

Estudio primario

Medwave 2017 Abr;17(3):e6940 doi: 10.5867/medwave.2017.03.6940

Factores de riesgo de lesión renal aguda en una unidad de cuidados intensivos pediátrica: cohorte retrospectiva

Risk factors for acute kidney injury in a pediatric intensive care unit: a retrospective cohort study

Autores: Lina María Serna-Higueta[1], John Fredy Nieto-Ríos[2], Jorge Eduardo Contreras-Saldarriaga[3], Juan Felipe Escobar-Cataño[3], Luz Adriana Gómez-Ramírez[3], Juan Diego Montoya-Giraldo[3], Elizabeth Parra-Rodas[3], Luisa María Parra-Rodas[4], Johana Catalina Valderrama-Torres[3], Fabián Jaimes[5]

Filiación:

[1] Instituto de Bioestadística, Hospital Universitario de Tübingen, Tübingen, Alemania

[2] Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

[3] Facultad de Medicina, Universidad San Martín, Medellín, Colombia

[4] Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

[5] Departamento de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

E-mail: lm.serna@hotmail.com

Citación: Serna-Higueta LM, Nieto-Ríos JF, Contreras-Saldarriaga JE, Escobar-Cataño JF, Gómez-Ramírez LA, Montoya-Giraldo JD, et al. Risk factors for acute kidney injury in a pediatric intensive care unit: a retrospective cohort study. *Medwave* 2017 Abr;17(3):e6940 doi: 10.5867/medwave.2017.03.6940

Fecha de envío: 14/3/2017

Fecha de aceptación: 10/4/2017

Fecha de publicación: 27/4/2017

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por un par revisor externo

Palabras clave: acute kidney injury, critical illnesses, mortality, risk factors, children

Resumen

ANTECEDENTES

La incidencia de la lesión renal aguda en la población pediátrica, al igual que los factores de riesgo asociados a esta complicación, no se conocen con certeza.

OBJETIVOS

Este estudio tuvo como objetivo determinar la incidencia de lesión renal aguda en la población pediátrica críticamente enferma del Hospital Pablo Tobón Uribe en el período 2010-2014, e identificar factores de riesgo para su aparición.

MÉTODOS

Cohorte retrospectiva en la que se evaluaron los pacientes menores de 14 años, admitidos en las unidades de cuidados intensivos y de cuidados intermedios pediátricos. La lesión renal aguda se definió según la clasificación Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO.

RESULTADOS

En total 382 pacientes fueron evaluados, de los cuales 11,5% presentaron lesión renal aguda (tasa de incidencia 0,99 persona por día). En el análisis de regresión logística multivariada, los valores de plaquetas (Odds ratio: 2,947; intervalo de confianza 95%: 1,276-6,805) y el uso de vasopresores (Odds

ratio: 4,601; intervalo de confianza 95%: 1,665-2,710) fueron identificados como factores de riesgo para lesión renal aguda. La estancia hospitalaria, al igual que la mortalidad en los pacientes con lesión renal aguda, fue significativamente mayor al compararla con el grupo sin esta patología (19 días versus 5 días y 3,7 días-persona versus 0,32 días-persona respectivamente).

Abstract

CONCLUSIONES

La lesión renal aguda en los pacientes pediátricos que ingresan a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, se presenta en un porcentaje significativo. A su vez, esta complicación aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad. Los valores bajos de plaquetas y el uso de soporte vasopresor, fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de lesión renal aguda.

BACKGROUND

The incidence of acute kidney injury in the pediatric population and its associated risk factors are currently not clear.

OBJECTIVES

The objective of the study was to assess the incidence of acute kidney injury in critically ill pediatric patients and to determine its associated risk factors.

METHODS

We conducted a retrospective study of pediatric patients (<14 years old) admitted to a tertiary pediatric intensive care unit. Acute kidney injury (AKI) was classified using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes definition KDIGO.

RESULTS

A total number of 382 patients were assessed: acute kidney injury was found in 11.5% of them (incidence rate 0.99 persons-day). The following parameters analyzed with multivariate regression analysis were associated with acute kidney injury: low platelet count ($R = 2.947$; 95% CI= 1.276-6.805) and the need of vasopressor support (OR= 4.601; 95% CI= 1.665-12.710). Children with acute kidney injury had an increased length of stay in the hospital and an increased mortality compared with patients with no kidney injury (19 days vs. 5 days and 3.7/person-day vs. 0.32/person-day).

CONCLUSIONS

Acute kidney injury is common among critically ill children and it is associated with adverse outcomes, including increased length of stay in the hospital and death. Low platelet count and vasopressor support were independently associated with the development of acute kidney injury in this population.

Introducción

La lesión renal aguda es una entidad que se puede presentar en los pacientes pediátricos hospitalizados, especialmente en el paciente críticamente enfermo [1],[2],[3],[4],[5]. Es una complicación que se asocia a mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de mortalidad [1],[3],[6],[7],[8]. La incidencia y prevalencia de la lesión renal aguda en niños no se conoce con certeza, debido a la falta de estandarización de las definiciones en los diferentes grupos de edad [9]. En un estudio realizado en neonatos, la incidencia de lesión renal aguda osciló entre ocho y 24%, de acuerdo a la definición utilizada y a la gravedad de la misma [10]. Igualmente, los estudios reportados sobre esta entidad en Latinoamérica son escasos [11]. Este panorama parece similar en Colombia, donde solo encontramos una serie de casos realizada en Cali, la que reportó una frecuencia de lesión renal aguda de 0,38% y de 6,2% en pacientes hospitalizados en salas generales o en cuidado intensivo pediátrico, respectivamente [12].

Entre las clasificaciones propuestas para la lesión renal aguda, las más utilizadas y estandarizadas en pediatría son *pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease* (pRIFLE) [13], *Acute Kidney Injury Network* (AKI Network) [14] y *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO por su sigla en inglés) [15]. En general, los parámetros utilizados para la definición son el aumento de la creatinina sérica y la disminución del gasto urinario [16].

La identificación temprana de factores de riesgo para la lesión renal aguda, permitiría establecer estrategias preventivas para disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes [17]. En la actualidad, los factores de riesgo asociados con lesión renal aguda en niños en la unidad de cuidados intensivos pediátrica, varían de acuerdo con ciertas características sanitarias y demográficas. Entre los más mencionados se encuentran la edad, las medidas antropométricas, la presión arterial, la glicemia basal, los

valores de lactato, la duración de la ventilación mecánica, la terapia vaso activa y la presencia de infección, hipoxia, disfunción multiorgánica o coagulopatía, entre otros [4]. Debido a esta variación en los factores de riesgo para lesión renal aguda y a la falta de datos locales y regionales con respecto a su incidencia y prevalencia, es necesario evaluarlos para así detectar pacientes que se beneficien de un tratamiento precoz o de una intervención preventiva [18].

El objetivo primario de este estudio fue determinar la incidencia de lesión renal aguda en la población pediátrica críticamente enferma sin antecedentes previos de enfermedad renal, que fueron atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre 2010 y 2014, e identificar los factores de riesgo para su aparición.

Métodos

Cohorte retrospectiva en la que se revisaron las historias clínicas de los pacientes menores de 14 años, admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátrica o en la unidad de cuidados intermedios pediátrica.

Lugar, periodo de realización y participantes

El Hospital Pablo Tobón Uribe es una institución que cuenta con 85 camas de pediatría y 18 camas de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. Tiene un promedio de 600 admisiones por año en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. La recolección de la información se realizó durante el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Se consideró elegibles a los pacientes de uno a 14 años, que por deterioro de su estado clínico fueron trasladados a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos.

Se excluyeron aquellos admitidos para trasplante renal, con diagnóstico de muerte cerebral al ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, estancia menor a 24 horas, diagnóstico previo al ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos de lesión renal aguda. Tampoco se incluyeron los pacientes en quienes no se encontraron datos de creatinina durante su estancia en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. Asimismo, se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica o malformaciones de las vías urinarias, esto con el objetivo de evaluar otros factores de riesgo diferentes a la lesión renal previa para la presencia lesión renal aguda en población pediátrica críticamente enferma.

Variables evaluadas

El desenlace principal evaluado fue la aparición de lesión renal aguda durante el periodo de estancia en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. La lesión renal aguda se definió según la clasificación *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, como una elevación de los valores de creatinina sérica en 0,3 miligramos por decilitro con respecto a los valores basales [15],[19], la tasa de filtración glomerular fue calculada con la fórmula de Schwartz.

Como potenciales factores de riesgo para la aparición de lesión renal aguda se consideraron el diagnóstico al momento de ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos (falla respiratoria, choque hipovolémico o hemorrágico, enfermedad cardiovascular, infecciones, trauma posquirúrgico, trasplante no renal, otros), la presencia de hipoxemia grave definida como presión arterial de oxígeno por porcentaje de oxígeno inspirado menor de 200, presencia de coagulopatía definida como razón normalizada internacional mayor de 1,5, tiempo parcial de tromboplastina prolongado más de dos veces plaquetas menores de 100 000, trombocitopenia definida como recuento menor de 150 000 por mm³ y uso de nefrotóxicos (aciclovir, foscarnet, aminoglicósidos, colistina, vancomicina, inhibidores de calcineurina, antiinflamatorios no esteroideos). Adicionalmente, se recolectaron los datos de mortalidad durante el tiempo en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, la necesidad de terapia de reemplazo renal y tasa de filtración glomerular al final del seguimiento.

Por último, la lesión renal aguda se clasificó según las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, como lesión renal aguda estadio 1 cuando los valores de creatinina incrementaron por encima de 0,3 miligramos por decilitro con respecto a su basal o una elevación de 1,5 a 1,9 veces. Se catalogó como estadio 2 cuando el incremento fue dos a 2,9 veces, y estadio 3 cuando fue ≥ 3 veces o una creatinina con elevación aguda por encima de 4 miligramos por decilitro o la necesidad de terapia de reemplazo renal [15],[20].

Para la recolección de los datos se utilizó la base de datos proporcionada por el sistema de gestión de información del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2010 y 2014. Posteriormente, fueron meticulosamente revisadas todas las historias clínicas de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Los datos recolectados fueron extraídos de la historia clínica electrónica de la institución, y fueron registrados en una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico en los programas SPSS y STATA.

Tipo de análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron en cinco pasos:

Primero: se determinó la tasa de incidencia de la lesión renal aguda en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. Para ello se evaluó el número de pacientes con diagnóstico de lesión renal aguda del total de pacientes por días de estancia en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014.

Segundo: se realizó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se presentaron con medias y desviación estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según la distribución de sus datos. Ello se chequeó por medio de la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se describieron mediante proporciones.

Tercero: se buscaron factores de riesgo asociados a lesión renal aguda en la población pediátrica críticamente enferma. Para este análisis se ajustó un modelo de regresión logística. La variable dependiente dicotómica utilizada fue la presencia o no de lesión renal aguda. Las variables independientes fueron los factores de riesgo reportados en la literatura y las variables que arrojaron en el análisis bivariado una $p < 0,25$. La significancia estadística de los coeficientes de regresión arrojados por el modelo multivariable, se evaluaron por medio del estadístico de Wald.

Cuarto: en forma exploratoria se evaluó la mortalidad en la población pediátrica clínicamente enferma, agrupada según la presencia o no de lesión renal aguda. Para esto se evaluó la proporción de pacientes fallecidos durante el tiempo de hospitalización en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, agrupada según la presencia o no de lesión renal aguda.

Quinto: se evaluó la relación existente entre lesión renal aguda y el incremento en el tiempo promedio de estancia hospitalaria en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos.

Las variables con datos perdidos se manejaron por medio de imputación múltiple. Este proceso reemplaza los datos perdidos con valores plausibles, basados en los datos observados. Ello permite el análisis estadístico con los datos completos, conservando así el tamaño muestral inicial. Las variables utilizadas para realizar imputación múltiple fueron presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, tiempo parcial de tromboplastina, potasio, lactato, plaquetas, uso de vasopresores y uso de nefrotóxicos. Se calcularon cinco imputaciones por cada variable analizada. El método de imputación utilizado fue el de especificación totalmente condicional y el número máximo de iteraciones seleccionadas fueron 1000. Para verificar la presencia de

cambios importantes en los resultados obtenidos, los análisis se realizaron utilizando los datos previos y posteriores a la imputación múltiple; luego se compararon estos resultados. Para realizar este procedimiento se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

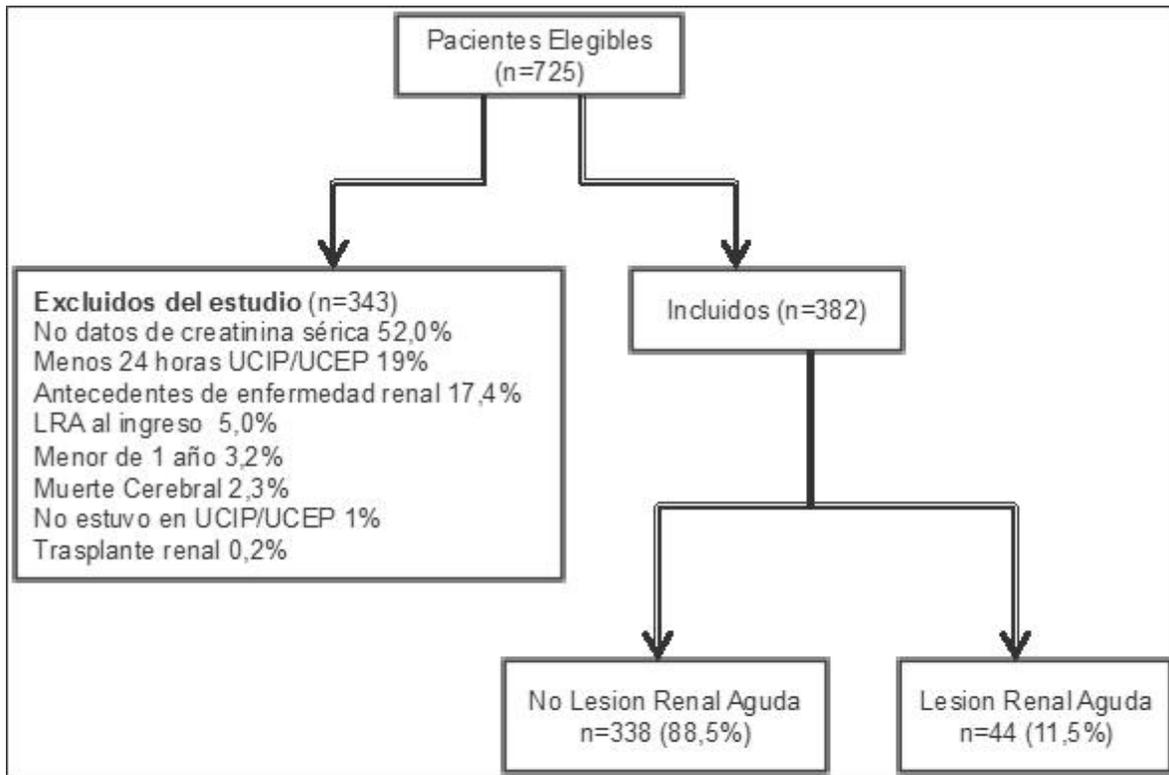
Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Pablo Tobón Uribe. Asimismo, se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Además, se conservó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Durante el período de estudio, 725 pacientes entre uno y 14 años ingresaron a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos del Hospital Pablo Tobón Uribe. De estos, 343 pacientes fueron excluidos por no tener datos de la función renal, tiempo de estancia menor a 24 horas en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, antecedentes de lesión renal aguda o malformaciones de las vías urinarias, trasplante renal o diagnóstico de muerte cerebral (Figura 1).

De los 382 pacientes evaluados 11,5% ($n=44$) presentaron lesión renal aguda posterior al ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, con una tasa de incidencia de 0,99 persona por-día. Al agruparlos de acuerdo con la clasificación *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 38,6% ($n=17$) se comportó inicialmente como *Kidney Disease Improving Global Outcomes-1*, 29,6% ($n=13$) *Kidney Disease Improving Global Outcomes-2* y 31,8% ($n=14$) *Kidney Disease Improving Global Outcomes-3*.



LRA: lesión renal aguda.
 UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.
 UCEP: unidad de cuidados intermedios pediátricos.

Figura 1. Flujograma.

La edad media fue de 6,1 años (4,29) y 52,9% (n=202) fueron hombres. Los valores de creatinina sérica previo al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrica, tuvieron una media de 0,5 miligramos por decilitro (0,134). Las principales causas de ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos fueron infecciones en 31,2% (n=119) de los casos, otro 23,6% (n=95) y postquirúrgico 21,2% (n=81) (Tabla 1). No se observó diferencia, según presencia o no de lesión renal

aguda, con respecto a la edad o el género de los pacientes. Por el contrario, los valores de la presión arterial de oxígeno/porcentaje de oxígeno inspirado al ingreso, el tiempo parcial de tromboplastina, la bilirrubina total y los valores de potasio sérico al momento del diagnóstico, fueron diferentes en ambos grupos. Lo mismo sucedió con la necesidad de ventilación mecánica, el uso de vasopresores, nefrotóxicos y el uso de vancomicina previo a la presencia de lesión renal aguda (Tabla 1).

	No lesión renal aguda (n=338)	Lesión renal aguda (n=44)	P
Sexo hombre n (%)	174 (51,5%)	28 (63,6%)	0,129*
Diagnóstico al momento del ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos (n=374)			
Diagnóstico infecciones n (%)	98 (29,7%)	21 (47,7%)	0,026*
Otros n (%)	84 (25,5%)	11 (25%)	
Postquirúrgico n (%)	79 (23,4%)	2 (4,5%)	
Trauma n (%)	28 (8,5%)	1 (2,3%)	
Falla respiratoria n (%)	26 (7,9%)	4 (9,1%)	
Choque hipovolémico n (%)	9 (2,7%)	1 (2,3%)	
Enfermedad cardiovascular n (%)	6 (1,8%)	2 (4,5%)	
Edad en años media (± DS) (n=382)	6,06 (±4,27)	6,45 (±4,54)	0,564**
Peso en kilos, media(± DS) (n=382)	21,83 (±12,85)	23,33 (±12,84)	0,466**
Talla en centímetros, media (± DS) (n=382)	111,93 (±26,51)	113,57 (±29,77)	0,556**
Presión arterial sistólica más baja media (±DS) (n=382)	91,68 (±15,11)	81,45 (±19,18)	0,001**
Presión arterial diastólica más baja media (±DS) (n=382)	49,92 (±10,29)	42,41 (±13,77)	0,001**
Frecuencia cardiaca inicial media (± DS) (n=382)	116,7 (±27,88)	117,16 (±32,40)	0,919**
Frecuencia respiratoria inicial media (±DS) (n=382)	27,47 (±11,1)	29,19 (±12,56)	0,340**
PAFI media (± DS) (n=382)	310,87 (±165,3)	228,67 (±145,2)	0,002**
PAFI <300 n (%) (n=382)	172 (50,9%)	29 (65,9%)	0,063*
PaCO ₂ en mmHg media (±DS) (n=382)	37,69 (±10,66)	35,52 (±9,96)	0,200**
PaCO ₂ >60 mmHg n (%) (n=382)	14 (4,1%)	0 (0%)	0,175 [‡]
HCO ₃ inicial media en mEq/l (±DS) (n=382)	21,79 (±5,84)	21,15 (±6,77)	0,597**
TP en segundos media (±DS) (n=378)	15,46 (±6,96)	18,81 (±11,32)	0,06**
TP >20 segundos n (%) (n=378)	58 (17,4%)	13 (29,5%)	0,05*
TPT en segundos media (±DS) (n=377)	34,52 (±13,08)	49,51 (±36,38)	0,01**
TPT >60 segundos n (%) (n=377)	13 (3,8%)	7 (15,9%)	0,001*
Bilirrubina total en mg/dl mediana (p25-75) (n=332)	0,7 (0,32-2,8)	0,7 (0,34-5,15)	0,405 [§]
Calcio inicial media en mg/dl (± DS) (n=382)	8,84 (±1,19)	8,74 (±1,37)	0,582**
Potasio inicial media en mmol/l (± DS) (n=382)	4,00 (±0,75)	3,72 (±0,82)	0,030**
Glicemia inicial mediana en mg/dl (± DS) (n=379)	117,8 (±52,4)	111,7 (±65,7)	0,483**
Lactato sérico media mmol/l (± DS) (n=382)	3,11 (±3,55)	5,49 (±5,07)	0,005**
Plaquetas media (± DS) (n=382)	206 143 (±134372)	112 295 (±120 108)	0,000**
Plaquetas <50 000 x mm ³ n (%) (n=382)	59 (17,5%)	22 (50%)	0,000*
Necesidad de ventilación mecánica n (%) (n=382)	111 (32,8%)	29 (65,9%)	0,000*
Uso de vasopresores n (%) (n=382)	96 (28,4%)	32 (72,7%)	0,000*
Uso de nefrotóxicos n (%) (n=382)	186 (55%)	34 (77,3)	0,025*
Uso de aciclovir n (%) (n=382)	7 (2,1%)	2 (4,6%)	0,278 [‡]
Uso de aminoglicósidos n (%) (n=382)	4 (1,2%)	0 (0%)	0,612 [‡]
Uso de colistina n (%) (n=382)	13 (3,85%)	0 (0%)	0,198 [‡]
Uso de vancomicina n (%) (n=382)	84 (24,9%)	19 (43,2%)	0,010*
Uso de inhibidores de calcineurínicos n (%) (n=383)	6 (1,8%)	3 (6,8%)	0,073 [‡]
Uso de AINES n (%) (n=383) (n=382)	154 (45,6%)	22 (51,1%)	0,346**
Creatinina basal mg/dl media (± DS) (n=382)	0,51 (±0,13)	0,49 (±0,18)	0,416**

*Chi-cuadrado.

**T test muestras independientes.

‡Test Mann Whitney.

§Test de Fisher.

PaCO₂: presión alveolar de anhídrido carbónico

mmHg: milímetros de mercurio

HCO₃: bicarbonato.

TP: tiempo de protrombina

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

DS: derivación estándar.

PAFI: presión arterial de oxígeno/porcentaje de oxígeno inspirado.

mg/dl: miligramos por decilitro.

Tabla 1. Características basales de la población evaluada, según la presencia o no de lesión renal aguda (n=382).

Análisis multivariado

En el análisis de regresión logística multivariada, las variables: plaquetas $<50\,000\text{ x mm}^3$ (*Odds ratio*: 2,947; intervalo de confianza 95%: 1,276 - 6,805) y uso de

vasopresores (*Odds ratio*: 4,601; intervalo de confianza 95%: 1,665- 12,710) fueron identificados como factores de riesgo para lesión renal aguda (Tabla 2).

	OR	Significancia	IC 95%
Diagnóstico falla respiratoria	0,449	0,269	0,108 - 1,859
Diagnóstico choque hipovolémico	0,164	0,295	0,006 - 4,841
Diagnóstico enfermedad cardiovascular	0,482	0,497	0,058 - 3,975
Diagnóstico infecciones	0,811	0,665	0,314 - 2,093
Diagnóstico trauma	0,298	0,289	0,032 - 2,791
Diagnóstico postquirúrgico	0,081	0,004	0,015 - 0,450
PAS más baja	0,981	0,210	0,952 - 1,011
PAD más baja	0,986	0,551	0,941 - 1,033
PAFI <300	1,248	0,590	0,557 - 2,796
TPT >60 segundos	3,450	0,098	0,792 - 15,030
Lactato	1,033	0,385	0,960 - 1,112
Plaquetas $<50000\text{ x mm}^3$	2,947	0,011	1,276 - 6,805
Necesidad de ventilación mecánica	1,941	0,187	0,725 - 5,196
Uso de nefrotóxicos**	0,634	0,785	0,290 - 2,125
Uso de vancomicina	0,826	0,674	0,338 - 2,015
Uso de vasopresores*	4,601	0,003	1,665 - 12,710

*Los vasopresores incluidos fueron: epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, milrinone y vasopresina.

**los medicamentos nefrotóxicos incluidos fueron: aciclovir, foscarnet, aminoglicósidos, vancomicina, colistina, inhibidores de calcineurínicos, antiinflamatorios no esteroideos.

OR: *Odds ratio*.

IC: Intervalo de confianza.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

PAFI: presión arterial de oxígeno/porcentaje de oxígeno inspirado.

Tabla 2. Análisis multivariado, factores asociados con la presencia de lesión renal aguda.

En la Tabla 3 se reporta el análisis univariado y multivariado de las variables en las cuales se realizó imputación múltiple y el porcentaje de valores imputados por cada variable. Como se puede observar, a excepción de la variable tiempo

parcial de tromboplastina menor a 60 segundos, no se observaron diferencias importantes al comparar los resultado previos y posteriores a la imputación múltiple.

	Sin imputación		Imputación múltiple		
	Univariado (OR, IC 95%)	Multivariado (OR, IC 95%)	Univariado (OR, IC 95%)	Multivariado (OR, IC 95%)	% imputación
PAS más baja	0,958 (0,94-0,98)	0,98 (0,95-1,01)	0,958 (0,94-0,98)	0,98 (0,95-1,01)	0,26%
PAD más baja	0,93 (0,91-0,97)	0,96 (0,91-1,02)	0,94 (0,91-0,97)	0,99 (0,94-1,03)	0,52%
PAFI <300	1,87 (0,97-3,61)	0,97 (0,36-2,67)	1,87 (0,97-3,61)	1,25 (0,56-2,79)	16,5%
TPT >60 segundos	1,63 (1,02-2,63)	6,63 (1,05-41,7)	4,5 (1,74-12,41)	3,45 (0,79-15,03)	33,5%
Lactato en mmol/l	1,13 (1,04-1,22)	1,02 (0,93-1,12)	1,13 (1,04-1,22)	1,03 (0,96-1,11)	46,1%
Plaquetas <50000 x mm ³	4,73 (2,46-9,09)	5,42 (1,97-14,88)	4,73 (2,46-9,09)	2,95 (1,28-6,81)	2,6%
Uso de vasopresores	6,72 (3,32-13,59)	8,54 (2,18-33,46)	6,72 (3,32-13,59)	4,60 (1,67-12,71)	0,79%

PAS: presión arterial sistólica.
 PAD: presión arterial diastólica.
 PAFI: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂.
 TPT: tiempo de tromboplastina
 OR: Odds ratio.
 IC: Intervalo de confianza.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de las variables en que se realizó imputación múltiple.

Desenlaces secundarios

Los pacientes con lesión renal aguda requirieron períodos más largos de hospitalización en comparación con aquellos sin lesión renal aguda (19 días versus cinco días, $p < 0,0005$). La tasa de mortalidad en los pacientes con lesión renal aguda también fue significativamente mayor

(3,7 personas-día versus 0,32 personas-día) (Tabla 4). La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con lesión renal aguda *Kidney Disease Improving Global Outcomes-2* y la mortalidad fue mayor en los pacientes con lesión renal aguda *Kidney Disease Improving Global Outcomes-3* (50%) (Tabla 5).

	No lesión renal aguda (n=338)	Lesión renal aguda (n=44)	P
Necesidad de terapia de reemplazo renal n (n/personas-día)	0 (0%)	9 (2,35/personas-día)	
Tiempo de estancia hospitalaria, mediana (p25-75) días	5 (3-11)*	19 (11,3-38,5)*	<0,005*
Mortalidad, n (n/persona-día)	13 (0,34/personas-día)	14 (1,05/personas-día)	
Mortalidad n (%)	13 (3,85%)	14 (31,8%)	<0,005**

* U Mann Whitney.
 ** Chi-cuadrado.

Tabla 4. Complicaciones asociadas con la presencia de lesión renal aguda (n=382).

	KDIGO 1 (n=17)	KDIGO 2 (n=13)	KDIGO 3 (n=14)
Tiempo de estancia hospitalaria media (p25-75) días	19 (10,5-37,5)	28 (19,5-44)	16,5 (6,75-31,75)
Mortalidad, n (n/persona-día)	6 (1,13/persona-día)	1 (0,23/persona-día)	7 (1,91/persona-día)
Mortalidad n (%)	6 (35,3%)	1 (7,7%)	7 (50%)

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

Tabla 5. Estancia hospitalaria y mortalidad según clasificación *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

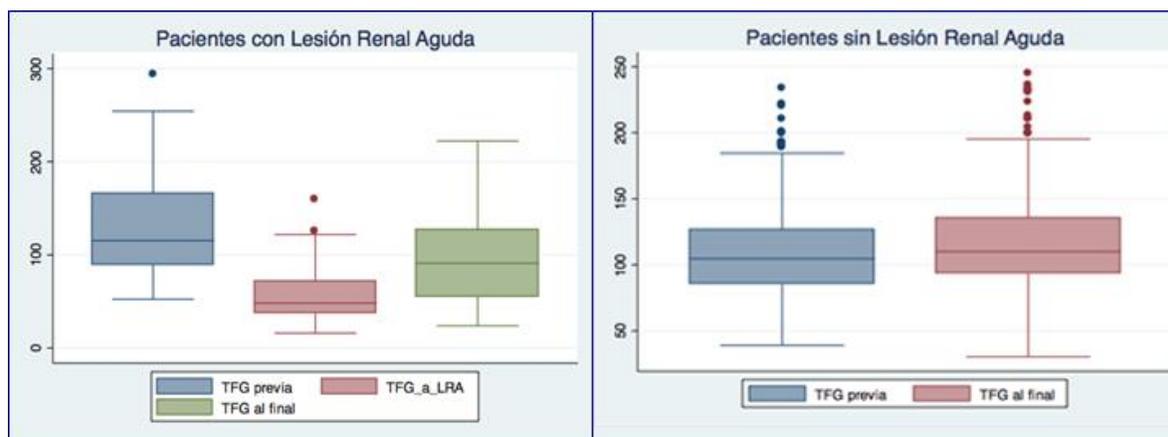
Evolución de la tasa de filtración glomerular

La tasa de filtración glomerular en los pacientes con presencia de lesión renal aguda al momento del alta fue menor con respecto a sus valores basales. La tasa de

filtración glomerular inicial en estos pacientes fue de 127,9 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados ($\pm 54,12$) y al alta su media descendió a 97,89 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados ($\pm 52,48$) ($p = 0,0003$). En los

pacientes sin presencia de lesión renal aguda la tasa de filtración glomerular inicial fue de 110,98 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados ($\pm 40,85$) y al momento del alta fue de 119,54 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados ($\pm 39,80$) ($p= 0,0002$) (Figura 2). En el grupo con lesión renal aguda, en el 45% de los pacientes su tasa

de filtración glomerular final tuvo un valor menor a 90 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados y en los pacientes sin lesión renal aguda en el 19% su tasa de filtración glomerular fue menor a 90 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados.



TFG: tasa de filtración glomerular en mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados (Fórmula de Schwartz).

Figura 2. Tasa de filtración glomerular durante el seguimiento en los pacientes con y sin presencia de lesión renal aguda.

Discusión

Este estudio realizado en una cohorte de pacientes pediátricos hospitalizados en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, tuvo como objetivo principal evaluar la incidencia de lesión renal aguda y los factores de riesgo asociados a su presencia. La incidencia de lesión renal aguda fue de 11,5%; con una mortalidad observada en los pacientes con esta lesión de 31,8 versus 3,85% en los que no presentaron dicha entidad. Adicionalmente, la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con lesión renal aguda (19 días versus cinco días). Estos hallazgos apoyan la importancia de establecer medidas preventivas para evitar esta complicación, entre éstos la identificación de factores de riesgos asociados a la lesión renal aguda. En la cohorte evaluada, un valor de plaquetas menor a 50 000 unidades por milímetro cúbico y el uso de vasopresores fueron factores de riesgo independientes para presentar lesión renal aguda.

Estudios previos han reportado incidencias de lesión renal aguda mayores a la encontrada en nuestro estudio. Cabral y colaboradores reportaron una incidencia de lesión renal aguda de 55% [3]; Safdar y colaboradores de 51,6% [8] y Sutherland y colaboradores de 40,3% [21]. Sin embargo, estos estudios incluyeron pacientes con antecedentes previos de enfermedad renal y el perfil de gravedad de las patologías y comorbilidades era mayor. En nuestra cohorte, se excluyeron a los pacientes con antecedentes de hidronefrosis, trasplante renal, enfermedad renal crónica, reflujo vesicoureteral e infecciones urinarias previas al ingreso a los servicios de cuidados intensivos e intermedios

pediátricos. Esto puede explicar la menor incidencia de lesión renal aguda (11,5%).

Con respecto al diagnóstico, las enfermedades infecciosas fueron significativamente más frecuentes en la población con lesión renal aguda, similar a los hallazgos de Duzova y colaboradores, quienes en 472 pacientes con lesión renal aguda observaron que la lesión isquémica (28%) y la sepsis (18,2%), fueron las causas principales de la complicación [22]. Esezobor y colaboradores describieron la sepsis como causa de lesión renal aguda en 41,6% de 91 pacientes pediátricos [23], hallazgo similar a lo reportado en la literatura, donde la principal causa de esta complicación en países en vía de desarrollo son el síndrome hemolítico urémico y las infecciones sistémicas [24],[25].

Existen muchos estudios enfocados en los factores de riesgo para lesión renal aguda en la población adulta, pero son pocos los estudios que evalúan la población pediátrica. Teniendo en cuenta que la incidencia de lesión renal aguda en los pacientes críticamente enfermos es alta, la identificación temprana de pacientes en riesgo para presentar lesión renal aguda es importante para optimizar las terapias de resucitación y soporte. También lo es para la disminución de los factores de riesgo prevenibles como el uso de medicamentos nefrotóxicos y medios de contraste para estudios imaginológicos [26].

En nuestra cohorte, luego del análisis multivariado, sólo los valores de plaquetas menores a 50 000 milímetros cúbicos y el uso de vasopresores fueron factores de riesgo independientes para lesión renal aguda. Hallazgo que no ha

sido reportado frecuentemente en estudios previos. Zhou y colaboradores en un estudio realizado en 205 pacientes pediátricos con lesión renal aguda, encontraron que valores altos de nitrógeno ureico y valores bajos de plaquetas fueron factores de riesgo independientes para la no recuperación de la función renal [2]. Pol y colaboradores realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en niños menores de 16 años, hospitalizados en los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos. En el análisis de regresión logística, los valores bajos de plaquetas fueron el mayor factor de riesgo para la necesidad de diálisis, por cada 1000 plaquetas por milímetro cúbico menor, el riesgo de diálisis aumenta en 1,141 [18]. Baileys y colaboradores en un estudio realizado en 1047 pacientes pediátricos admitidos a la unidad de cuidados intensivos pediátrica, la trombocitopenia fue un factor de riesgo significativo para lesión renal aguda en el análisis multivariado (*Odds ratio* 6,4 intervalo de confianza 95% 2,5-16,2) [27].

Una de las explicaciones posibles para nuestros hallazgos es que los valores de plaquetas y el uso de vasopresores pueden ser un marcador de severidad de la enfermedad de base, más que un factor de riesgo para lesión renal aguda [27]. En la cohorte evaluada se observa que los pacientes con lesión renal aguda y necesidad de vasopresores requirieron con mayor frecuencia ventilación mecánica, comparado con los pacientes que no presentaron lesión renal aguda y uso de vasopresores (84,4 versus 65,5% respectivamente). Por otro lado en el grupo de lesión renal aguda y uso de vasopresores, los diagnósticos más frecuentemente reportados al momento de ingreso a las unidades de cuidado crítico fueron infecciones en el 50% y falla respiratoria en el 12%. Estos hallazgos sugieren tener presente estas dos variables en el seguimiento que se realiza en los pacientes pediátricos críticamente enfermos. En aquellos pacientes con mayor deterioro clínico, con necesidad de ventilación mecánica o con diagnóstico de infecciones, se sugiere vigilar frecuentemente la función renal.

Sorprendentemente, el uso de nefrotóxicos en el análisis multivariado no fue un factor de riesgo para la presencia de lesión renal aguda, aunque sí lo fue en el análisis univariado. No obstante, esto se puede explicar por el conocimiento previo existente sobre estos medicamentos (aciclovir, foscarnet, aminoglicósidos, vancomicina, colistina, inhibidores de calcineurínicos, antiinflamatorios no esteroideos) como potenciales factores de riesgo para lesión renal aguda. Ello hace que sean suministrados únicamente cuando son necesarios y con un control adecuado de la dosis formulada, para evitar el desarrollo de lesión renal aguda.

Otro de los hallazgos en nuestra cohorte fue la mayor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con lesión renal aguda, incluso en aquellos con lesión renal aguda estadio 1. Esto concuerda con los resultados reportados por Touza Pol y colaboradores, quienes en 136 niños que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátrica registraron una mortalidad del 32,4%, y el 15,1% de los supervivientes necesitó diálisis al alta de la unidad de cuidados intensivos pediátrica [18]. Sutherland y

colaboradores realizaron un estudio observacional en 1479 pacientes menores de 18 años hospitalizados, en los cuales la mortalidad fue mayor en los estadios 1 y 3 de lesión renal aguda [21]. Otros estudios han reportado una mortalidad que oscila entre 11 y 58,9% [2],[17]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que nosotros evaluamos únicamente la mortalidad intrahospitalaria, lo que puede explicar en parte el bajo porcentaje de pacientes con este desenlace.

Al evaluar la función renal al momento del alta, 45% de los pacientes con lesión renal aguda tuvieron una tasa de filtración glomerular menor a 90 mililitros por minuto por 173 metros cuadrados, versus 19% en los pacientes sin presencia de lesión renal aguda. Este hallazgo es similar a lo reportado por el estudio de Askenazi y colaboradores [28] y Hui-Stickle y colaboradores [29], donde entre 34 y 50% de los niños que presentaron daño renal agudo evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica durante el seguimiento. Ball y Kara [30] encontraron que 40% de los niños que requirieron diálisis por daño renal agudo presentaban alteraciones renales en el momento del egreso hospitalario. Este dato consolida la recomendación del seguimiento en forma prolongada a los niños que padecieron daño renal agudo.

Recientemente, Goldstein ha desarrollado el concepto empírico de angina renal, escala que evalúa algunos factores de riesgo para lesión renal aguda. Ello permitiría su anticipación junto a una monitorización estricta de la función renal, para realizar un diagnóstico clínico temprano y su prevención [31]. Al parecer, esta escala tiene un valor predictivo mayor que la clasificación *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, especialmente en el estadio I de la lesión renal aguda. Sin embargo, aún no se utiliza para el diagnóstico de lesión renal aguda y no está validada en nuestra población.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el ser realizado en un único centro hospitalario de la ciudad, lo que no permite la generalización de sus resultados. Además, fue un estudio retrospectivo lo que limita la calidad de los datos y puede explicar el alto porcentaje de datos faltantes. Por otro lado, para la definición de lesión renal aguda no se contó con la medición del gasto urinario, que es parte fundamental en la definición y la clasificación. Finalmente, el bajo número de niños con el desenlace de lesión renal aguda, no permitió el análisis de todos los factores de riesgo posibles y puede disminuir el poder estadístico de los resultados.

Conclusiones

En resumen, nuestros resultados sugieren que un porcentaje no despreciable de pacientes infantiles que ingresan a los servicios de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, presentan lesión renal aguda, especialmente los pacientes con diagnóstico de infección sistémica grave. Ello aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad, incluso en los estadios iniciales de lesión renal aguda [6].

Estos hallazgos soportan la importancia de la monitorización estricta de la función renal, incluso en aquellos pacientes sin antecedentes de enfermedad renal previa, pero que presenten factores de riesgo conocidos para lesión renal aguda. En nuestra cohorte, fueron marcadores de riesgo para lesión renal aguda los valores de plaquetas menores a 50 000 por mililitro y el uso de vasopresores.

Notas

Aspectos éticos

La Revista tiene constancia de que el comité ético científico del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, tuvo conocimiento sobre este estudio y su posible publicación en una revista de difusión biomédica.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran haber recibido financiamiento por parte del Hospital Pablo Tobón Uribe para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que este manuscrito recibió apoyo financiero por parte del Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, Colombia

Referencias

1. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2015 Feb 26;16:24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Zhou YM, Yin XL, Huang ZB, He YH, Qiu LR, Zhou JH. Risk factors and prognostic factors of acute kidney injury in children: A retrospective study between 2003 and 2013. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015 Dec;35(6):785-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Cabral FC, Ramos Garcia PC, Mattiello R, Dresser D, Fiori HH, Korb C, et al. Influence of Acute Kidney Injury Defined by the Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Score on the Clinical Course of PICU Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Oct;16(8):e275-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Naik S, Sharma J, Yengkom R, Kalrao V, Muly A. Acute kidney injury in critically ill children: Risk factors and outcomes. *Indian J Crit Care Med.* 2014 Mar;18(3):129-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care.* 2015 Feb 27;19:93. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM, et al. Acute Kidney Injury Incidence in Noncritically Ill Hospitalized Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):384-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier CR. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):145-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Safdar OY, Shalaby M, Khathlan N, Elattal B, Bin Joubah M, Bukahri E, Saber M, et al. Serum cystatin is a useful marker for the diagnosis of acute kidney injury in critically ill children: prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2016 Sep 13;17(1):130. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;3(4):948-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995 Nov;127(5):786-93. | [PubMed](#) |
11. Sandra D, Martin M, Balestracci A, Valeria D. Daño renal agudo en niños críticos: incidencia y factores de riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(5):412-7. | [Link](#) |
12. Restrepo de Rovetto C, Mora JA, Alexandre Cardona S, Marmolejo AF, Paz JF, de Castaño I. Acute kidney injury applying pRifle scale in Children of Hospital Universitario del Valle in Cali, Colombia: clinical features, management and evolution. *Colomb Med (Cali).* 2012 Sep 25;43(3):200-5. | [PubMed](#) |
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204-12. | [PubMed](#) |
14. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. | [PubMed](#) |
15. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum R, Burdmann E a, Goldstein SL, Herzog C, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2(1):i-iv; 1-138. | [Link](#) |
16. Devarajan P. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UptoDate.* 2016 [on line] | [Link](#) |
17. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):11-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Touza Pol P, Rey Galán C, Medina Villanueva JA, Martínez-Cambor P, López-Herce J; en representación del Grupo de Estudio del Fallo Renal Agudo de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. [Severe acute kidney injury in critically ill children: Epidemiology and prognostic factors]. *An Pediatr (Barc).* 2015 Dec;83(6):367-75. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

19. Anton Gamero M, Fernandez Escribano A. Daño renal agudo. *ProtocNefrolPediatr.* 2014;1:355-71 [on line]. | [Link](#) |
20. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr 7;10(4):554-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010 Aug;25(8):1453-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr 7;10(4):554-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Srivastava RN, Bagga A, Moudgil A. Acute renal failure in north Indian children. *Indian J Med Res.* 1990 Dec;92:404-8. | [PubMed](#) |
25. Mehta P, Sinha A, Sami A, Hari P, Kalaivani M, Gulati A, et al. Incidence of acute kidney injury in hospitalized children. *Indian Pediatr.* 2012 Jul;49(7):537-42. | [PubMed](#) |
26. Basu RK, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Apr;9(4):654-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med.* 2007 Jan;8(1):29-35. | [PubMed](#) |
28. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):184-9. | [PubMed](#) |
29. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jan;45(1):96-101. | [PubMed](#) |
30. Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health.* 2008 Nov;44(11):642-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):659-67. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Oficina de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Pablo Tobón Uribe
Calle 78b 69-240
Medellín
Colombia



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.