

Avances en la insuficiencia renal aguda en el año 2008

R. Alcázar, M. de la Torre¹, H. Santana²

Servicios de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. ¹ Hospital San Agustín. Avilés (Asturias). ² Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):82-87.

RESUMEN

En este trabajo se resumen los principales avances que se han producido en el año 2008 en el campo de la insuficiencia renal aguda (IRA). Se detallan los estudios de validación de las dos clasificaciones recientes del IRA: RIFLE y AKIN. Se comentan los últimos avances sobre biomarcadores, medidos tanto en sangre como en orina, para detectar precozmente el fallo renal y sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Se analizan igualmente los estudios publicados sobre las opciones de tratamiento en la IRA, en concreto, sobre el momento en el que iniciar las técnicas sustitutivas de la función renal, la dosis de diálisis a administrar, tanto en técnicas continuas como en intermitentes, que en el ensayo más amplio publicado hasta la fecha no ha demostrado que una dosis alta de diálisis sea superior a una dosis convencional. Y la ausencia de evidencia a pesar de numerosos estudios controlados que demuestre la superioridad de las técnicas de hemodiafiltración continuas sobre la hemodiálisis convencional intermitente. También se analizan los trabajos recientes que ponen de manifiesto la estrecha interrelación entre la IRA y la enfermedad renal crónica (ERC), tanto la importancia de ésta como factor de riesgo para desarrollar IRA como el riesgo muy aumentado de desarrollar ERC avanzada tras un episodio de IRA, incluso cuando la función renal previa al fallo renal agudo era normal.

Palabras clave: Insuficiencia renal aguda. Biomarcadores. Hemodiálisis. Hemofiltración venovenosa continua. Enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es uno de los temas de mayor interés en el campo de la Nefrología, tanto por su incidencia, como por su elevada mortalidad y el elevado

SUMMARY

We summarize the main advances during 2008 in the field of acute kidney injury (AKI). The epidemiology of AKI, as defined by RIFLE and AKIN criteria is discussed, with special mention to validation studies of these two AKI classifications. The emergence role of new serum and urine biomarkers to diagnose AKI, and their validation as prognosis tools is discussed. The new advances in the treatment options for AKI in the ICU are also reviewed: the timing of renal replacement therapy, the dialysis dose, with a high quality study published in 2008 that failed to confirm the superiority of high dialysis doses vs normal doses. And finally, new data about the different modalities of renal replacement therapy, intermittent vs continuous dialysis, are also discussed. The last part of the review, points out the close relationship between acute kidney injury and chronic kidney disease.

Key words: *Acute kidney injury. Biomarkers. Hemodialysis. Continuous veno-venous haemodiafiltration. Chronic kidney disease.*

coste que genera. El año 2008 ha sido muy productivo en estudios y revisiones sistemáticas que han permitido profundizar en algunos aspectos muy relevantes de la IRA, como son la validación de las últimas clasificaciones propuestas, la utilidad de distintos biomarcadores en el diagnóstico precoz y en el pronóstico de la IRA, los interrogantes que todavía existen en cuestiones tan trascendentes sobre el tipo y la dosis de diálisis a administrar al paciente con IRA, así como la estrecha relación con la enferme-

Correspondencia: Roberto Alcázar Arroyo
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Leonor. Madrid.

dad renal crónica (ERC) que se está empezando a poner de manifiesto. En esta revisión, recogemos los estudios publicados en el año 2008 que, a nuestro criterio, son más relevantes en estos aspectos del fracaso renal agudo.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) sobre la actuación en el fracaso renal agudo publicadas en 2007 constituyen una excelente revisión de la evidencia disponible hasta la fecha de su publicación en los aspectos más relevantes de la IRA. En estas guías se reconocía que hasta esa fecha no existía todavía una definición universalmente aceptada para la insuficiencia renal aguda¹.

En el año 2004, el grupo de trabajo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) publicó la clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD*) de la IRA. Posteriormente, en el año 2007 un nuevo grupo de trabajo, AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), formado por la mayoría de los constituyentes del ADQI, publicó una definición y una nueva clasificación de la insuficiencia renal aguda en tres estadios, AKI 1, 2 y 3. La definición de IRA, según este grupo AKIN, sería el «súbito (en 48 horas) descenso en la función renal definida como:

- El incremento absoluto de la creatinina sérica (Crs) superior o igual a 0,3 mg/dl (basado en estudios recientes que avalan que pequeños incrementos en la Crs se asocian a una mayor mortalidad a corto y largo plazo).
- Un incremento porcentual de la Crs superior o igual al 50% (1,5 veces el basal).
- Oliguria documentada inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas».

Las diferencias entre las clasificaciones AKIN y RIFLE se recogen en la tabla 1.

El valor predictivo de la clasificación RIFLE se ha confirmado en una revisión sistemática publicada en el año 2008 que incluye 16 estudios con un total de 71.527 pacientes y en la que se refleja claramente que el riesgo relativo (RR) de mortalidad aumenta a medida que empeora la IRA (RR frente a no IRA de 2,4, 4,15 y 6,37 en los grados R, I y F de la clasificación RIFLE)³. En el momento actual, la controversia está en qué clasificación, AKIN o RIFLE, es mejor como predictora de mortalidad. En un trabajo reciente con 120.123 pacientes de unidades de cuidados intensivos de Australia y Nueva Zelanda no hubo diferencias en el valor pronóstico de las dos clasificaciones⁴, mientras que en otro trabajo con 22.303 adultos en unidades de cuidados intensivos del Reino Unido y Alemania el grado 3 de la clasificación AKIN fue superior como predictor de mortalidad que el grado F de la clasificación RIFLE⁵. En los próximos años la controversia estará resuelta y dispondremos

de una clasificación que, al igual que ha ocurrido con la ERC, permitirá unificar criterios y comparar resultados.

BIOMARCADORES

En la fisiopatología de la IRA hay inicialmente una situación de riesgo, seguida de un daño renal que, de poder detectarse precozmente, esto es antes de que se haga clínicamente evidente (por la elevación de la Crs o por la aparición de oliguria), podría beneficiarse de una intervención precoz. La búsqueda de este biomarcador o «troponina renal» ha sido objeto de múltiples revisiones en el año 2008. Se sabe que la Crs es un marcador que se eleva de forma tardía en el curso de la IRA y que está muy influenciada por muchos factores extrarrenales (peso, edad, raza, sexo, volumen corporal total, metabolismo proteico, entre otros), por lo que es un parámetro mediocre. El biomarcador ideal de la IRA sería aquel de alta sensibilidad y especificidad, fácil de cuantificar, reproducible, barato, específico para el riñón, que aparezca precozmente en el curso del fracaso renal, que permita determinar la gravedad de este fracaso y, por último, que sea capaz de predecir el riesgo en subgrupos determinados. Se han propuesto muchos biomarcadores, tanto en sangre como en orina (resumidos en la tabla 2), que en determinados contextos han demostrado su utilidad para el diagnóstico diferencial de situaciones prerrenales frente a la IRA establecida, para la detección precoz y para el pronóstico⁶. En una revisión sistemática reciente se analizaron más de 20 de estos marcadores, y los autores concluyeron que, hasta la fecha, no hay un biomarcador ideal que sirva para todas las poblaciones y que sea reproducible en la mayoría de las situaciones de riesgo para desarrollar una IRA. Y lo más importante, se desconoce si su introducción en la práctica clínica permitiría reducir la alta morbilidad asociada a la IRA⁷. La propuesta más prometedora podría ser la determinación de más de un biomarcador (p. ej., cistatina C o NGAL en sangre + KIM1 e IL18 en orina), en aquellas situaciones de mayor riesgo, como pueden ser determinadas cirugías mayores, el paciente séptico o el que ingresa en UCI, especialmente si existe ERC previa.

Si se confirma la utilidad de alguno de estos biomarcadores, solos o en asociación, en estudios clínicos amplios en diferentes contextos clínicos, es de esperar que puedan utilizarse como alternativa a la Crs para la definición de IRA, así como para el diagnóstico, el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas.

TIPOS Y DOSIS DE DIÁLISIS

El tratamiento de la IRA con técnicas de sustitución de la función renal plantea todavía muchos interrogantes en aspectos tan fundamentales como la modalidad de diálisis, el momento en la que debe iniciarse y la dosis de diálisis que debe prescribirse en el tratamiento de la IRA. En los últimos años se

han publicado muchos estudios que han abordado estos temas y que se resumen a continuación.

Diálisis precoz frente a diálisis tardía

El momento en el que deben iniciarse las técnicas de tratamiento renal sustitutivo (TRS) está por definir, sin que haya un consenso claro al respecto. Las indicaciones convencionales (diálisis «tardía») serían la sobrecarga de volumen, la hiperpotasemia, la acidosis metabólica y la uremia llamativa (NUS >100 mg/dl). Varios estudios avalan la idoneidad de iniciar diálisis precozmente en la IRA del paciente crítico, ya que permitiría controlar mejor el volumen extracelular, el equilibrio ácido-básico, y la situación metabólica del paciente, y contribuiría a eliminar mediadores que disminuirían la inflamación y el estrés oxidativo. Los estudios publicados sobre el momento de inicio de la diálisis dan resultados dispares, si bien la mayoría abogan por una diálisis precoz, y sin criterios comunes sobre la definición de «diálisis precoz», ya que algunos se basan en el NUS, otros en los días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y otros en la clasificación RIFLE⁸. A pesar de la heterogeneidad de estos trabajos, en el año 2008 se publicó un metaanálisis que incluye 23 estudios: 18 de cohortes con 2.108 pacientes y 4 aleatorizados y controlados con 270 pacientes. En el metaanálisis de los estudios de cohortes se demuestra una reducción de la mortalidad del 28% (RR: 0,72 [0,64-0,82], $p < 0,001$), a favor de la diálisis precoz, mientras que el metaanálisis de los estudios controlados no muestra diferencias (RR: 0,72 [0,40-1,05], $p = 0,08$). Los autores concluyen que los resultados obtenidos sugieren que la diálisis precoz podría tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia, si bien se requiere la confirmación de los resultados observacionales en un amplio estudio controlado y aleatorizado que debería incluir no menos de 1.100 pacientes⁹.

Dosis de diálisis

Hasta ahora no existía evidencia concluyente sobre una menor morbimortalidad con dosis de diálisis más intensas en el tratamiento del fracaso renal agudo (hemodiálisis intermitente diaria o hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVHDF) >35 ml/kg/h), aunque algunos trabajos así lo sugerían¹⁰. En julio del 2008 se publicaron los resultados del estudio ATN (*Acute renal failure Trial Network study*). Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, que incluyó a 1.124 pacientes críticos con IRA y uno o más fallos en otros órganos, y a los que de forma aleatoria se les asignó a un esquema terapéutico de dosis de diálisis intensa (hemodiálisis intermitente 6 veces/semana para un KT/V diana de 1,2-1,4 por sesión, o CVVHDF, 35 ml/kg/h) o de dosis de diálisis convencional (hemodiálisis intermitente 3 veces/semana para un KT/V diana de 1,2-1,4 por sesión, o CVVHDF, 20 ml/kg/h). El objetivo primario fue la mortalidad a los 60 días, que fue idéntica en ambos grupos (53,6% en el grupo de diálisis intensa frente al 51,5% en el grupo de diálisis convencional). Además, hubo más hipotensiones, hipofosfatemias e hipopotasemias en el grupo de diálisis intensa¹¹. Los resultados de este trabajo son concluyentes, si bien ha recibido numerosas críticas, fundamentalmente por los parámetros utilizados para comparar la dosis de diálisis administrada en las técnicas continuas e intermitentes, la exclusión de pacientes con ERC previa, el retraso en iniciar el TRS (6-7 días tras el ingreso en la UCI, de media), y el hecho de que se trataba de pacientes con una puntuación APACHE muy alta (28 puntos de media), lo que ha llevado a algunos autores a sugerir que en situaciones de fallo multiorgánico grave el impacto de más dosis de diálisis sobre la supervivencia es pequeño, a diferencia de lo que ocurriría si se iniciase el TRS en fases más precoces con índices de gravedad menor¹².

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la IRA según las clasificaciones RIFLE

Rifle	Estadio	Criterio	Criterio diuresis
Risk	1	↑ Cr >1,5-2 veces la basal ↑ Cr ≥0,3 mg/dl	<0,5 ml/kg/h en 6 h <0,5 ml/kg/h en 12 h
Injury	2	↑ Cr >2-3 veces el basal	<0,3 ml/kg/h en 24 h
Failure	3	↑ Cr >3 veces la basal o Cr >4 mg/dl con un ↑ agudo >0,5 mg/dl	o anuria en 12 h
Low End-Stage Renal Disease			Frente a RIFLE - Se elimina el eGFR - Se incluye un marco temporal 48 h - ↑ Cr ≥0,3 mg/dl criterio E-1 - Tratamiento renal sustitutivo = E3

Crs: creatinina sérica; eGFR: filtrado glomerular estimado; IRA: insuficiencia renal aguda.

Actualmente hay otro estudio en marcha, el RENAL (*Randomized Evaluation of Normal Versus Augmented Level of Renal Replacement Therapy in ICU*) (N.º ClinicalTrials.gov: NCT00221013), que se publicará probablemente en el año 2009 y que, junto al estudio ATN, permitirá definir con claridad cuál es la mejor dosis de diálisis a administrar en el paciente con IRA grave.

Modalidad de diálisis

El intento de demostrar la superioridad de unas técnicas de TRS frente a otras en la IRA ha sido una constante en los últimos años y se han publicado innumerables trabajos que intentan resolver precisamente esta cuestión: si las técnicas continuas, habitualmente la CVVHDF, aportan ventajas en términos de supervivencia a la hemodiálisis intermitente. En el año 2008 se publicaron dos metaanálisis que tratan esta cuestión. El primero incluye 30 estudios aleatorizados, controlados, y 8 estudios prospectivos de cohortes. El segundo incluye 9 estudios controlados aleatorizados en un total de 1.403 pacientes. La conclusión es idéntica en ambos. No hay diferencias entre las dos modalidades de diálisis en lo que se refiere a supervivencia del paciente. Además, se reconoce que la evidencia disponible en los distintos ensayos es de escasa calidad, por lo que es necesario realizar estudios controlados más potentes para contestar definitivamente a esta pregunta^{13,14}. Otros autores, sin embargo,

consideran que esta cuestión (modalidad de diálisis) no es la que más urge, por lo que no deben seguir haciéndose esfuerzos económicos en este sentido, ya que finalmente la elección sobre qué tipo de TRS utilizar dependerá en gran parte de la experiencia y de la disponibilidad de las técnicas en cada centro. Sí sería adecuado invertir en ensayos que intenten responder a cuestiones más relevantes, como serían el momento en el que empezar el TRS, cómo medir su adecuación y, quizá, comparar las técnicas continuas con otras más innovadoras como la hemodiálisis diaria de baja eficiencia y larga duración¹⁵.

PREVENCIÓN DE LA IRA

En la fisiopatología de la IRA hay unos factores predisponentes y un daño renal que se produce en un momento muy concreto y que muchas veces es claramente identificable, como ocurre tras la administración de contrastes yodados o ante una cirugía mayor. Por ello es lógico que se hayan intentado en los últimos años diversas estrategias preventivas que pretenden reducir el riesgo de IRA asociado a estos procedimientos.

Prevención de la nefropatía por contrastes yodados

El riesgo de nefropatía por contrastes está determinado por factores relacionados con el paciente, fundamentalmente la

Tabla 2. Biomarcadores propuestos para la IRA

	Diagnóstico diferencial	Detección precoz	Pronóstico
Sangre	Carb HB Cistatina C NGAL	Cistatina C Neutrófilo-CD11b NGAL PRO-ANP	Cistatina C IL-10 IL-6 IL-8 NGAL
Orina	Alfa-1-microglobulina GST IL-18 KIM-1 MMP-9 NAG NGAL NHE-3	ALFA-GST AP GAMMA-GT GST IL-18 KIM-1 LDH L-FABP MMP-9 NAG NGAL PI-GST	Alfa-1-microglobulina Alfa-GST Beta-2-microglobulina GGT IL-18 KIM-1 LDH NAG NGAL RBP

AP: fosfatasa alcalina; Carb-HB: hemoglobina carbamilada; GGT: gammaglutamil transferasa; GST: glutatión-s-transferasa; IL: interleucina; IRA: insuficiencia renal aguda; KIM-1: kidney Injury Molecule-1; LDH: lactato deshidrogenasa; MMP-9: matrix metaloproteínasa 9; NAG: *N-acetil-beta-D-glucosaminidasa*; NGAL: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*; NHE-3: Intercambiador Na/H⁺ isoforma 3; ProANP: prohormona del péptido auricular natriurético; RBP: proteína fijadora del retinol.

Modificado de Coca et al, 2008⁷

ERC previa, la diabetes mellitus (DM) y cualquier circunstancia que implique un bajo gasto cardiaco o hipovolemia efectiva, y por factores relacionados con el contraste empleado, como son la osmolaridad, la viscosidad y el volumen administrado. La principal medida profiláctica es la expansión de volumen, preferentemente con soluciones salinas, y el tratamiento farmacológico más popular es la administración de N-acetilcisteína, dada la seguridad de este fármaco. Se han publicado más de 20 estudios¹⁶ con N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contrastes yodados, siendo más numerosos los que no observan efectos beneficiosos que los que sí los hallan, en una proporción 2:1. A raíz de los resultados del estudio REMEDIAL¹⁷, publicado en el 2007, en el que la administración conjunta de bicarbonato y N-acetilcisteína redujo el riesgo de IRA en pacientes con ERC previa (filtrado glomerular <40 ml/min), esta combinación se ha extendido en muchos centros. En el año 2008, se publicó un metaanálisis de 7 estudios aleatorizados que incluyen a 1.307 pacientes en el que se comparan estrategias basadas en hidratación con bicarbonato o con suero salino, concluyéndose que, si bien hay una gran heterogeneidad en los estudios y probablemente muchos sesgos de publicación, existe una menor incidencia de IRA en el grupo pretratado con bicarbonato (5,9 frente al 17,2 %, RR: 0,38), aunque sin efecto sobre la necesidad de hemodiálisis o sobre la mortalidad¹⁸. Por otra parte, en un estudio observacional retrospectivo de cohortes de la Clínica Mayo, publicado también en el año 2008, y en el que se compara la evolución de 7.988 pacientes de los cuales 268 recibieron bicarbonato sódico como prehidratación, esta estrategia se asoció a un mayor riesgo de IRA (OR: 3,1)¹⁹.

Por tanto, en el momento actual no hay una clara evidencia, aparte de la hidratación, sobre cuáles son las estrategias preventivas de la nefropatía por contrastes.

Prevención de la IRA tras cirugía mayor

El fracaso renal agudo es muy frecuente y varía según las series y el tipo de cirugía desde un 1 a un 30% de los procedimientos, con un 1-7% de los pacientes que requerirán técnicas de TRS, lo que implica un aumento en la mortalidad de más del 60%. Los factores predisponentes no relacionados con la cirugía incluyen la ERC previa, la DM, la edad superior a 65 años, la sepsis y la disfunción cardiaca, entre otros. La cirugía *per se* induce otros factores precipitantes de IRA, como son la hipovolemia, la isquemia renal, la toxicidad renal por determinados anestésicos y el aumento de la presión intraabdominal en algunas cirugías. Dada la elevada prevalencia de la IRA se han probado muchas estrategias preventivas, especialmente en cirugía cardiaca. Entre ellas, las más prometedoras, aparte de una adecuada hidratación, son el fenoldopam (agonista de la dopamina de acción corta que aumenta el flujo sanguíneo renal) y los péptidos natriuréticos

como el BNP (péptido natriurético tipo B)²⁰. La utilidad de la n-acetilcisteína es un tema controvertido. Un metaanálisis publicado en el año 2008, de 10 estudios aleatorizados con 1.193 pacientes, no pudo demostrar efecto beneficioso alguno de este abordaje profiláctico²¹. Da la impresión de que las estrategias que no han demostrado claramente su utilidad en la prevención de la nefropatía por contrastes tampoco lo hacen en la prevención de la IRA posquirugía. De hecho, en el mes de enero de 2009 se publicó un estudio controlado sobre la utilidad de la infusión perioperatoria de bicarbonato en 100 pacientes sometidos a cirugía cardiaca en los que hubo menos pacientes en el grupo tratado con bicarbonato que presentaron incrementos en la Crs >25% de la basal (8 frente al 13%; OR: 0,43 [0,19-0,98]; p = 0,043). Los propios autores afirman que se trata de un estudio piloto que precisa de validación en un estudio más amplio²².

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La estrecha relación entre la IRA y la ERC ha sido objeto en los últimos meses de estudios epidemiológicos muy interesantes. Es bien sabido que la evolución natural de la IRA es variable: recuperación completa, evolución a la ERC, agravamiento de una ERC preexistente, o entrada en un programa de diálisis crónica, sin que se conozca, *a priori*, la evolución que seguirá cada paciente concreto²³. La edad avanzada y la ERC preexistente se han implicado como factores de mal pronóstico. Este concepto de IRA sobreañadido a ERC, tan conocido por los nefrólogos, se ha analizado en un estudio observacional del registro permanente Kaiser de Carolina del Norte, y publicado en 2008. Se compararon 1.746 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de «IRA que precisó diálisis» con 600.820 pacientes que estuvieron hospitalizados en el mismo periodo de tiempo y que no tuvieron ese diagnóstico, y se analiza el riesgo de IRA en función del grado de ERC previa según la clasificación KDOQI. Los resultados indican claramente que el riesgo de desarrollar IRA que precisa diálisis aumenta de forma muy llamativa con el estadio de ERC basal, y que ya está incrementado incluso con filtrados glomerulares entre 45-60 ml/min. Además de la ERC, la DM, la proteinuria, la hipertensión y la edad avanzada también se asociaron a un mayor riesgo de IRA²⁴.

Por otra parte, en otro estudio muy reciente se analiza la otra cara de la moneda, la evolución en el tiempo de los pacientes que han presentado IRA. Se analizó una cohorte de 233.803 pacientes beneficiarios del Medicare estadounidense, todos con edad superior a 67 años y que habían tenido un ingreso hospitalario en el año 2000 y del que fueron dados de alta vivos. Se analizó el riesgo a los 2 años de evolucionar a ERC estadio 5 en tratamiento sustitutivo, y su relación con el diagnóstico de IRA durante el ingreso del año 2000 (3,1% de los pacientes), y con la existencia previa de ERC (34,3% de los

pacientes). En los pacientes con IRA en el año 2000, el riesgo de desarrollar ERC-E5 a los 2 años fue del 6,9%; si presentaban ERC previa a la IRA, el riesgo fue del 14,3%, y si tenían previamente una función renal normal el riesgo fue del 3,7%. Por otra parte, en ausencia de IRA, el riesgo fue del 0,25% si no existía ERC previa al ingreso del año 2000, y del 2,54% si existía²⁵. Estos datos confirman el enorme impacto de la IRA sobre el riesgo de desarrollar ERC avanzada, y desmitifican la idea de que es una entidad de buen pronóstico tras el alta hospitalaria. Se confirma, igualmente, que los pacientes en mayor riesgo de evolucionar a ERC-E-5 tras

un episodio de IRA son aquellos que presentaban alteración de la función renal antes del episodio.

Estos dos estudios epidemiológicos permiten profundizar más en la estrecha interrelación existente entre estas dos entidades, IRA y ERC, y tiene claras implicaciones terapéuticas, en forma de estrategias más cautas en el paciente con ERC a la hora de indicar técnicas diagnósticas (exploraciones con contrastes) o tratamientos farmacológicos (antiinflamatorios no esteroideos), que puedan favorecer la aparición de un fracaso renal agudo.

BIBLIOGRAFÍA

- Gainza FJ, García FL. Guías SEN. Actuación en el Fracaso Renal Agudo. *Nefrología* 2007;27(S3):1-274.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A sistematic reveiw. *Kidney Int* 2008;73:538-46.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A Comparison of the RIFLE and AKI criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569-74.
- Ostermann M, Chang R and The Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 2008;12:R144.
- Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S159-S165.
- 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.
- Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM. Timing of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:656-61.
- Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:272-84.
- Humes HD, Ding F, Song JH. Dialysis dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2008;52:649-52.
- TheVA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H, et al. Dialysis dose in acute kidney injury: no time for therapeutic nihilism—a critical appraisal of the acute renal failure trial network study. *Crit Care* 2008;12:308.
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. A systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805.
- 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.
- Biesen WV, Lameire N, Vanholder R. A Tantalizing question: Ferrari or Rolls Royce? A meta-analysis on the ideal renal replacement modality for acute kidney injury at the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:649-50.
- Fishbane S. N-Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:281-7.
- Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL). *Circulation* 2007;115:1211-7.
- Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:414-21.
- From A, Bartholmai B, Williams A, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:10-8.
- Harel Z, Chan CT. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:624-8.
- Ho KM, Morgan DJR. Meta-analysis of N-Acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis*. 2008;53:33-40.
- Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, 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.
- Cerdá J, Lameire N, Eggers P, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:881-6.
- HSU CY, Ordóñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:101-7.
- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute Kidney Injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.