGA intzidentzia

GGAREN etiologiaren artean farmakoak faktore garrantzitsua dira. Zehazki, komunitatean zein ospitalean gertaturiko kasu guztiei erreparatu, farmakoekin erlazionaturiko kasuak %18-%27 izan direla ikusi da (18). Are eta gehiago, 60 urtetik aurrerako pazienteen artean farmakoak ospitale barneko GGAREN artean kasuen %66ren arduradun izan dira (19).

Hala ere, aipatu behar da farmakoekin erlazionaturiko GGAREN intzidentzia zehatza kalkulatzeko zaila dela, batik bat susmo handia izan behar delako eta beste kausak baztertu behar direlako (7).

1.8.1.2 Farmakoek eragindako GGAREN bilakaera

Farmakoekin erlazionaturiko GGA gerta dadin, aurretik aipaturiko pazientearen arrisku faktore pertsonalek zeresan handia dute (20). Aipagarria da atzeragarria izan ohi dela, hau da, farmakoa kentzerakoan giltzurrun funtzioa erreperatu egin ohi da (12).

1.8.1.3 Farmako ohikoenak

Giltzurrunak bihotz gastuaren %25 jaso eta plasma bolumen handiak iragazten ditu. Hori dela eta giltzurrunaren atal ezberdinek (glomeruluak, tubuluak, interstizioa eta odol hodiak) farmakoen eta euren metabolitoekin kontaktu handia izaten dute, kaltea eragiteko aukerak handituz. Farmakoek eragindako GGA arrazoi ezberdinen ondorioz gerta daitezke: bai kalte zuzenaren ondorioz, baita aldaketa hemodinamikoek giltzurrun perfusioan eragiten dituzten aldaketen ondorioz ere (12,20).

1.8.1.4 Giltzurrun aurreko kaltea eragiten duten farmako esanguratsuenak:

Gaur egun hipertentsioa eta bihotz gutxiegitasuna tratatu eta miokardio infartuaren prebentzio moduan hainbeste erabiltzen diren errenina-angiotentsina-aldosterona sistemaren inhibitzaileak (EAAI), batik bat angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) eta angiotentsina IIren A1 errezeptoreen antagonistek (ARAI), eragindako GGAREN erantzule garrantzitsuak dira. Izan ere, sistema hori inhibitzean

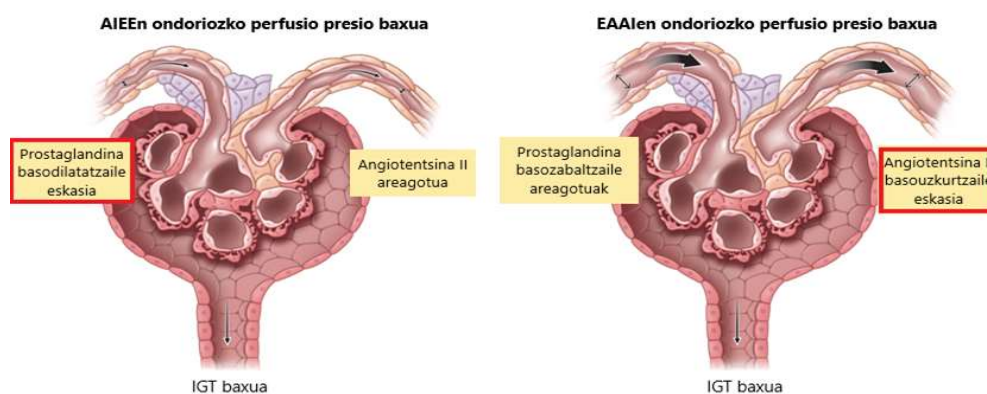
angiotentsina IIaren sintesia edo efektua inhibitzen da eta horrela arteriola eferentearen uzkurdua oztopatu (**3.Irudia**). Ondorioz, giltzurrun perfusioaren presioa jaitsi eta filtrazio glomerularra gutxitzen da. Gainera, hiperfiltrazioaren gutxiagotzeak, proteinuria mailaren murriztea eta kontrola bermatzen du giltzurruneko gaixotasun kronikoetan. Proteinuria, giltzurrun gutxiegitasunaren eboluzioaren faktore garrantzitsuenetarikoa da.

Baina egoera batzuetan, AEBI edo ARAIekin kaltea pairatzeko arrisku handiagoa dute, adibidez, giltzurrun arterien aldebiko estenosiak dutenek, giltzurrun perfusio gutxitua dutenek edota deshidratazio egoeran daudenek(18,21).

Prebentzio gisa, oso dosi baxuetan eta ekintza laburreko farmakoekin hasteko gomendatzen da, pazientea estabilizatu ostean dosia toleratzen duen heinean igoaz eta ekintza luzeko farmakoekin ordezkatuz (18,22).

AIEEK batik bat giltzurrun aurreko GGA eragiten dute, baina NTA eta NII ere eragin dezakete (23). Prostaziklinen sintesiaren inhibizioa eta ondoriozko arteriola aferentearen zabaltzeko ezintasuna eragiten dute, filtrazio glomerularra jaitsiz. Kasu gehienetan kalte atzeragarria eragiten dute, baina errekuperazio osoa aste zein hilabeteen buruan lortu ohi da (24).

3.Irudia: AIEE eta EAAIen eragin fisiopatologikoa giltzurrun perfusioan (16).

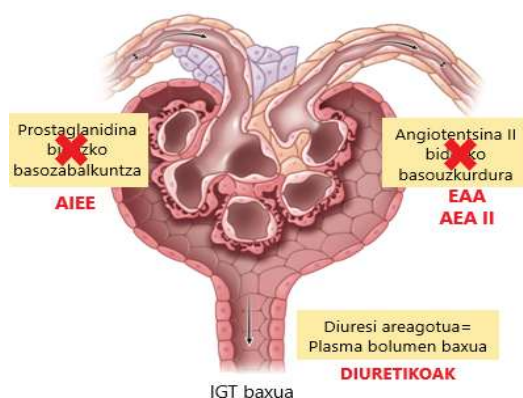


Bestalde, diuretikoak, mundu mailan larrialdietan eta gaixo kritikoaren bolemiaren maneian gehien erabiltzen diren farmakoak dira. GGAREN prebentzio eta tratamenduan ere protagonismo handia dute. Hala ere, hipobolemia eragin dezakete, aurretik aipaturiko efektua areagotuz. Eta hainbat ikerketa klinikok, GGAREN prebentzio gisa berauek erabiltzea kontraindikatu egin dute (25,26).

2000 urtean ThomasMc-k lehen aldiz “Triple Whammy” (**3. Irudia**) definitu zuen, eguneroko praktikan askotan gertatzen den AEBI edo ARAIIn, diuretikoaren eta AIEEn elkarketak pertsona helduengan dituen eragin desiragaitzak azterzeko (27). Aipatu behar da, populazio helduan hipertentsioaren kontrolerako AEBI eta ARAIiak askotan konbinatzen direla, eta gainera askotan min kronikoak izaten dituztenez, AIEEak preskribatzen zaizkiela (28).

2015ean Palamoseko ospitalean egin zen ikerketa baten arabera, farmako horiek hartzen dituzten pazienteen artean GGA intzidentzia altua da. Diuretikoak dira farmako horien artean monoterapian, terapia bikoitzean zein hirukoitzean GGA gehien eragin dutenak, intzidentzia altuena diuretiko+AIEEn elkarketan ikusi delarik. “Triple Whammy”aren erabiltzaileen artean intzidentzia diuretikoak dituzten biterapien antzerakoa izan da (29).

4.Irudia. “Triple Whammy” ondoriozko perfusio presio baxua (16).



Konbinaketa horiek dituzten pazienteen artean, deshidratazio egoeran daudelako edo infekzio akutua dutelako GGA garatzeko arriskua duten pazienteengan medikuek balantzan jarri beharko lukete giltzurrun kaltea eragiteko arriskua eta horiek emateak sor dezakeen onura terapeutikoa (28).

Ikusi denez, farmako horien konbinaketa ezberdinek GGA arriskua handitu dezakete, gutxi ikertu den elkarrekintza den arren.

1.8.1.5. Kalte parenkimatosoa eragiten duten farmakoak

Farmako esanguratsuenak aminoglukosidoak eta kontraste iodatuadira (3).

Aminoglukosidoek giltzurrun kortexean pilatu eta giltzurrun tubulu proximala kaltetzen dute. Kaltea tratamenduaren hasieratik zazpi eta hamar egun bitartean hasten da eta orokorrean pronostiko ona du. Zahartzaroak, GKG (aminoglukosidoen dosien

doikuntza eskatzen duten egoerak), bolumen jaitsierak eta aldi berean diuretikoak erabiltzeak GGAREN arriskua handituko du (15).

Askotan lizozimuria, entzimuria eta proteinuria tubularraren bidez espresatzen da. Baina %10ean kaltea larriagoa izaten da, NTA ez oligurikoa eragin baitu, produktu nitrogenatuak kuantifikatu arte diagnostikoa atzeratuz (15).

Nefrotoxicitatea prebenitzeko, garrantzitsua da farmakoaren kontzentrazio serikoen kontrola egitea (15).

1.8.2. Kontraste iodatua

Kontraste iodatuaren erabilerak kalte parenkimatosoa eragin dezake. Testuinguru ospitalarioan gertatzen diren GGAen %30en erantzuleak dira (11). Kontrastea erabili ostean, 24-48h-tan oliguria agertu ohi da eta produktu nitrogenatuak hiru eta bost egun artean altu mantentzen dira. Ondoren errekupeazioa bost aste inguruan gertatu ohi da. Orokorrean pronostiko ona du. Batik bat arrisku faktore gehiago dituzten pazienteengan gertatzen da. Arriskutsuena GGK da, baina baita diabetes mellitusa, anemia, nefrotoxikoak eta bihotz gutxiegitasuna ere (15).

Kontraste iodatuaren erabilera saihestu egin behar da arrisku faktore gehiago dituzten pazienteengan, eta erabiltzeko beharra izanez gero, toxizitate baxuagoa duten kontrasteak erabili, ez ionikoak eta osmolaritate baxua dutenak (30). Bestalde, neurri profilaktiko gisa, bolumen espantsio moderatua egitea gomendatzen da, esplorazio erradiologikoaren aurretik eta ondoren, baita interbentzioaren plangintza egun batzuk lehenago egitea ere pazientearen obserbaziorako. Diuretikoaren erabilera profilaktikoa ez da gomendatzen. Prebentzio gisa, nefrotoxikoak izan daitezkeen farmakoak, diuretikoak eta ARAIIak ere kentzen dira (15).

1.8.3. Sepsia

Sepsia GGAREN ohiko eragilea da, ZIU unitateetan batik bat. Fisiopatologia ez da guztiz ezagutzen gaur egun, hala ere badakigu patogeniaren oinarrietako bat endotoxina eta lipopolisakarido bakterianoaren aurrean gertatzen den gehiegizko erreakzio inflamatorio bat dela. Zirkulazioa hiperdinamikoa izaten da eta odol fluxuaren asaldura eragiten duena. Sepsia larrian, sistema autoerregulatuzaileen asaldura gertatzen da: basozabalkuntza eta basozukurdura, zitokinaproinflamatorio eta antiinflamatorioak,

tronbrosia eta hemorragia, oxidazioa eta erredukzioa eta jardura anaboliko eta katabolikoak. Horrek guztiak organo anitzeko disfuntzioa eragiten du (31).

SRISaren ondorioz GGA garatzeko arrazoi nagusia giltzurrun hipoperfusioa da, epitelio tubularren nekrosia eragiten duena. Baina, dirudienez, ez da GGA garatzeko mekanismo fisiopatologiko bakarra. Arteria aferentearen erresistentzia igoera (giltzurrun fluxuaren gutxitzea eragiten duena), zelula inflamatorioen giltzurrun inflamazioa (tokiko kaltea eragiten du oxigeno erradikalak, zitokinak eta proteasen askapenarekin) eta koagulazio asalduraren ondoriozko tronbosi intraglomerularra ere GGAREN eragileak dira. Hala eta guztiz ere, gertakari hauen fisiopatologia eta ordena zehatza ez da guztiz ulertzen gaur egun ere, batik bat, ikerketa fisiopatologikoak animalietan egin direlako (32).

ZIUKO unitateetan dauden pazienteen %20k garatzen du GGA. Sepsia larria duten pazienteen artean intzidentzia %25ekoa da eta %50ekoa shock septikoan badago. Hilkortasun tasak ere handiagoak dira beste kausekin alderatuz (33).

1.9.LANAREN HELBURUA

Lan honen helburua Donostiako Ospitale Unibertsitarioko Nefrologiako zerbitzuan 2017-2018 urteetan GGAREN ondorioz ospitaleratutako gaixoak aztertzea da.

Helburu nagusia GGA mota eta kausak ezagutzea izan da.

Bigarren helburu gisa egon diren kasuen ondorengo ezaugarriak aztertu nahi dira: pazienteen ezaugarri eta arrisku faktoreak, ospitaleratzean izan dituzten ezaugarri kliniko eta analitikoak, jasotzen duten tratamendua (ordezko terapiaren beharra), ospitaleratze egunak, giltzurrun funtzioaren errekupeazio maila eta hilkortasuna.

2. MATERIAL ETA METODOAK

Donostiako Ospitale Unibertsitarioko Nefrologiako zerbitzuan 2017 eta 2018 urteetan zehar Giltzurrun Gutxiegitasun Akutuaren diagnostikoarekin ospitaleratutako pazienteetan ikerketa deskriptibo erretrospektiboa egin da.

Ikerketa bideratzeko, gaiaren inguruan gaur egun dagoen informazio eguneratua izateko bilaketa bibliografikoa egin da. UpToDate-n “Acute Kidney Injury” bilatu da, PubMed-en, “free full text” filtroa jarrita “Acute Kidney Injury” “Acute Renal Failure”

“Acute Renal Failure epidemiology” “Triple Whammy” “Acute Renal Injury etiology” “Acute renal injury causes” bilaketak egin dira, *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* “Fracaso Renal Agudo” bilaketa egin da eta azkenik, Panamericanako *Nefrología Clínica* liburuan “Fracaso Renal Agudo” ataleko kapitulu ezberdinak kontsultatu dira.

Ikerketarako inklusio kriterio gisa, GGAtzat hartu dira historia klinikoen arabera nefrologoak larrialdietan aztertu ondoren, GGA diagnostikorekin Nefrologia zerbitzuan ospitaleratutako pazienteak. Esklusio kriterio bat ezarri da: lau edo bosgarren estadioko giltzurrun gutxiegitasun kronikoa izatea; kasu horietan endekapenaren arrazoia GGKaren eboluzio naturala izan daitekeelako, eta ez gutxiegitasun akutua.

Pazienteak ospitaleko zerbitzu informatikoaren bitartez identifikatu dira. Sistema informatikoan “Fracaso renal agudo” “Insuficiencia renal aguda” eta “Fallo renal agudo” terminoak bilatu dira 2017 eta 2018 urteetako datu baseetan eta termino horietako bat erregistratua zuten pazienteak hautatu dira. Identifikaturiko historia klinikoen behaketa lana egiteko, Gipuzkoako osasun saileko “Comité ético de investigación clínica”ri (CEIC-i) baimena eskatu zaio, onartua izan delarik.

Historia klinikoetan aurkitu diren ondorengo faktoreak erregistratu dira:

- ❖ **Kausa:** Historia klinikoan GGA eragile gisa erregistraturiko kausa.
- ❖ **Epidemiologikoak:** Adina, sexua, ospitaleratzearen iraupena.
- ❖ **Klinikoak:**
 - GGAREN garapenean eragina izan dezaketen komorbilitateak: Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa eta gutxiegitasunaren maila -kreatinina basala eta glomeruluen iragazketa tasa (GFT), CKD-EPI bitartez kalkulatu-, hipertentsio arteriala (HTA), diabetes mellitusa (DM), Charlsonen komorbilitate indizea (ChKI) eta hainbat gaixotasun kardiobaskular: miokardiopatiak (bihotz gaixotasun iskemikoa, miokardiopatia hipertrofikoa, miokardiopatia dilatatu), gaixotasun iskemiko zerebrobaskularra eta arteriopatia periferikoa.
 - GGAREN garapenean eragina izan dezaketen tratamendu farmakologikoak: Oinarrizko tratamendu farmakologikoan egon daitezkeen EAAIak, diuretikoak, AIEEak eta hauen arteko konbinaketak edota “Triple Whammy” konbinaketa. Baita akutuki tratamendura gehitu diren antibiotikoak, kimioterapikoak,

EAAIak, diuretikoak, AIEEak eta froga gisa erabiltzen den kontraste iodatua ere.

- GGAREN aurkezpen modua: oliguria, hipobolemia edo asintomatikoa.

❖ **Ohiko kriterio fisiopatologikoen arabera GGAREN etiologia:**

- Giltzurrun aurrekoa.
- Parenkimatosoa.
- Butxatzailea.

❖ **GGAN asaldatuak egon ohi diren datu analitikoak:**

- Plasmako kreatinina eta urearen balioa (basala, ospitaleratze momentuan, balore maximoa eta altan).
- Hemoglobina. Plasmako potasioa. Sodioa plasman eta gernuan.
- Azidosia: pHa, HCO₃⁻ kontzentrazioa.
- Parametro nutrizionalak: kolesterola eta albumina.
- Inflamazio parametroak: C proteina errektiboa (CPE).

Kreatinina eta urearen balioak izan ezik, gainontzeko guztiak ospitaleratze momentuan, larrialdietan ala gehienez bi eguetara neurtu dira.

❖ **Diagnostikoak:** Biopsiaren beharra.

❖ **Terapeutikoak:** Tratamendu kontserbadorea edo dialisi bidezko ordeko tratamendua.

❖ **Pronostikoak:**

- Ospitaleratzearen iraupena.
- Zainketa intentsiboetako unitatean ospitaleratua izateko beharra.
- Giltzurrun funtzioaren ordezkako tratamenduaren beharra eta iraupena.
- Giltzurrun funtzioaren errekupeazio maila (osoa, partziala ala ordezkako tratamenduaren beharra alta momentuan).

❖ **Hilkortasuna**

2.1. ANALISI ESTADÍSTIKOAK:

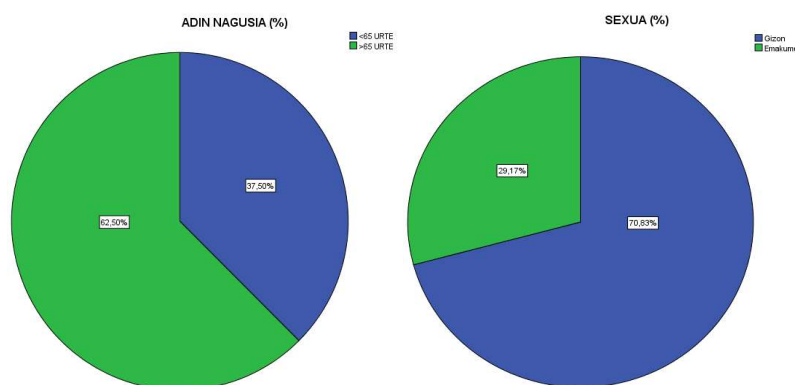
Analisiak egiteko *SPSSstatistics 22* izeneko sistema estatistiko informatizatua erabili da. Aldagai kuantitatibo jarraien deskribapena, datuek banaketa normala jarraitzen zutenean bataz bestekoa eta desbiderapen estandarra erabiliz (batez bestekoa \pm desbiderapen estandarra) egin da, bakaneta ez normala zutenean mediana eta tarte interkuartilikoa [mediana (p75-p25)] erabili da. Datu horiek alderatzeko orduan, banaketa normaletan t-Student erabili da eta banaketa ez normaletan U-Mann-Witney. Banaketa normala den ala ez aztertzeko, Shapiro-Wilks test estatistikoa erabili da. Aldagai kualitatiboak maiztasunen eta portzentaien bidez adierazi dira eta konparaketak egiteko Chi-karratua erabili da, frekuentzia balio guztiak >5 izan direnean, balio baten maiztasuna <5 izanez gero, Fisherren froga erabili da. Balio kuantitatibo jarraienko erlazioak kalkulatzeko Pearsonen koerlazioa erabili da. Emaitzak estatistikoki esanguratsua izateko muga $p < 0.05$ ean ezarri da.

3. EMAITZAK

3.1. DATU EPIDEMIOLOGIKOAK

2017 eta 2018 urteetan zehar komunitatean gertaturiko giltzurrun gutxiegitasun akutuaren ondorioz nefrologiako zerbitzuan ospitaleratu diren 72 kasuak aztertu dira. Batez besteko adina 72 urtekoa izan da, %61,1ek 65 urte baino gehiago zituelarik. Sexuari dagokionez, %70,8 gizonetako izan da.

5. Irudia. Adin nagusidunen (>65 urte) portzentaia eta emakume-gizon portzentaia.

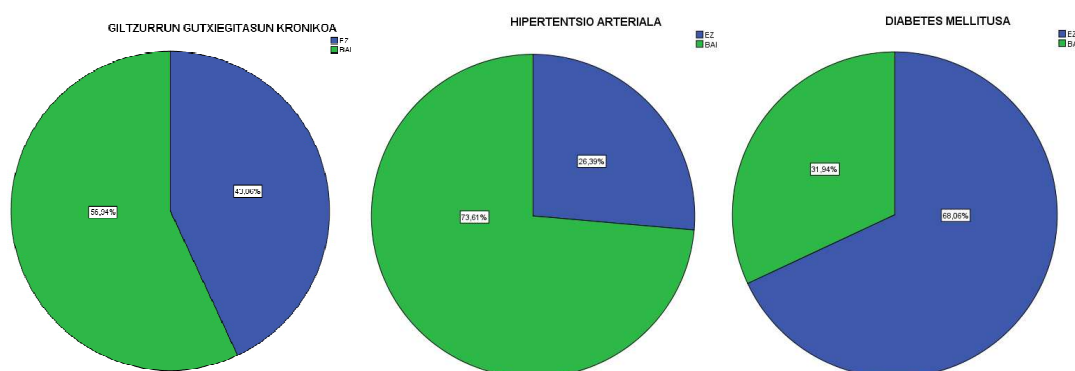


GGK duten eta ez duten pazienteen ezberdintasunei dagokienez, sexu eta adinean ez da ezberdintasun esanguratsurik aurkitu.

3.2.ARRISKU FAKTOREAK

Komorbilitateei dagokienez, %54,2k GGK du. Bestalde, %73,6 hipertentsoa da eta %31,9 diabetikoa. Asoziaturiko komorbilitatea Charlson indizearen (CChI) bidez neurtu da eta $5,62 \pm 2,92$ balioa behatu da. Gaixotasun kardiobaskularren artean, %30,6k kardiopatia du (iskemikoa, dilatatua edo hipertrofikoa), %7,9k arteropatia periferikoa eta %5,4k gertaera zerebrobaskularra izan du.

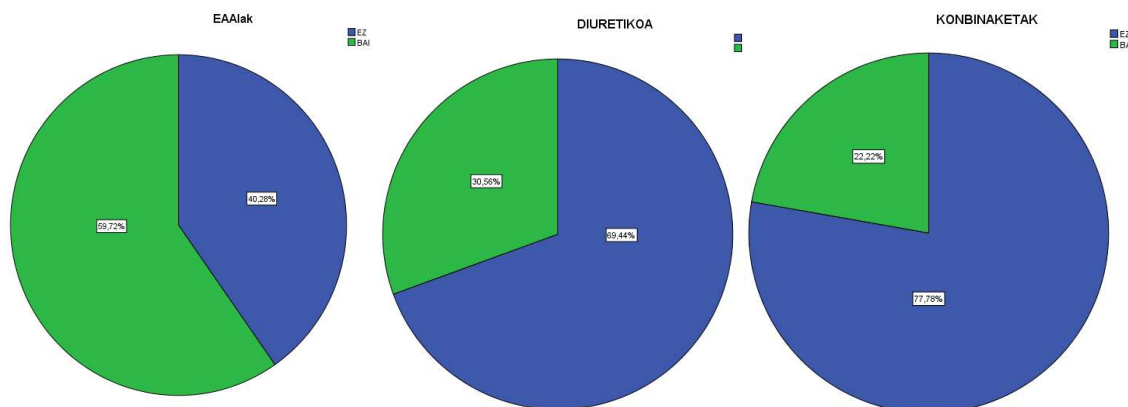
6.Irudia. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa, hipertentsio arteriala eta diabetes mellitusa duten pazienteen portzentaiak.



GGK dutenek, Charlson indizearen bidez neurturik, komorbilitate handiagoa erakutsi dute [$4(6,5-2)$ vs $6,56 \pm 2,51$ $p=0,002$] eta filtrazio glomerular tasa baxuagoa [$62,60$ ($81,70-51,10$) vs $31,60$ ($41,70-23,10$) $p=0,000$].

Giltzurrun funtzioan eragin dezaketen farmakoak modu jarraituan hartzen ditu pazienteen %73,23k. Momentu akutu batean giltzurrun perfusioa kaltetu dezaketen farmakoen artean, EAAIak hartzen ditu %71,1ek (AEBI %43,1, ARAII %18,1, eplerenona %2,8), diuretikoak %30,6ek eta AIEEak %4,2k. Hainbat pazienteek, %22,7k, farmako hauen konbinaketak hartzen ditu: bi EAAI %4,6, EAAI + diuretikoa %15,3k eta EAAI + AIEEa %2,8k. Diuretikoa + AIEEa edo “Triple Whammya” duenik ez dago. Modu akutuan %50ek antibiotikoak hartu ditu, %15i diuretiko edo EAAI bat gehitu zaio eta %4,2k kontraste iodatua jaso du.

6.Irudia. Giltzurrun perfusioa kaltetu dezaketen farmakoek kontsumo portzentaiak. "Triple Whammy"ko farmakoak: EAAiak, diuretikoak, AIEEak eta hauen arteko konbinaketak.

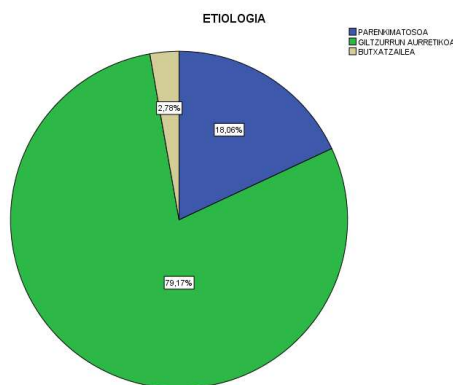


GGK duten pazienteek gainontzekoek baino diuretiko gehiago hartzen dituzte (%16,1 vs %41,5 p=0,021).

3.3.ETIOLOGIA

Etiologiari dagokionez, %79,2 giltzurrun aurretikoa izan da, parenkimatosa %18,1 eta butxatzailea %2,8. Diagnostikoa burutzeko biopsia %8,3an egin behar izan da.

7.Irudia. GGA etiologia ezberdinen portzentaiak: Giltzurrun aurretikoa, parenkimatosa eta butxatzailea.



Ez da ezberdintasun esanguratsurik aurkitu GGK duten eta ez dutenen artean.

3.4.AURKEZPEN SINTOMAK

Kasuen %27,8an oliguria egon da eta hipotentsioa %29an. GGK ez dutenek oliguria gehiagotan aurkeztu dute (%41,9 vs %17,1 p=0,021).

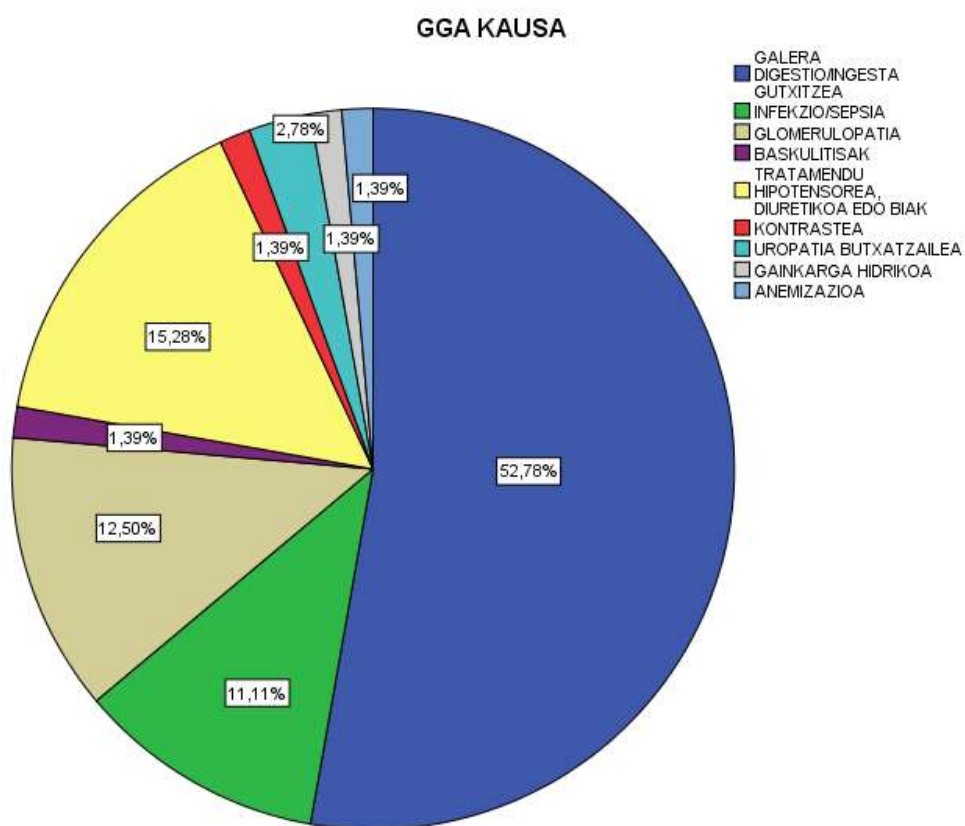
4.Taula. Giltzurrun gutxiegitasun akutu kasuen ezaugarri klinikoak.

ALDAGAIA	N (72)	GGK ez (31)	GGK bai (41)	P
ADINA				
Media globala	72 (76-53)	68 (87-53)	69 (76-53)	0,946
>65 urte	44 (%61,1)	20 (64,5)	25 (%61)	0,759
SEXUA				
Gizonak	51 (%70,8)	21 (%64,5)	30 (%73,2)	0,616
Emakumeak	21 (%29,2)	10 (%32,2)	11 (%26,8)	
AURREKARI MEDIKOAK				
HTA	53 (%73,6)	21 (%67,7)	32 (%78)	0,325
DM	23 (%31,9)	10 (%32,2)	13 (%31,7)	0,960
Charlson indizea	5,62 ±2,92	4 (6,50-2)	6,56 +-2,51	0,002
GGK	41 (%56,9)	31 (%100)	41 (%100)	
CDK-EPI	40,95 (61,6-28,4)	62,60 (81,70-51,10)	31,60 (41,70-23,10)	0,000
Kardiopatia	22 (%30,6)	7 (%22,6)	15 (%36,5)	0,201
Arteropatia periferikoa	7 (%7,9)	1 (%3,2)	6 (%14,6)	0,227
G.zerebrobaskularra	4 (%5,4)	2 (%6,5)	2 (%4,9)	1,000
TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA				
KRONIKOA				
AEBI	31 (%43,1)	16 (%51,6)	15 (%63,4)	0,202
ARAI	13 (%18,1)	4 (%12,9)	9 (%22)	0,371
Diuretikoak	22 (%30,6)	5 (%16,1)	17 (%41,5)	0,021
Eplerenona	2 (%2,8)	0 (%0)	2 (%4,9)	0,503
AIEE	3 (%4,2)	1 (%3,2)	2 (%4,9)	1,000
Konbinaketak	16 (%22,2)	4 (%12,9)	12 (%29,3)	0,152
AKUTUA				
Antibiotikoak	36 (%50)	14 (%45,2)	22(%53,7)	0,475
Kontraste iodatua	3 (%4,2)	0 (%0)	3 (%7,3)	0,252
Aurretiko +1	11 (%15,49)	4 (%12,9)	7 (%17,1)	0,568
ETIOLOGIA				
Giltzurrun aurrekoa	57 (%79,2)	23 (%74,2)	34 (%82,9)	0,366
Parenkimatosoa	13 (%18,1)	8 (%25,8)	5 (%12,2)	0,137
Butxatzailea	2 (%2,8)	0 (%0)	2 (%4,9)	0,503
AURKEZPEN SINTOMAK				
Oliguria	20 (%27,8)	13 (%41,9)	7 (%17,1)	0,020
Hipotentsioa	21 (%29)	10 (%32,3)	11 (%26,8)	0,616

3.5.GGA KAUSA

GGA garatzeko kausa %52,8an galera digestiboak edo ingestioaren gutxitzea izan da, %15,3an EAA ardatzaren inhibitzaile edo diuretikoek ezarpen berria, glomerulopatiak %12,5ean, infekzio edo sepsia %11,1ean, uropatia butxatzailea %2,8an, kontrastea %1ean, gainkarga hidrikoa %1ean eta anemiazioa %1ean. Ez da estatistikoki esanguratsua izan den ezberdintasunik aurkitu GGK duten eta ez duten pazienteen artean.

8.Irudia. GGAREN KAUSA EZBERDINEN PORTZENTAIK.



5.Taula. Giltzurrun gutxiegitasun akutuaren kausak.

KAUSA	N (72)	GGK ez (31)	GGK bai (41)	P
Galera digestiboak edo ingestio gutxitzea	38 (%52,8)	18 (%43,6)	20 (%64,5)	0,083
EAAI / diuretikoak akutuki	11 (%15,28)	2 (%6,5)	9 (%22)	0,100
Glomerulopatia	9 (%12,50)	3 (%7,3)	6 (%19,4)	0,161
Infekzioa edo sepsia	8 (%11,11)	6 (%14,6)	2 (%6,5)	0,452
Uropatia butxatzailea	2 (%2,8)	2 (%4,9)	0 (%0)	0,503
Baskulitisak	1 (%1,4)	0 (%0)	1 (%3,2)	
Kontrastea	1 (%1,4)	1 (%2,4)	0 (%0)	1,000
Gainkarga hidrikoa	1 (%1,4)	1 (%2,4)	0 (%0)	1,000
Anemizazioa	1 (%1,4)	1 (%2,4)	0 (%0)	1,000

GGA galera digestiboak edo ingestio gutxitzearen ondorio izan den kasuetan, orokorrean hitz eginez, %76,31ek “Triple Whammy” osatzen duen farmako bat hartzen du gutxienez: % 71ek EAAIak hartzen ditu (AEBI %50ek, ARAII %21,1ek, Eplerenona %5,3k), diuretikoak %28,9k eta AIEEak %2,6k. Konbinaketei dagokienez, EAA ardatzaren inhibitzailea + diuretikoak darama %23,7k. Kasu horietan EAAI+ AIEEa, diuretikoak + AIEEaedo “Triple Whammy” duen pazienterik ez dago.

Etiologia ezberdinei dagokienez, giltzurrun aurretiko GGA kasuen %64,9 galera digestibo edo ingestio gutxitzearen ondorioz gertatu da, %19,3 EAAI edo diuretikoaren erabileragatik eta %8,8 infekzio edo sepsien ondorioz. GGA parenkimatosoa, aldiz, %46,2 anglomerulopatiaren ondorio izan da eta %23,1 infekzio edo sepsien ondorioz.

3.6.BALIO ANALITIKOAK

Balio analitiko orokorrak **6. taulan** azaldu dira.

6.Taula. Giltzurrun gutxiegitasun akutu kasuen balio analitikoak.

BALIO ANALITIKOAK	N (72)	GGK ez (31)	GGK bai (41)	P
Oinarrizko Cr (mg/dl)	1,6 (2,08-1,1,3)	1,05 (1,2-0,87)	1,8 (2,74-1,6)	0,000
Cr ospitaleratzean (mg/dl)	4,31 (6,27-2,78)	4,89 (9,7-4,03)	3,7 (5,28-2,88)	0,039
Cr maximoa (mg/dl)	4,76 (6,81-3,03)	5,72 (9,7-1,01)	4,23 (5,61-2,91)	0,010
Cr altan (mg/dl)	1,92 (2,58-1,27)	1,6 (77,5-41,75)	2,19 (4,03-1,58)	0,001
Oinarrizko urea(mg/dl)	84 (118,25-56,25)	50,5 (77,5-41,75)	89,5 (126,25-75)	0,001
Urea ospitaleratzean (mg/dl)	156 (223,75-107,75)	147 (199-123)	157 (238-89)	0,629
Urea maximoa (mg/dl)	184 (235,75-123,5)	186 (228-142)	182 (243-103,5)	0,950
Urea altan (mg/dl)	82 (119-57)	72 (88-44)	96 (155-65)	0,011
Hemoglobina (g/l)	11,93±2,58	12,1 (14,1-10,8)	11,47±2,52	0,109
Potasio serikoa (mEq/l)	4,92±1,1	4,5 (14,1-3,72)	5,19 (6-4,38)	0,028
Sodioa plasman (mEq/l)	137,06±5,55	137 (60-21)	140 (141,5-133)	0,212
Sodioa gernuan (mEq/l)	44,8 (75,30-28,45)	36 (60-21)	60,10 (82,65-32,93)	0,032
Ph	7,31 (7,36-7,23)	7,28 (7,35-7,20)	7,32 (7,36-7,24)	0,398
Bikarbonatoa (mmol/l)	18,90±5,44	17,88±6,5	19,78± 4,47	0,144
Kolesterola (mg/dl)	129,86±45,8	153,2±46,8	113,61± 37,83	0,000
Albumina (gr/dl)	34 (39,5-29,8)	33,2 (39-29)	36 (39,5-30,25)	0,934
CPE	40,2 (99,9-11,5)	49,65 (86,5-14,5)	27,8 (100,45-7,40)	0,405

GGK duten pazienteetan oinarrizko kreatinina eta urea mailak altuagoak izan dira [Oinarrizko Cr: 1,05 (1,2-0,87) vs 1,8 (2,74-1,6) p=0,000] [Oinarrizko urea: 50,5 (77,5-41,75) vs 89,5 (126,25-75) p=0,001], baita altan izan dituzten balioak ere [Cr altan: 1,6 (77,5-41,75) vs 2,19 (4,03-1,58) p=0,001] [Urea altan: 72 (88-44) vs 96 (155-65) p=0,011]. Ospitaleratzean izan duten balioa eta balio maximoa, aldiz, altuagoak izan dira GGK ez duten pazienteen artean [Cr ospitaleratzean 4,89 (9,7-4,03) vs 3,7 (5,28-

2,88) $p=0,039$] [Cr maximoa 5,72 (9,7-1,01) vs 4,23 (5,61-2,91) $p=0,010$]. GGK duten pazienteek potasio maila handiagok izan dituzte [Potasioa: 4,5 (14,1-3,72) vs 5,19 (6-4,38) $p=0,028$]. Gainontzeko baloreetan ezberdintasun esanguratsurik egon ez bada ere, GGK duten pazienteek hemoglobina maila baxua erakutsi dute ($11,47\pm 2,52$).

Parametro nutrizionalei dagokienez, GGK duten pazienteek kolesterol maila baxuagoak erakutsi dituzte (Kolesterola: $153,2\pm 46,8$ vs $113,61\pm 37,83$ $p=0,000$), baina albuminarenak ez. Inflamazio parametroei (CPE) eta sorturiko azidosiari dagokionez ez da ezberdintasun esanguratsurik aurkitu.

3.7.DIAGNOSTIKOA

Diagnostikorako biopsia gehiagotan egin da GGK diagnostikatu gabeko pazietetan (%19,4 vs %0 $p=0,005$), GGK duten pazienteetan ez da biopsia bat ere egin.

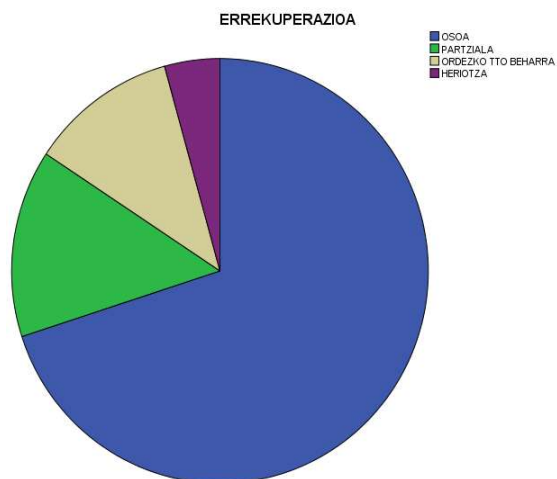
3.8.TRATAMENDUA ETA FAKTORE PRONOSTIKOAK

Ospitaleratuen %86,1ek tratamendu kontserbadorea jaso du, diuretiko edo sueroterapiarekin, %12,5 soilik izan da hemodialisi bidezko ordeko tratamenduaren beharra izan duena eta %2,8k izan du ZIUn ospitalizatua izateko beharra. Hemodialisia behar izan dutenen artean %66,7 parenkimatosoa izan da, %22,2 giltzurrun aurrekoa eta %11,1 butxatzailea.

Ospitaleratzeen iraupena batezbeste 8 egunekoa izan da. Horren luzapena eragin dezaketen hainbat faktore aztertu dira: Charlson indizea eta ospitaleratze egunen arteko koerlazioa 0,55 izan da $p=0,661$ ekin, ez esanguratsua. Adinaren eta ospitaleratze egunen kasuan korrelazioa 0,002koa izan da $p=0,984$ ekin, ez esanguratsua. Inflamazioari dagokionez (CPE) 0,081ekoa izan da $p=0,505$, ez esanguratsua. Albuminarekin 0,018 $p=0,893$, ez esanguratsua.

Egoera kliniko eta kreatinina balioen errekupeazio osoa izan du %68,1ek, partziala %13,9k, ordeko terapiarekin jarraitu behar izan du %11,1ek eta %4,2ko hilkortasun tasa egon da.

9.Irudia. GGAREN errekerazioa portzentatetan.



7.Taula. Giltzurrun gutxiegitasun akutu kasuen ezaugarri diagnostiko eta terapeutikoak

ALDAGAIA	N (72)	GGK ez (31)	GGK bai (41)	P
DIAGNOSTIKOA				
Biopsia	6 (%8,3)	6 (%19,4)	0	0,005
TRATAMENDUA				
Kontserbadorea	62 (%86,1)	26 (%83,9)	36 (%87,8)	0,490
Ordezko terapia	9 (%12,5)	5 (%16,1)	4 (%9,8)	0,490
FAKTORE PRONOSTIKOAK				
Ospitaleratze egunak	8 (11-5)	6 (9-4)	9 (15-6)	0,000
ZIU	2 (%2,8)	1 (%3,2)	1 (%3,2)	0,5
Ordezko terapia	9 (%12,5)	5 (%16,1)	4 (%9,8)	0,490
Ordezko terapia egunak	8 (11-5)	6 (9-4)	9 (15-6)	0,427
ERREKUPERAZIOA				
OT beharra	8 (%11,1)	3 (%9,7)	5 (%12,2)	1,000
Partziala	10 (%13,9)	4 (%12,9)	6 (%14,6)	1,000
Osoa	49 (%68,1)	23 (%74,2)	26 (%63,4)	0,406
Mortalitatea	3 (%4,2)	1 (%3,2)	2 (%4,9)	1,000

Tratamenduari eta faktore-pronostikoei dagokienez, GGK dutenen eta ez dutenen artean estatistikoki esanguratsua izan den ezberdintasun bakarra ospitaleratze egunak izan dira, GGK duten pazienteek egonaldi luzeagoak izan dituztelarik [6 (9-4) vs 9 (15-6) p=0,000].

3. ONDORIOAK ETA EZTABAIDA

GGA izan duten paziente gehienak gizonezkoak eta adin aurreratukoak izan dira. Askotan, paziente hauek asoziatuako patologia izan dute (GGK, Charlson indize altua, HTA, DM, kardiopatia...), eta komorbilitate hauen tratamendu gisa, EAAI eta diuretikoak hartzen dituzte. Gainera, egoera nutrizionala ere normaltasunaren beheko muga ikusi da paziente gehienetan.

Ikerketa honetan, beste hainbatetan bezala, gizarteko egoera soziosanitarioa aldatzen ari dela ikusi da. Komorbilitate ugari dituzten paziente helduen proportzioa gero eta handiagoa da. Honek, GGAREN maneian maila guztietan eragin zuzena du, nola arrisku faktoreetan hala tratamenduan. Pazientea ikusteko modu berri baten beharra adierazten du, balore analitiko zehatzez haratago, erabaki prebentibo, diagnostiko zein terapeutikoak hartzerako orduan pazientearen komorbilitatea kontuan izan behar duena.

Gure ikerketan, giltzurrun aurreko etiologia izan da ohikoena. Plasmako bolumen eraginkorraren jaitsierak eragindako giltzurrun hipoperfusioaren ondoriozkoa, hain zuzen ere. Arrazoirik ohikoena beherakoa edo ingestio gutxitzea izan da eta EAAI edo diuretikoak izan dira bigarren ohikoena.

Bestalde, etiologia zehatz bakoitzean GGA gertatzeko arrazoi ohikoenak ezberdinak izan dira. Giltzurrun aurretiko etiologian bolumen jaitsiera edo ingestio gutxitzea izan da ohikoena, EAAI edo diuretikoaren erabilerak jarraituta. Parenkimatosoan, aldiz, glomerulopatiak izan dira erantzule nagusi, infekzio edo sepsiak jarraituz.

Aipagarria da, GGA eragiteko arrazoa galera digestiboak edo ingestio gutxitzea izan den paziente gehienetan, %76,31, “Triple Whammy”ko farmakoren bat asoziatua izan dela, EAAI edo diuretikoak batik bat. Plasmako bolumen eraginkorraren jaitsiera eta giltzurrun perfusioaren kaltea eragin dezaketen farmakoak elkartuz, GGA garatzeko arriskua handitzen da. Kasu gehienetan GGA sortzeko arazoa ez da farmakoen erabilera soila edo plasmako bolumenaren jaitsiera soila, bi faktoreen konbinaketa bat baizik.

Hainbat kasutan diuretikoak eta EAAIak konbinatu diren arren, “Triple Whammy”a osatzen duten farmakoen arteko konbinaketak ez dira ohikoak izan (%22,7) eta ez da “Triple Whammy”rik ikusi, ziur aski barne medikuntza zerbitzuan ospitaleratutako paziente polimedikatuak aztertu ez ditugulako. Bestalde, ez da ia kausa butxatzailearik ikusi, izan ere, giltzurrun-bidearen butxadura duten gaixoak urologiako zerbitzuan

tratatzen dira.

Beherakoa edo ingestio gutxitzea bezala, plasma bolumen jaitsiera eragin dezaketen egoeren aurrean “Triple Whammy”aren parte diren farmakoen suspentsioa gomendatzen da, diuretikoena batik bat, AIEEak beharrezkoak diren kasuan horien dosia jaitsiz (29).

Aurkezpen sintomei dagokienez, gutxi gorabehera pazienteen herenak oligoanuria edo hipotentsioa izan du sintomen artean. Bestalde, diagnostikoa burutzeko kasu gehienetan ez da biopsiaren beharrik izan.

Balio analitikoak behatuz, GGA definitzen duten kreatinina eta urea maila altuak ikusi dira. Plasmako sodio eta potasio baloreak normaltasunaren barnean ikusi dira, nahiz eta GGK aurkezten zuten gaixoen artean potasioaren maila altuago izan den. Hemoglobinarene balioa normaltasunean mantendu da orokorrean, baina GGK zutenen artean balioak normalak baino zertxobait baxuagoak izan dira ($11,47 \pm 2,52$). Azidotasunari dagokionez, gaixoek orokorrean pH azidoaizan dute [7,31 (7,36-7,23)] eta HCO_3^- maila ohikoa baino baxuagoa izan da. Parametro nutrizionalak ere, nola kolesterola ala albumina, normaltasunaren beheko muga aurkitu dira. Hantura adierazten duen CPE, aldiz, GGAREN aurrean igota aurkitu da.

Tratamendua ezartzeko garaian, %87,5ean tratamendu kontserbadorea nahikoa izan da, ez da ia pazienterik egon ZIU unitateetan ospitaleratuak izateko beharra izan duenik, %2,8, eta kasuen %74,2an erabateko errekupeazioa lortu da. Hilkortasun tasa oso baxua izan da, %4,2koa. Datu horiek aztertzerako orduan, ezinbestekoa da ikerketak izan dituen mugak behatzea:

Alde batetik, nefrologiako zerbitzuan ospitaleratu diren pazienteak soilik hartu dira kontutan. Ondorioz, GGK duten pazienteen proportzioa gainontzeko zerbitzuetan arrazoi berdinarengatik ospitaleratu direnena baino handiagoa izan da.

Bestalde, beste zerbitzuetatik eginiko interkontsulten inguruko daturik erabili ez denez, egoera kliniko larriagoan daudelako ZIU unitateetan ospitaleratutako kasuak ez dira kontuan izan. Gure ikerketan lorturiko emaitzak zerbitzu horrekin alderatuz, larritasun baxuagoa, ospitaleratze egun gutxiago, tratamendu arinagoa eta errekupeazio hobea izan dutela aurreikus daiteke. Barne-medikuntzan ospitaleratutakoen datuak ere ez daude. Kasu horietan farmako ugari hartzen duten paziente pluripatologiko askorekin

aurki daitezke, kausa farmakologikoa gure laginean baino altuagoa izan daitekeelarik. Beraz, lorturiko datuak nefrologiako zerbitzuan lehenagotik ospitaleratu gabe dauden pazienteen errepresentazioa dira, baina ezin daitezke beste zerbitzuetako egoera ikertzeko erabili.

Azkenik, gaur egun GGAK intzidentzia altua duela ikusita, 72 pertsonako lagina ez da nahikoa ondorio oso orokortuak ateratzeko. Antzerako beste ikerketa epidemiologiko batzuekin alderatzea komeni da.

Ospitaleratzeen iraupena astebeteko izan da batez beste. Komorbilitate altuak edo beste hainbat faktorek ospitaleratzearen iraupenaren luzeran eragin dezakeen ikertu den arren, ez da estatistikoki esanguratsua den emaitzarik lortu. GGK izatea izan da ospitaleratzearen iraupena luzatu duen arrazoi bakarra.

Nefrologiako zerbitzuan ospitaleratu diren GGAdun pazienteen artean erdiak GGK duela ikusi da. Gainontzekoekin alderatuz, komorbilitate handiagoa dute, diuretiko gehiago hartzen dituzte eta paramentro nurizonaletan kolesterol maila baxuagoa erakutsi dute. Bestalde, oligoanuria gehiagotan aurkeztu dute eta faktore pronostikoei dagokienez, egonaldi luzeagoak izan dituzte. Bestalde, GGK duten pazienteek GGA garatzen dutenean, diagnostikoa azkarrago egiten da; oinarrizko kreatinina balioa altuagoa izan arren, ospitaleratze uneko kreatinina-maila baxuagoa dela ikus daiteke, eta ez da biopsia beharra izan duen kasurik izan. Horrekin, nefrologiako zerbitzuak GGK duten pazienteen kontrol estuagoa egiten duela ikusi daiteke, diagnostikoa aldaketa txikiagoak dituztenean egin eta jarraipen estua eginez.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2(1):1-138.
3. J.M. López Nova y A. Meseguer Navarro. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda. M. Arias Hernando. *Nefrología Clínica.* 4. edizioa. Madrid: Panamericana; 2014. 807-816.
4. Librero MO, Pala AO, Medina AIV, Marcos OO, Ruiz PG, Villarreal IR, et al. La importancia de la comorbilidad en el fracaso renal agudo valorado por los nefrólogos. *Nefrologia.* 2009; 29(5):430-8.
5. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016; 37(2):85-98.
6. Prakash, J., Singh, T. B., Ghosh, B., Malhotra, V., Rathore et al. Changing epidemiology of community-acquired acute kidney injury in developing countries: analysis of 2405 cases in 26 years from eastern India. *Clinical kidney journal*, 6(2), 150–155.
7. 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(6): 303-9.
8. Pruchnicki MC, Dasta JF. Acute renal failure in hospitalized patients: Part I. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (7-8):1261-7.
9. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2014; 9(6):1007-14.

10. Orfeas Liangos, Bertrand L Jaber, Paul M Palevsky, Shveta Motwani et al. Kidney and patient outcomes after acute kidney injury in adults. UpToDate [Internet]. 2019 [2019]. Erabilgai: <https://www.uptodate.com>.
11. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 930–6.
12. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 384-9.
13. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The Aging Kidney: Increased Susceptibility to Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(9): 15358-76.
14. Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(3): 141-9.
15. McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract.* 2015; 4: 21-9.
16. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo et al. Nefropatías Crónicas. Harrison, Principios de medicina Interna. McGraw-Hill. 18.edizioa. 2012: 2310. Erabilgai: www.accessmedicina.com. [aldatua].
17. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77(11): 956-61.
18. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: The kidney. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7: 679–90.
19. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(2): 212-7.
20. 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.
21. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor- associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160(5): 685–693.
 22. Mel E, Davidovits M, Dagan O. Long-term follow-up evaluation of renal function in patients treated with peritoneal dialysis after cardiac surgery for correction of congenital anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(1): 451–455.
 23. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984; 310(9): 563–572.
 24. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987; 32(1): 1–12.
 25. Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 236-49.
 26. Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997;1(2):53-9.
 27. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs—the triple whammy. *Med J Austr.* 2000; 172: 184-5.
 28. 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.
 29. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. “La Triple Whammy”. *Nefrología.*

- 2015; 35(2): 197-206.
30. Mohammed NMA, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2013; 14(3): 106-16.
 31. Dr. Manuel Díaz de León Ponce, Dr. Armando Alberto Moreno Santillán, Dr. Jorge Iván González Díaz, Dr. Héctor Manuel Jiménez. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18(6): 199-206.
 32. Bilgili B, Haliloğlu M, Cinel İ. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2014; 42(6): 294-301.
 33. Angus D, Wax R. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 109-16.