

## Mortalidad de la Insuficiencia Renal Aguda con requerimiento de hemodiálisis en unidades de Terapia Intensiva

### *Mortality of Acute Renal Failure Requiring Hemodialysis in Intensive Care Units*

Nadia Fretes<sup>1</sup>, Juan Pablo Suárez<sup>2</sup>, Estefanía Zambrano León<sup>1</sup>, Alexis Marcet<sup>1</sup>, María Victoria García Fernández<sup>1</sup>, Marina Khoury<sup>3</sup>, Enrique Dorado<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia renal aguda en pacientes internados en unidades de terapia intensiva es frecuente y se asocia con alta mortalidad. El objetivo del trabajo fue identificar factores relacionados con mortalidad en pacientes internados en unidades de terapia intensiva con insuficiencia renal aguda que requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal. **Material y métodos:** Se identificaron, en forma retrospectiva, 3.732 pacientes internados en unidades de terapia intensiva. El 2,7% presentaron insuficiencia renal aguda con requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal. Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica con filtrado glomerular menor de 15 ml/m o en diálisis crónica. **Resultados:** Se analizaron 97 casos, 55% mujeres, mediana de edad 74 años (rango intercuartil: 68-78). Los motivos de insuficiencia renal aguda más frecuentes fueron sepsis (41,2%) y necrosis tubular aguda isquémica (36,1%). El 22,7% eran diabéticos. La mediana de APACHE II fue 23 (rango intercuartil: 19-28). El 75,3% requirió asistencia respiratoria mecánica y el 81,4%, inotrópicos. La mediana de tiempo de internación en unidades de terapia intensiva fue de 8 días (rango intercuartil: 4-11) y la mortalidad fue 58,76%. En el análisis individual, la mortalidad se asoció con asistencia respiratoria mecánica ( $p<0,0001$ ), el uso de inotrópicos

( $p<0,0001$ ) y el antecedente de enfermedad renal crónica ( $p=0,008$ ), pero no se encontró asociación con sexo, edad, APACHE II, diabetes ni otros factores de riesgo cardiovascular. Modelo multivariable de factores asociados con mortalidad: asistencia respiratoria mecánica (Odds Ratio=14,16;  $p=0,003$ ), inotrópicos (Odds Ratio=8,73;  $p=0,07$ ) y enfermedad renal crónica (Odds Ratio=0,27;  $p=0,020$ ). **Conclusiones:** Los pacientes con insuficiencia renal aguda que requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal ingresados a unidades de terapia intensiva presentaron alta mortalidad. El requerimiento de asistencia respiratoria mecánica se asoció con mayor mortalidad, también el uso de inotrópicos, aunque no alcanzó significación estadística en el multivariable. El antecedente de enfermedad renal crónica se asoció con menor mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** mortalidad; insuficiencia renal aguda; unidad de terapia intensiva

#### ABSTRACT

**Introduction:** Acute renal failure in patients admitted to intensive care units is common and is associated with high mortality. The aim of the study was to identify factors related to mortality in patients with acute renal failure, hospitalized in intensive care units, who required renal replacement therapy. **Methods:** We retrospectively identified 3,732

1) Servicio de Nefrología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

2) Servicio de Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

3) Epidemiología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

#### Correspondencia:

Dr. Enrique Dorado  
ORCID: 0000-0002-1418-0458  
egdorado@gmail.com

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 10-03-2020

Corregido: 24-07-2020

Aceptación: 04-08-2020

patients admitted to intensive care units; 2.7% had acute renal failure requiring replacement therapy for renal function. Patients with a history of chronic kidney disease with a glomerular filtration rate of less than 15 mL/m or on chronic dialysis were excluded. **Results:** 97 cases were analyzed, 55% women, median age: 74 years (interquartile range: 68-78). The most frequent reasons for acute renal failure were sepsis (41.2%) and ischemic acute tubular necrosis (36.1%); 22.7% were diabetic. The median APACHE II score was 23 (interquartile range: 19-28). 75.3% required mechanical ventilation and 81.4%, inotropic drugs. Median time of hospitalization in intensive care units was 8 days (interquartile range: 4-11) and the mortality rate was 58.76%. In the individual analysis, mortality was associated with mechanical ventilation ( $p < 0.0001$ ), the use of inotropic drugs ( $p < 0.0001$ ) and a history of chronic kidney disease ( $p = 0.008$ ), but no association was found with sex, age, APACHE II score, diabetes, or other cardiovascular risk factors. Multivariate model of factors associated with mortality: mechanical ventilation (Odds Ratio=14.16;  $p = 0.003$ ), inotropic drugs (Odds Ratio=8.73;  $p = 0.07$ ) and chronic kidney disease (Odds Ratio=0.27;  $p = 0.020$ ). **Conclusions:** Patients with acute renal failure who required renal replacement therapy and were admitted to intensive care units presented high mortality. The requirement for mechanical ventilation was associated with higher mortality, as was the use of inotropic drugs, although it did not reach statistical significance in the multivariate analysis. A history of chronic kidney disease was associated with lower mortality.

**KEYWORDS:** mortality; acute kidney failure; intensive care unit

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una entidad frecuente, con tendencia en aumento, en pacientes internados en unidades de terapia intensiva (UTI). Según un estudio multicéntrico, el 39% de los pacientes críticos desarrollan formas graves (estadios II y III) y el 13% requieren tratamiento sustitutivo de la función renal<sup>(1-2)</sup> La mayor expectativa de vida y los mejores recursos disponibles en la asistencia de los pacientes

críticos son parte de los motivos del incremento en la incidencia.<sup>(3)</sup>

A pesar de los avances tecnológicos en las modalidades de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) y del soporte en UTI, la mortalidad en pacientes con IRA que requieren diálisis es alta y supera el 50%.<sup>(4)</sup>

Parecería que el efecto sistémico de la IRA (cardíaco, pulmonar, cerebral y sobre el sistema inmune) explicaría estos resultados, y la pérdida del filtrado glomerular (FG) sería de menor relevancia.

La característica particular de la población añosa atendida en la UTI de nuestra institución justificó la necesidad de contar con datos propios. El objetivo del trabajo fue identificar factores relacionados con mortalidad en pacientes internados en UTI con IRA que requirieron TSR.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio en el cual se revisó en forma retrospectiva la base de datos de UTI del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (Universidad de Buenos Aires). El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y de Ética de nuestra institución.

Se identificaron 3732 internaciones entre el 1 de septiembre de 2009 y el 31 de diciembre de 2017. El 48% eran varones con mediana de edad de 76 años (rango: 17-97). En 102 pacientes se registró requerimiento de TSR por IRA (2,7% de los pacientes del registro). Se excluyeron 5 pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, estadio V, según la clasificación de la ERC propuesta en las guías *National Kidney Foundation-Kidney Diseases Outcome Qualitative Initiative* (KDOQI).<sup>(1)</sup> En el estudio se incluyeron 97 pacientes que realizaron hemodiálisis intermitente. De los 3630 pacientes que no recibieron TSR, 325 (8,25%) fallecieron en UTI.

En los pacientes con IRA y TSR, se recopiló la siguiente información: edad, sexo, procedencia, tipo de paciente (clínico o quirúrgico), días de internación, score de APACHE II, requerimiento de inotrópicos, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), motivo de IRA, antecedente de diabetes, hipertensión (HTA), tabaquismo, dislipemia, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica (IRC), creatinina basal

y al egreso.

Se consideró IRC previa cuando el FG medido o calculado era menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de acuerdo a las guías NKF-KDOQI.

Se definió a la IRA según las guías KDIGO por un incremento de la creatinina plasmática ( $\geq 0,3$  mg% en 48 horas o un aumento del valor basal  $\geq 1,5$  veces dentro de los 7 días) o disminución del ritmo diurético ( $< 0,5$  ml/kg/h por 6 horas).<sup>(5)</sup>

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa Stata 10.0. Los resultados se presentan como mediana y rango intercuartil (RIQ). Se utilizó la prueba de Mann-Whitney y el test exacto de Fisher para comparar variables continuas y dicotómicas, respectivamente. Los Odds Ratio (OR) se calcularon con regresión logística. Para construir el modelo de regresión logística múltiple se incluyeron variables con una  $p < 0,05$  en el análisis univariado. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 97 pacientes con IRA que requirieron TSR internados en UTI. Los motivos de IRA más frecuentes fueron sepsis en el 41,24% (n=40) y necrosis tubular aguda isquémica en el 36,08 % (n=35). Las características de los pacientes se muestran en la

**Tabla 1.** La mortalidad en UTI fue del 58,76% (n=57) y la hospitalaria del 67% (n=65).

En la **Tabla 2** se presenta la comparación de las características de vivos versus fallecidos en UTI.

En el análisis individual, no se encontró asociación entre mortalidad con sexo, edad, APACHE II, diabetes ni de otros factores de riesgo cardiovascular. Tampoco entre los distintos motivos de IRA. La mortalidad se asoció en forma estadísticamente significativa con ARM (OR: 33,61;  $p < 0,0001$ ) y el uso de inotrópicos (OR: 41,39;  $p < 0,0001$ ). Los pacientes con ERC presentaron menor mortalidad que aquellos que no la tenían (OR: 0,31;  $p = 0,008$ ).

En la construcción del modelo multivariable, la condición clínica o quirúrgica, el antecedente de enfermedad coronaria y el requerimiento de inotrópicos perdieron significación estadística. Se eligió mostrar el modelo multivariable integrado por inotrópicos, aunque no alcanzó significación estadística dada la magnitud de la medida de asociación, junto al requerimiento de ARM y ERC que continuaron con resultados significativos. (**Tabla 3**)

De 40 sobrevivientes al egreso de UTI, 8 (20%) requirieron hemodiálisis crónica que continuaron en forma ambulatoria.

**Tabla 1.** Descripción de la muestra

Características	Pacientes con IRA y TSR(n=97)
Sexo femenino n (%)	54 (55,67)
Edad Mediana (RIQ)	74 (68-78)
Pacientes clínicos n (%)	82 (84,54)
Apache II Mediana (RIQ)	23 (19-28)
Días de internación en UTI Mediana (RIQ)	8 (4-11)
HTA n (%)	48 (49,48)
Diabetes n (%)	22 (22,68)
Dislipemia n (%)	22 (22,68)
Tabaquismo n (%)	18 (18,56)
Enfermedad coronaria n (%)	27 (27,84)
ERC previa n (%)	38 (39,18)
Creatinina basal Mediana (RIQ)	1,47 (0,9-1,9)
ARM n (%)	73 (75,3)
Inotrópicos n (%)	79 (81,44)

**Tabla 2.** Comparación entre vivos y fallecidos en la unidad de cuidados intensivos

Características	Vivos (n=40)	Fallecidos(n=57)	Valor de p
Sexo femenino n (%)	19 (47,50)	24 (42,11)	0,68
Edad Mediana (RIQ)	73 (64-78)	74 (69-78)	0,484
Pacientes clínicos n (%)	39 (97,5)	43 (75,44)	0,003
Apache II Mediana (RIQ)	21 (18-28)	23 (20-28)	0,432
Días de internación en UTI Mediana (RIQ)	5 (3-8,5)	7(4-13)	0,08
HTA n (%)	21 (52,50)	27 (47,30)	0,68
DBT n (%)	11 (27,50)	11 (19,30)	0,46
DLP n (%)	13 (32,50)	9 (15,79)	0,08
TBQ n (%)	5 (12,50)	13 (22,81)	0,09
Enfermedad coronaria n (%)	17 (42,50)	10 (17,54)	0,01
ERC previa n (%)	22 (55)	16 (28,07)	0,011
Creatinina basal Mediana (RIQ)	1,6 (1-2,1)	1,25 (0,8-1,72)	0,26
Etiología IRA: sepsis n (%)	10(25)	30(52,53)	0,007
Etiología de IRA: necrosis tubular aguda n(%)	14 (35)	21(36,84)	0,852
ARM n (%)	18 (45,00)	55 (96,49)	< 0,000
Inotrópicos n (%)	23 (57,50)	56 (98,25)	< 0,000

**Tabla 3.** Modelo construido con regresión logística múltiple

Características	OR (IC95%)	P
ARM	14.16 (2,46-8142)	0,003
ERC	0,27 (0,09-0,81)	0,020
Inotrópicos	8,73 (0,80-95,08)	0,07

## DISCUSIÓN

La IRA es una complicación frecuente en los pacientes internados en unidades de cuidados críticos y afecta al 40% de los pacientes. Se asocia a una mayor morbilidad, mayores costos y constituye un factor de riesgo independiente de muerte. En pacientes con IRA con requerimiento de diálisis, la mortalidad reportada se encuentra entre el 40 y el 55%<sup>(6-7)</sup> superior a la del infarto agudo de miocardio, del distrés respiratorio agudo del adulto en asistencia respiratoria y a la de la sepsis sin fallo renal.

Además del impacto en la sobrevida durante la internación, los pacientes que sobreviven demandan mayor atención médica por secuelas (incluyendo la ERC) y recursos del sistema de salud.<sup>(8)</sup>

La causa de IRA en pacientes internados en unidades críticas es multifactorial. La sepsis es la más frecuente en este grupo de pacientes, con una incidencia del 45% al 70% según las series.<sup>(9-10)</sup> A su vez, la IRA de cualquier etiología incrementa el riesgo de desarrollo de sepsis, por lo que se considera

que la relación entre ambas es bidireccional.<sup>(11)</sup> En el presente estudio, la sepsis estuvo presente en el 41% de los casos, similar al reportado en la literatura, seguida por la necrosis tubular aguda isquémica (36%).

La IRA asociada a sepsis constituye un fenotipo diferente de injuria renal, con mecanismos fisiopatológicos complejos y múltiples que difieren de los presentes en otras causas de IRA. Si bien la injuria por isquemia reperusión es el más relevante y mejor conocido, la lesión también se presenta en ausencia de hipoperfusión renal y de signos de inestabilidad hemodinámica, con flujo plasmático renal normal o aún aumentado.<sup>(12-13)</sup> Las alteraciones de la microcirculación como la redistribución del flujo y el aumento del shunt, el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial tendrían un papel fundamental en el desarrollo de la IRA, como ha sido demostrado en modelos experimentales.<sup>(14)</sup>

Mientras que en estudios anatómo-patológicos

*post mortem* de pacientes con IRA asociada a sepsis, la histología renal estaba preservada, sin evidencia de necrosis tubular aguda, motivo por el que no debería ser considerada simplemente como un subtipo de isquemia renal.<sup>(15-16)</sup>

Las implicancias pronósticas difieren entre la IRA asociada a sepsis y otras etiologías. La IRA secundaria a sepsis se asocia fuertemente a peor pronóstico, mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (70% vs 51,8%, odds ratio: 1,48) y mayor tiempo de internación comparado con IRA de otra causa (37 vs 21 días).<sup>(17)</sup>

En nuestro trabajo, el 52% de los pacientes fallecidos tuvieron como etiología de la IRA a la sepsis, siendo el grupo con mayor mortalidad (75%, p: 0,007). Mientras que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad de los pacientes con necrosis tubular aguda isquémica.

La IRA es una de las complicaciones con mayor morbilidad y mortalidad del paciente crítico.<sup>(16-18)</sup> La mortalidad de nuestra serie fue del 58,7% y se incrementó al 67% durante el resto de la internación. El uso de drogas vasoactivas y el requerimiento de ARM en pacientes con sepsis e IRA se han asociado a mortalidad.<sup>(19)</sup> En consistencia con estos reportes, nosotros encontramos que, de las variables analizadas, solamente el requerimiento de ARM y el uso de inotrópicos estuvieron asociados a mortalidad (OR 14,6 y 8,7 respectivamente), aunque en el caso de la demanda de inotrópicos no se alcanzó significación estadística al ajustar por otros factores.

Cuando comparamos las características basales de los grupos fallecidos vs vivos, encontramos que los pacientes con ERC tuvieron una mejor sobrevida que aquellos con filtrado glomerular estimado (FGe) previo mayor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La función renal basal deteriorada se comportó como un factor protector en el modelo de análisis multivariable. Esta observación ya ha sido reportada, podría atribuirse el mejor pronóstico a la diferencia en la severidad del evento agudo en los pacientes con daño renal previo.<sup>(20)</sup> También se ha descrito que la ERC se comporta como un factor de riesgo para la presentación de IRA. Probablemente tenga relación con deficiencias en los mecanismos de autorregulación en los pacientes renales crónicos con inestabilidad hemodinámica y a la mayor vulnerabilidad a la nefrotoxicidad por drogas.<sup>(21)</sup>

El riesgo de ingreso a diálisis crónica también

es mayor en aquellos con ERC previa. El fallo renal agudo en pacientes críticos no siempre se comporta como un síndrome reversible. Se reportó que solo el 64% de los pacientes con FGe menor a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaron un episodio de IRA con requerimiento de diálisis recuperaron la función renal luego del evento.<sup>(4)</sup> Aunque la falta de estudios aleatorizados y controlados hacen dificultoso establecer medidas adecuadas o protocolos de monitoreo nefrológico ambulatorio, estas observaciones son parte de la evidencia por la cual, en presencia de IRA grave (KDIGO III),<sup>(18)</sup> se recomienda continuar en seguimiento nefrológico luego de superar el evento agudo. Sin embargo, ha sido reportado que solamente el 30% de los pacientes con IRA KDIGO III fueron evaluados por algún equipo de nefrología al mes del egreso institucional, aumentando al 48% al año del alta.<sup>(21)</sup>

Entre el 5-20% de quienes sobreviven permanecen dependientes de diálisis luego del egreso sanatorial.<sup>(22)</sup> En nuestra serie, ocho pacientes continuaron en plan de hemodiálisis crónica al momento del alta.

Nuestro trabajo tiene limitaciones relacionadas con el diseño retrospectivo. No se incluyeron algunas variables que podrían modificar la interpretación de los resultados. No fue considerada la dosis de diálisis en relación a la sobrevida.<sup>(23)</sup> La modalidad de tratamiento sustitutivo renal es la hemodiálisis estándar, por lo que no podríamos comparar nuestros resultados con centros con otra disponibilidad de modalidad dialítica. Solo hemos analizado a la población que recibió tratamiento dialítico, no participando del estudio la totalidad de los pacientes con IRA en terapia intensiva.

## CONCLUSIONES

Los pacientes ingresados a UTI que requirieron hemodiálisis presentaron elevada mortalidad. El requerimiento de ARM e inotrópicos se asociaron con mayor mortalidad, aunque el uso de inotrópicos no alcanzó significación estadística en el análisis multivariable. Se observó asociación entre el antecedente ERC con menor mortalidad. Los resultados son consistentes con otros estudios publicados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*



- 2002;39(2 Suppl. 1):S1-266.
- 2) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
  - 3) Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1910-5. doi: 10.1097/00003246-200110000-00010.
  - 4) Samimigham HR, Kheirkhah S, Haghghi A, Najmi Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(3):464-70.
  - 5) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
  - 6) Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):531-44. doi: 10.2215/CJN.03830907.
  - 7) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
  - 8) Lines SW, Cherukuri A, Murdoch SD, Bellamy MC, Lewington AJ. The outcomes of critically ill patients with acute kidney injury receiving renal replacement therapy. *Int J Artif Organs.* 2011;34(1):2-9. doi: 10.5301/ijao.2011.6312.
  - 9) Rennie TJ, Patton A, Dreischulte T, Bell S. Incidence and outcomes of acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a retrospective cohort study. *Nephron.* 2016;133(4):239-46. doi: 10.1159/000447544.
  - 10) Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1361-9. doi: 10.1038/ki.2011.42.
  - 11) Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, *et al.*; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):241-8. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.
  - 12) Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1768-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e318246bd85.
  - 13) Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care.* 2005;9(4):R363-74. doi: 10.1186/cc3540.
  - 14) Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(11):1996-2002. doi: 10.1038/sj.ki.5000440.
  - 15) Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, *et al.* A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014;41(1):3-11. doi: 10.1097/SHK.000000000000052.
  - 16) Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891.
  - 17) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, *et al.*; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):431-9. doi: 10.2215/CJN.03681106.
  - 18) Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):999-1006. doi: 10.1681/ASN.2010050484.
  - 19) Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, *et al.* Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010;14(6):R221. doi: 10.1186/cc9355.
  - 20) Duran PA, Concepción LA. Survival after acute kidney injury requiring dialysis: long-term follow up. *Hemodial Int.* 2014;18(Suppl. 1):S1-6. doi: 10.1111/hdi.12216.
  - 21) Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, Dong L, Ji XJ, Guo DC, *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: clinical characteristics and outcomes. *J Invest Surg.* 2019;32(8):689-96. doi: 10.1080/08941939.2018.1453891.
  - 22) Ng KP, Chanouzas D, Fallouh B, Baharani J. Short and long-term outcome of patients with severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *QJM.* 2012;105(1):33-9. doi: 10.1093/qjmed/hcr133.
  - 23) Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, René R, Livigni S, Ronco C; DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13(2):R57. doi: 10.1186/cc7784.