



ORIGINAL

Variabilidad en los criterios de definición y métodos de detección de la disfunción renal en las unidades de cuidados intensivos ¿se aplican los consensos internacionales para el diagnóstico de la disfunción renal?☆

M.E. Herrera-Gutiérrez^{a,*}, G. Sellar-Pérez^a, J. Maynar-Moliner^b,
J.Á. Sánchez-Izquierdo Riera^c y los investigadores del estudio COFRADE[◇]

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Santiago, Vitoria-Gasteiz, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 6 de agosto de 2011; aceptado el 15 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Disfunción renal aguda;
Depuración extrarrenal;
Acute Dialysis Quality Initiative;
Acute Kidney Injury Network;
Prevención

Resumen

Objetivo: Evaluar la variabilidad en la detección y prevención de la disfunción renal aguda (DRA) en las unidades de cuidados intensivos (UCI), así como la aplicación de recomendaciones internacionales en este campo (*Acute Dialysis Quality Initiative* [ADQI] y *Acute Kidney Injury Network* [AKIN]).

Diseño: Estudio multicéntrico prospectivo descriptivo.

Ámbito: Un total de 42 UCI (70,7% generales) en 32 hospitales (78% de tercer nivel), participantes en un estudio de prevalencia de DRA (COFRADE).

Intervenciones: Encuesta.

Variables de interés: Métodos de detección y prevención de DRA y existencia de protocolos para depuración extrarrenal (TDE).

Resultados: Para la estimación del filtrado glomerular se usa la creatinina sérica en el 36,6%, el aclaramiento de creatinina en el 41,5%, ecuaciones basadas en una muestra de creatinina sérica en 22% y creatinina sérica aislada en el resto; en ningún caso se utiliza la cistatina-C.

Solo el 39,1% de las UCI aplica sistemas de estratificación (13 RIFLE y 3 AKI). El 48,8% no cuenta con protocolos de prevención de DRA, el 31,7% los tiene para nefropatía por contraste, el 7,3% para manejo de nefrotóxicos y el 12,2% para ambos.

Por contra, el 63,4% de las unidades cuenta con protocolos de manejo de TDE, el 70,7% aplica programas de formación continuada para estas y el 53,7% cuenta con protocolos de ajuste de dosis de fármacos en estos casos.

☆ Este estudio cuenta con el aval científico de la SEMICYUC.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mehguci@gmail.com (M.E. Herrera-Gutiérrez).

◇ Ver anexo adjunto de los integrantes del grupo COFRADE.

KEYWORDS

Acute kidney injury;
Renal replacement
therapies;
*Acute Dialysis Quality
Initiative*;
*Acute Kidney Injury
Network*;
Prevention

Conclusiones: Existe amplia variabilidad en cuanto al método de detección de la DRA en nuestras unidades, con escasa aplicación de sistemas de estratificación de daño. El manejo de las TDE despierta más inquietud que la prevención o el diagnóstico de la DRA.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Variability in renal dysfunction defining criteria and detection methods in intensive care units: are the international consensus criteria used for diagnosing renal dysfunction?

Abstract

Objective: To evaluate variability in the detection and prevention of acute kidney injury (AKI) in the intensive care unit (ICU), and application of the international recommendations in this field (*Acute Dialysis Quality Initiative [ADQI]* and *Acute Kidney Injury Network [AKIN]*).

Design: A prospective, observational, multicenter study.

Setting: A total of 42 ICUs in 32 hospitals (78% in third level hospitals and 70.7% general units) recruited for a study on the prevalence of AKI (COFRADE).

Interventions: Survey.

Variables: Aspects related to AKI detection and prevention and renal replacement therapy protocols.

Results: The method used for estimating glomerular filtration rate was serum creatinine in 36.6%, creatinine clearance in 41.5% and equations in 22%; none reported using cystatin-C. Only 39.1% ICUs acknowledged the use of stratification systems (13 RIFLE and 3 AKIN).

A total of 48.8% ICUs had no written protocols for AKI prevention, 31.7% reported using them only for contrast nephropathy, 7.3% for nephrotoxic drugs and 12.2% for both.

In contrast, 63.4% participants had written protocols for renal replacement therapy, 70.7% had implemented a training program, and 53.7% had some method for adjusting doses of drugs when on renal replacement therapy.

Conclusions: We observed important variability regarding diagnostic criteria and prevention of AKI in Spanish ICUs, the application of ADQI or AKIN recommendations still being low in our units. Renal replacement therapy seems to generate more concern among our intensivists than AKI management.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El desarrollo de disfunción renal aguda (DRA) en los pacientes críticos conlleva un aumento de la morbimortalidad y del coste asociado a su tratamiento¹⁻⁴. La incidencia en nuestro ámbito según el estudio FRAMI⁴ se cifraba en el 5,7% hace 10 años, muy próxima a la incidencia obtenida en el estudio BEST¹, contemporáneo del FRAMI⁴ y usando en ambos un punto de corte de 2 mg/dl de creatinina sérica (Cr_s) para definir DRA.

En aquel momento las diferencias en el umbral diagnóstico eran apreciables y esta falta de consenso explicaba que la incidencia en diferentes estudios oscilara en un amplio rango de entre el 5 y el 25% aproximadamente^{1,4,5}.

Actualmente y gracias a las recomendaciones del *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI)⁶ y posteriormente *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)⁷ el panorama ha cambiado y la detección de DRA se basa en criterios estandarizados, estableciéndose un lenguaje común que está facilitando el acceso a una información uniforme y fácilmente reproducible, pero que nos obliga a reconsiderar diez años después el impacto real de la DRA en nuestro entorno y reconsiderar los resultados obtenidos del FRAMI⁴. Para esto hemos puesto en marcha un estudio (COFRADE) dirigido a determinar la prevalencia de DRA en nuestras

unidades de cuidados intensivos (UCI) basado en criterios diagnósticos actuales y, para la puesta en marcha de este nuevo estudio, en una primera fase hemos pretendido conocer la situación actual en cuanto a métodos diagnósticos y de prevención de la DRA así como estandarización de las TDE en las diferentes unidades participantes del estudio.

Nuestro objetivo es presentar los resultados de esta encuesta inicial y así ofrecer una perspectiva de la situación actual en nuestras UCI respecto del diagnóstico y manejo de la DRA.

Material y métodos

Fase inicial de un estudio prospectivo observacional sobre la prevalencia de la disfunción renal en UCI (estudio COFRADE), que tiene como objetivo analizar la prevalencia de la disfunción renal y de la aplicación de TDE. Este estudio se desarrolla en dos fases, una primera en la que se solicitó a todas las unidades participantes que completaran una encuesta dirigida a definir los hábitos diagnósticos y los medios de prevención aplicados en cada unidad y una segunda fase en la que se plantea realizar un estudio de prevalencia de la DRA.

La encuesta se realizó con el objetivo de evaluar la aplicación en nuestras unidades de los criterios actuales de detección de disfunción renal (estratificación mediante los sistemas RIFLE⁶ y AKIN⁷) y la existencia en las mismas de protocolos dirigidos a detectar o prevenir la disfunción renal en estos servicios y en ella se solicitó al investigador responsable de cada uno de los centros participantes información sobre la existencia de protocolos definidos de prevención de daño renal (para tóxicos o para contrastes), sobre el método empleado para estimar la función renal, sobre la aplicación de sistemas de estratificación del daño renal y finalmente sobre la existencia de protocolos de manejo de las TDE, de ajuste de fármacos en estos pacientes o de formación continuada del personal en el manejo de las técnicas.

Este estudio ha sido aprobado por los distintos Comités de Ética e Investigación de cada uno de los centros participantes.

Los datos se presentan como valor (porcentajes) y las comparaciones se realizan mediante el test de Chi-cuadrado para un nivel de significación del 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Han participado en el estudio COFRADE 32 hospitales: diez en la Comunidad de Madrid, nueve en Andalucía, tres en Cataluña y en la Comunidad Valenciana, y uno en Canarias, Castilla La Mancha, Castilla-León, Comunidad de Murcia, Extremadura, Galicia y País Vasco; de los cuales 23 son hospitales de tercer nivel.

El número total de unidades ha sido de 42, con una cobertura total de 826 camas de cuidados intensivos, de las cuales 30 eran unidades generales, 3 unidades médicas, 3 unidades quirúrgicas y 6 de especialidades.

Con respecto al modo de estimación del filtrado glomerular, el aclaramiento de creatinina con orina de 24 horas se aplicó en 12 (28,6%) unidades, el aclaramiento de creatinina con orina de corta duración se aplica en 5 (11,9%) unidades, 9 (21,4%) unidades refieren el uso de ecuaciones que usan una determinación de creatinina plasmática (en 7 Cockcroft-Gault⁸ y en 2 MDRD⁹) y en las 16 (38,1%) restantes tan solo se usa la Crs para este fin. En ningún caso se aplicó la cistatina-C como método de estimación. No existen diferencias dependientes del tipo de hospital o de unidad encuestada (fig. 1).

Catorce (33,3%) unidades han incorporado el uso de la escala RIFLE, 1 (2,4%) la AKIN y 2 (4,8%) ambas escalas, pero 25 (59,5%) unidades reconocen no aplicar ninguna de ellas. Tampoco en este caso el tipo de unidad se relaciona con el uso de las diferentes escalas, pero sí encontramos diferencias según el tipo de hospital ($p < 0,05$) (fig. 2).

En 20 (47,6%) de las unidades no existen protocolos definidos de prevención de la DRA, en 14 (33,3%) existe protocolo de uso de contrastes, en 3 (7,1%) de fármacos nefrotóxicos y en 5 (11,9%) para ambos. Ni el tipo de hospital ni el de unidad se relaciona con esta variable.

Treinta (71,4%) unidades cuentan con programas de formación continuada para el manejo de las TDE, en 26 (61,9%) se dispone de un protocolo específico para su aplicación (sin diferencias dependientes del tipo de hospital o unidad) y de estas en 24 se dispone de un protocolo de ajuste de fármacos para pacientes sometidos al tratamiento.

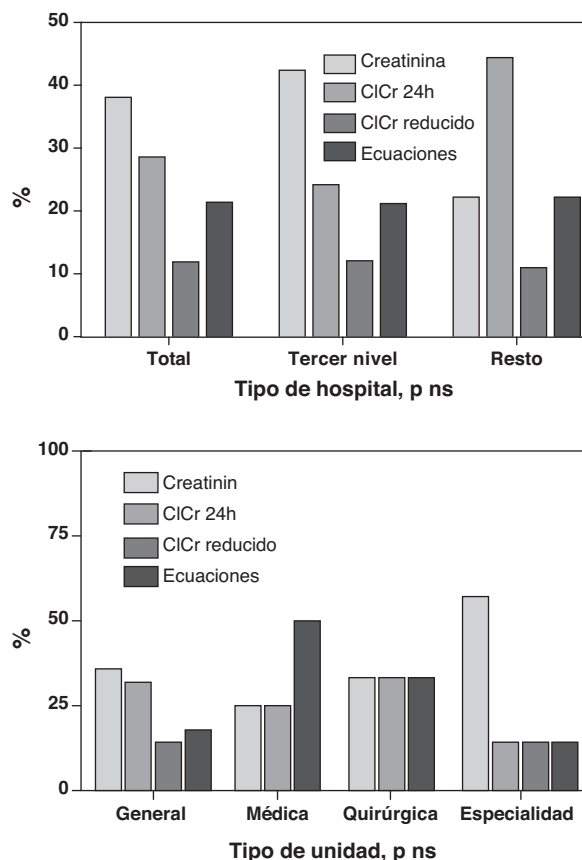


Figura 1 Medios utilizados para estimar el filtrado glomerular en las unidades de cuidados intensivos encuestadas.

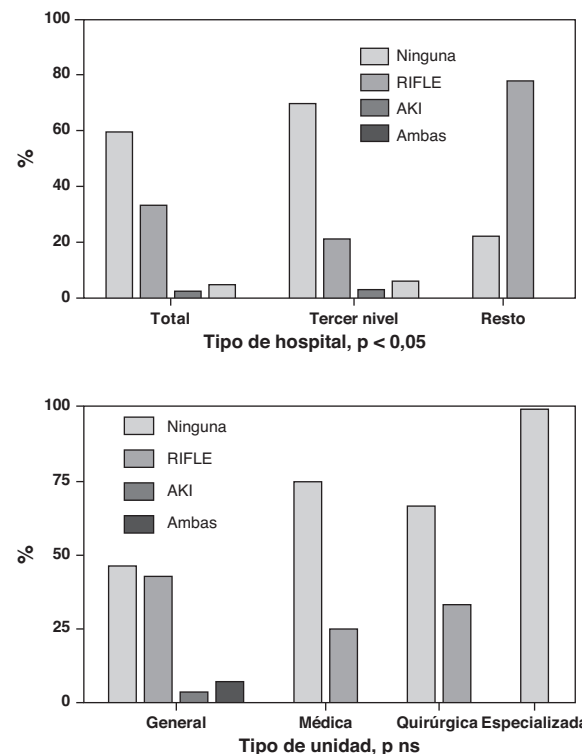


Figura 2 Porcentaje de aplicación de los sistemas de estratificación de riesgo renal en las unidades de cuidados intensivos encuestadas.

Discusión

Tras la publicación de las recomendaciones ADQI⁶ y posteriormente AKIN⁷ en cuanto a la necesidad de estratificar la DRA, diferentes estudios han mostrado un cambio significativo en la forma de abordar la DRA y de hecho las cifras de incidencia¹⁰ se sitúan ahora muy por encima de las consideradas previamente referentes^{1,4} para poblaciones generales de cuidados intensivos. Según nuestros resultados y pese a la existencia de estas recomendaciones existe aún una amplia variabilidad en cuanto a los métodos de detección de la DRA, con escasa aplicación de los sistemas de estratificación de daño, y se hace evidente que el manejo de las TDE (aunque es solo un aspecto parcial del problema del paciente con DRA) despierta más inquietud que la prevención o el diagnóstico de la DRA entre los intensivistas de nuestro país.

En los últimos años los conceptos fisiopatológicos de la DRA han sufrido cambios (en particular en lo referente a la disfunción de causa isquémica), aspecto importante si consideramos que la necrosis tubular aguda es la principal causa de DRA en los pacientes críticos, en especial en relación con la sepsis grave^{11,12}. Este mayor conocimiento de la fisiopatología del daño renal desde el momento del insulto primario, ha propiciado el interés en mejorar el diagnóstico e incluso obtener nuevos y mejores métodos que faciliten el diagnóstico precoz y minimicen por tanto el daño renal secundario, y por este motivo el estudio de nuevos biomarcadores de daño renal es uno de los focos de interés en el campo de la disfunción renal aguda^{13,14}.

En el año 2004 fueron publicadas las recomendaciones del grupo ADQI⁶ en cuanto a diagnóstico y estratificación de riesgo del DRA, plasmadas en el sistema RIFLE. Este sistema se basa en detectar cambios evolutivos con relación al filtrado glomerular (FG) basal del paciente mediante cambios en el volumen de orina o bien mediante la estimación del FG a partir de la Crs o del aclaramiento de creatinina (ClCr). Unos años después, en el 2007, el grupo AKIN⁷ redefine este sistema tras hacerse evidente (inicialmente en estudios realizados en cirugía cardíaca y posteriormente en otros estudios poblacionales)^{15,16} que también pequeños incrementos en las cifras de Crs, independientes de la situación basal, se acompañan de un peor pronóstico. El sistema AKIN estratifica a los pacientes en tres niveles según cambios en la diuresis o en incrementos de Crs, no tomando en consideración otros estimadores del FG e incorporando elevaciones absolutas de Crs (una elevación de 0,3 mgr/dL clasificaría al paciente como AKIN 1 independientemente del nivel basal previo).

Si consideramos además que cuando la Crs asciende por encima de 2 mg/dL, la masa renal funcionante («la reserva renal») ha descendido hasta el 50%¹⁷, no es de extrañar que los sistemas RIFLE o AKIN (al detectar pequeños incrementos de las cifras de Crs) resulten sumamente atractivos y también que los datos de incidencia disponibles previamente, basados en la mayoría de los casos en este dintel de 2 mgr/dL, posiblemente subestimen de forma importante la incidencia real de la DRA. Debemos además considerar que ambos sistemas, RIFLE y AKIN, han sido ya ampliamente validados y presentan una buena correlación con la mortalidad¹⁸⁻²². Sin embargo y pese al interés que despiertan estos nuevos sistemas de definición, es de destacar la

baja penetración que han tenido hasta el momento en las UCI de nuestro país, ya que menos del 40% de nuestras unidades utiliza alguno de ellos.

Otro aspecto a considerar al valorar la detección de la DRA es el estimador del FG empleado. La medición del flujo urinario nos ofrece en la práctica clínica un método sencillo y en la mayoría de las ocasiones se anticipa al incremento de la Crs, por lo que es ampliamente utilizado como detección inicial de la disfunción renal²³, aunque se trata de un parámetro muy poco específico. Ambos sistemas contemplan como estimador alternativo la Crs ya que es de fácil determinación y universalmente disponible; no obstante su elevación sufre un retraso tras la caída del FG y no presenta una relación lineal con el descenso de este. Estos aspectos pueden suponer un problema importante en un sistema que busca precisamente la detección precoz de la caída del FG.

Teniendo en cuenta que la función renal en los pacientes críticos no es estable, parece adecuado pensar que una determinación seriada del ClCr (que puede realizarse con diuresis de corto espacio de tiempo, lo que lo hace fácilmente reproducible)²¹ detectara con mayor precocidad que la Crs estos cambios, si bien el uso de este estimador solo se contempla en el sistema RIFLE, lo que bajo nuestro punto de vista es una ventaja de este sobre el AKIN. En nuestra experiencia existen discrepancias al estratificar pacientes de acuerdo a la clasificación RIFLE según esta se base en Crs o ClCr en el sentido de que la utilización de este último se relaciona con el pronóstico de manera más ajustada²². Es llamativo que en las UCI encuestadas el ClCr sea el sistema más utilizado para estimar el FG, siendo aún más sorprendente que el 70% de estas unidades usen la determinación basada en orina de 24 horas, datos discordantes con los obtenidos hace 10 años en el estudio FRAMI⁴ en el que pocas unidades aplicaban el ClCr.

La Crs es el estimador que sigue en frecuencia de uso en nuestras UCI (en realidad el más empleado [59%] si consideramos aquellas unidades que lo usan incorporado a ecuaciones), lo que no sorprende dado que es un método sencillo, reproducible y con el que estamos muy familiarizados en clínica. Lo sorprendente es que no se aplique este parámetro para incorporarlo en cualquiera de los dos sistemas disponibles y validados (RIFLE o AKIN) con el fin de estratificar a los pacientes y de disponer de una herramienta para el seguimiento que aporte información clínica relevante, a nuestro entender el aspecto más atractivo de estos sistemas de clasificación.

Por otra parte, observamos que el uso de fórmulas sigue siendo un método de uso generalizado pese al hecho de que estas fórmulas se diseñaran de forma específica para el paciente crónico. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de centros (21%) la aplican como estimador del FG en pacientes con DRA aun cuando ninguna de las desarrolladas es de utilidad en el paciente crítico^{24,25}.

Ninguna unidad, independientemente del tamaño de la misma, ha incorporado el uso de biomarcadores ni de cistatina-C a su rutina diaria, aunque nos consta que su utilidad está siendo objeto de estudio en algunas de ellas, incluida la nuestra, en determinados grupos concretos de pacientes. El incorporar estos nuevos biomarcadores puede dar un nuevo impulso a la detección precoz del DRA, pero dada la realidad actual de nuestras unidades, tal como

se refleja en estos datos, su incorporación clínica parece lejana.

Llama la atención que ninguna actuación encaminada al diagnóstico, estratificación o prevención de la DRA se encuentre protocolizada en la mayoría de nuestras unidades, ya que menos del 50% de ellas admite disponer de protocolos a este respecto, y cuando existen van en especial encaminados a la prevención de la nefropatía por contraste, y en muy contadas ocasiones, al ajuste de fármacos. Concretamente, solo el 12% de las unidades disponen de protocolos que incluyan estos dos aspectos tan importantes, lo que contrasta de manera drástica con lo referente al uso de TDE, donde la mayoría de las unidades disponen de protocolos escritos para su aplicación. Esto podemos atribuirlo a que el diagnóstico de DRA lo tenemos incorporado a nuestros procedimientos habituales de práctica clínica, y en cambio el uso de TDE es una realidad relativamente reciente y con la que hemos tenido que formarnos de manera rápida conforme los avances en este campo se han ido produciendo, y esto ha creado la necesidad de aprender, formarnos y plasmarlo en protocolos escritos, de forma que casi el 60% de las unidades cuenta con protocolos para el ajuste de fármacos asociado al uso de TDE, frente a solo el 7% para ajuste de fármacos ante la DRA. Con respecto a la formación, de hecho, más del 70% de las unidades consultadas admiten que tienen activos programas de formación en TDE.

Por supuesto, los resultados presentados se basan en el análisis de una encuesta, lo que hace que deban ser tomados con precaución. Por otra parte (principal debilidad de este estudio) se trata de un grupo muy seleccionado de unidades lo que pone en duda la validez externa de estos resultados. No obstante este sesgo enfatiza aún más el problema ya que al tratarse de unidades que participan en este estudio en gran medida por su implicación e interés en el problema de la DRA nos hace sospechar que los resultados en un estudio mas amplio habrían sido aún menos adecuados.

Consideramos necesario un cambio en la estrategia de abordaje de la DRA pasando por la incorporación de las recomendaciones de las conferencias ADQI y AKIN a nuestra práctica clínica, que derivaría de forma directa en su detección precoz. Tan solo adquirir el hábito de detectar a pacientes de riesgo y dejar constancia en su historia clínica puede ayudar a mejorar el manejo y disminuir el daño renal secundario, independientemente de que diversos soportes informáticos, si se dispone ellos, contribuyan a fijar la atención del profesional mediante llamadas específicas cuando la función renal esté alterada, como es el caso en nuestro Centro. Sin duda, la existencia de protocolos escritos de prevención y detección de la DRA así como para las TDE redundaría en la seguridad del paciente, facilitando la prevención secundaria (limitación del daño) y evitando errores de dosificación y iatrogenia (dialytrauma)²⁶ en las TDE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Investigadores del grupo de trabajo del estudio COGRADE:
Coordinación: Herrera Gutiérrez ME, Sellar Pérez G,

Sánchez-Izquierdo Riera JA, Maynar Moliner J. **Investigadores:** Hospital Clínic Barcelona: *Nefrología:* Pérez N; *Hepatología:* Acevedo J, Mas A, Castro M; *UVI General:* Nicolas JM; *UVI Cirugía:* Zavala E, Adalia R, Tercero FJ; *UVI Nefrología:* Poch E, Serra N; *UVI Cardiología:* Bosch Gerver X; *UVI Respiratorio:* Badia JR; *UVI Cirugía Cardíaca:* Cartana R; *Anestesia y Reanimación:* Fontanals J. Hospital Clínic San Carlos Madrid: *UVI:* Ortuño Andérez F. Hospital Costa del Sol Málaga: *UVI:* Fernández García MI. Hospital de Alcorcón Madrid: *UVI:* Núñez Reiz D. Hospital de Cruces Bilbao: *Anestesia y Reanimación:* Lekerika N; *UVI:* Sánchez A. Hospital de Guadalajara Guadalajara: *UVI:* Benito Puncel C, Borrallo JM. Hospital de la Santa Creu i San Pau Barcelona: *UVI:* Roglan Piqueras A, Rodríguez López M. Hospital del Norte Madrid: *UVI:* González Arenas MP. Hospital del Sureste Madrid: *UVI:* Ochoa Calero M, Albert de la Cruz P, Cruz Tejedor M. Hospital del Tajo Madrid: *UVI:* Ballesteros Ortega D. Hospital Fundación Jiménez Díaz Madrid: *UVI:* Alcalá Llorente MA, Pérez Calvo C, Oeding Angulo G. Hospital General Universitario Asociado Castellón: *UVI:* Mas Font S, González Luis R, Ferrandiz Sellés A. Hospital General Yagüe Burgos: *UVI:* López Pueyo MJ, Llata Rodríguez L, Perea Rodríguez ME. Hospital Germans Trias i Pujol Badalona: *ICU:* Tomasa Irriguible TM. Hospital Ramón y Cajal Madrid: *Anestesia y Reanimación:* Candela-Toha A; *UVI:* Liétor Villajos JA. Hospital Severo Ochoa Madrid: *UVI:* López Martínez J, Chamorro Borraz N, Suárez Saiz J. Hospital Torrecárdenas Almería: *UVI:* Ramos Cuadra JA, Calderón Rodríguez A, Rodríguez Castaño R. Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid: *UVI:* Florde-lis Lasiera JL, Mohedano Gómez A, Pérez Vela JL, Terceros L. Hospital Universitario Carlos Haya Málaga: *UVI:* Lozano Sáez R, Olalla García R. Hospital Universitario de Canarias Tenerife: *UVI:* Lorenzo de la Peña L, Pérez Martínez N. Hospital Universitario Doctor Peset Valencia: *UVI:* Zaragoza R., Casanoves Laparra E, Montoro Lozano Y. Hospital Universitario Infanta Cristina Badajoz: *UVI:* Robles Marcos M, Almaraz Velarde R, Trasmonte Martínez MV. Hospital Universitario La Paz Madrid: *UVI:* García-de-Lorenzo A, Sánchez M, Perales E. Hospital Universitario Puerta del Mar Cádiz: *UVI:* Sierra Camerino R, Sánchez Rodríguez AC. Hospital Vega Baja Orihuela: *UVI:* Giménez-Esparza Vich C, Pérez Martínez D, Portillo Requena C. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca Murcia: *UVI:* Ros Martínez J, Llamas Lázaro C. Hospital Virgen de la Victoria Málaga: *UVI:* Daga Ruiz D, Vidal Hernández Rodríguez J. Hospital Virgen de las Nieves Granada: *UVI:* Guerrero López F. Hospital Universitario Virgen de Valme Sevilla: *UVI:* Herrera Rojas D, Úbeda Iglesias A, Contreras del Pino T. Hospital Virgen del Rocío Sevilla: *UVI:* Hinojosa Pérez R. Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla: *UVI:* Arenzana Seisdedos A, Ibáñez Cuadros S. Hospital Xeral Lugo: *UVI:* Álvarez Montero L, Nespereira Jato V, Saornil Agote O.

Bibliografía

1. Uchino S, Kellum J, Bellomo R, Doig G, Morimatsu H, Morguera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;297:813-8.
2. Clech Ch, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-centre evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risk analysis. *Critical Care*. 2011;15:R128.

3. Coca S, Yusuf B, Shlipak M, Garg A, Parikh C. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:961-73.
4. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner F, Sánchez-Izquierdo J, Grupo de Trabajo «Estado actual del Fracaso Renal Agudo y de las Técnicas de Reemplazo Renal en UCI. Estudio FRAMI». Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio multicéntrico prospectivo FRAMI. *Med Intensiva.* 2006;30:260-7.
5. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli MA, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915-21.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Metha R, Palevsky P, ADQI workgroup. Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Diálisis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Med.* 2004;8:204-12.
7. Metha R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
8. Cockcroft D, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
9. Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
10. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Coste e Silva S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical Care.* 2008;12:R110.
11. Munshi R, Hsu Ch, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Medicine.* 2001;9:11-6.
12. Devarajan P. Update on mechanism of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1503-20.
13. Coca S, Yalavarthy R, Parikh C. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:1008-16.
14. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:194-200.
15. Crowley S, Peixoto A. Acute Kidney Injury in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2009;30:29-43.
16. Lassing A, Schmid E, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008;36:1129-37.
17. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2003;30:33-7.
18. Cruz D, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN- time for reappraisal. *Critical Care.* 2009;211:13, doi:10.1186/cc7759.
19. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;75:538-46.
20. Garzotto F, Piccini P, Cruz D, Gramaticopolo S, Dalanto M, Anloni G, et al. RIFLE-based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Blood Purif.* 2011;31:159-71.
21. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernández-Ortega J. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: A single center study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1900-6.
22. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Aragón-González C, Olalla-Sánchez R, Lozano-Sáez R. Discrepancies in the RIFLE classification are due to the method used to assess the level of derangement of kidney function. *J Crit Care.* 2011, doi:10.1016/j.jccr.2011.02.006.
23. Macedo E, Malhotra R, Claude-Del Granado R, Fedullo P, Metha R. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:509-15.
24. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Banderas-Bravo E, Olalla-Sánchez R, Lozano-Sáez R, Quesada-García G. Concordance in critical patients between the equations designed for the calculation of glomerular filtration rate and 24-hour creatinine clearance. *Med Intensiva.* 2010;34:294-392.
25. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lozano-Sáez R, Quesada-García G. Validez de la fórmula CKD-EPI para estimar el aclaramiento de creatinina en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos. *Med Clin (Barc).* 2011;137:617-8.
26. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Herrera ME. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med [letter].* 2008;359:1960.