

Insuficiencia renal aguda

P. Monedero^{a,1}, N. García-Fernández^{b,2}, J. R. Pérez-Valdivieso^{a,2}, M. Vives^{a,2}, J. Lavilla^{b,1}

^aDepartamento de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Navarra. ^bServicio de Nefrología de la Clínica Universidad de Navarra.

Acute kidney injury

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is defined as an abrupt decline in the glomerular filtration rate with accumulation of nitrogenous waste products and the inability to maintain fluid and electrolyte homeostasis. Occurring in 7% of all hospitalized patients and 28% to 35% of those in intensive care units, AKI increases hospital mortality. Early evaluation should include differentiating prerenal and postrenal components from intrinsic renal disease. Biological markers can give early warning of AKI and assist with differential diagnosis and assessment of prognosis. The most effective preventive measure is to maintain adequate circulation and cardiac output, avoiding ischemia- or nephrotoxin-induced injury. To that end, patients and situations of risk must be identified, hemodynamics and diuresis monitored, hypovolemia reversed, and nephrotoxins avoided. Protective agents such as sodium bicarbonate, mannitol, prostaglandins, calcium channel blockers, N-acetyl-L-cysteine, sodium deoxycholate, allopurinol, and pentoxifylline should be used. Treatment includes the elimination of prerenal and postrenal causes of AKI; adjustment of doses according to renal function; avoidance of both overhydration and low arterial pressure; maintenance of electrolytic balance, avoiding hyperkalemia and correcting hyperglycemia; and nutritional support, assuring adequate protein intake. For severe AKI, several modalities of renal replacement therapy, differentiated by mechanism and duration, are available. Timing—neither the best moment to start dialysis nor the optimal duration—has been not established. Early detection of AKI is necessary for preventing progression and starting renal replacement therapy at adjusted doses that reflect metabolic requirements.

Keywords: *Acute kidney injury. Kidney failure, prevention. Biological markers, renal. Renal replacement therapy.*

Resumen

La insuficiencia renal aguda se define como una disminución brusca en el filtrado glomerular con acúmulo de productos nitrogenados e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica. Ocurre en un 7% de los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los ingresados en cuidados intensivos, aumentando la mortalidad hospitalaria. En la evaluación inicial es importante diferenciar los componentes prerrenales y postrenales de los propiamente renales. Los biomarcadores permiten su detección precoz, el diagnóstico diferencial y evaluar el pronóstico. La medida de prevención más efectiva es garantizar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuados, y la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos. Para ello hay que identificar a los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia, evitar los nefrotóxicos, y usar fármacos protectores como el bicarbonato, manitol, prostaglandinas, antagonistas del calcio, N-acetilcisteína, deoxicolato sódico, alopurinol y pentoxifilina. El tratamiento incluye la exclusión de causas prerrenales y postrenales, ajustar las dosis de fármacos según la función renal, evitar la hipotensión arterial y sobrehidratación, hacer un balance electrolítico evitando la hiperkalemia, corregir la hiperglicemia y administrar un aporte calórico y proteico adecuado. Las técnicas de depuración extrarrenal son el tratamiento avanzado y existen diferentes modalidades que se diferencian por el mecanismo utilizado y por su duración. No está definido ni el momento de inicio ni la dosis adecuada para cada técnica. Es necesario detectar el daño inicial para evitar su progresión e iniciar en el momento oportuno las técnicas de depuración extrarrenal ajustándolas a las necesidades metabólicas.

Palabras clave: *Insuficiencia renal aguda. Prevención del fallo renal. Biomarcadores renales. Técnicas de depuración extrarrenal.*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una brusca disminución en el filtrado glomerular (FG), con acúmulo de productos de degradación nitrogenada (azotemia) e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica¹⁻⁶. La IRA se define por la presencia de oliguria y/o azotemia. Sin embargo, la diuresis depende de muchos factores independientes del daño renal, como la ingesta de líquidos, los cambios hormonales como por ejemplo la hormona antidiurética (ADH), las pérdidas de líquidos y los

cambios osmóticos como por ejemplo con hiperglicemia. Podemos ver oliguria como una respuesta fisiológica a la depleción del volumen extracelular o a la disminución del flujo sanguíneo renal. También existe daño renal no oligúrico. Por tanto, aunque para diagnosticar la afectación renal no es ni necesaria ni suficiente *per se* la alteración de la diuresis o de la creatinina, no disponemos todavía de marcadores fiables de daño renal que sustituyan estos dos elementos diagnósticos².

Hasta hace pocos años no existía un consenso en los criterios diagnósticos o clasificación de la disfunción renal.

¹Consultor Clínico. ²Médico Adjunto.

Aceptado para su publicación en junio de 2011.

Correspondencia: P. Monedero. Clínica Universidad de Navarra. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. E-mail: pmonedero@unav.es

Tabla 1
Clasificación del daño renal agudo con los criterios de RIFLE

Categoría	Criterios de filtrado glomerular	Criterios de diuresis
Risk-Riesgo	Creatinina x 1, 5	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 6 h
Injury-Daño	Creatinina x 2	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 12 h
Failure-Fallo	Creatinina x 3 o > 4 mg/dL	Diuresis < 0,3 mg/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Loss-Pérdida	Fallo > 4 semanas	
ESRD-Terminal	Estado terminal renal > 3 meses	

Los aumentos de creatinina son respecto al valor basal.

Los criterios de RIFLE (acrónimo de *Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage*, riesgo-daño-fallo-pérdida-terminal) fueron desarrollados para estandarizar el diagnóstico de la disfunción renal. Simultáneamente se introdujo el término IRA para incluir el amplio espectro de disfunción renal desde cambios menores (daño renal sin oliguria ni azotemia) a la necesidad de diálisis^{2,7-9}. Los criterios de RIFLE han sido validados en numerosos estudios y se muestran en la Tabla 1.

Una nueva clasificación de la IRA, basado en los criterios de RIFLE, ha sido propuesta por la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) que define la IRA como el aumento de creatinina > 0,3 mg/dL en 48 horas y establece 3 estadios (Tabla 2).

La clasificación de RIFLE y AKIN tienen usos equivalentes y aunque AKIN es más sensible no varía la capacidad predictiva de muerte⁷⁻⁹.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA¹⁰⁻²⁰

En la evaluación inicial del paciente con IRA es importante diferenciar los componentes prerrenales y postrenales de los propiamente renales.

La insuficiencia prerrenal se produce cuando la perfusión renal está comprometida: por una disminución absoluta en el volumen intravascular, como por ejemplo en hemorragia, pérdidas hídricas gastrointestinales o renales y quemaduras; por una disminución en el volumen circulatorio efectivo como en el fallo cardiaco, cirrosis/ascitis y PEEP; o por la acumulación de líquido en un tercer espacio como por ejemplo en pancreatitis, abdomen agudo, cirugía intestinal, traumatismo muscular o hipoalbuminemia grave. La insuficiencia prerrenal no reconocida o no tratada puede evolucionar a mayor daño renal. La corrección del volumen intravascular mejora la perfusión renal y corrige la insuficiencia.

La insuficiencia postrenal es también reversible si se corrige la obstrucción al flujo urinario, siempre que sea relativamente reciente, de días o semanas, y que la creatinina plasmática sea relativamente baja, inferior a 5 mg/dL.

Aunque el signo característico de IRA es una reducción en el FG, en la mayoría de los pacientes no existe glomerulopatía, sino lesión túbulo-intersticial con reducción secundaria del FG. De hecho, la necrosis tubular aguda (NTA) es la causa más frecuente, 80%, de IRA adquirida en el hospital, asociada a cirugía mayor, politraumatismo, sepsis, hipotensión arterial, reacciones hemolíticas e intoxicaciones. La causa más frecuente de IRA en cuidados intensivos es la sepsis, hasta en el 50% de los casos, seguido de la cirugía mayor, el bajo gasto cardiaco, la hipovolemia y la medicación nefrotóxica en un 20%.

Las causas de IRA se pueden clasificar en los siguientes grupos⁶:

1. Necrosis tubular aguda: de causa isquémica por hipovolemia absoluta o relativa mantenida en el tiempo, como en hemorragia, hipotensión, *shock*, sepsis¹⁷⁻¹⁸, cirugía mayor^{13,19,20}, síndrome compartimental abdominal, etc.; de causa tóxica endógena, como bilirrubina, mioglobina¹³, hemoglobina-estroma eritrocitario, ácido úrico, calcio, etc.; o de causa tóxica exógena, como contraste radiográfico^{15,16}, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina A, tracolimus, anfotericina B, solventes como etilenglicol, dextranos de bajo peso molecular, fluoruros de anestésicos inhalatorios, etc.

2. Glomerulonefritis: tanto las primarias como las secundarias a enfermedades autoinmunes, infecciones como endocarditis bacteriana, tumores, etc., y en especial las proliferativas.

3. Alteración de la hemodinámica glomerular: síndrome hepatorenal²¹, sepsis y estados inflamatorios graves no infecciosos, administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en determinadas situaciones.

4. Nefritis intersticial: infecciosa, alérgica, tóxica, alteraciones metabólicas por ácido úrico o nefrocalcinosis, enfermedades hematológicas como mieloma, linfoma, leucemia; y sarcoidosis.

5. Enfermedad vascular: hipertensión maligna, trombosis/tromboembolismo renal (ateroembolia), vasculitis como

Tabla 2
Clasificación del daño renal agudo con los criterios de AKIN

Estadio	Criterios de filtrado glomerular	Criterios de diuresis
1	Creatinina x 1, 5 o aumento > 0,3 mg/dL	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 6 h
2	Creatinina x 2	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 12 h
3	Creatinina x 3 o > 4 mg/dL (con aumento > 0,5)	Diuresis < 0,3 mg/kg/h x 24 h o anuria x 12 h

enfermedad de Wegener, panarteritis nodosa, etc.; o microangiopatía en el síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome HELLP en embarazo, entre otras.

Para evitar la IRA, la prevención es lo más eficaz, por lo que hay que conocer su fisiopatología y las medidas preventivas de que disponemos.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL ISQUÉMICO

Los riñones reciben el 20-25% del gasto cardiaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal (FSR). Existe una marcada discrepancia entre el flujo sanguíneo medular y el cortical. El córtex recibe más del 90% del FSR, para la filtración glomerular y la reabsorción de solutos, pero extrae sólo un 18% del oxígeno de la sangre arterial. En contraste, la médula extrae el 79% del oxígeno de la sangre arterial y mantiene una presión parcial de oxígeno tisular muy baja de 8 mmHg. El túbulo renal tiene dos áreas con función metabólica extremadamente activa: el túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle (PGAHH). El principal determinante de los requerimientos de oxígeno en la médula es la reabsorción activa de solutos en la PGAHH. Se puede mejorar la oxigenación medular inhibiendo el transporte activo o reduciendo el filtrado glomerular. Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula incluyen la vasoconstricción neurohumoral, mediada por estímulos simpáticos, vasopresina o angiotensina II, al que se opone en la médula la actividad paracrina local de las prostaglandinas, adenosina, óxido nítrico y dopamina. La autorregulación túbulo-glomerular juega un papel en la protección renal modificando el FG a través del eje renina-angiotensina-aldosterona, que determina cambios específicos en el tono vascular de la arteriola aferente y eferente.

La autorregulación túbulo-glomerular juega también un papel en la protección renal: la renina-angiotensina constricción la arteria aferente del glomérulo, reduciendo el FG y por lo tanto el aporte de solutos a los túbulos renales.

Para que se produzca lesión medular es necesario que queden incapacitados varios de los mecanismos protectores o que la agresión, si es única, sea intensa. El daño isquémico se inicia por un FSR inadecuado debido a la disminución del gasto cardiaco, estenosis u oclusión de la arteria renal, o lesiones intrarrenales de los pequeños vasos como arteriosclerosis, ateroembolos o vasculitis¹². La lesión renal es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. La necrosis tubular se caracteriza por la conservación de la arquitectura renal con desprendimiento de células tubulares hacia la luz que forman cilindros, obstruyen la luz tubular y aumentan la presión tubular con marcada reducción del filtrado glomerular. Además, el edema de las células tubulares produce congestión medular, con reducción del flujo sanguíneo medular y más isquemia y lesión tubular. Generalmente la necrosis tubular es una forma aguda reversible de daño renal, con oliguria y uremia, que se produce con la disminución de un 40-50% en el FSR y se resuelve en 10-20 días. Sin embargo, periodos

prolongados de isquemia inducen necrosis cortical con infarto, pérdida de la arquitectura renal e IRA irreversible.

En la génesis de la IRA es frecuente la sinergia entre hipoperfusión renal y agresiones tóxicas. La lesión medular se produce al aumentar la concentración renal de toxinas cuando la concentración urinaria y la reabsorción de sodio están elevadas y el aporte de oxígeno es reducido. Las nefrotoxinas aumentan la demanda de oxígeno causando lesión en las membranas y disfunción mitocondrial. El deterioro en la vasodilatación en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y arteriosclerosis origina hipoxia regional. La interferencia de fármacos, como por ejemplo AINEs, con los mecanismos de protección renal y la precipitación intraluminal de cristales, como por ejemplo ácido úrico, o de toxinas, con las proteínas de Tamm-Horsfall contribuyen a la IRA ante una agresión tóxica y/o hipóxica.

La presencia de disfunción renal produce una alteración de la homeostasis corporal, denominada síndrome urémico agudo, y de la cinética de los fármacos con eliminación renal. Las principales consecuencias fisiopatológicas de la IRA son:

1. Alteración de la homeostasis hidroelectrolítica con aumento del líquido extracelular, edema, hiponatremia dilucional, hiperkaliemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica.
2. Alteración cardiovascular con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca congestiva por exceso de volemia y mayor riesgo de pericarditis y arritmias.
3. Alteración respiratoria con edema pulmonar e hiperventilación, siendo además este fallo orgánico uno de los principales factores pronósticos en el paciente con IRA.
4. Alteración neurológica en forma de encefalopatía urémica con letargia, somnolencia, cambio del ritmo sueño-vigilia y/o deterioro cognitivo.
5. Alteración gastrointestinal con anorexia, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva y/o elevación de amilasa.
6. Alteración hematológica con anemia, disfunción plaquetaria y desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina.
7. Alteración inmunitaria con defectos en la inmunidad celular y humoral, aumentando el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.
8. Alteración endocrina-metabólica con intolerancia a la glucosa.

En los pacientes con hiperkaliemia deben tenerse en cuenta los factores que pueden exacerbar el cuadro, como son el aumento de entradas por ingesta de potasio, fármacos con sales de potasio, transfusión sanguínea, hemorragia digestiva, etc., la liberación de depósitos intracelulares en hipercatabolismo, sepsis, acidosis metabólica, beta-bloqueantes, intoxicación digitalica, déficit insulina, succinilcolina, y otros; o la disminución de excreción por estreñimiento, diuréticos ahorradores de potasio, IECA, heparina, disminución del filtrado glomerular,...

Los principales fármacos que se afectan por la disfunción renal son aquéllos que se eliminan de forma inalterada por la orina como algunos antibióticos, digoxina, bloqueantes neuromusculares no-despolarizantes y anticolinesterásicos. También los fármacos que se fijan a proteínas aumentan sus

efectos clínicos en la uremia por una disminución de su fijación a proteínas que aumenta la fracción libre de fármaco. El aumento de volumen de distribución en la IRA prolonga la vida media de eliminación de algunos fármacos.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO²²⁻³³

La IRA ocurre en aproximadamente un 7% de todos los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos²⁴. Un 5-6% de los pacientes con IRA van a requerir técnicas de depuración extrarrenal (TDE), algunos de forma permanente³¹.

La presencia de IRA aumenta la mortalidad (36% de mortalidad en cuidados intensivos en presencia de IRA frente a 16% en su ausencia)⁸. La mortalidad de la IRA perioperatoria y post-traumática sigue siendo elevada, mayor del 50%, en gran parte debido a su asociación con sepsis y fracaso multiorgánico. La IRA es considerada por algunos como un epifenómeno que se observa frecuentemente en pacientes que no se van a recuperar de su enfermedad crítica. Los pacientes que desarrollan IRA suponen además un gran gasto sanitario porque con frecuencia precisan cuidados intensivos y TDE.

La mortalidad hospitalaria en los pacientes con IRA que requieren TDE está entre el 50-70%. Las variables predictivas de mortalidad son edad avanzada, alteración previa del estado de salud con disfunción orgánica, hospitalización previa al ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), IRA de comienzo después del ingreso en UCI, sepsis, oliguria y gravedad de la enfermedad al ingreso, valorada mediante SAPS o APACHE.

La supervivencia del paciente tiene más relación con la enfermedad de base y su gravedad que con la presencia de disfunción renal.

DIAGNÓSTICO Y MARCADORES³⁴⁻⁴⁰

La presentación clínica de la IRA es variable. Algunos pacientes debutan con oliguria, definida como diuresis < 400 ml/d, mientras que otros sufren un deterioro de la función renal con diuresis mantenida. Los pasos en la evaluación y diagnóstico incluyen la diferenciación entre daño agudo o crónico, y funcional o prerrenal, parenquimatoso u obstructivo³⁴. Para ello revisaremos la historia clínica para poder diferenciar la disfunción crónica de la aguda y detectar factores de riesgo, como hipertensión arterial o patologías previas, consumo crónico de tóxicos, entre otras. Haremos un examen físico para valorar el estado de volumen del paciente y detectar cambios crónicos, además de incluir un examen prostático y rectal para descartar causas postrenales. El laboratorio nos ayuda en el diagnóstico diferencial evaluando el sedimento urinario, electrolitos, osmolaridad y creatinina en sangre y en orina, con la fracción de excreción de sodio (FENa). En las Tablas 3 y 4 se muestran los principales cambios en la analítica renal y el sedimento de orina con interés en el diagnóstico diferencial de la causa de IRA. El uso de diuréticos puede alterar la utilidad de las mediciones urinarias de sodio, aunque la frac-

Tabla 3
Diagnóstico diferencial de oliguria renal o prerrenal

Índice	Causa prerrenal	Causa renal
Na orina (mmol/L)	< 20	> 40
Densidad orina	> 1.020	< 1.010
FE Na (%)	< 1	> 2
FE urea (%)	< 35	> 35
Creatinina O/P	> 40	< 20
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	> 500	< 400
Osmolaridad O/P	> 1,5	< 1,1

ción de excreción de urea mantiene en estos casos su interés diagnóstico. También se debe tener en cuenta las limitaciones de la urea y creatinina en determinadas circunstancias: la creatinina depende de la masa muscular, dieta y características del paciente (sexo, edad, peso), pudiendo haber variaciones importantes en el FG con escasos cambios en el nivel de creatinina. La urea sufre incrementos no relacionados con una caída del FG en situaciones de aumento de aporte proteico externo, como en la hemorragia digestiva, catabolismo aumentado como con el uso de corticoides, y reabsorción tubular.

En pacientes con IRA, una ecografía renal y un catéter urinario son pasos diagnósticos imprescindibles para descartar las principales causas obstructivas.

Están surgiendo nuevas técnicas para el estudio de la causa de IRA, como los biomarcadores³⁵⁻⁴⁰ y los estudios con resonancia nuclear magnética con nuevos contrastes que identifican alteraciones en la hemodinámica intrarrenal, el nivel y extensión de la disfunción tubular proximal y la presencia de inflamación renal. Los biomarcadores tienen 3 funciones de interés: la detección precoz de la IRA, el diagnóstico diferencial entre IRA funcional o parenquimatoso, por ejemplo para diferenciar el síndrome hepatorenal de la necrosis tubular; y el pronóstico, para predecir la necesidad de TDE o la mortalidad. Los principales biomarcadores de daño renal son la cistatina C plasmática y urinaria, la NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) y la KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) que son marcadores precoces de daño tubular. La cistatina C es una proteína básica no glicosilada sintetizada a ritmo constante por células nucleadas, con libre filtración y catabolizada en tubulo proximal, más precoz y sensible que la creatinina, aunque con limitaciones en pacientes con toma de esteroides y otras situaciones. La KIM-1 es una proteína transmembrana que no se detecta en riñón normal y se expresa tras isquemia o toxicidad en túbulo proximal. La excreción de otras enzimas urinarias (fosfatasa alcalina, gamma glutamil transaminasa,

Tabla 4
Diagnóstico diferencial de AKI parenquimatoso

Causa AKI	Sedimento orina	FE Na %	Proteinuria
NTA/Vasomotor	Cilindros granulosos, epitelio renal	> 3	+
Nefritis intersticial	Leucocitos, eosinófilos	> 3	+
Vasculitis	Hematies, cilindros hemáticos	Variable	++
Glomerulonefritis	Hematies, cilindros hemáticos, cuerpo grasos	< 1	++
Hepatorrenal	Bilirrubina	< 1	-

N-acetil-beta-d-glucosamina), enzimas transportadores (isoforma 3 del intercambiador sodio-hidrógeno) y citoquinas (IL-6, IL-8 y IL-18) pueden ser también útiles para la identificación precoz de la IRA.

La IRA pasa por diferentes fases: inicial, extensión, mantenimiento y recuperación. Las medidas terapéuticas actúan a distinto nivel, en la prevención antes del inicio o extensión del daño, limitando la extensión del daño ya iniciado y/o tratando el daño renal ya establecido. Las intervenciones que pudiendo ser útiles en fases precoces han demostrado su ineficacia, o incluso que aumentan el daño, en la IRA ya establecida son: los diuréticos de asa y osmóticos, la dopamina en dosis renales, los péptidos natriuréticos atriales, el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) y los antagonistas de los receptores de endotelina. Por eso, es importante diferenciar las terapéuticas con interés preventivo de aquéllas utilizadas en IRA ya establecido.

PREVENCIÓN Y MEDIDAS GENERALES DE PROTECCIÓN RENAL^{41-52,95}

El factor más importante para la prevención de la IRA es la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos en pacientes y situaciones de riesgo. El medio de prevención más efectivo es asegurar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuado⁴¹, ya que la deshidratación y la hipoperfusión renal son los principales estímulos de la concentración urinaria que predisponen a la lesión medular hipóxica. Por ello, la estrategia general preventiva básica de la IRA consiste en identificar los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia con reposición hidroelectrolítica, evitar los nefrotóxicos y usar fármacos protectores con efecto preventivo.

A) Identificar pacientes de riesgo¹⁰: Los principales factores de riesgo de IRA son la disfunción renal previa, la anemia a través de su papel en el transporte de oxígeno, la hipovolemia absoluta o relativa, la insuficiencia cardíaca con bajo gasto que produce hipoperfusión renal, la edad avanzada, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión o arteriosclerosis, la cirrosis hepática⁴⁵⁻⁴⁶, la ictericia, la sepsis y los estados inflamatorios agudos y crónicos, el síndrome nefrótico, la presencia de mio/hemoglobinuria, la hiperuricemia, la hipercalcemia, el mieloma y la exposición a nefrotóxicos como AINE, contrastes radiográficos, antibióticos especialmente aminoglucósidos, vancomicina y anfotericina B, quimioterapia o inmunosupresores como cisplatino, ciclosporina A, etc.

B) Identificar situaciones de riesgo aumentado de IRA, como son el *shock* hemorrágico, séptico o cardiogénico; el paciente politraumatizado, quemado o con rhabdmiolisis; el postoperatorio de cirugía cardiovascular u otras mayores como trasplantes o cirugía oncológica⁴⁴, la lisis tumoral y el uso de contrastes radiográficos o ingesta de fármacos nefrotóxicos. La corrección de una presión intraabdominal elevada es otra medida preventiva eficaz de la IRA.

C) Evitar nefrotóxicos y corregir hipovolemia: la hidratación⁴⁷⁻⁴⁹ y el aporte de sodio reducen el trabajo de concentración urinaria y estimulan los sistemas de protección intra-

renales, como la síntesis de prostaglandinas y de dopamina. La IRA puede ser también atenuada o evitada con el uso de contrastes radiológicos isoosmolares no-iónicos, valorando en todo momento la menor dosis posible que no limite la utilidad diagnóstica de la prueba. También con formulaciones lipídicas de anfotericina B y con una adecuada monitorización de fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, anticalcineurínicos, cuando su uso es imprescindible.

D) Monitorización hemodinámica, respiratoria (oxigenación) y de diuresis, para optimizar el aporte de oxígeno, central o tisular (hemoglobina), y la perfusión con una presión arterial media "adecuada" con inotropos y/o vasoactivos⁴¹.

Si la hipoperfusión renal no puede ser corregida (por bajo gasto cardíaco o ateromatosis), se deben evitar los fármacos nefrotóxicos. Dado que las agresiones tienen sinergismo, es crucial evitar la asociación de factores de riesgo, como depleción de volumen con uso de AINE y/o contrastes radiográficos.

E) Profilaxis específica con fármacos protectores con efecto preventivo de la IRA, como la diuresis forzada con bicarbonato o suero fisiológico, manitol, prostaglandinas, antagonistas del calcio, antioxidantes como N-acetilcisteína⁵¹, hipotermia, deoxicolato sódico en hiperbilirrubinemia, alopurinol y rasburicasa en lisis tumoral, y pentoxifilina en síndrome hepatorenal secundario a hepatitis alcohólica. La administración de insulina para lograr normoglicemia ha demostrado también su eficacia en la disminución de complicaciones sépticas postoperatorias con disminución de la IRA secundaria. La dopamina y los diuréticos de asa no afectan el pronóstico ni la evolución de la IRA establecida en pacientes críticos.

Algunas de las situaciones donde se han demostrado medidas eficaces en la prevención del daño renal son:

a) Con los tóxicos renales⁴⁹⁻⁵¹. Para evitar el daño renal por tóxicos como el contraste radiológico, cisplatino, ciclosporina, anfotericina B, AINE, rhabdmiolisis/mioglobina, mieloma múltiple e hipercalcemia, la mejor protección es la hidratación profiláctica con bicarbonato o salino. La administración del antioxidante N-acetilcisteína podría, asociado a hidratación, aumentar la protección frente al contraste radiológico aunque el beneficio no está demostrado en todos los estudios. El manitol no presenta ventaja alguna sobre las soluciones de cristaloideas y puede ser perjudicial a grandes dosis, aunque ha mostrado beneficio clínico en la toxicidad renal por bilirrubina, hemoglobina y mioglobina. El alopurinol, rasburicasa, hidratación y bicarbonato son beneficiosos cuando se espera sobrecarga de ácido úrico. La toxicidad por aminoglucósidos puede ser reducida utilizando pautas de dosis diaria única y monitorizando los niveles del fármaco.

b) En el *shock* hemorrágico y cardiogénico. La lesión renal en el *shock* es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. Por tanto, la detección precoz del *shock* y la intervención hemodinámica agresiva pueden disminuir la morbilidad y mortalidad de la IRA. Una presión arterial media > 65 mmHg se considera adecuada para mantener presión de perfusión renal en pacientes no hipertensos.

c) En el *shock* séptico. Una estrategia para proteger la función renal en los pacientes sépticos debe incluir la eliminación del foco séptico, el mantenimiento de un volumen intravascular normal, la monitorización invasiva para el uso adecuado precoz de fármacos vasoactivos como la noradrenalina que aumenta el FG y el débito urinario, y evitar los fármacos nefrotóxicos. En pacientes con hipotensión arterial refractaria a noradrenalina la administración de vasopresina mejora la hemodinámica y la diuresis.

d) En la cirugía aórtica. La medida profiláctica más importante para proteger la función renal en el pinzamiento aórtico es la disminución del tiempo de isquemia, el mantenimiento de la euvolemia y de la función cardíaca postoperatorias.

e) En la cirugía con circulación extracorpórea. Aunque la medida profiláctica más importante para proteger la función renal en la derivación cardiopulmonar es el mantenimiento de la función cardíaca postoperatoria, se han utilizado con éxito algunas medidas farmacológicas como bicarbonato⁹³, fenoldopam⁹², manitol y péptidos natriuréticos atriales⁹⁴.

f) En los trasplantes. Las medidas de prevención de IRA en pacientes trasplantados incluyen una valoración del receptor antes y durante su permanencia en lista de espera, así como prequirúrgica, una esmerada técnica quirúrgica que limite la duración de la intervención con normalidad hemodinámica y prevención de la hipovolemia, un manejo adecuado de la inmunosupresión y antibióticos, especialmente de los fármacos nefrotóxicos como anticalcineurínicos o aminoglicósidos, y evitar las interacciones farmacológicas nefrotóxicas. Las prostaglandinas han mostrado su eficacia en la prevención del daño renal postoperatorio en trasplante hepático de pacientes con disfunción renal preoperatoria. El uso de manitol y de antagonistas del calcio mantiene el FG y reducen la necesidad de diálisis en el trasplante renal. La dopamina, usada en el donante de riñón, puede mejorar la función precoz del injerto trasplantado⁹².

g) En la ictericia. El manitol probablemente no es más efectivo que la expansión de volumen con bicarbonato o suero salino. El uso de deoxicolato sódico preoperatorio disminuye la disfunción renal en pacientes ictericos.

g) En el síndrome hepatorenal. La albúmina disminuye el riesgo de IRA en peritonitis espontánea, en paracentesis de alto volumen y en síndrome hepatorenal, asociada a terlipresina o noradrenalina⁴¹⁻⁴².

TRATAMIENTO NO DIALÍTICO DE LA IRA^{53-64,95}

Una vez que la IRA se ha establecido el tratamiento se reduce a medidas de soporte general y a la institución en el momento adecuado de TDE para normalizar el volumen extracelular y la concentración de electrolitos, especialmente la hiperkalemia y la acidosis metabólica. Las medidas generales son útiles para disminuir la morbilidad y facilitar la recuperación de la función renal. Estas medidas generales incluyen⁵³⁻⁵⁵: la exclusión de causas prerrenales y postrenales, ajustar las dosis de los fármacos según la función renal, evitar sobrehidratación que puede producir edema pulmonar con insuficiencia respiratoria, sobre todo en

pacientes oligúricos y con cuadros inflamatorios agudos especialmente pulmonares, evitar la hipotensión con una hidratación adecuada y vasoactivos si es necesario⁶⁰⁻⁶², hacer un balance electrolítico evitando la hiperkalemia por entradas a través de dieta o fluidoterapia, corregir la hiperglicemia y administrar un adecuado aporte calórico y proteico por vía enteral, necesario para la recuperación de la función renal^{63,64}. Un balance nitrogenado negativo puede conducir a malnutrición con alteración de la función inmunitaria y un aumento de la morbilidad. Las recomendaciones nutricionales^{63,64} para pacientes con IRA son un aporte calórico de 20-30 Kcal/kg/d con un aporte proteico de 1,5 g/kg/d. En pacientes sometidos a TDE conviene aumentar el aporte proteico a 2-2,5 g/kg/d¹ y suplementar con selenio y tiamina.

La conversión de la oliguria a IRA no-oligúrica con diuréticos se considera beneficiosa por facilitar el manejo del paciente, así como por proteger al riñón frente a la lesión por isquemia, y permitir retrasar el inicio de las TDE, aunque no ha mostrado ningún impacto en la mortalidad ni tampoco mejora la recuperación de la función renal⁵⁶⁻⁵⁹. El diurético de elección en la disfunción renal es un diurético de asa. La máxima natriuresis se consigue con 160-200 mg i.v. de furosemida o la dosis i.v. equivalente de torasemida, 80-100 mg, o bumetanida, 8-10 mg, aunque el tratamiento se inicia con dosis inferiores y crecientes, 40 mg/h, valorando respuesta. Si la respuesta es adecuada se puede mantener una perfusión continua, dosificada según la función renal. Si la respuesta es inadecuada tras alcanzar la dosis máxima, se puede valorar respuesta al añadir una tiazida. Si a pesar de ello la diuresis persiste inadecuada el único recurso son las TDE. Esta práctica del uso de diuréticos en pacientes críticos con IRA ha sido cuestionada por existir una mayor mortalidad en aquéllos con respuesta diurética pobre, atribuyéndolo al retraso en el inicio de las TDE.

TRATAMIENTO CON DEPURACIÓN EXTRARRENAL⁶⁵⁻⁹¹

Las TDE son el tratamiento avanzado de los pacientes con IRA⁶⁵⁻⁶⁶. Un 85% de pacientes oligúricos con IRA requieren TDE, mientras que sólo el 30-40% de los pacientes con IRA no oligúrica las necesitan. Las indicaciones "absolutas" de las TDE en IRA son⁶⁷: las cifras eleva-

Tabla 5
Comparación de las diferentes modalidades de depuración extrarrenal continuas

Modalidad	Dializado (D) Reposición (R)	Aclaramiento urea (L/d)	Aclaramiento moléc. medias
SCUF	—	1-4	+
CVVHF	R	22-24	+++
CVVHD	D	24-30	—
CVVHDF	D + R	36-38	+++

SCUF = ultrafiltración lenta continua, CVVHF = hemofiltración venovenosa continua, CVVHD = hemodilísis venovenosa continua, CVVHDF <= hemodiafiltración venovenosa continua.

Tabla 6
Anticoagulación para las técnicas de depuración extrarrenal continua

Anticoagulación	Ventajas	Problemas	Eficacia	Monitorización
Heparina	Buena anticoag.	Hemorr, trombocitp	Buena	PTT/ACT
HBPM	Menos trombopenia	Hemorragia	Buena	Actividad antiXa
Heparina+Protamin	Menos hemorragia	Complejo	Buena	PTT/ACT
Citrato	Menos hemorragia	Alt. metabólica	Excelente	PTT/ACT
Prostaciclina +(hep)	Menos hemorragia	Hipotensión	Insuficiente	Tromboelastograma
Salino	No hemorragia	Filtro coagulado	Insuficiente	

HBPM = heparina de bajo peso molecular, PTT/ACT= tiempo parcial de tromboplastina/ tiempo de coagulación activado.

das de urea, ≥ 1 g/L, con signos clínicos de pericarditis, confusión o convulsiones, hemorragias por disfunción plaquetaria; hiperpotasemia grave con $K^+ \geq 6$ mEq/L; acidosis metabólica grave con $pH \leq 7,15$; sobrecarga de líquidos⁷⁰ con edema pulmonar resistente a diuréticos, complicado con hipoxemia o *shock* cardiogénico; y alteraciones electrolíticas graves como hiponatremia, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Existen diferentes modalidades de TDE diferenciándose por el mecanismo utilizado, difusión o convección, y por su duración, técnicas continuas o intermitentes⁶⁸⁻⁶⁹. Las TDE continuas mediante circuitos venovenosos han ido extendiéndose y reemplazando a las técnicas intermitentes, aunque ambas son compatibles. Los estudios comparativos entre técnicas continuas e intermitentes no han demostrado superioridad en cuanto a la mortalidad⁷³⁻⁷⁵. Las ventajas de las TDE continuas, comparadas con las intermitentes, son que evitan fluctuaciones hidroelectrolíticas y de urea, producen cambios lentos de osmolaridad con mayor estabilidad hemodinámica, logran un balance líquido óptimo y nutrición ilimitada, logran la eliminación de mediadores sépticos y no aumenta la presión intracraneal. La comparación de las distintas técnicas continuas se establece en la Tabla 5.

La selección de las membranas de diálisis tiene interés pronóstico en el tratamiento de la IRA⁷¹. El uso de membranas biocompatibles, como polimetilmetacrilato o polisulfona, parece reducir la incidencia de infecciones y mejorar el pronóstico.

Las TDE continuas modifican de forma importante la cinética de muchos fármacos utilizados en cuidados intensivos⁹⁰, por lo que es necesario ajustar su dosificación y monitorizar sus niveles plasmáticos si el rango terapéutico es estrecho. Además, otros inconvenientes de estas técnicas son la necesidad de encamamiento, el mayor costo y la necesidad de utilizar anticoagulación con riesgo de hemorragia y de plaquetopenia⁶⁹. Las características de la anticoagulación^{67,68} en las técnicas continuas se recogen en la Tabla 6.

No está definido ni el momento de inicio ni la dosis adecuada para cada técnica⁶⁷. Los factores que influyen en la decisión de iniciar las TDE son: dependientes del paciente como la gravedad y evolución de la IRA, diagnóstico etiológico y comorbilidades; dependientes del médico como prácticas locales, umbrales de inicio y objetivos de la TDE; y dependientes de la organización como la disponibilidad y costes⁷². Siempre es necesario valorar los riesgos⁶⁹ comparados con los beneficios a obtener. Adjuntamos en Anexo

el protocolo utilizado en la UCI de la Clínica de la Universidad de Navarra.

El inicio y la dosis-intensidad de las TDE pueden afectar al pronóstico de los pacientes⁷⁶⁻⁸⁶. El inicio precoz de las TDE parece mejorar el pronóstico pero hacen falta mejores estudios para guiar al clínico en el momento óptimo de inicio⁷⁶⁻⁷⁹. Las cifras elevadas de urea empeoran el pronóstico de los pacientes¹. Estudios recientes han puesto en duda que el tipo de TDE y la dosis "estandarizada" de diálisis tenga beneficio sobre la mortalidad^{80,83,85}, sino que hay que ajustarla a las necesidades del paciente. El mayor beneficio se puede obtener en aquellos pacientes con menor gravedad, y en pacientes con catabolismo aumentado como sépticos y con rhabdomiólisis.

Se está investigando el uso de eritropoyetina y de riñones bioartificiales con células tubulares renales para mejorar el pronóstico y la evolución de estos pacientes⁶⁵.

En conclusión, las nuevas definiciones de IRA nos permiten usar un lenguaje común. Es necesario identificar precozmente los pacientes con riesgo de sufrir daño renal para poder instaurar medidas preventivas, así como detectar la IRA inicial para evitar su progresión e iniciar en el momento oportuno las TDE ajustándolas a las necesidades metabólicas de cada paciente.

Anexo

Protocolo provisional de terapia de sustitución renal de la unidad de cuidados intensivos de la Clínica de la Universidad de Navarra

Modalidades

Continuas:

Hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC), hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) y hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).

Intermitentes:

Hemodiálisis intermitente (HDI), hemoperfusión con polimixina y hemodiálisis con albúmina (*Molecular Adsorbent Recycling System-MARS*) (protocolo independiente).

Dosis e Indicaciones de cada modalidad

HDFVVC: 25 ml/kg/h (Qf) y 20 ml/kg/h (Qd)

Inicio en las 1^{as} 12 h del cuadro simultáneo a tratamiento médico

- Daño renal agudo-AKI (RIFLE = "Injury": Creat x 2 o diur < 6 ml/kg/12 h) + otro fallo orgánico.
- Sepsis grave o *shock* séptico: En 1^{as} 24 h si no hay respuesta al tratamiento (volumen, antibióticos e inotrópicos). Valorar Qf 50 ml/kg/h si no mejoría en 12 h.
- Postoperatorio de cirugía extracorpórea con AKI (RIFLE = "Injury") con IRC previa.
- Estados hipercatabólicos (rhabdomiólisis y quemados).
- Fallo multiorgánico (FMO).

HDVVC: 25-30 ml/kg/h (Qd)

Inicio inmediato tras el diagnóstico

- AKI aislado (RIFLE = "Failure": Creat x 3 o > 4 o anuria 12 h o diúr < 7 ml/kg/24 h).
- Uremia (Urea > 1 g/L o complicaciones urémicas: encefalopatía, pericarditis, hemorragia).
- Intoxicaciones: litio, metanol, etilenglicol, salicilatos.
- Distermia (hipotermia/hipertermia) sin respuesta a medidas físicas o riesgo vital.
- Hiperamonemia (tiempo entre sesiones MARS).
- Síndrome de lisis tumoral (válido tb HDI) con K⁺ ≥ 6 y/o alteraciones ECG.
- Hipermagnesemia (Mg²⁺ ≥ 4 y/o anuria/ausencia reflejos tendinosos).
- Acidosis grave (pH ≤ 7,15) que no responde a tampones o riesgo vital.

HFVVC: 35 ml/kg/h (Qd)

- Insuficiencia cardíaca descompensada con SIRS sin respuesta a tratamiento en 24 h.
- Edema pulmonar/sobrecarga hídrica sin respuesta a diuréticos.

Hemoperfusión con polimixina: 2 h x 2 d consecutivos. Flujo bomba 60-100 ml/min

En las 1^{as} 24 h si no hay respuesta al tratamiento médico (volumen, anti-bióticos e inotrópicos)

- Sepsis grave o shock séptico por gérmenes Gram (-).

Extracción volumen

Según situación del paciente (intubación, edema pulmonar y vasopresores) y se revisa al menos cada 8 h.

1. Paciente no intubado

1.a. Sin clínica de sobrecarga pulmonar (SaO₂ y Rx) usar PVC –en ausencia de HTP, ICC o restrictivos (hipertrofia, isquemia,...)–:

- ≤ 3: NO extraer.
- 4-12: variable, para compensar entradas (si oliguria o anuria).
- > 12: 70-150 ml/h (1-2 ml/kg/h).

1.b. Con clínica de sobrecarga pulmonar:

- Extracciones superiores a 2-3 ml/kg/h y revisando indicación cada 6 h.

2. Paciente intubado

2.a. Con vasoactivos: Monitorización invasiva (PiCCO):

- GEDI ≤ 700/ ITBI ≤ 850: NO extracción
- (GEDI > 700/ ITBI > 850) + EVLWI > 10 → 70-150 ml/h (1-2 ml/kg/h).

2.b. Sin fármacos vasoactivos:

- PVC < 12 con PEEP y mejoría hemodinámica con elevación EEII: NO extraer.
- PVC 12-15 (valorar uso de bioimpedancia): probar respuesta a extracción.
- PVC > 15 con PEEP: extracción 1-2 ml/kg/h.

Nota: Valorar introducir bioimpedancia en UCI: no se puede hacer a pacientes con marcapasos o DAI ni parapléjicos o amputados. Valorar su utilidad.

CONEXIÓN

En paciente hemodinámicamente inestable: vasopresores o PAM < 70 mmHg:

- Infundir inmediatamente antes de la conexión al paciente 100-200 mL de coloide o el suero del cebado del circuito (si no existe contraindicación).
- Subir 10-15% los fármacos vasopresores (si lleva).
- Comenzar a un máximo de extracción 50 mL/h al menos los primeros 60 min.

Catéter

Según duración prevista de la TDE.

Si duración previsible ≤ 3 semanas: Catéter Temporal*.

13 French y diseño coaxial (Prismaccess BILUMEN o similar).

Yugular derecha: 15-16 cm.

Femoral y yugular izquierda: 19-20 cm (en yugular izquierda no introducir todo el de 20 cm si no es una persona corpulenta).

Referencias: Yugular derecha (1315)/Yugular izquierdo o femoral (1320).

Si duración previsible > 3 semanas: Catéter tunelizado con profilaxis anti-biótica (cefazolina previa).

***Evitar especialmente coger VÍA TRILUMEN (menor calibre):**

- Para HFVVC: 35 ml/kg/h (Qd).
- Perímetro abdominal elevado con aumento de presión intrabdominal (si se canula femoral).
- Técnicas sin posibilidad de anticoagular.

Anticoagulación

A. Sin riesgo de sangrado o contraindicación

- Heparina sódica en perfusión continua con control de TTPA.

Dosis: Heparina sódica: Bolus inicial 2.000 IU (30 IU/kg) e infusión continua 5-10 IU/kg/h para TTPA x 1,5-2,0 veces el valor normal. Control c/12 h.

B. Si riesgo de hemorragia (Plaquetas < 50.000 o T^o protrombina < 50% o Cirugía cardiovascular o abdominal < 24 horas o hemorragia activa > 2 CH en 24 horas).

- Citrato (*) (no más de 24 h por la alcalosis. Contraindicado en hepatopatía severa).
- Heparina de bajo peso molecular (2500 U HIBOR/8 h).
- Heparina sódica (dosis bajas) y prostaciclina.
- Hepáticos: prostaciclina si no lo contraindica la plaquetopenia.

(*) Citrato trisódico 46,7%: 3 viales (de 25 mL) en 1.000 mL glucosado 5% a 200 mL/h + Cloruro cálcico 10%: 5 viales (de 10 mL) en 100 mL de S. fisiológico a 20 mL/h.

El citrato se infunde en la rama arterial del circuito y el calcio en la rama venosa. Controles:

- eficacia: Ca iónico en circuito 0,3-0,4 mmol/L, TTPA < 60 s.
- seguridad: Ca iónico del paciente (0,95-1,35 mmol/L).

Limitación: El citrato lo convierte el hígado en bicarbonato y con las horas se puede producir alcalosis. Solución parcial: Cuando se utilice citrato utilizar soluciones de reposición sin bicarbonato.

En pacientes que han estado anticoagulados con Sintrom y que se les suspende dicha medicación cuando se va a iniciar la técnica, puede requerirse de forma inicial una mayor cantidad de heparina (incluso una perfusión de 1.000 U/h) por cierto efecto rebote que se puede presentar al suspender esa medicación.

RESUMEN de pauta general TDE continuas:

- Iniciar las primeras 12-24 h de evolución del cuadro.
- Ajustar filtración al peso (ml/kg/h).
- Recambio de filtro a las 72 h.
- Heparinización: 8 UI/kg/h con control de TTPA cada 12 h (30-40% por encima del valor normal).
- Lavados circuito: Cada 12 horas. Con 150 ml de bicarbonato 1/6 M o salino. En caso de menor heparinización se aumentará la frecuencia c/4-6 horas sustituyendo el bicarbonato por glucosalino al 5% (totalmente o parcialmente –alternándolos–) si sobrecarga de sodio.
- Ajustar todos los fármacos de acuerdo con las pautas más actuales.
- Establecer aporte nutricional, vitaminas y oligoelementos.
- Monitorización:
 - Anticoagulación: cada 12 h las 1^{as} 24 h y luego cada 24 h.
 - Ionograma: c/6 h 1^o día y luego c/8 h (por turno). Individualizar (si estable y sin poliuria puede bastar c/12h).
 - Extracción de volumen: cada 8 h y cada 4 (si extracción elevada).
 - Evolución clínica:
 - a. Fallos orgánicos principales o proceso de base tras 72 h y luego cada 48 h con SOFA.
 - b. Indicación (mantener CRRT o pasar a HDI o retirar) a las 72 h y cada 48 h.
 - c. Índices pronóstico: Basal, 72 h y luego cada 48 h: SOFA y si asocia AKI: Liaño NTA-ISSN (0,032 (décadas de edad) - 0,086 (sexo) - 0,109 (nefrotóxicos) + 0,109 (oliguria) + 0,116 (hipotensión) + 0,122 (ictericia) + 0,150 (coma) - 0,154 (consciencia) + 0,182 (respiración asistida) + 0,21). NTA-ISSN (> 0,5) peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010;38:261-75.
- Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S141-5.
- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13: 211.
- 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:R31.
- Bell M. Acute kidney injury: new concepts, renal recovery. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:224-8.
- Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417-30.
- Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12:R110.
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692-702.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569-74.
- Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:533-6.
- Tumlin JA. Impaired blood flow in acute kidney injury: pathophysiology and potential efficacy of intrarenal vasodilator therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:514-9.
- Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007;357:797-805.
- Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:498-502.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.
- Palevsky PM. Defining contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1151-3.
- McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1419-28.
- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351:159-69.
- Reynvoet E, Vandijck DM, Blot SI, Dhondt AW, De Waele JJ, Claus S, et al. Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2009;37:2203-9.
- Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005;95:20-32.
- Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13:R79.
- Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:460-7.
- Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:881-6.
- Pisoni R, Wille KM, Tolwani AJ. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:c188-91.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S146-51.
- Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37:2552-8.
- Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2008;28:436-46.
- Cuhaci B. More data on epidemiology and outcome of acute kidney injury with AKIN criteria: benefits of standardized definitions, AKIN and RIFLE classifications. *Crit Care Med*. 2009;37:2659-61.
- Ostermann M, Chang R; Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12:R144.
- Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:1397-403.
- Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009;302:1179-85.
- Lin YF, Ko WJ, Chu TS, Chen YS, Wu VC, Chen YM, et al. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg*. 2009;198:325-32.
- Tian J, Barrantes F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Rapid reversal of acute kidney injury and hospital outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:974-81.
- Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:962-7.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73:1008-16.
- Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*. 2008;36:S152-8.
- Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36:S159-65.
- Dennen P, Parikh CR. Biomarkers of acute kidney injury: can we replace serum creatinine? *Clin Nephrol*. 2007;68:269-78.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mackel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:124-30.
- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devajaran P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37:553-60.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2079-90.
- Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest*. 2007;131:300-8.
- Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med*. 2008;36:S166-71.
- Jones DR, Lee HT. Perioperative renal protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22:193-208.
- Slack AJ, Wendon J. The liver and kidney in critically ill patients. *Blood Purif*. 2009;28:124-34.
- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:2064-77.
- Kellum JA, Ronco C, Mehta RL. Fluid management in acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31:94-5.
- Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ, Nadim MK, Palevsky PM. Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31:96-110.
- Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:23-34.
- Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:12-24.
- Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:281-7.
- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:27-33.
- Yalavarthy R, Edelstein CL. Therapeutic and predictive targets of AKI. *Clin Nephrol*. 2008;70:453-63.
- Yohannes S, Chawla LS. Evolving practices in the management of acute kidney injury in the ICU. *Clin Nephrol*. 2009;71:602-7.

55. Zyga S, Sarafis P, Stathoulis J, Kolovos P, Theophilopoulos D. Acute renal failure: methods of treatment in the intensive care unit. *J Ren Care*. 2009;35:60-6.
56. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med*. 2008;36:S172-8.
57. Townsend DR, Bagshaw SM. New insights on intravenous fluids, diuretics and acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:c206-16.
58. Sampath S, Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD, Abrams KR. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med*. 2007;35:2516-24.
59. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007;9:60-8.
60. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S179-86.
61. Nigwekar SU, Hix JK. The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:151-60.
62. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Terrotoli P, Guagliardi C, Bortone D, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34:707-14.
63. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2009;28:401-14.
64. Chan LN. Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:207-12.
65. Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2009;112:c222-9.
66. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299:793-805.
67. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RTN, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13:317-25.
68. Cerda J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Semin Dial*. 2009;22:114-22.
69. Antoun TA, Palevsky PM. Selection of modality of renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2009;22:108-13.
70. Bouchard J, Mehta RL. Volume management in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2009;22:146-50.
71. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005283.
72. Desai AA, Baras J, Berk BB, Nakajima A, Garber AM, Owens D, et al. Management of acute kidney injury in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis of daily vs alternate-day hemodialysis. *Arch Intern Med*. 2008;168:1761-7.
73. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD003773.
74. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:512-8.
75. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36:610-7.
76. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S224-8.
77. 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. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care*. 2009;24:129-40.
78. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:272-84.
79. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:854-63.
80. Renal Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-38.
81. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37:2576-82.
82. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2179-86.
83. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Manincho A, et al. 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:R57.
84. Palevsky PM. Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial*. 2009;22:151-4.
85. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.
86. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1233-8.
87. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2009;22:141-5.
88. Durao MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Izuka IJ, Santos BF, et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36:3024-9.
89. Finkel KW, Podoll AS. Complications of continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2009;22:155-9.
90. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2009;37:2268-82.
91. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial*. 2009;22:160-4.
92. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1067-75.
93. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:39-47.
94. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2010;36:392-411.
95. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1128-55.