



Original

Comparación de los sistemas de clasificación del fracaso renal agudo en la sepsis

Emilio Rodrigo^{a,*}, Borja Suberviola^b, Zoila Albines^a, Álvaro Castellanos^b,
Milagros Heras^a, Juan Carlos Rodríguez-Borregán^b, Celestino Piñera^a,
Mara Serrano^a y Manuel Arias^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2015

Aceptado el 28 de marzo de 2016

On-line el 11 de junio de 2016

Palabras clave:

Fracaso renal agudo

Mortalidad

Sepsis

R E S U M E N

Antecedentes: Desde 2004 se han propuesto diversos criterios para definir y estadiar el fracaso renal agudo (FRA), sin embargo, no se conoce cuál de ellos debe ser empleado cuando se desarrolla FRA en el contexto de la sepsis grave.

Objetivo: Valorar la capacidad predictiva de mortalidad en una cohorte de pacientes con sepsis de los distintos métodos de clasificación del FRA.

Métodos: Estudio prospectivo de los pacientes >18 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital desde abril de 2008 hasta septiembre de 2010 con shock séptico. La creatinina plasmática se determinó diariamente en UCI. Los pacientes se clasificaron de forma retrospectiva según las clasificaciones RIFLE, AKIN, KDIGO y cinética de la creatinina (CK).

Resultados: El porcentaje de pacientes que desarrolló FRA según cada clasificación fue: 74,3% RIFLE; 81,7% AKIN; 81,7% KDIGO y 77,5% CK. Cada estadio de FRA por RIFLE (OR 1,452; $p=0,003$), por AKIN (OR 1,349; $p=0,028$) y por KDIGO (OR 1,452; $p=0,006$) se relacionaba de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria, pero no por CK (OR 1,188; $p=0,148$).

Conclusiones: Un porcentaje elevado de pacientes con sepsis grave desarrolla FRA que se puede clasificar según los distintos métodos propuestos. Los estadios de las clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO se relacionan con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria. Por el contrario, la nueva definición de CK no se relaciona con una mayor mortalidad y no se debería usar en estos pacientes con sepsis grave sin confirmar su utilidad en estudios posteriores.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nefrce@humv.es (E. Rodrigo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.021>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis

ABSTRACT

Keywords:

Acute kidney injury
Mortality
Sepsis

Background: Since 2004, various criteria have been proposed to define and stage acute kidney injury (AKI). Nevertheless, fixed criteria for assessing severe sepsis-related AKI have not yet been established.

Objectives: To assess the ability of the different AKI classification methods to predict mortality in a cohort of patients with sepsis.

Methods: A prospective study of patients > 18 years with septic shock admitted to the intensive care unit (ICU) of our hospital from April 2008 to September 2010 was conducted. Plasma creatinine levels were measured daily in the ICU. Patients were classified retrospectively according to RIFLE, AKIN, KDIGO and creatinine kinetics (CK) criteria.

Results: The AKI rate according to the different criteria was 74.3% for RIFLE, 81.7% for AKIN, 81.7% for KDIGO and 77.5% for CK. AKI staging by RIFLE (OR 1.452, P=.003), AKIN (OR 1.349, P=.028) and KDIGO criteria (OR 1.452, P=.006), but not CK criteria (OR 1.188, P=.148) were independently related to in-hospital mortality.

Conclusions: A high rate of patients with severe sepsis developed AKI, which can be classified according to different criteria. Each stage defined by RIFLE, AKIN and KDIGO related to a higher risk of in-hospital mortality. In contrast, the new CK criteria did not relate to higher mortality in patients with severe sepsis and this classification should not be used in these patients without further studies assessing its suitability.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La aparición de fracaso renal agudo (FRA) es una de las complicaciones más serias en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con FRA tienen más riesgo de muerte a corto y largo plazo, un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y consumen más recursos sanitarios¹⁻⁹. Aproximadamente, la mitad de los casos de FRA en los pacientes críticos están provocados por la sepsis^{10,11}. Las altas tasas de mortalidad en los pacientes sépticos se deben en gran medida a la aparición de FRA entre 1/3 y 2/3 de los casos, según las series¹²⁻¹⁵.

Tradicionalmente se han venido utilizando diferentes clasificaciones para definir y estadiar el FRA. En los últimos años se ha reconocido la necesidad de disponer de definiciones estandarizadas del FRA que pudieran aplicarse de forma práctica en la rutina diaria y para llevar a cabo estudios epidemiológicos y de investigación¹⁶. Así, desde 2004 se han propuesto 4 sistemas de definición y estadificación del FRA¹⁷⁻²⁰. Los diversos estudios que han comparado la capacidad predictiva de cada sistema de clasificación del FRA entre sí no han observado ventajas sustanciales en ninguno de los métodos empleados²¹. El uso del sistema de clasificación basado en la cinética de la creatinina (CK) parece ofrecer algunas ventajas, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica previa^{22,23}. Sin embargo, en los pacientes con sepsis, la síntesis de creatinina está profundamente disminuida²⁴ y, con frecuencia, los pacientes están hemodiluidos, lo que modificaría la utilidad de usar un sistema de clasificación basado en los cambios absolutos en el valor de creatinina. El objetivo de nuestro estudio fue valorar el grado de acuerdo en el diagnóstico y

clasificación del FRA y la capacidad predictiva de mortalidad en una cohorte de pacientes con sepsis entre los distintos métodos de clasificación del FRA.

Métodos

Se incluyó de forma prospectiva a todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde abril de 2008 hasta septiembre de 2010 con un cuadro de shock séptico de acuerdo con las definiciones propuestas por la Conferencia de Consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, es decir, la presencia de sepsis grave con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión tisular persistentes que no responden a la administración intravenosa de 20 ml/kg de fluidos y que precisan la infusión de fármacos vasoactivos²⁵. Se excluyó del estudio a los pacientes con insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo renal y a los trasplantados renales.

Se registraron de la historia clínica las variables demográficas y analíticas (leucocitos, lactato, exceso de bases, PCR, procalcitonina), el uso de vasopresores y los valores de clasificación de los pacientes mediante APACHE-II y SOFA calculados al ingreso en la UCI. El valor de creatinina plasmática se determinó diariamente durante la estancia del paciente en la UCI. Se consideró como creatinina basal el último valor de creatinina disponible entre los días 7-365 antes del ingreso^{26,27}. En un 4% de los pacientes en los que no se disponía de valores previos en dicho periodo se consideró como creatinina basal la calculada para un filtrado glomerular de 75 ml/min/1,73m² estimado mediante la ecuación MDRD-4, siguiendo la recomendación del grupo ADQI²⁸. Los pacientes se clasificaron

Tabla 1 – Características principales de los pacientes

	N = 405
Edad (años)	65 ± 16
Sexo (varón)	68,9%
Hipertensión arterial	47,7%
Diabetes mellitus	18,3%
Leucocitos	15.413 ± 13.093
Lactato	30,7 ± 24,5
Exceso de bases	-4,3 ± 5,4
Vasopresores	84,3%
APACHE	20,7 ± 6,8
SOFA	8,5 ± 2,9
PCR	20,1 ± 12,4
Procalcitonina	24,1 ± 38,7
Creatinina basal	1,02 ± 0,37
Estancia media en UCI	9,7 ± 23,4
Estancia media hospitalaria	11,9 ± 26,6

de forma retrospectiva según las clasificaciones RIFLE, AKIN, KDIGO y CK de acuerdo con las definiciones previamente propuestas^{20,26}.

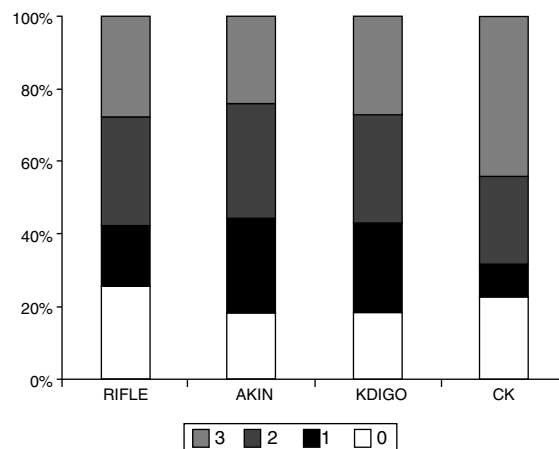
Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar y las variables cualitativas por su valor absoluto o como porcentaje. La comparación de las proporciones se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado. El grado de acuerdo para clasificar a los pacientes por estadios entre las distintas clasificaciones se estimó mediante el índice kappa de Cohen ponderado. La capacidad de discriminación del riesgo de mortalidad intrahospitalaria para cada clasificación se midió mediante el área bajo la curva ROC (AUC-ROC). Se efectuó un análisis de regresión logística para estimar el riesgo de muerte en el hospital de acuerdo con cada método de clasificación del FRA, sin ajustar y ajustado, para APACHE-II y SOFA.

Resultados

Las características principales de los pacientes se describen en la [tabla 1](#). El porcentaje de pacientes que desarrolló FRA según cada clasificación fue: 74,3% RIFLE; 81,7% AKIN; 81,7% KDIGO y 77,5% CK. El número de pacientes incluidos en cada estadio según las distintas clasificaciones está reflejado en la [tabla 2](#) y en la [figura 1](#). El grado de acuerdo entre RIFLE y AKIN fue 95,7% (índice kappa 0,895; $p < 0,001$), entre RIFLE y KDIGO 97,1% (índice kappa 0,929; $p < 0,001$), entre RIFLE y CK 85,4% (índice kappa 0,666; $p < 0,001$), entre AKIN y KDIGO 98,3% (índice kappa 0,956; $p < 0,001$), entre AKIN y CK 85,7% (índice kappa 0,664; $p < 0,001$) y entre KDIGO y CK 85,5% (índice kappa 0,658; $p < 0,001$).

Tabla 2 – Estadios de fracaso renal agudo según cada clasificación

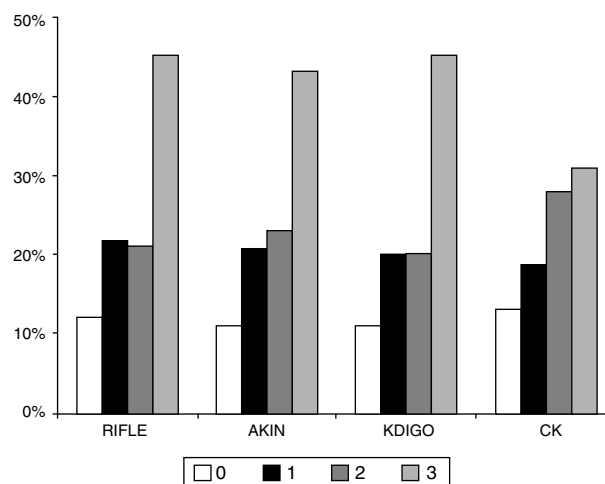
n (%)	RIFLE	AKIN	KDIGO	CK
0	104 (25,7)	74 (18,3)	74 (18,3)	91 (22,5)
1	66 (16,3)	104 (25,7)	100 (24,7)	37 (9,1)
2	124 (30,6)	130 (32,1)	121 (29,9)	100 (24,7)
3	111 (27,4)	97 (24,0)	110 (27,2)	177 (43,7)

**Figura 1 – Diagnóstico y clasificación del fracaso renal agudo por RIFLE, AKIN, KDIGO y CK.****Tabla 3 – Porcentaje de fallecimiento intrahospitalario con cada estadio de FRA**

%	RIFLE*	AKIN*	KDIGO*	CK**
0	11,7	11,0	11,0	13,3
1	21,5	21,4	20,4	19,4
2	21,3	23,4	20,0	27,6
3	45,0	43,2	45,4	31,4

* $p < 0,001$.
** $p = 0,011$.

El número de pacientes fallecidos durante la hospitalización fue 101 (24,9%) y a 3 meses 109 (26,9%). El porcentaje de pacientes fallecidos en el hospital fue mayor en cada estadio de FRA en todas las clasificaciones de forma significativa ([tabla 3](#) y [figura 2](#)). El AUC-ROC de mortalidad intrahospitalaria para RIFLE 0,673 (IC 95%: 0,612-0,734), AKIN 0,649 (IC 95%: 0,588-0,711), KDIGO 0,667 (IC 95%: 0,606-0,729), CK 0,600 (IC 95%: 0,539-0,661), sin diferencias significativas en la capacidad de discriminación. Ajustado para el sistema de clasificación de severidad APACHE-II, cada estadio de FRA por RIFLE (OR 1,452;

**Figura 2 – Porcentaje de fallecimiento intrahospitalario con cada estadio de FRA.**

95%CI 1,137-1,854; $p=0,003$), por AKIN (OR 1,349; IC 95%: 1,033-1,761; $p=0,028$) y por KDIGO (OR 1,452; IC 95%: 1,115-1,892; $p=0,006$) se relacionaba de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria. Por el contrario, aunque la clasificación mediante CK se relacionaba con una mayor mortalidad intrahospitalaria en cada estadio (OR 1,421; IC 95%: 1,151-1,755; $p=0,001$), esta relación no se mantenía al ajustar por APACHE-II (OR 1,188; IC 95%: 0,941-1,499; $p=0,148$). El ajuste mediante SOFA obtuvo resultados similares.

Discusión

En el contexto de la sepsis grave, una mayoría de pacientes desarrollan FRA. Dependiendo de la definición utilizada, entre un 74 y un 82% de la cohorte de pacientes con sepsis en UCI desarrollaron FRA. Las definiciones más sensibles fueron AKIN y KDIGO, mientras que, siguiendo los criterios RIFLE, un menor número de pacientes presentaron FRA. La ausencia de un método de referencia estandarizado impide estimar la precisión diagnóstica de cada clasificación¹⁶. En la mayoría de los estudios que comparan RIFLE y AKIN, se encuentra un mayor porcentaje de pacientes con FRA si se utilizan los criterios AKIN tanto en pacientes hospitalizados en general como en pacientes en UCI o cirugía cardíaca¹⁶, aunque no se ha confirmado en todos los estudios^{26,27,29}. La definición por CK fue más sensible para diagnosticar FRA en un estudio comparada con RIFLE²³, pero menos en otro comparada con KDIGO²². Diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, en si se incluye o no la diuresis en la definición de FRA, en la definición de función renal basal y en el número de días de seguimiento de la creatinina pueden hacer variar los porcentajes de pacientes definidos como FRA por cada criterio.

Aunque haya diferencias en los porcentajes de diagnóstico de FRA, en general, el grado de acuerdo entre las definiciones es bueno. En nuestro estudio el grado de acuerdo fue «muy bueno» ($\kappa > 0,8$) entre RIFLE, AKIN y KDIGO y «bueno» ($\kappa 0,6-0,8$) entre CK y las otras clasificaciones. En estudios previos comparando RIFLE y KDIGO el índice kappa siempre fue bueno o muy bueno: variaba desde 0,682 hasta 0,849²⁹⁻³². En el único estudio previo que analiza el grado de acuerdo entre CK y RIFLE los valores obtenidos fueron similares a lo que reportamos (0,67)²³. A pesar del grado de concordancia, es interesante resaltar que, con la clasificación CK, la mayoría de los pacientes con FRA se clasifican dentro del grado máximo de severidad: 3. De forma similar, Liborio et al. detectaron que la mayoría de los pacientes clasificados como estadio 2 por KDIGO pasaban al estadio 3 al utilizar CK²².

En los pacientes con sepsis, la aparición de FRA es muy frecuente y contribuye a incrementar el riesgo de muerte¹⁵. El riesgo de FRA se puede reducir, al menos parcialmente, con una resucitación dirigida precoz¹⁵, aunque este último punto no se ha verificado en todos los estudios³³. El aumento de mortalidad se relaciona no solo con el diagnóstico de FRA sino también con su severidad³⁴. Así, la capacidad de discriminación medida mediante AUC-ROC siempre fue significativa con cada una de las clasificaciones que analizamos y ha sido también demostrada en trabajos previos, con valores mayores en contextos clínicos menos heterogéneos que en la sepsis (AUC-ROC de mortalidad 0,731 para KDIGO y 0,687 para CK

tras infarto de miocardio y 0,852 para RIFLE y 0,887 para CK tras cirugía cardíaca)^{22,23}. Ni en estos estudios ni en el nuestro se han observado diferencias significativas entre las distintas definiciones en su capacidad para discriminar el riesgo de muerte^{22,23}.

Un estudio epidemiológico multicéntrico reciente que incluía a 1.802 pacientes en UCI ha demostrado la relación entre la severidad de FRA por cada uno de los estadios de KDIGO y el mayor riesgo de muerte³⁴. La calidad de los estudios previos solo permite tener una evidencia baja-moderada de la relación entre cada estadio de RIFLE y AKIN y el riesgo de muerte²¹. En nuestra cohorte prospectiva de pacientes con sepsis, las clasificaciones mediante RIFLE, AKIN y KDIGO se relacionaban de forma independiente con el riesgo de muerte intrahospitalaria. La mínima diferencia en mortalidad detectada entre los estadios 1 y 2 con las 3 clasificaciones ha sido previamente reportada utilizando los criterios AKIN^{16,21}.

Por el contrario, los estadios de severidad definidos por CK no se relacionaron de forma independiente con el riesgo de muerte en nuestra población. Solo 2 estudios previos han analizado la relación entre FRA clasificado por CK con el riesgo de muerte. En pacientes con infarto de miocardio el riesgo por cada estadio de CK fue significativo (OR 5,607; IC 95%: 1,915-16,421, ajustado por APACHE-II) y los hallazgos fueron similares en un grupo de pacientes operados de cirugía cardíaca^{22,23}. En modelos experimentales se ha demostrado que la sepsis disminuye la producción de creatinina, lo que puede llevar a que se infraestime el daño renal en la sepsis más que en otras formas de AKI²⁴, especialmente con una clasificación que no hace referencia a un valor basal «normal» previo de creatinina. De forma similar, la hemodilución que presentan los pacientes graves en la UCI puede hacer variar la eficacia de cada clasificación. El modelo de CK descrito por Waikar y Bonventre se basa en una simulación matemática «ideal» que no incluye toda la complejidad que conlleva la sepsis grave²⁰.

Como conclusiones, un porcentaje de pacientes con sepsis grave desarrolla FRA que se puede diagnosticar y clasificar según los distintos métodos propuestos: RIFLE, AKIN, KDIGO y CK. Todos ellos tienen un grado de concordancia bueno o muy bueno entre sí. Utilizando las clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO, cada estadio de mayor severidad de FRA se relaciona con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria, sin encontrar diferencias significativas entre ellas. Por el contrario, la nueva definición de CK no se relaciona con una mayor mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con sepsis grave y no se debería usar en estos pacientes sin confirmar su utilidad en estudios posteriores.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado por una beca de la S.E.N. 2013-2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Criado J, Ramos-Barron MA, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, de Francisco AL, Arias M, et al. Long-term mortality among hospitalized non-icu patients with acute kidney injury referred to nephrology. *Nephron*. 2015;131:23-33.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
3. Parikh A, Shaw A. The economics of renal failure and kidney disease in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2012;28:99-111.
4. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35:349-55.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913-7.
6. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS, et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med*. 2011;39:2659-64.
7. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, Esteban A, Lorente JA, Ferguson ND, et al. VENTILA Group: Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock*. 2010;34:109-16.
8. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute Kidney Injury Network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:323-8.
9. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Peteiro J, Alvarez-García N. Acute kidney injury and long-term prognosis after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2009;169:87.
10. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:431-9.
11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8.
12. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11:411.
13. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35:871-81.
14. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: Results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:904-9.
15. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: An observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1744-51.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2013. [consultado 1 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247665/>
17. 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;8:R204-12.
18. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
19. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
20. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:672-9.
21. Thomas MA, Blaine C, Dawney A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2014;87:62-73.
22. Liborio AB, Macedo E, de Queiroz RE, Leite TT, Rocha IC, Freitas IA, et al. Kidney disease improving global outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: A proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2779-87.
23. Garrido JM, Candela-Toha AM, Parise-Roux D, Tenorio M, Abaira V, Del Rey JM, et al. Impact of a new definition of acute kidney injury based on creatinine kinetics in cardiac surgery patients: A comparison with the RIFLE classification. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20:338-44.
24. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1217-21.
25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
26. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin Am Soc Nephrol*. 2014;9:12-20.
27. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:848-54.
28. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35:1837-43.
29. 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.
30. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Critical Care*. 2013;28:389-96.
31. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*. 2011;15:R16.
32. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1370-6.
33. Ahmed W, Memon JI, Rehmani R, Al Juhaiman A. Outcome of patients with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy in an intensive care unit. *Saudi L Kidney Dis Transpl*. 2014;25:544-51.
34. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411-23.