

Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal

Raúl Carrillo-Esper,¹ Armando Vázquez-Rangel,² Maribel Merino-López,² Carlos Peña-Pérez,¹ Jorge Nava-López,¹ Isis Espinoza de los Monteros-Estrada,¹ Teresa de la Torre-León,¹ Agustín Omar Rosales-Gutiérrez,¹ Luis Daniel Carrillo-Córdova,³ Dulce María Carrillo-Córdova,⁴ Carlos Alberto Carrillo-Córdova⁴

RESUMEN

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados. Se diagnostica menos de lo que debiera, a pesar de la evidencia de que aún en su forma leve se asocia con elevadas morbilidad y mortalidad y complicaciones cardiovasculares e infecciosas. Son bien conocidos los mecanismos fisiopatológicos que condicionan la lesión renal aguda, en especial los relacionados con la disfunción y lesión de células endoteliales y epiteliales, uniones celulares, transportadores de membrana y moléculas de unión entre otros. Los criterios diagnósticos de la lesión renal aguda se han modificado, en especial una vez desarrollados e incorporados los criterios RIFLE y AKIN, que son fáciles de realizar en la cabecera de la cama del enfermo; su limitación se debe a las modificaciones de la creatinina sérica y de los volúmenes urinarios. Según las modificaciones de la creatinina sérica, son un marcador tardío de lesión renal aguda. Se han desarrollado nuevos biomarcadores útiles para el diagnóstico, estadificación y pronóstico de la lesión renal aguda, entre estos destaca la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos. El inicio temprano y las nuevas técnicas de reemplazo renal han incrementado de manera significativa la supervivencia de los enfermos con lesión renal aguda.

Palabras clave: lesión renal aguda, lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, RIFLE, AKIN, terapia de reemplazo renal.

ABSTRACT

Acute Kidney injury (AKI) is a frequent complication in hospitalized patients. AKI is often overlooked in hospitalized patients despite the fact even mild forms are strongly associated with poor clinical outcomes such as increased mortality, morbidity, cardiovascular failure and infections. In recent years the pathogenic mechanisms of AKI have been fully elucidated. Tubular epithelial cells and endothelial cells, endothelial junction injury, membrane transporters and tight junction proteins have been identified as the main targets of ischemia and other lesion mechanisms. RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease) and AKIN (Acute Kidney Injury Network) criteria which was designed to standardize and classify renal dysfunction. The RIFLE and AKIN criteria are easy to use in a variety of clinical and research settings, but have several limitations; both utilize an increase in serum creatinine level from a hypothetical baseline value and a decrease in urine output. The diagnosis of AKI is usually based on changes in serum creatinine, but such measurement is a poor marker of acute deterioration in kidney function. Recent studies evidenced new molecules as early biomarkers of AKI, in special the Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), as useful tools for diagnosis, stratification and prognostication of AKI. The early initiation and new modalities of the of Renal Replacement Therapy (RRT) are associated with improved survival.

Key words: Acute Kidney Injury, NGAL, RIFLE, AKIN, Renal Replacement Therapy

- ¹ Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Médica Sur.
- ² Servicio de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- ³ Unidad de Investigación. Fundación Médica Sur
- ⁴ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Médica Sur. Puente de Piedra 150, México 14050 DF. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx
Recibido: 26 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Vázquez-Rangel A, Merino-López M, Peña-Pérez C, Nava-López J, y col. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Med Int Mex 2013;29:179-191.

www.nietoeditores.com.mx

La lesión renal aguda es un problema clínico cada vez más frecuente que enfrentan los nefrólogos, intensivistas, internistas y cirujanos. La lesión renal aguda se asocia con resultados adversos a corto y largo plazo; la enfermedad renal crónica terminal se reconoce como una de las principales complicaciones que enfrentan quienes la padecen. En el análisis de 19,982 admisiones consecutivas en un solo centro médico en Boston, Massachusetts, de Estados Unidos, la lesión renal aguda se asoció, significativamente, con mayor mortalidad, estancia intrahospitalaria y costos de atención médica. Ese estudio pone de manifiesto la elevación de la

creatinina sérica como común denominador coexistente en 13% de los pacientes, y que incluso las relativamente modestas elevaciones de la creatinina sérica se asociaron con resultados adversos.¹ Las deficiencias en el tratamiento de la lesión renal aguda se pusieron de manifiesto en una encuesta realizada por el gobierno del Reino Unido, donde se consideró el cuidado de la lesión renal aguda como inadecuado en 33% de los casos, destacó el escaso reconocimiento de factores de riesgo, como la sepsis e hipovolemia.² Este patrón y la carga de lesión renal aguda parecen ser particularmente importantes para los países emergentes.³ La mortalidad de la lesión renal aguda sigue siendo inaceptablemente elevada. Es posible que, inclusive un breve episodio de lesión renal aguda pueda contribuir, a largo plazo, a la disfunción orgánica permanente, y a mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Por lo tanto, este complejo síndrome debe prevenirse, tratarse intensamente y nunca pasar por alto, ni siquiera en sus formas más “leves”.

El cambio en el paradigma de la prescripción del soporte renal exógeno debe ser una constante en todo el grupo médico dedicado a la atención de estos enfermos, porque con las tendencias actuales los enfermos inician cuadros floridos de disfunción orgánica múltiple con supervivencia muy baja. La diálisis correcta en técnica y “tiempo de oportunidad” debe evitar la infradosificación y prevenir complicaciones perjudiciales, como la hipotensión y sangrado durante el soporte.

El objetivo de este trabajo es revisar y poner a la consideración de todos los interesados los conceptos actuales relacionados con la lesión renal aguda y las nuevas terapias de soporte renal.

Fisiopatología

La lesión renal aguda, antes conocida como “insuficiencia renal aguda”, ha sido tradicionalmente descrita como la disminución abrupta de la función renal, estimada por el incremento en las concentraciones séricas de creatinina. La lesión renal por isquemia-reperfusión es, quizá, la causa más común de lesión renal aguda, esto como resultado de la deficiencia generalizada o localizada de oxígeno o nutrientes, o la eliminación anormal de productos de la degradación metabólica de las células a nivel tubular.⁴

Como resultado de este desequilibrio, las células del epitelio tubular renal sufren lesión estructural y, dependiendo de la magnitud de la lesión, inclusive funcional,

que condiciona la reducción en la producción de ATP intracelular que favorece la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Todos los segmentos de la nefrona pueden verse afectados durante un evento isquémico, pero la célula que con mayor frecuencia se lesiona es la del epitelio tubular proximal. Otra de las células epiteliales de la nefrona, principalmente implicadas en la fisiopatología de la lesión renal por isquemia, es la de la rama gruesa medular ascendente distal.^{5,6}

Una característica distintiva de la lesión renal isquémica es la pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal. La alteración y desprendimiento de las microvellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal conducen a la formación temprana de “ampollas” en la membrana y posterior a la lesión por isquemia. El desprendimiento y la pérdida de las células tubulares exponen áreas desnudas de la membrana basal que resultan en áreas focales de dilatación tubular proximal y en la formación de cilindros tubulares distales capaces de reducir la tasa de filtrado glomerular de esa unidad funcional.

El citoesqueleto de actina tiene un papel integral en el mantenimiento de la estructura y función celular, polaridad, endocitosis, transducción de señales, motilidad, movimiento de los organelos, exocitosis, división celular, migración, función de barrera de los complejos de unión y de adhesión con la matriz celular. La preservación de la integridad del citoesqueleto es sumamente importante para las células tubulares proximales porque la amplificación de la membrana apical a través de las microvellosidades es decisiva para la función celular normal. La pérdida del ATP intracelular interrumpe de manera inmediata a la F-actina apical por despolimerización mediada, en parte, por la cofilina, y la redistribución de la F-actina nuclear. Este problema vuelve inestable a la membrana de superficie y se forman vesículas en la membrana de unión extracelular, que se exfolian hacia el lumen tubular o internalizan para, potencialmente, reciclarse.

Otra de las consecuencias relevantes derivadas de la pérdida del citoesqueleto de actina, es también la de las uniones estrechas y adherentes, lo que incrementa la permeabilidad intersticial y la fuga por reflujo del filtrado glomerular hacia el intersticio. La redistribución de las bombas Na^+/K^+ ATPasa de la porción basolateral a la apical, ocurre en los primeros 10 minutos de la lesión al citoesqueleto de espectrina-actina. Esta redistribución de

las bombas tiene como resultado el transporte bidireccional de sodio y agua a través de la porción apical y basolateral de la célula. El incremento en la concentración de sodio en el filtrado glomerular alcanza el túbulo distal, a través de este mecanismo se reduce la tasa de filtración glomerular (retroalimentación glomerular tubular), por estimulación de la mácula densa que media la vasoconstricción arteriolar aferente.⁷

Las células endoteliales y musculares lisas de la microcirculación juegan un papel crítico en la fisiopatología de la lesión renal aguda, a través de las alteraciones regionales en el flujo sanguíneo renal que se producen durante la lesión renal aguda. El flujo sanguíneo que llega a la médula externa se reduce en forma desproporcionada. El endotelio lesionado y las pequeñas arteriolas renales de la vasa recta del riñón isquémico sufren un efecto vasoconstrictor, como respuesta al incremento de endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y D4, adenosina en las concentraciones tisulares, y en la estimulación nerviosa simpática. Esta vasoconstricción se amplifica debido a la producción reducida de óxido nítrico y otra sustancia vasodilatadora por la célula endotelial dañada.⁷

De manera normal, la barrera endotelial separa el lumen del vaso sanguíneo del tejido circundante, y controla el intercambio entre las células y el líquido de estos dos compartimientos. La permeabilidad microvascular incrementada que se observa en la lesión renal aguda es, quizá, condicionada por una combinación de factores, como la disrupción de la monocapa endotelial y del citoesqueleto de actina, el rompimiento de la matriz perivascular, alteraciones en las uniones estrechas entre las células endoteliales y del glucocalix, así como la expresión de moléculas de adhesión que aumentan la migración de leucocitos.^{7,8}

La respuesta inmunológica de la lesión renal aguda afecta a las células del sistema inmunitario innato y adaptativo. Aunque en numerosos estudios se ha demostrado el papel perjudicial condicionado por las diferentes células del sistema inmunitario, en investigaciones recientes se ha descubierto cierto papel protector y terapéutico de algunas células inmunitarias en la lesión renal aguda. Los estudios efectuados en modelos animales de lesión renal aguda han revelado que las células inmunitarias del sistema innato, como los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales y células asesinas

naturales T, y del sistema adaptativo, como los linfocitos T CD4⁺, favorecen la lesión renal. De hecho, en los humanos la inflamación renal es una característica común de la lesión renal aguda; el análisis detallado en modelos histopatológicos de pacientes humanos con lesión renal aguda demuestra un importante infiltrado con células mononucleares y neutrófilos. En contraste, las células T reguladoras CD4⁺FoxP3⁺ pueden proteger al riñón de la lesión por isquemia y la inducida por toxinas en modelos animales (Figura 1).⁹

Clasificación de la lesión renal aguda

Hasta el año 2004, la lesión renal aguda implicaba un reto diagnóstico porque existían reportados en la bibliografía médica 25 nombres y, al menos, 35 definiciones diferentes del padecimiento, lo que impedía realizar estudios comparativos y establecer estándares diagnósticos y de tratamiento.¹⁰

Antes del siglo XVIII sólo existía un par de referencias en la bibliografía de la lesión renal aguda (AKI por sus siglas en inglés). Galeno identificó, por primera vez, la ausencia de orina en una vejiga vacía y le dio el nombre de “iscuria” (del griego *ischein*, detener, y *ouron*, orina). Morgagni, en 1796, asoció la iscuria con una afección orgánica (iscuria vesical, ureteral, uretral y renal). A principios del siglo XX, la lesión renal aguda se conocía como la enfermedad de Bright. En 1941 Bywaters y Bell, durante la segunda Guerra Mundial publicaron cuatro casos de fracaso renal posterior a lesiones por aplastamiento, y encontraron daño tubular difuso y cilindros pigmentados en el interior del lumen tubular. Diez años después, Homer W. Smith introdujo el término de “insuficiencia renal aguda” en un capítulo de su libro *Acute renal failure related to traumatic injuries*. En 1950 William J. Kolff diseñó el riñón artificial, John P. Merrill ilustró la evolución clínica y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y George E. Schreiner describió y estimuló el tratamiento de la lesión renal aguda.¹⁰

Fue hasta el año 2004 que Ronco¹¹ y su grupo de colaboradores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía médica relacionada con la insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tuvo como resultado el reemplazo del término “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se propuso la clasificación de RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss y End-stage kidney disease) (Figura 2), que se realiza tomando

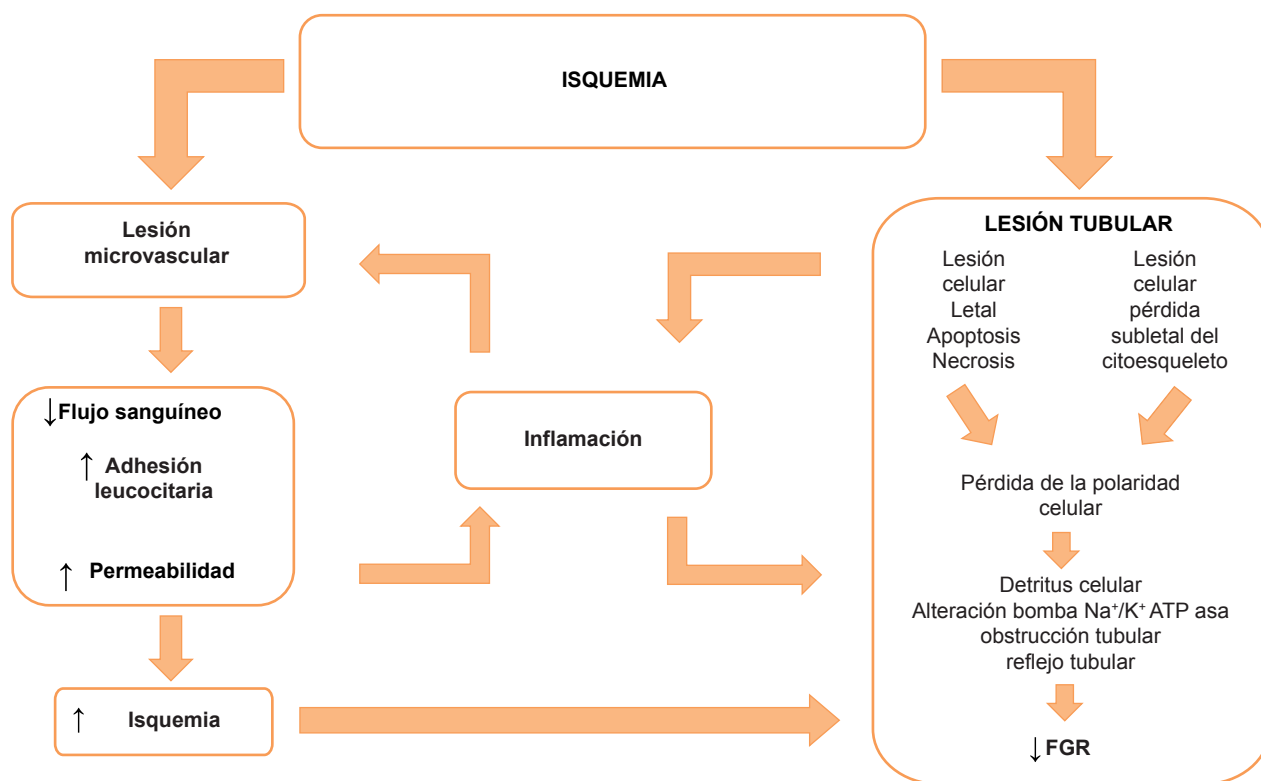


Figura 1. Fisiopatogenia de la Lesión Renal Aguda inducida por Isquemia. **FGR:** Filtración Glomerular

como base las concentraciones de creatinina sérica o el ritmo de producción horaria de orina, o ambas. Esta clasificación unificó el criterio diagnóstico para establecer la existencia o no de lesión renal aguda y permitió describir la severidad del síndrome.¹²

En el año 2007, el grupo AKI Network (AKIN) publicó una modificación de la clasificación de RIFLE conocida como los criterios AKIN (Cuadro 1). En esta clasificación, las categorías de Risk, Injury y Failure se reemplazaron por: estadio 1, 2 y 3, y se eliminaron las categorías Loss y ESKD. Se demostró que un cambio mínimo de 0.3 mg/dL en la creatinina basal es suficiente para que haya lesión renal aguda, por lo que se agregó este parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1. Los pacientes que inician con terapia de reemplazo renal, de inmediato se clasifican en el estadio 3.

Después de la aparición de la escala RIFLE se realizaron diversas investigaciones con el propósito de describir la epidemiología de la lesión renal aguda, evaluar biomarcadores y conocer la relación entre la lesión renal y

el riesgo de mortalidad. Ricci¹³ publicó una revisión de 24 estudios y encontró una elevación del riesgo relativo de muerte directamente proporcional con el estadio de RIFLE (2.40 para Risk; 4.15 para Injury y 6.37 para Failure). Bell¹⁴ reportó una mortalidad a 30 días de 23.5, 22 y 57.9% en pacientes con Risk, Injury y Failure, respectivamente. Un dato importante es que de los más de 200,000 pacientes incluidos en todos los estudios realizados, menos de 2% fueron parte de estudios prospectivos.¹⁵

Los estudios realizados para comparar la mortalidad y prevalencia de la lesión renal aguda utilizando RIFLE y AKIN, han mostrado resultados similares y no mejoran la sensibilidad en las primeras 24 horas después de la admisión en la unidad de cuidados críticos.¹⁵ El Cuadro 2 contiene las principales diferencias entre las dos clasificaciones.

Ambas clasificaciones revolucionaron la forma de tratar al paciente con lesión renal aguda y representaron un gran avance en el estudio de esta enfermedad; sin embargo, tienen todavía algunas limitaciones, como la utilización

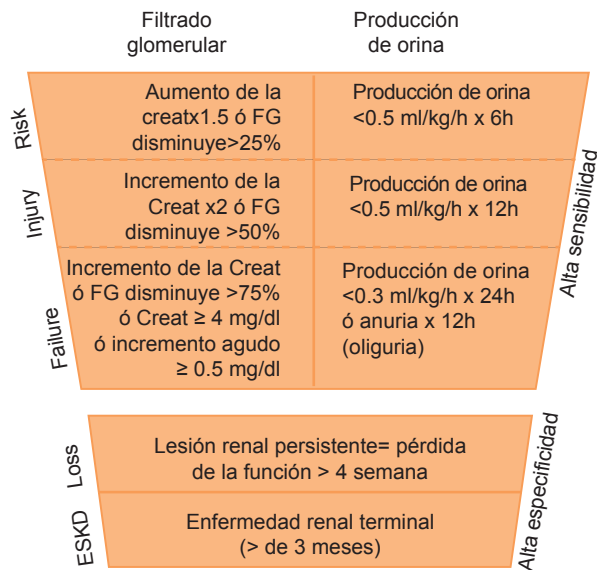


Figura 2. Escala RIFLE. El paciente puede cumplir criterios tomando en cuenta la filtración glomerular, el nivel de creatinina sérica o la producción de orina. **Injury:** Lesión, **Failure:** Disfunción, **Loss:** Pérdida, **ESKD:** Insuficiencia Renal Crónica terminal

Cuadro 1. Criterios AKIN

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL o un incremento de 1.5-2.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 6 h
2	Incremento de la creatinina sérica > 2.0 -3.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 12 h
3	Incremento de la creatinina sérica >3 veces el basal o creatinina sérica ≥ 4 mg/dL con incremento agudo de al menos 0.5 mg/dL o la necesidad de terapia de sustitución renal	Diuresis de <0.3 mL/kg/h por 24 h o anuria por 12 h o la necesidad de terapia de soporte renal.

de concentraciones de creatinina en plasma y la producción de orina como marcadores, cuyas concentraciones se elevan mucho después de existir daño molecular renal. Varios grupos médicos han propuesto que los marcadores de lesión renal más específicos se incorporen a los criterios de RIFLE y AKIN. Algunos estudios han demostrado una correlación entre la severidad de la lesión renal y las concentraciones de NGAL en sangre y orina. Otros mar-

Cuadro 2. Comparación entre RIFLE y AKIN

RIFLE	AKIN
Risk, Injury y Failure	Estadios 1, 2 y 3.
Loss y ESKD describen la evolución de la enfermedad después del episodio agudo de la lesión renal aguda	No utilizado
Utiliza cambios en la creatinina o filtrado glomerular, junto con la producción de orina.	Utiliza cambios en la creatinina junto con la producción de orina.
Risk: incremento en la creatinina x 1.5 o disminución del filtrado glomerular $>25\%$	Estadio 1: incremento de la creatinina x.5 o ≥ 0.3 mg/dL
No se especifica el estadio para los pacientes en terapia de reemplazo renal.	Los pacientes en terapia de sustitución renal, a pesar del nivel de creatinina, se ubican en el estadio 3.
El tiempo para realizar el diagnóstico de lesión renal aguda es de una semana.	El diagnóstico se basa en el cambio entre dos valores de creatinina en un periodo de 48 horas.
No especificado.	El diagnóstico se realiza después de lograr un adecuado estado de hidratación.

cadores estudiados son las concentraciones de interleucina 18 (IL-18) y cistatina C. Todos estos estudios sugieren que los nuevos biomarcadores podrían ser, potencialmente, útiles en la clasificación de RIFLE y AKIN.¹²

Biomarcadores en lesión renal

La lesión renal aguda es una enfermedad frecuente, 30 a 50% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos cursan con lesión renal aguda y 50% requieren terapia de reemplazo de la función renal. Una de las principales limitaciones para el inicio de la terapia de reemplazo de la función renal es la incapacidad de predecir con precisión e identificar los principios de la lesión renal aguda.¹⁶

Se han utilizado diversos métodos para evaluar la función renal y definir la función anormal para orientar el diagnóstico. La creatinina sérica, como marcador de lesión renal aguda, tiene limitaciones porque se eleva tardíamente, de 48 a 72 horas posterior al inicio de la lesión, lo que lleva a perder oportunidades terapéuticas tempranas. Por lo tanto, se considera que la creatinina sérica (CrS) es un marcador inespecífico para el diagnóstico de lesión renal aguda y que puede modificarse por diferentes variables, como: edad,

sexo, masa muscular y estado nutricional. Ante esta evidencia se requieren biomarcadores que permitan el diagnóstico oportuno de lesión renal aguda, predigan la gravedad de la lesión y ayuden a la toma temprana de decisiones.¹⁶

Los marcadores de lesión renal aguda pueden ser componentes de suero u orina, estudios de imagen o cualquier otro parámetro cuantificable. Los marcadores urinarios y séricos son los más prometedores para la detección temprana de la lesión renal aguda y para la identificación del mecanismo de lesión, la evaluación del sitio y la gravedad de la lesión.¹⁷

Definición de biomarcador

Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable, que sirven como índice para la salud, incluido el riesgo de enfermedades. En términos generales, un biomarcador es un indicador medible de un estado biológico específico o una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. La Food and Drug Administration (FDA) utiliza el término biomarcador para describir cualquier indicador medible de diagnóstico que se utiliza para evaluar el riesgo o la existencia de enfermedad.¹⁸

Los métodos tradicionales que se utilizan clínicamente para diagnosticar la lesión renal aguda, como el monitoreo de modificaciones en las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina, análisis de orina, la ultrasonografía renal y la biopsia, tienen limitaciones que impiden establecer el diagnóstico preciso y temprano.¹⁸

Características de los biomarcadores

Las características que debe tener un biomarcador renal que indique disfunción renal son: ser sensible y temprano de la enfermedad, permitir la estratificación del riesgo previo y posterior al disparador, sus concentraciones séricas deben aumentar rápidamente con la aparición de la lesión y mantenerse elevadas para permitir una ventana para el diagnóstico y tratamiento oportunos, debe ser específico de la lesión renal e identificar la causa y la localización de la lesión y tener valor pronóstico en la recuperación de la lesión renal, tener la capacidad de monitorizar la respuesta terapéutica, ayudar en la toma de decisiones en cuanto

a la terapia de soporte y ser predictor de mortalidad.¹⁹ (Cuadro 3)

Cuadro 3. Características del biomarcador Ideal

Niveles basales para estratificación de riesgo
Sensibilidad y especificidad para lesión renal
Marcador temprano de lesión renal
Correlación con el grado de lesión
Monitorización de las concentraciones para la respuesta terapéutica
Método no invasivo
Costo efectivo
Resultado rápido

Biomarcadores de disfunción renal aguda

El biomarcador ideal de lesión renal aguda aún no existe; sin embargo, se han descrito varios que han demostrado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de la lesión renal aguda, así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función renal. De estos destacan: (Cuadro 4)

1. *Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos*. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos es una proteína de 25 kDa, aislada de los gránulos de neutrófilos, con amplia distribución. Es una proteína de células epiteliales. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por lo tanto, el aumento de la excreción urinaria sugiere un daño tubular proximal con la reabsorción alterada o aumento de la síntesis y excreción primaria por segmentos de la nefrona distal. Es un biomarcador que predice la lesión renal con mayor sensibilidad y especificidad.²⁰
2. *Interleucina 18*. La IL-18 es una citocina proinflamatoria que sintetizan las células epiteliales tubulares proximales en respuesta a una lesión. Después de la lesión renal, la IL-18 es secretada en la orina antes de una disminución significativa en la función renal.²⁰
3. *Molécula de lesión renal (KIM-1)*. La molécula de lesión renal es una glicoproteína de membrana que se expresa en las células epiteliales tubulares renales en respuesta a la lesión celular. KIM-1 dirige la fagocitosis de las células apoptóticas en el lumen tubular epitelial y no se expresa en riñones sanos.²⁰
4. *L FABP*. Este grupo de proteínas del citosol son marcadores de lesión renal que facilitan la beta-oxidación.²⁰

Cuadro 4. Biomarcadores de lesión renal aguda

<i>Biomarcador</i>	<i>Fuente</i>	<i>Características</i>	<i>Ventajas</i>
NGAL	Orina y plasma	Filtrada libremente por el glomérulo Reabsorción en el túbulo proximal	Se incrementa 1 a 2 horas posteriores a la lesión.
IL-18	Orina	Citocina proinflamatoria Se produce posterior a la lesión de las células epiteliales del túbulo proximal	Se incrementa 4 a 6 h posteriores a la lesión
KIM-1	Orina	Glucoproteína transmembrana expresada pos- terior a la lesión celular de las células epiteliales del túbulo proximal	Se incrementa en lesiones por isquemia
L- FABP	Orina	Proteína del citosol sintetizada en el hígado	Se incrementa 4 h posteriores a la lesión
Cistatina C	Orina y plasma	Filtrada de manera libre a nivel glomerular sin reabsorción	Se incrementa posterior a la disfunción tubular proximal

5. *Cistatina C*. Esa molécula tiene una media de peso molecular de 13 kDa, se filtra libremente por el glomérulo y casi nunca no se detecta en la orina de pacientes con función renal normal. Sin embargo, la lesión tubular puede resultar en concentraciones urinarias susceptibles de medirse.²⁰

Técnicas de reemplazo renal en el enfermo grave

El incremento en la incidencia de pacientes con requerimiento de terapia de soporte renal en las unidades de cuidados intensivos se debe, en parte, al aumento en el ingreso de pacientes con mayores co-morbilidades y mayor edad, sumado a criterios cada vez más amplios y tempranos para terapia de soporte renal. A su vez, el conocimiento y desarrollo tecnológico provee en la actualidad mayor diversidad de opciones para el tratamiento de estos pacientes.

Estas técnicas de terapia de soporte renal pueden clasificarse según la vía de administración (hemodiálisis-hemofiltración o diálisis peritoneal), de acuerdo con su duración (intermitente, prolongada intermitente y continua), y a los mecanismos dominantes de aclaramiento involucrados (difusión y convección). Además, la extracción aislada del volumen se denomina ultrafiltración que, además de agua, suele contener las mismas concentraciones de electrolitos y toxinas de bajo peso molecular sin unión proteica que el plasma, por lo que en términos generales su remoción no altera las concentraciones de éstas.²¹

En una encuesta internacional, publicada en el año 2007, se reportó que 80% de los pacientes con lesión renal aguda en la unidad de cuidados intensivos era tratado con terapias continuas, 17% con intermitentes

y 3% con diálisis peritoneal o terapias híbridas.²² La terapia de soporte renal continua en la unidad de cuidados intensivos se basa en el precepto de pacientes críticamente enfermos con agravantes como: estados hiper-catabólicos, disfunción multiorgánica, inestabilidad hemodinámica y sobrecarga hídrica significativa, lo que requiere tiempos prolongados de tratamiento que permitan obtener metas de remoción, como la estabilidad de los parámetros a lo largo de las 24 h del día. En términos de remoción de volumen, se ha reportado que las tasas de ultrafiltración superiores a 500 mL/h se asocian con mayor deterioro hemodinámico en pacientes críticamente enfermos, lo que destaca la importancia de modalidades continuas, intermitentes prolongadas o inclusive diálisis peritoneal.

A pesar de maniobras como el enfriamiento de líquido dializante y sustitución, elevar las concentraciones de sodio, y empleo de expansores de volumen, las terapias intermitentes suelen relacionarse con mayor deterioro hemodinámico, con incremento de los requerimientos de aminas vasoactivas. Además, la remoción lenta de moléculas, como urea, reduce los cambios drásticos en sus concentraciones, por lo que si bien no existe evidencia de superioridad de la terapia de soporte renal continua sobre la intermitente, en términos de mortalidad, el tratamiento lento y constante de volumen y osmoles ha mostrado ventajas en poblaciones específicas, como los pacientes con lesión neurológica, disnatremias severas, insuficiencia hepática y con riesgo de trastornos en la movilidad miocárdica segmentaria, además de cualquier otra condición asociada con estados de choque, como sepsis.²³⁻²⁷ En términos de recuperación renal, se requieren más

estudios que permitan comprobar la superioridad teórica de la terapia de soporte renal continua. En contraparte, las terapias intermitentes proveen una corrección pronta de factores potencialmente letales, como hipercalemia resistente o intoxicaciones agudas.

En términos de mecanismos de remoción de toxinas, la difusión lograda con una solución dializante por fuera de los capilares, para generar un gradiente de concentración (hemodiálisis), ofrece la ventaja de un rápido control del estado ácido base y electrolitos al alterar sus concentraciones en forma más pronunciada, comparada con técnicas de convección. La convección lograda con la infusión de soluciones de sustitución al torrente sanguíneo para incrementar la presión y el arrastre de moléculas de mayor tamaño, junto con el paso de agua en la membrana (hemofiltración), ha mostrado la extracción, en cierta medida de moléculas pro-inflamatorias, con una tendencia hacia mayor estabilidad hemodinámica por mayor sensibilidad al uso de aminos vasoactivos y, por ello, menor requerimiento de soporte hemodinámico.²⁸ La infusión del líquido de sustitución puede llevarse a cabo pre-filtro, generando un efecto de dilución que previene la coagulación del filtro, aunque reduce discretamente las concentraciones de toxinas a ser extraídas, o post-filtro con el efecto opuesto, mostrando adecuado aclaramiento pero mayor riesgo de coagulación.

Si bien la combinación de mecanismos, como difusión y convección, resumidos tradicionalmente en la modalidad de hemodiafiltración, podría asociarse con mayor supervivencia al reunir las ventajas de ambas técnicas,²⁹ también hay que reconocer que el advenimiento de membranas de alto flujo, con altos coeficientes de ultrafiltración que permite mayor paso de agua, arrastre de moléculas, y que la convección exista aún sin líquido de sustitución, bajo el mecanismo de filtración interna aumentada y retrofiltración, que depende directamente de la velocidad del flujo y las presiones dentro del filtro.³⁰ En contraparte, el empleo de membranas de alta permeabilidad por poros de mayor tamaño igualmente proporciona la capacidad de remoción de toxinas de mayor peso molecular aún sin volúmenes altos de hemofiltración, por lo que pueden representar un beneficio ante entidades patológicas específicas.

Finalmente, el empleo de diálisis peritoneal en pacientes críticos tiene limitaciones debido al menor aclaramiento de toxinas y capacidad limitada de ultrafiltración. No obstante, excluyendo pacientes con patología

abdominal, hipercatabólicos, con sobrecarga hídrica extrema o urgencia por intoxicación, la diálisis peritoneal proporciona una opción terapéutica para pacientes con labilidad hemodinámica en centros en donde no se cuenta con terapias lentas continuas o la opción de sesiones prolongadas intermitentes.

En el Cuadro 5 se resumen las diferencias técnicas entre modalidades disponibles para dirigir la preferencia de una sobre otra bajo necesidades de control de volumen, remoción de sustancias particulares y limitantes en anticoagulación. A estos factores deben agregarse consideraciones económicas, logísticas y administrativas inherentes a cada tratamiento durante la elección de la modalidad de terapia de soporte renal en pacientes críticos, lo que siempre sugiere una evaluación individualizada para optar por el mayor beneficio para el paciente.

Indicaciones y tiempo de inicio de la terapia de soporte renal agudo

Las indicaciones absolutas de inicio de la terapia de soporte renal, extrapoladas de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (acidosis metabólica resistente, hipercalemia resistente, edema pulmonar o uremia), son una terapia de “reemplazo” o “rescate” para tratar las complicaciones establecidas, lo que implícitamente representa un potencial retraso de su inicio.

- *Nitrógeno de urea (NUs).* En estudios observacionales recientes persiste la asociación entre sus niveles e incremento en mortalidad (RR 1.97 [1.21-3.2] si >76 mg/dL).³¹ No obstante, debido a múltiples factores que alteran su valor sérico, se considera un marcador más de gravedad general y no un indicador específico de severidad de la lesión renal aguda. Como índice pre-renal, la relación de nitrógeno de urea-creatinina sérica (CrS) >20 mostró un incremento en mortalidad explicado, quizá, por una interpretación incorrecta al asumir la reversibilidad del evento, y por ello menor probabilidad de recibir terapia de soporte renal.³²
- *Acidosis metabólica.* No existe evidencia de que la administración de bicarbonato acorte el periodo de recuperación o reduzca la mortalidad ante una brecha aniónica elevada, por lo que esta medida no debería retrasar el inicio de la terapia de soporte renal en caso lesión renal aguda.

Cuadro 5. Modalidades de la terapia de soporte renal

Modalidad	Uso en inestabilidad hemodinámica	Control de volumen	Anticoagulación	Mecanismo. Difusión/convección
DP	Si	++	No	+/-
HDI	Posible	+++	Si/No	+++/+
HFI	Posible	+++	Si/No	+ /+++
PIRRT	Posible	++++	Si/No	++/++++
CVVHF	Si	++++	Si/No	+ /++++
CVVHD	Si	++++	Si/No	++++/+
CVVHDF	Si	++++	Si/No	+++ /+++

DP: diálisis peritoneal. **HDI:** hemodiálisis intermitente. **HFI:** hemofiltración intermitente. **PIRRT:** terapia de soporte renal prolongada intermitente. **CVVHF:** hemofiltración continua veno-venosa. **CVVHD:** hemodiálisis continua veno-venosa. **CVVHDF:** hemodiafiltración continua veno-venosa.

- **Edema pulmonar.** Las complicaciones de la sobrecarga hídrica no sólo se limitan a esta afección, sino que incluyen condiciones de altas morbilidad y mortalidad como: edema cerebral, disfunción diastólica y alteraciones en la contractilidad miocárdica, congestión hepática, edema intestinal y de piel, e inclusive disfunción renal, al producir edema intersticial e incremento de la presión venosa con reducción del flujo sanguíneo renal. La sobrecarga mayor de 10% del peso corporal al inicio de la terapia de soporte renal duplica la mortalidad intra-hospitalaria.³³ Los metanálisis han mostrado una tendencia a mayor mortalidad con el uso progresivo a dosis crecientes de furosemida con fines de prevención de la lesión renal aguda, atribuida al retraso en el inicio de la terapia de soporte renal ante sobrecarga hídrica resistente.³⁴

En la actualidad, reconociendo la interacción patológica entre órganos a distancia, se ha introducido el concepto de “soporte” renal que, como parte del apoyo multi-orgánico, tiene como metas procurar la homeostasia y favorecer las condiciones para la recuperación. Este concepto, por sí solo, implica un inicio más temprano del apoyo extracorpóreo. Karvellas³⁵ y su grupo mostraron en su metanálisis que el inicio temprano de la TSR se asocia con menor mortalidad a 28 días (RM 0.45 [0.28-0.72], $p < 0.001$), por esto han surgido nuevas propuestas para tratar de definir el concepto de “inicio temprano”.

- **Escalas de riesgo.** Para la predicción de lesión renal aguda o terapia de soporte renal en pacientes críticamente enfermos se han derivado diversos puntajes. La estimación del riesgo podría ser una herramienta para iniciar medidas de prevención o de tratamiento

temprano. Goldstein y Chawla³⁶ han propuesto, dentro del concepto de angina renal, que según el riesgo estimado, los puntos de corte en tiempo de oliguria y en magnitud de incremento de creatinina sérica podrían ser diferentes.

- **Criterios RIFLE/AKIN.** Estos criterios se introdujeron para estandarizar la definición y estadificar la lesión renal aguda; no obstante existe una tendencia clara hacia su empleo para decidir el inicio de la terapia de soporte renal. Existen estudios que reportan que los pacientes apoyados en estadios no RIFLE o RIFLE-R tuvieron menor mortalidad que los que iniciaron la TSR en RIFLE-I o -F (43.1 vs. 74.5%, $p = 0.002$).³⁷
- **Nuevos biomarcadores.** Muchos estudios han demostrado la utilidad de los nuevos biomarcadores para detectar la lesión renal aguda en forma temprana. Más aún, Haase³⁸ reportó que 19.2% de los pacientes críticamente enfermos tenían NGAL positivo sin elevación subsecuente de creatinina sérica, lo que se tradujo en un OR para requerimiento de TSR de 16.4 (3.6-76.9) y para mortalidad intrahospitalaria de 2.8 (1.9-4.1), esto abrió la puerta a la definición de lesión renal aguda como cualquier elevación de biomarcador y a plantear intervenciones tempranas guiadas por éste. No obstante aún falta consensar los puntos de corte, ante la posibilidad de que estos puedan diferir para distintas poblaciones, mecanismos de daño y comorbilidades preexistentes. Mientras el valor de los índices urinarios ha sido cuestionado, la utilidad del análisis microscópico del sedimento urinario ha sido resaltada en los últimos años para predicción de progresión.

- **Estado clínico.** La mortalidad de pacientes con terapia de soporte renal suele ser mayor que la de quienes están en los mismos estadios de lesión renal aguda pero en quienes se decide no emplear las técnicas extracorpóreas; sin embargo, es clara una diferencia hacia índices de severidad mayores en los primeros. En este mismo sentido, algunos estudios han reportado una sobreposición en el riesgo de muerte entre los estadios de lesión renal aguda, lo que puede ser explicable por la variabilidad en la severidad de la enfermedad no renal. Por ello es muy probablemente el criterio de mayor peso como guía de decisión para el inicio de terapia de soporte renal en el contexto clínico de cada paciente.

La conjunción de estos criterios en algoritmos de decisión, como los reportados por Bagshaw³⁹ y Cruz,⁴⁰ son un claro mensaje para no ser evaluados en forma aislada. Otras circunstancias, como la velocidad del deterioro renal y la probabilidad de recuperación espontánea podrían tener un peso específico en la decisión terapéutica. Es innegable la necesidad de la integración de todas estas variables dentro de la compleja definición de “inicio temprano de la terapia de soporte renal”.

Tratamiento nutricional en el paciente crítico con lesión renal aguda

La lesión renal aguda no sólo afecta el equilibrio hidroelectrolítico y el metabolismo ácido base, sino que también induce cambios globales en el *milieu interieur* (medio interno), con alteraciones específicas en el metabolismo de las biomoléculas fundamentales, como las proteínas, los aminoácidos, los hidratos de carbono y los lípidos. Además, induce una reacción proinflamatoria y tiene un profundo efecto en el sistema antioxidante.⁴¹ En las Unidades de Terapia Intensiva, la DRA rara vez ocurre como una insuficiencia orgánica única; si no que representa sólo un componente dentro de un sistema metabólico complejo, y generalmente como parte de la insuficiencia orgánica múltiple.⁴¹

El catabolismo proteico es el común denominador de la lesión renal aguda. El metabolismo de los aminoácidos es anormal, y diversos aminoácidos no esenciales se vuelven condicionalmente esenciales (como la tirosina). Existen alteraciones en las reservas de aminoácidos intra y extracelulares, así como en la utilización de los aminoácidos complementados de forma exógena.⁴¹ Frecuentemente la hiperglucemia secundaria a la resistencia periférica a la

insulina y a la activación de la gluconeogénesis hepática, y en contraste con los pacientes con insuficiencia renal crónica e individuos sanos, el incremento en la formación de glucosa no puede suprimirse con el aporte exógeno de nutrientes.⁴²

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos se caracterizan por la hipertrigliceridemia a causa de la inhibición de la lipólisis, por lo que la eliminación de los lípidos suministrados de forma exógena puede estar reducida.⁴³ Otras alteraciones incluyen la pérdida de los antioxidantes, inducción del estado pro-inflamatorio y la inmunocompetencia disfuncional. La concentración plasmática de las proteínas hidrosolubles y de las vitaminas E y A está reducida, sin olvidar que la activación de la vitamina D3 está alterada, con el consecuente hiperparatiroidismo secundario.⁴¹

Los pacientes con lesión renal aguda y enfermedad crítica concomitante representan, por mucho, el grupo más numeroso que recibirá terapia nutricional.⁴¹ El soporte nutricional en este contexto pretende preservar la masa magra y la reserva energética, evitar la malnutrición, restablecer el adecuado estado inmunológico, atenuar la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, mejorar la función endotelial y reducir la mortalidad.⁴⁴ Por lo tanto, es importante considerar que los pacientes críticamente enfermos se encuentran en un estado hipermetabólico que les condiciona mayor requerimiento de nutrientes.⁴⁵

Los pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda deben ser tratados con fórmulas enterales estándar, con un aporte proteico-calórico de acuerdo con las recomendaciones generales para este tipo de pacientes. En caso de que existieran o aparecieran anormalidades electrolíticas significativas, se podría considerar una fórmula especialmente diseñada para las características específicas de la insuficiencia renal,⁴⁶ ya que los requerimientos nutricionales pueden cambiar considerablemente en el transcurso de la misma enfermedad.⁴¹ Es importante aclarar que el aporte proteico no debe ser restringido en estos pacientes como una medida para evitar o retrasar el inicio de la terapia de sustitución renal (diálisis).⁴⁶ Asimismo, desde el punto de vista metabólico, los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD, en inglés) o en hemodiálisis crónica (HD, en inglés) con enfermedad aguda deben tratarse de forma similar que los pacientes con lesión renal aguda.⁴¹

Las fórmulas estándar utilizadas para los pacientes con lesión renal aguda son:

1. De aminoácidos libres o polvo basado en péptidos, que contienen ocho aminoácidos esenciales más histidina, por lo que debe complementarse con sustratos energéticos, vitaminas y elementos traza. Las principales desventajas son el suministro de un limitado espectro de nutrientes, su alta osmolaridad y problemas potenciales asociados con la administración de la fórmula en polvo.⁴¹
2. Total proteica diseñada para pacientes no urémicos, que a pesar de ser utilizada con frecuencia, sus principales desventajas son la cantidad y tipo de proteínas y su elevado contenido de electrolitos. Se desconoce si las fórmulas enriquecidas con sustratos específicos como glutamina, arginina, nucleótidos o ácidos grasos omega-3 pueden ser benéficos para los pacientes con insuficiencia renal aguda.⁴¹
3. Específicas para pacientes con enfermedad renal. Una de ellas se caracteriza por el contenido reducido de proteínas y la baja concentración de electrolitos. Otra formulación fue diseñada para cubrir los requerimientos de la hemodiálisis, que se caracteriza por su alto componente proteico, contenido de electrolitos reducido y un componente alto de energía específica de 1.5-2 kcal/mL.⁴¹

Para la complementación de aminoácidos en estos pacientes, el consenso recomienda la utilización de mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales, con una relación entre 2:1 y 4:1, y con un promedio de dosificación de 1-1.2 g de aminoácidos/kg de peso corporal. Sin embargo, aminoácidos semiesenciales como la tirosina y la histidina, se encuentran en cantidad deficiente en los pacientes con lesión renal aguda y puede requerirse en mayores cantidades en comparación con otros pacientes críticamente enfermos. El incremento en la proporción de aminoácidos ramificados hasta de 0.5-0.6 g/kg/día también parece benéfico porque mejora el balance nitrogenado.⁴⁵

Los requerimientos de macronutrientes no están determinados por la lesión renal aguda sino por la gravedad de la enfermedad subyacente, el tipo y la intensidad de la terapia de reemplazo renal extracorpórea, el estado nutricional y las complicaciones asociadas.⁴¹ El Cuadro 1 muestra los requerimientos nutricionales no proteicos en los pacientes con lesión renal aguda.⁴¹

Los programas nutricionales para los pacientes con insuficiencia renal aguda no sólo deben tomar en cuenta

el daño metabólico peculiar a la lesión renal y los procesos subyacentes a la enfermedad con sus complicaciones asociadas, sino también con los daños trascendentes en el equilibrio nutricional secundario a las terapias de reemplazo renal, especialmente cuando se utilizan terapias de reemplazo altamente eficientes, como la hemofiltración continua veno-venosa (CVVH, en inglés), o modalidades intermitentes prolongadas, como la diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED, en inglés).⁴¹

Las terapias de reemplazo renal continuas (CRRT en inglés), y en especial la CVVH y la hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVHD-F), se han convertido en la modalidad de tratamiento de elección en los pacientes críticos con lesión renal aguda, que debido a su naturaleza continua y a sus altos índices de filtración pueden ejercer una influencia negativa en el balance nutricional y electrolítico.⁴⁷ La terapia de reemplazo renal continua ocasiona una pérdida significativa de sustancias hidrosolubles y de bajo peso molecular, que incluye 0.2 g de aminoácidos/L de filtrado (10-15 g de aminoácidos diarios), así como una cantidad considerable de vitaminas hidrosolubles.⁴⁸ La administración de grandes cantidades de lactato como líquido de sustitución, o de citrato como anticoagulante, puede causar complicaciones como hiperlactacidemia o alcalosis metabólica. La terapia de reemplazo renal con frecuencia ocasiona alteraciones electrolíticas, como: hipofosfatemia, hipomagnesemia e hiponatremia.⁴¹

CONCLUSIÓN

La lesión renal aguda es una afección de elevada prevalencia e incidencia en pacientes hospitalizados, en especial en las unidades de terapia intensiva asociada con elevadas morbilidad y mortalidad y costos de atención. Los conocimientos actuales relacionados con su fisiopatogenia, patrones de presentación, clasificación, abordaje y terapias de soporte renal han repercutido positivamente en el pronóstico y supervivencia de este grupo de enfermos.

REFERENCIAS

1. 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;16:3365-3370.
2. NCEPOD Report. Acute Kidney Injury. -Adding Insult to Injury. 2009. <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.htm>.

3. Cerda J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:138-153.
4. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-4221.
5. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:189-200.
6. FALTA
7. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Medicine* 2011;9:11-16.
8. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:503-508.
9. Kinsey G, Okusa MD. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Crit Care* 2012;16:214-218.
10. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-307.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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.
12. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature Reviews Nephrology* 2011;7:201-208.
13. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-546.
14. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007;33:597-605.
15. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal [Internet] 2009 [Citado 30 de mayo de 2012]; 13(3):1-9. Disponible en: <http://ccforum.com/content/13/3/211>.
16. Slocum J, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: Can we move beyond serum creatinine? *Trans Res* 2012;159:277-289.
17. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-493.
18. Molitoris V, Okusa M, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury what can we anticipate? *Nature* 2008;4:154-165.
19. Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:159-165.
20. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome. *Korean J Lab Med* 2011;31:72-80.
21. Rondon-Berrios H, Palevsky PM. Treatment of acute kidney injury: an update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 64-70.
22. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST kidney) investigators. *Intensive care medicine*. 2007;33:1563-1570.
23. Beitland S, Moen H, Os I. Acute kidney injury with renal replacement therapy in trauma patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:833-840.
24. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Ame J Kidney Dis*. 2001;37: 457-466.
25. Yuan JZ, Ye QF, Zhang H, Ming YZ, Gui M, Ji Y, et al. [Evaluation of the renal replacement therapy on the liver transplant patients with acute renal failure]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi. Chinese Journal of Hepatology* 2009;17:334-337.
26. Ostermann M, Dickie H, Tovey L, Treacher D. Management of sodium disorders during continuous haemofiltration. *Crit Care*. 2010;14: 418.
27. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of continuous veno-venous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:755-761.
28. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002;80:115-120.
29. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-1317.
30. Rangel AV, Kim JC, Kaushik M, Garzotto F, Neri M, Cruz DN, et al. Backfiltration: past, present and future. *Contrib Nephrol* 2011;175:35-45.
31. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-919.
32. Rachoin JS, Daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, et al. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2248-2254.
33. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427.
34. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
35. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15: R72.
36. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:943-949.
37. Shiao CC, Wu VC, Li WY, Lin YF, Hu FC, Young GH, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 2009;13: R171.
38. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752-1761.
39. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13:317.
40. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:124-131.

41. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition* 2009;28:401-414.
42. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, Sezer EM, Shyr Y, Freedman S, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: F259-264.
43. Druml W, Mitch WE. Metabolic abnormalities in acute renal failure. *Semin Dial* 1996;9: 484-490.
44. López Martínez J, Sánchez-Izquierdo JA, Riera FJ. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia renal aguda. *Med Intensiva* 2011;35(Suppl 1):22-27.
45. Valencia E, Marin A, Hardy G. Nutrition therapy for acute renal failure: a new approach based on 'risk, injury, failure, loss, and end-stage kidney' classification (RIFLE). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12: 241-244.
46. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009;37.
47. Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999;72: S56-61.
48. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N. Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 1991;17:399-402.