

# Lesión renal aguda ¿Qué hay de nuevo en la evidencia?

## Acute kidney injury. “What is new in the evidence?”

Stephany Correa Flórez<sup>1\*</sup>, Orlando Montero García<sup>2</sup>

1. Médico Residente de Segundo Año. Posgrado de Medicina Interna. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

2. Médico Internista y Nefrólogo. Profesor de Semiología y Medicina Interna, Coordinador del Postgrado de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Huila – Colombia.

\*Correspondencia: Stephany Correa Flórez. Correo electrónico: [stephany.correa.florez@gmail.com](mailto:stephany.correa.florez@gmail.com)

### Resumen

La lesión renal aguda se define como un síndrome clínico que cursa con una disminución aguda de la tasa de filtración glomerular. Desde la última actualización de las guías KDIGO 2012 han surgido avances en la detección temprana, prevención y manejo oportuno de esta patología al igual que medidas encaminadas a disminuir los costos hospitalarios y el impacto en morbilidad y mortalidad. Se presenta a continuación una aproximación actualizada en el abordaje de esta entidad.

### Abstract

Acute kidney injury is defined as a clinical syndrome presenting with an acute decrease in glomerular filtration rate. Since the last update of the KDIGO 2012 guidelines, there have been advances in the early detection, prevention and timely management of this pathology, as well as measures aimed at reducing hospital costs and the impact on morbidity and mortality. The following is an updated approach to the management of this entity.

**Palabras claves:** Lesión renal aguda, KDIGO, prevención.

**Keywords:** Acute kidney injury, KDIGO, prevention.

## Introducción

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación común en los pacientes que consultan al servicio de urgencias y que son derivados a la unidad de cuidado intensivo (UCI), asociándose con altas tasas de mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, reingresos y disminución en la calidad de vida (1). Desde las últimas guías KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2012 (2) no se ha realizado la publicación de un documento oficial con recomendaciones basadas en la evidencia para el abordaje de la LRA, en este año se ha propuesto definir el alcance de las nuevas recomendaciones por parte de esta organización (3). El objetivo del presente documento es revisar los nuevos elementos clínicos, diagnósticos y tecnológicos en el manejo de la lesión renal aguda.

## Epidemiología

La importancia del correcto entendimiento del impacto clínico de esta patología, parte del hecho de que la mortalidad asociada a la LRA excede la alcanzada por enfermedades prevalentes como la diabetes mellitus tipo 2 y la falla cardiaca (4,5).

En los países de altos ingresos la principal causa de LRA son las complicaciones derivadas del manejo intrahospitalario de diferentes patologías, es decir, principalmente las complicaciones asociadas a estados posquirúrgicos y tras intervenciones

diagnósticas. Por otro lado, en países de bajos ingresos las causas están asociadas a condiciones adquiridas en la comunidad como choque séptico, depleción de volumen, intoxicaciones, trauma y preeclampsia (6,7). En el ámbito del cuidado crítico la LRA afecta a cerca del 50% de los pacientes, con un 5% de los afectados progresando a requerimiento de terapia de reemplazo renal, grupo en el cual la mortalidad excede tasas del 50% (1).

## Definición

De acuerdo a las guías KDIGO 2012 (2), la LRA es un síndrome clínico definido como una disminución aguda de la tasa de filtración glomerular menor a 7 días, donde se reconocen tres estadios acordes a los niveles de creatinina sérica y al comportamiento del gasto urinario (Tabla 1).

Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	1.5 a 1.9 veces creatinina basal ó un incremento mayor o igual a 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/hr por 6 a 12 horas
2	2.0 a 2.9 veces creatinina basal	<0.5 ml/kg/hr por > 12 horas
3	3.0 veces creatinina basal ó Incremento en creatinina sérica > 4.0 mg/dl Ó Inicio de terapia de reemplazo renal ó, en pacientes < 18 años, disminución en TFG < 35 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	<0.3 ml/kg/hr por > 24 horas ó Anuria por > 12 horas

**Tabla 1.** Definición de lesión renal aguda basada en las Guías KDIGO.

**Adaptado de:** *Kidney International Supplements* (2012) 2, 19–36; doi:10.1038/kisup.2011.32.

Sin embargo, esta clasificación tiene limitaciones derivadas de los elementos que utiliza para su definición, es de amplio conocimiento que el gasto urinario y la creatinina sérica son marcadores tardíos de lesión renal y no hacen una diferenciación en la etiología de la lesión (1). Por otro lado, en los sitios de atención inicial no es fácil determinar la creatinina basal del paciente para establecer un punto de partida; además, es susceptible de sesgos en la interpretación de sus niveles dependiendo de las técnicas de medición utilizadas y las condiciones nutricionales del paciente.

Los nuevos consensos han buscado ajustar también esta definición en términos de temporalidad reconociendo que la LRA hace parte de una variedad de condiciones renales funcionales que se han definido como “Enfermedad renal aguda” (AKD por sus siglas en inglés, acute kidney disease). Bajo este concepto se incluyen formas de compromiso renal que pueden ser leves y autolimitadas, hasta severas y persistentes. Hasta dos tercios de las lesiones renales agudas se autolimitan dentro de los 7 días asociándose a tasas de supervivencia de hasta el 90% a 1 año; sin embargo, en aquellos pacientes en quienes persiste el compromiso renal la tasa de mortalidad es hasta del 47% de forma intrahospitalaria con cifras de supervivencia a 1 año del 77%. Si el compromiso renal se extiende por un tiempo mayor o igual a 3 meses se da lugar al concepto de “Enfermedad renal crónica” (5). En la Tabla 2, se exponen los criterios funcionales y estructurales en el espectro de temporalidad de la lesión renal.

	Duración	Cambios funcionales	Lesión estructural
Lesión renal aguda	≤ 7 días	Incremento en SCr ≥ 50% en 7 días ó incremento ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas Oliguria	No definida
Enfermedad renal aguda	>7 días < 90 días	Lesión renal aguda, ó TFG < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ó Descenso en TFG ≥35% ó incremento en SCr > 50%	Daño renal
Enfermedad renal crónica	≥ 90 días	TFG < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Daño renal

**Tabla 2.** Criterios definitorios de LRA; ERA; ERC

Tomado y adaptado de (5): LRA: Lesión renal aguda. ERA: Enfermedad renal aguda. ERC: Enfermedad renal crónica.

## Identificación oportuna de la lesión renal aguda

### Biomarcadores

Con las limitaciones descritas en la definición de la LRA, diferentes estrategias de diagnóstico temprano han sido objeto de estudio para complementar la definición y permitir la identificación de la lesión renal en etapas preclínicas. En el 2020, un consenso de 23 expertos de la ADQI (Acute Disease Quality Initiative) elaboraron un conjunto de 11 recomendaciones para el uso de biomarcadores en la prevención y manejo de lesión renal. Sugieren iniciar con una valoración de la condición de salud renal del paciente que permitirá seleccionar el tipo de biomarcador acorde a riesgos y susceptibilidades a aplicar, utilizando aquellos en los que se haya demostrado impacto clínico. (8,9)

Aunque actualmente no hacen parte de la práctica clínica rutinaria, hay una evidencia a favor del uso de biomarcadores principalmente en el contexto de pacientes posquirúrgicos. El ensayo clínico PrevAKI examinó el efecto de optimizar las condiciones hemodinámicas del paciente, el retiro de nefrotóxicos y la prevención de hiperglicemia en pacientes clasificados de alto riesgo mediante la medición del inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2) y de la proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-7) urinario en pacientes de posoperatorio de cirugía cardíaca. Se demostró que la implementación de estas terapias basadas en el uso de biomarcadores redujo la progresión de la LRA ( $p=0.004$ ), asociándose a un control de parámetros hemodinámicos más estricto ( $p<0.05$ ), menos hiperglicemia ( $p<0.001$ ) y uso racional de nefrotóxicos (10). Si bien estas sustancias tienen también limitaciones derivadas de su producción en diferentes tejidos y en estados crónicos de enfermedad, el consenso ADQI propone la inclusión de estos biomarcadores en la estratificación de la LRA como medida adicional a los elementos clínicos y funcionales ya utilizados. (Figura 1).

### Escalas de riesgo

Similar a las escalas de riesgo utilizados en dolor torácico que permiten identificar con mayor precisión pacientes con evento coronario agudo, en nefrología se ha establecido el índice de angina renal (RAI por sus siglas en inglés, *Renal angina index*). Este índice es calculado basado en los cambios observados en la función renal y condición hemodinámica de niños críticamente

enfermos. Está validada para estimar el riesgo de LRA en los 3 días posteriores a la admisión a UCI (11,12). En un intento de extrapolar esta puntuación de riesgo a población adulta, Matsuura et al. realizaron un estudio prospectivo en pacientes críticamente enfermos adicionando a esta escala de riesgo la presencia del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. En este estudio de 263 pacientes, 22 progresaron a LRA estadio 2 o 3 dentro de las 48 horas posteriores a la aplicación del índice. La realización del RAI se asoció a un área bajo la curva (AUC) de 0.63, aumentando a 0,79 cuando se asociaba a la toma de un biomarcador, que para el caso del estudio fue la proteína de unión a ácidos grasos de tipo L (13). Evaluar la capacidad discriminadora de esta puntuación en adultos sigue siendo objeto de estudio.

Crterios funcionales	Escenario	Crterios de daño
Sin cambios o aumento del nivel de sCr <0,3 mg/dL y sin criterios de UO	1S	Biomarcador positivo
Aumento del nivel de sCr en ≥0,3 mg/dL durante ≤48 h o ≥150% durante ≤7 días y/o UO <0,5 ml/kg/h durante >6 h	1A	Biomarcador negativo
	1B	Biomarcador positivo
Aumento del nivel de sCr en >200% y/o UO <0,5 ml/kg/h durante >12 h	2A	Biomarcador negativo
	2B	Biomarcador positivo
Aumento del nivel de sCr en >300% ( ≥4,0 mg/dL con un aumento agudo de ≥0,5 mg/dL) y/o UO <0,3 ml/kg/h durante >24 h o anuria durante >12 h y/o KRT aguda	3A	Biomarcador negativo
	3B	Biomarcador positivo

Figura 1. Clasificación de lesión renal aguda, sugerida por Ostermann et al. (8).

La disponibilidad de los biomarcadores en nuestro medio y el uso aún no estandarizado de estas escalas implica que la vigilancia clínica y el reconocimiento oportuno de las causas de LRA en pacientes con mayor susceptibilidad para su progresión deba ser parte de la práctica clínica diaria. Acorde a las recomendaciones previas de la Kdigo, se detallan las condiciones clínicas a tener en cuenta en la Tabla 3.

Exposición	Susceptibilidad
Sepsis	Deshidratación o depleción de volumen
Enfermedad crítica	Edad avanzada
Choque circulatorio	Género femenino
Quemaduras	Raza negra
Trauma	Enfermedad renal crónica
Cirugía cardíaca (especialmente con bypass)	
Cirugía mayor no cardíaca	Diabetes mellitus
Agentes nefrotóxicos	Cáncer
Estudios contrastados	Anemia

Tabla 3. Causas de lesión renal aguda: Exposición y susceptibilidad para lesión renal aguda no específica. Tomado y adaptado de: Kidney International Supplements (2012) 2, 19–36; doi:10.1038/kisup.2011.32.

### **Diuréticos en lesión renal aguda (Prueba de estrés con furosemida - PEF)**

El uso de diuréticos en LRA se basa en su capacidad de evaluar la integridad tubular, siendo considerado actualmente como un factor predictor de la progresión de LRA según la respuesta terapéutica. Ha demostrado ser una forma efectiva y económica con pocas limitaciones para su utilización (14). Tiene mayor evidencia desde el año 2013 cuando Chawla et al. evaluaron mediante el uso estandarizado de furosemida la predicción de progresión de LRA con requerimiento de terapia de reemplazo renal basado en la presencia o ausencia de diuresis. Los pacientes no expuestos a furosemida durante los 7 días previos recibieron una dosis de 1 mg/kg en bolo mientras que los que habían estado expuestos recibieron dosis más altas de 1.5 mg/kg. Se evaluó posteriormente la diuresis cada hora durante 6 horas, se evidenció que aquellos que tuvieron progresión de la lesión renal AKIN II-III tenían una menor respuesta al diurético. El AUROC para el gasto urinario durante las primeras 2 horas posterior a la administración de la furosemida fue de 0.87 ( $p=0,001$ ), por lo que los autores consideraron que el punto de corte para determinar la progresión de la lesión corresponde a un volumen urinario menor a 200 ml durante las primeras 2 horas con una sensibilidad del 87,1% y una especificidad del 84,1% (15). En el 2015, Koyner et al. compararon la utilización de biomarcadores urinarios con la PEF demostrando en el análisis individual, que éstos no son superiores al PEF, sin embargo al combinarse permiten establecer con mayor precisión el riesgo de predicción de LRA (16).

En un metaanálisis que ha evaluado el rol de la PEF en 1366 pacientes con LRA, la mayor evidencia se ha obtenido aplicando la prueba en fases tempranas de lesión donde obtiene un mejor rendimiento para la predicción tanto de progresión de la lesión como de requerimiento de terapia de reemplazo renal (17). Con todo lo anterior, la utilización de este recurso económico en las fases tempranas de la lesión con precaución en pacientes hipovolémicos nos permitirá identificar aquellos pacientes que requieren de un mayor seguimiento como prevención del deterioro de la función renal.

### **POCUS en lesión renal aguda**

Con el auge de las ayudas ecográficas para mayor precisión en el diagnóstico de diferentes patologías en el servicio de urgencias, la nefrología no ha sido ajena a la utilización de los métodos ecográficos para determinar la etiología de la LRA, especialmente cuando el examen físico puede ser limitado para la valoración de las condiciones hemodinámicas de los pacientes. (18).

Aslaner et al., determinaron mediante POCUS la etiología de la LRA en 165 pacientes del servicio de urgencias. Realizaron valoración ecográfica renal, vesical, de vena cava inferior, pulmonar y cardiaca, permitiendo identificar 5 subgrupos de lesión renal: hipovolemia, gasto cardiaco reducido, vasodilatación sistémica, renal (intraparenquimatosa) y post renal. Los parámetros diagnósticos acorde a cada grupo, incluyeron la presencia de hidronefrosis para la lesión post renal, la medición del diámetro de la vena cava inferior con un punto de corte menor o igual de 17,9 mm para la valoración de hipovolemia, con un diámetro mayor de 17 mm de la vena cava inferior en el grupo de gasto cardiaco reducido y la presencia de ascitis para la vasodilatación sistémica, con una sensibilidad en su mayoría superior al 90%. Los autores concluyen que el POCUS permite una alta probabilidad diagnóstica para las etiologías postrenales, con una evidencia moderada para las asociadas a vasodilatación e hipovolemia, sin encontrar un parámetro estadísticamente significativo en la lesión renal intrínseca. (19)

Para la valoración del compromiso renal, una de las herramientas que ha cobrado importancia corresponde al índice de resistencia renal, el cual evalúa la resistencia vascular al flujo renal como medida de perfusión. Este índice se obtiene a nivel de las arterias segmentarias renales y es calculado mediante la diferencia de la velocidad sistólica máxima con la velocidad de fin de diástole, dividida entre la velocidad sistólica máxima. Su valor normal es de 0.6, tomando como punto de anormalidad 0,7 para los riñones nativos y 0,8 para riñones trasplantados. Ha mostrado ser útil principalmente en la distinción de LRA pre-renal comparada con la necrosis tubular aguda, ésta última con índices de resistencia elevados. (20,21)

Tiene las limitaciones propias de los estudios ecográficos al ser operador dependiente y puede verse afectado por la presencia de taquicardia y presiones intraabdominales elevadas (22). En cohortes prospectivas, el índice de resistencia renal se ha considerado predictor de desarrollo de LRA estadio 2 -3 en los próximos 7 días. Su precisión aumenta al correlacionar este índice de resistencia vascular con las escalas de severidad de unidad de cuidado intensivo y un control estricto de la terapia hídrica. (23)

### Biopsia renal en lesión renal aguda

Las guías previas de lesión renal sugieren realizar biopsia renal cuando la causa de la LRA es incierta. Para valorar el tamaño renal y la presencia de obstrucción, se indicaba la realización de una ecografía renal, sin embargo, nuevas técnicas imagenológicas como los ultrasonidos con medio de contraste y las resonancias magnéticas funcionales permitirían técnicas de mayor precisión. (24)

En China, un grupo de investigación analizó el espectro de causas de LRA a partir de 2027 biopsias realizadas entre 2013 al 2018. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, uno correspondía a causas derivadas de nefropatía aguda túbulo-intersticial y el otro a causas de enfermedad glomerular. Como resultado, encontraron que aquellos con enfermedad glomerular (53%) se manifestaban como LRA Kdigo 1, mientras los asociados a compromiso tubular tenían progresión a LRA Kdigo 3 (74.8%); sin embargo, en el seguimiento a 3 meses los pacientes de este último grupo presentaban una mejor recuperación de la función renal ( $p < 0.001$ ). Concluyeron que los pacientes con enfermedad glomerular presentan una peor recuperación de la función renal, resaltando la importancia del diagnóstico histológico para definir desenlaces renales. (25)

La inclusión de la biopsia renal como criterio diagnóstico en LRA, se acompaña de condiciones de alto riesgo de complicaciones del procedimiento, por lo que faltan estudios aún para definir condiciones puntuales (24).

### Manejo de la lesión renal aguda

Una vez identificados los pacientes en riesgo o en curso de lesión renal se debe iniciar el manejo oportuno que como primera medida debe ir identificada al control de su etiología. La estrategia clásica de manejo de la LRA, de acuerdo a las guías KDIGO (2) propone un abordaje de control de factores de riesgo con intervenciones tempranas como se evidencia en la Figura 3.

Alto riesgo de IRA	IRA etapa 1	IRA etapa 2	IRA etapa 3
Descontinuar agentes nefrotóxicos cuando sea posible			
Asegure volemia y presión de perfusión			
Considere monitoría hemodinámica			
Monitorizar creatinina sérica y gasto urinario			
Evitar la hiperglucemia			
Considerar alternativas a la realización de estudios contrastados			
Estudios no invasivos			
Considerar estudios invasivos			
Ajuste de medicamentos a dosis renal			
Considere terapia de reemplazo renal			
Considere monitoría en unidad de cuidado intensivo			
Evite los catéteres subclavios			

Figura 3. Manejo de la lesión renal aguda. Adaptado de: KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2, 1–138 (2012).

En los últimos 11 años estos principios generales no han cambiado, pero se ha desarrollado evidencia sólida con elementos diagnósticos y terapéuticos más precisos. Una estrategia gradual se presenta a continuación:

#### **A) Optimización de la terapia hídrica en lesión renal aguda**

El principal objetivo será optimizar el volumen intravascular y mantener la perfusión de órganos sin causar una sobrecarga de líquidos. Lo anterior considerando los efectos deletéreos del síndrome compartimental intrarrenal, la congestión venosa y el desbalance entre demanda y suplencia de oxígeno (1). Es muy importante recalcar que la oliguria no es igual a la administración de líquidos y un análisis de variables clínicas, ecográficas y de laboratorio permiten una mayor precisión de las condiciones que afectan el balance hídrico.

Basados en el hecho de que una de las principales causas de LRA es el choque, definir la extensión del manejo con líquidos y el momento en el que se debería orientar la terapia hacia una conducta restrictiva ha sido objeto de estudio en los últimos años. Para responder a estos cuestionamientos, Malbrain et al. en una revisión de 2018 proponen un esquema de 4D para el manejo de fluidoterapia en el contexto del choque séptico (26). Proponen desde este concepto evaluar las características del cristaloiide a utilizar (Drug), la indicación bajo la cual se precisa cada tipo de solución, así como el momento indicado para su administración. Por ejemplo, los estudios SALT-ED y SMART demostraron una reducción de requerimiento de terapia de reemplazo renal y de progresión a lesión renal en los 30 días posteriores en pacientes que recibieron soluciones balanceadas como lactato de Ringer y plasma Lyte comparado con los expuestos a solución salina (SALT-ED, 4.7% vs 5.6%; SMART, 14.3% vs 15.4%) (27,28). De igual forma, se debe evaluar la dosis (Dosing), la duración (Duration) y el momento en que se debe iniciar el descenso del volumen iniciado de tratamiento (**De escalation**).

Y es en este último punto en el que debemos hacer énfasis, ya que contamos con amplia bibliografía del manejo inicial del choque, pero poco discutimos sobre el momento indicado de retornar a un manejo conservador. Desde el 2014, este proceso se ha denominado "Des-reanimar", haciendo referencia al retiro de líquidos en pacientes con sobrecarga hídrica mediante la utilización de medicamentos y/o estrategias de ultrafiltración, término que se debe diferenciar de "Des-escalar" que se utiliza principalmente para aludir a una reducción de la tasa de líquidos inicialmente administrada durante la reanimación del paciente. Se considera como momento óptimo para el inicio de esta estrategia la presencia de un conjunto de signos de sobrecarga hídrica tanto físicos como paraclínicos, identificados por aumento de peso, balance hídrico positivo, presencia de hemodilución y signos de congestión en estudios imagenológicos (29). La identificación de estos signos de forma oportuna tiene implicaciones pronósticas, estudios recientes han documentado que dos días consecutivos de balance hídrico negativo dentro de la primera semana de vigilancia en unidad de cuidado intensivo tras una reanimación hídrica agresiva se asocia como factor predictor de supervivencia. (30) Por otro lado el ensayo clínico REVERSE-AKI evidenció que una estrategia restrictiva de líquidos se asocia a menos eventos clínicos adversos incluyendo progresión a terapia de reemplazo renal (TRR). (31)

Las estrategias para este proceso de "Des-reanimar" incluyen el uso de diuréticos de asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica y el uso de antagonistas de receptores de mineralocorticoides, siendo útil considerar la utilización conjunta de albúmina en los casos de documentación de hipoalbuminemia. Si las medidas farmacológicas fallan, la ultrafiltración continua lenta (SCUF, por sus siglas en inglés, Slow continuous ultrafiltration) y la TRR intermitente o continua corresponden al siguiente paso de manejo (30). ¿Hasta qué punto "Des-reanimar a los pacientes"?, no hay marcadores válidos de recuperación del estado de euvolemia, aún las variables clínicas son mandatorias en este contexto.

#### **B) ¿Cuándo debo iniciar la terapia de reemplazo renal?**

Es muy común la errónea asociación de LRA como sinónimo de inicio inmediato de TRR. Desde la Guía Kdigo 2012 (2), múltiples estudios han intentado resolver la pregunta del momento exacto de inicio de dichas terapias, aun así en los diferentes estudios las indicaciones emergentes, siguen siendo las mismas:

1. Sobrecarga de líquidos resistente a la terapia diurética.
2. Acidosis metabólica (ph < 7.15) refractaria al manejo médico.
3. Hipercalemia (K > 6.5 meq/L) refractaria a manejo médico.
4. Signos y síntomas de uremia (encefalopatía, pericarditis, diátesis hemorrágica).

Otras indicaciones:

- Intoxicación con toxinas o drogas dializables.
- Hipertermia refractaria a técnicas de enfriamiento.
- Alteraciones electrolíticas que amenacen la vida en el contexto de una LRA.
- Azotemia (BUN >112 mg/dl) y oliguria sin respuesta al manejo médico.

Siendo las indicaciones emergentes criterios de exclusión en la mayoría de los estudios, se han realizado ensayos clínicos con poblaciones heterogéneas en busca de la respuesta del impacto de mortalidad entre el inicio temprano Vs el inicio tardío de la TRR. En un corto recuento cronológico, en el año 2016 se intentó dar respuesta a esta pregunta con el ensayo clínico ELAIN (32). Los participantes del estudio tenían en su mayoría estados posquirúrgicos y se utilizó el NGAL (es una proteína asociada a la gelatinasa del neutrófilo humano) como biomarcador de lesión renal. La principal crítica a este estudio es que consideró el inicio de la TRR en pacientes con lesión renal KDIGO 2, lo que explicaría el desenlace final a favor de la TRR temprana, considerando que la mayoría de los casos habrían presentado resolución espontánea.

Los estudios posteriores AKIKI, IDEAL ICU, STARRT AKI (33,34,35) no han mostrado diferencias en el desenlace primario de mortalidad en cuanto al inicio temprano Vs tardío de la TRR, aunque en desenlaces secundarios se han documentado resultados mixtos. Por ejemplo, en los pacientes con inicio tardío se ha encontrado menos tiempo de dependencia de hemodiálisis con recuperación más temprana de la diuresis, mientras que en los de inicio temprano menor presencia de complicaciones derivadas de la LRA. En un metaanálisis del año 2020 publicado en Lancet, se incluyeron 10 estudios con 2143 pacientes obteniendo resultados similares, se concluyó además que bajo una monitoria estricta la estrategia diferida podría llevar a un mejor uso de recursos. (36)

Ahora, ¿hasta cuándo diferir la TRR en ausencia de indicaciones emergentes?, para responder esta pregunta se realizó el estudio AKIKI 2 (37), el cual comparó 2 estrategias diferidas, llegando a la conclusión de que en pacientes con oliguria por más de 72 horas o BUN > 112 mg/dl sin indicaciones emergentes; y, diferir por mayor tiempo el inicio de hemodiálisis no confería mayor beneficio. En la Tabla 3, se presenta un resumen de la evidencia.

### **C) Modalidad de inicio de terapia de reemplazo renal**

La elección de la TRR extracorpórea debe dirigirse hacia el objetivo primario de la terapia. Las técnicas actualmente disponibles incluyen la hemodiálisis intermitente, la hemodiálisis continua y algunas terapias híbridas como lo son las diálisis sostenidas de baja eficiencia (SLED por sus siglas en inglés, *Sustained low efficiency dialysis*) (38). Hasta ahora no hay clara evidencia de que alguna técnica en particular confiera beneficio con respecto a la supervivencia y la recuperación de la función renal en pacientes con LRA (39). La diálisis peritoneal tiene mayor evidencia en población pediátrica con lesión renal, en adultos aún se requieren estudios rigurosos en el contexto agudo, aunque en algunos países de bajos ingresos se ha ampliado su utilización como terapia inicial. Considerando esto, la elección de la terapia debe basarse en las condiciones específicas del paciente acorde a la disponibilidad de recursos y experticia en el sitio de tratamiento. En la Tabla 4, se presentan las características generales de algunas de las técnicas de TRR, a tener en cuenta en la elección de la terapia, de acuerdo a las consideraciones hemodinámicas del paciente.

Características	ELAIN	AKIKI	IDEAL -ICU	STARRT-AKI	AKIKI 2
<b>Población</b>	Alemania, un centro 95% diagnóstico quirúrgico (47% cirugía cardíaca)	Francia, Multicéntrico	Francia, Multicéntrico	Multicéntrico	Francia, Multicéntrico
<b>Criterios de inclusión</b>	KDIGO estadio 2 + NGAL > 150 ng/ml	KDIGO estadio 3 + Soporte ventilatorio/vasopresor	RIFLE Choque séptico temprano	KDIGO estadio 2-3 Paciente críticamente enfermo	KDIGO estadio 3
<b>Criterios de exclusión</b>	Indicaciones emergentes de TRR TFG > 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> pre existente	Indicaciones emergentes de TRR CrCL < 30 ml/min	Indicaciones emergentes de TRR Receptores de TRR para enfermedad renal crónica E5	Indicaciones emergentes de TRR TRR previa o TFG <20 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> pre existente Percepción clínica	Indicaciones emergentes de TRR Enfermedad renal crónica
<b>TRR temprana/tardía</b>	< 8 horas / 8 - 12 horas	< 6 horas / > 72 horas (BUN > 40, complicaciones)	< 12 horas de estadio F / > 48 horas	<12 horas/ > 72 horas Presencia de complicaciones	Complicaciones / Oliguria mayor de 72 horas BUN > 112
<b>Participantes (No.)</b>	231	620	488	2927	278
<b>% TRR (Temprana vs tardía)</b>	100% Vs 91%	98% Vs 51%	97% Vs 62%	97% Vs 62%	98% Vs 79%
<b>Mortalidad</b>	90 días (39% Vs 54%)	60 días (48% Vs 50%)	90 días (58% Vs 54%)	90 días (44% Vs 44%)	60 días (44% Vs 55%)
<b>Evidencia a favor</b>	Terapia de reemplazo renal temprana	Sin diferencia	Sin diferencia	Sin diferencia	Sin diferencia
<b>Otros resultados</b>	Favorece TRR temprana (Tiempo en TRR, recuperación renal, duración de hospitalización)	Favorece TRR diferida (Menos bacteriemia, recuperación más temprana de diuresis)	Resultados mixtos Diferida (38% no necesitó TRR), temprana (Menos emergencias)	Favorece TRR diferida (Menos efectos secundarios, dependencia de terapia de reemplazo renal)	Resultados mixtos Diferida (Menor mortalidad a los 60 días) Más diferida (Menor necesidad de TRR)
<b>Características y limitaciones</b>	Pacientes en su mayoría quirúrgicos, la mayoría de los casos habrían presentado resolución espontánea	Lesión renal aguda avanzada, IHD y CRRT fueron usadas	Criterios RIFLE, se suspendió de forma temprana por futilidad	Grupos heterogéneos, TRR a decisión médica	Compara estrategia tardía Vs muy tardía, Niveles de BUN para inicio de TRR
<b>Referencias</b>	Zarbock et al (32)	Gaudry et al.(33)	Barbar et al. (34)	Bagshaw et al. (35)	Gaudry et al. (37)

Tabla 4. Ensayos clínicos: Inicio temprano Vs tardío de la terapia de reemplazo renal en lesión renal aguda.

Características	Hemodiálisis intermitente	Diálisis sostenida de baja eficiencia	Terapia de reemplazo renal continua	Diálisis peritoneal
<b>Duración tratamiento (horas)</b>	3-6	6-18	24	24
<b>Frecuencia</b>	3 veces por semana	3 veces por semana	Diaria	Diaria
<b>Flujo sanguíneo (ml/min)</b>	200-350	100-300	100-250	No aplica
<b>Requerimiento de anticoagulación</b>	Puede ser realizada sin anticoagulación	Puede ser realizada sin anticoagulación	Generalmente requerida	No
<b>Ventajas</b>	Rápida eliminación de electrolitos y toxinas	Menor compromiso hemodinámico	Menor compromiso hemodinámico, mejor control de volumen	Menor compromiso hemodinámico
<b>Desventajas</b>	Mayor compromiso con inestabilidad hemodinámica	Efectos en presión intracraneal	Riesgo de sangrado	Riesgo de infección

Tabla 5. Características de las modalidades de terapia de reemplazo renal. Tomado y adaptado de Referencias 38 y 1.

## Hipercalemia en lesión renal aguda

Se define hipercalemia como la elevación de las concentraciones de potasio sérico, presentando algunas variaciones del punto de corte de acuerdo a los parámetros de referencia de laboratorio y de si la muestra a analizar es sérica o plasmática. Su grado de severidad dependerá de la presencia o no de cambios electrocardiográficos, de acuerdo al consenso KDIGO realizado en 2020. (Figura 4) (40)

En el contexto de su abordaje en LRA, el primer punto a tener en cuenta es descartar que nos encontremos frente a una pseudohipercalemia. Los factores a favor de este comportamiento son las muestras hemolizadas, el tiempo prolongado del torniquete, las agujas de calibre fino, el tiempo prolongado de almacenamiento de la muestra, la trombocitosis y la leucocitosis. Los mecanismos fisiopatológicos asociados a la elevación sérica de potasio corresponden a un aumento en la ingesta, una disminución de la excreción o un cambio “shift” del potasio intracelular al compartimento extracelular. Es poco probable que un aumento en la ingesta sea el único mecanismo causal de la hipercalemia considerando la gran capacidad renal para su excreción, por lo que en la LRA el principal mecanismo asociado es la disminución de su excreción.

Las manifestaciones clínicas de la hipercalemia pueden ir desde debilidad muscular hasta arritmias cardiacas que pueden ser letales. Es de resaltar que hasta un 50% de pacientes con hipercalemia tienen un electrocardiograma normal, sin que ello exima de los riesgos que esta implica. El consenso KDIGO recomienda que pacientes con hipercalemia > 6.0 mmol/l tengan monitoria cardíaca independientemente de la ausencia de signos electrocardiográficos de hipercalemia de forma temprana. A continuación, se presenta un esquema de manejo sugerido:

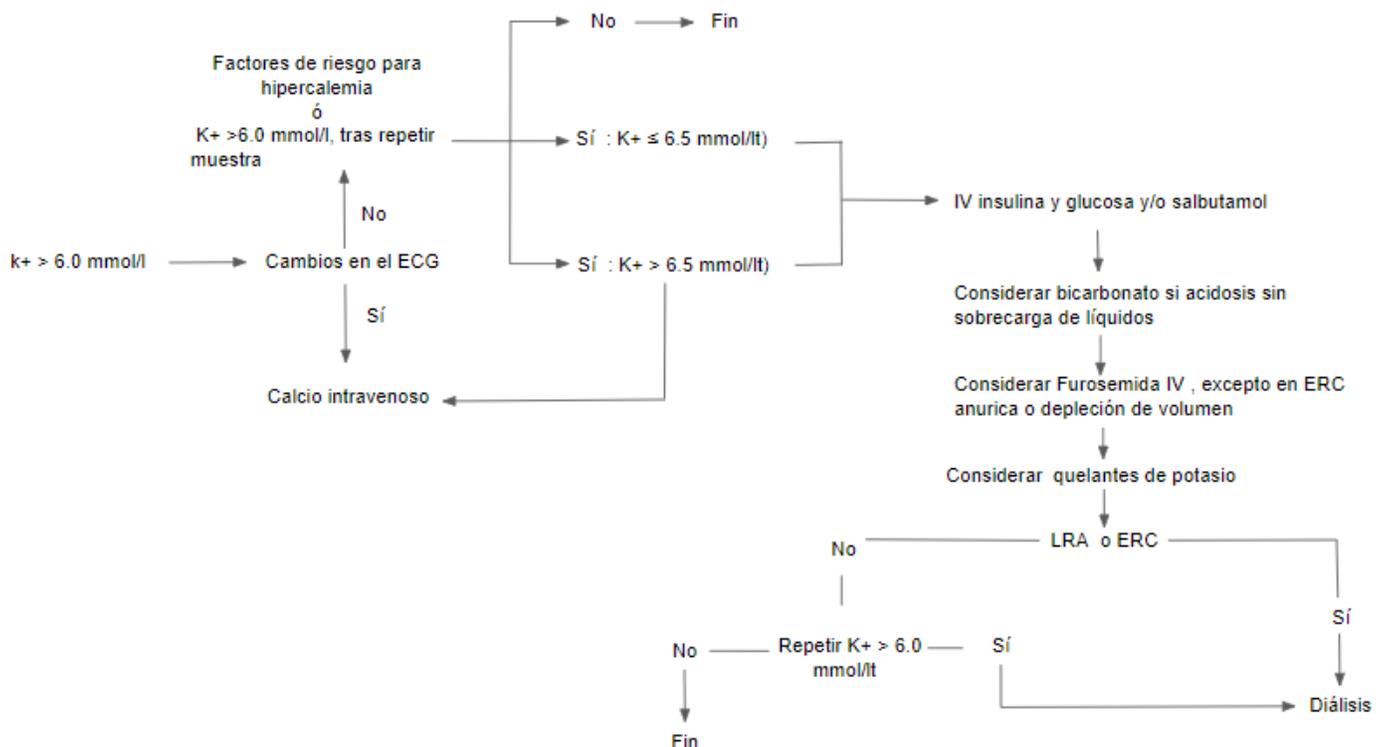


Figura 4. Manejo de la hipercalemia. Tomado y adaptado de 40.

Dentro de los nuevos elementos que se podrían incluir en el manejo de esta alteración electrolítica, especial importancia se ha dado a los quelantes de potasio. Durante mucho tiempo el principal agente utilizado con este mecanismo de acción ha sido el Poliestireno sulfonato de sodio y el Poliestireno sulfonato de calcio; sin embargo, actualmente se cuenta con otros dos agentes

que ofrecen también una opción en el manejo de urgencias, siendo el Patirómero cálcico y el Ciclosilicato de zirconio sódico (SZC) aprobados en Estados Unidos y la Unión Europea. A diferencia del poliestireno, el Patirómero y el SZC no han sido asociados a alteraciones gastrointestinales graves (41). Un campo de acción donde se ha realizado mayor investigación corresponde al paciente con falla cardíaca y enfermedad renal crónica en quienes estos quelantes de potasio permitirían la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin temor a los efectos secundarios de la hipercalcemia.

## **Acidosis metabólica y utilización de bicarbonato**

Se ha aceptado por mucho tiempo como una práctica clínica generalizada la administración de bicarbonato al documentar acidosis metabólica en el contexto de LRA. El riesgo de complicaciones hemodinámicas derivadas de la acidosis metabólica como depresión miocárdica y vasodilatación sistémica ha llevado a considerar su utilización con puntos de corte de pH menores a 7.15 mmHg (42). Sin embargo, también se han descrito efectos secundarios asociados a su administración, por ejemplo la reducción de los niveles de calcio ionizado y la caída de las cifras de presión arterial con aumento de la presión intracraneal en la administración por bolos. Esto ha sido suficiente para que algunos autores no recomienden su administración (43).

La revisión alrededor de este tema no permite establecer una recomendación fuerte basada en la evidencia. Fujii et al., realizaron un metaanálisis en el año 2019 que no evidenció diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad entre pacientes críticos con acidosis metabólica severa y LRA, la calidad de la evidencia hasta ese momento no permitía establecer una pauta de manejo con dosis exacta y vía de administración (44). La evidencia más grande en este contexto la aporta el ensayo clínico BiCAR ICU (Fase 3), el cual obtiene evidencia de que los pacientes con LRA y acidosis metabólica severa podrían mostrar una disminución de mortalidad a los 28 días con la administración de bicarbonato respecto al grupo control. Queda aún la puerta abierta para la realización de estudios con mayor rigurosidad que permitan establecer recomendaciones en guías futuras (45).

## **Nuevas opciones de tratamiento farmacológico**

Con la identificación de puntos estratégicos en la fisiopatología de la LRA, se ha dado lugar a la investigación de nuevos compuestos:

- La Angiotensina 2, es un vasoconstrictor endógeno, actuando principalmente a nivel de la arteriola eferente, incrementando la tasa de filtración glomerular. En 2 ensayos clínicos, ATHOS-3 y ASK-IT, ha evidenciado ser superior al placebo en pacientes con choque vasodilatador con TRR, permitiendo discontinuar de forma más temprana dicha terapia ( $p=0.007$ ) mostrando impacto en la mortalidad a 28 días ( $p=0.012$ ). (46,47,48)
- Se encuentran estudios en curso a definir beneficio de elementos como la fosfatasa alcalina, la sirtuina, la inhibición de P53 y de la proteína morfogenética ósea, todos ellos principalmente involucrados en la fisiopatología del metabolismo celular, estrés oxidativo y reparación celular. Estos estudios se encuentran en desarrollo en el contexto del paciente postoperatorio de cirugía cardíaca. (46).

## **Pronóstico a largo plazo tras recuperación de la lesión renal**

Se ha buscado determinar qué predictores se asocian a una recuperación completa de la función renal tras la LRA. Si bien el pronóstico difiere de acuerdo a la etiología de la lesión, se ha demostrado que la duración de la lesión se asocia de forma independiente a mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión a enfermedad renal crónica. (49). Bhatraju et al, estudiaron los desenlaces renales a largo plazo en pacientes con LRA (durante 4.7 años), 16% de los pacientes que no presentaron resolución de su lesión presentaron un riesgo de 3 veces más complicaciones renales durante el periodo de seguimiento. (50)

## Estrategias de prevención

### Alarmas electrónicas

Se ha evaluado la utilización de alarmas electrónicas mediante algoritmos informáticos de LRA, de forma que se establezca una alerta al equipo médico del paciente y al nefrólogo de la institución para intervenir y tratar la lesión renal. Estudios han evaluado el impacto de estos protocolos sin evidenciar mejoría en el pronóstico ni en la mortalidad ante una lesión renal, sin embargo, a favor de una pequeña reducción en los días de estancia hospitalaria (51,52).

## Conclusiones

Al finalizar este documento, la intención de los autores es que el lector posea ahora elementos teóricos que le permitan una mejor aproximación al diagnóstico y manejo de la LRA, basados en los siguientes principios:

1. Identificación oportuna del paciente con factores de riesgo y de la etiología de la LRA.
2. Una correcta valoración del estado hemodinámico de los pacientes debe realizarse en conjunto con variables clínicas, paraclínicas y ecográficas.
3. El manejo médico debe primar antes de considerar medidas de TRR, en ausencia de indicaciones emergentes.
4. Estamos frente a una patología que ofrece un amplio campo de acción para la investigación.

## Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este texto.

## Bibliografía

1. Shaikhouni S, Yessayan L. Management of Acute Kidney Injury/Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Surg Clin North Am.* 2022 Feb;102(1):181-198. doi: 10.1016/j.suc.2021.09.013. PMID: 34800386.
2. Khwaja A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
3. Scope of Work KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) .Update 2023.
4. Lewington, A. J., Cerdá, J. & Mehta, R. L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 84, 457–467 (2013).
5. Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
6. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 4, 138–153 (2008).
7. Luyckx, V. A., Tonelli, M. & Stanifer, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull. World Health Organ.* 96, 414–422 (2018).
8. Ostermann, M., Zarbock, A., Goldstein, S., Kashani, K., Macedo, E., Murugan, R., Bell, M., Forni, L., Guzzi, L., Joannidis, M., Kane-Gill, S. L., Legrand, M., Mehta, R., Murray, P. T., Pickkers, P., Plebani, M., Prowle, J., Ricci, Z., Rimmelé, T., Rosner, M., ... Ronco, C. (2020). Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA network open*, 3(10), e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
9. Ostermann, M., Bellomo, R., Burdmann, E. A., Doi, K., Endre, Z. H., Goldstein, S. L., Kane-Gill, S. L., Liu, K. D., Prowle, J. R., Shaw, A. D., Srisawat, N., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayr, W. C., Kellum, J. A., & Conference Participants (2020). Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney international*, 98(2), 294–309. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>

10. Meersch, M., Schmidt, C., Hoffmeier, A., Van Aken, H., Wempe, C., Gerss, J., & Zarbock, A. (2017). Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 43(11), 1551–1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>
11. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney International* 2014, 85 (3): 659-67
12. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, Hackbarth R, Somers MJ, Baum M, Symons JM, Flores FX, Benfield M, Askenazi D, Chand D, Fortenberry JD, Mahan JD, McBryde K, Blowey D, Goldstein SL. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation* 2010, 55 (2): 316-25
13. Matsuura, R., Srisawat, N., Claire-Del Granado, R., Doi, K., Yoshida, T., Nangaku, M., & Noiri, E. (2018). Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney international reports*, 3(3), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.013>
14. Das, P. K., Maurya, S. K., Nath, S. S., Kumar, T., Rao, N., & Shrivastava, N. (2023). Furosemide Stress Test and Renal Resistive Index for Prediction of Severity of Acute Kidney Injury in Sepsis. *Cureus*, 15(8), e44408. <https://doi.org/10.7759/cureus.44408>
15. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17(5):R207. DOI: 10.1186/cc13015.
16. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2023–2031. DOI: 10.1681/ASN.2014060535. *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2020): 10.5005/jp-journals-10071-23381
17. Chen, JJ., Chang, CH., Huang, YT. et al. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 24, 202 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02912-8>
18. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23:223–242. <https://doi.org/10.1111/acem.12878>
19. Aslaner, M. A., Yaşar, E., Kılıçaslan, İ., Cerit, M. N., Emren, S. V., Yüksek, B., Karakök, B., Baykuş, B. A., Bildik, F., Güz, G., Keleş, A., & Demircan, A. (2022). Accuracy of Multi-organ Point-of-Care Ultrasound for Acute Kidney Injury Etiologies. *Ultrasound in medicine & biology*, 48(10), 2009–2018. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.05.025>
20. Connor-Schuler, R., & Suarez, J. (2022). POCUS in Intensive Care Nephrology. *POCUS journal*, 7(Kidney), 51–58. <https://doi.org/10.24908/pocus.v7iKidney.15016>
21. Sarah Faubel, Nayana U. Patel, Mark E. Lockhart, Melissa A. Cadnapaphornchai. Use of Ultrasonography in Patients with AKI. *CJASN*. Feb 2014, 9 (2) 382-394
22. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*. 1991;179:419–423
23. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, de Waard MC, Oudemans-van Straaten HM. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2018 Jun 11;13(6):e0197967. doi: 10.1371/journal.pone.0197967. PMID: 29889830; PMCID: PMC5995360.
24. Zhou HY, Chen TW, Zhang XM. Functional Magnetic Resonance Imaging in Acute Kidney Injury: Present Status. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2027370. doi: 10.1155/2016/2027370. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26925411; PMCID: PMC4746277.
25. Abuduwupuer, Z., Lei, Q., Liang, S., Xu, F., Liang, D., Yang, X., Liu, X., & Zeng, C. (2023). The Spectrum of Biopsy-Proven Kidney Diseases, Causes, and Renal Outcomes in Acute Kidney Injury Patients. *Nephron*, 147(9), 541–549. <https://doi.org/10.1159/000530615>
26. Malbrain, M. L. N. G., Van Regenmortel, N., Saugel, B., De Tavernier, B., Van Gaal, P. J., Joannes-Boyau, O., Teboul, J. L., Rice, T. W., Mythen, M., & Monnet, X. (2018). Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of intensive care*, 8(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
27. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *New Engl J Med* 2018;378(9):819–28.
28. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New Engl J Med* 2018;378(9):829–39.
29. Malbrain, M. L. N. G., Martin, G., & Ostermann, M. (2022). Everything you need to know about deresuscitation. *Intensive care medicine*, 48(12), 1781–1786. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06761-7>
30. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):361–80.)

31. Vaara, S. T., Ostermann, M., Bitker, L., Schneider, A., Poli, E., Hoste, E., Fierens, J., Joannidis, M., Zarbock, A., van Haren, F., Prowle, J., Selander, T., Bäcklund, M., Pettilä, V., Bellomo, R., & REVERSE-AKI study team (2021). Restrictive fluid management versus usual care in acute kidney injury (REVERSE-AKI): a pilot randomized controlled feasibility trial. *Intensive care medicine*, 47(6), 665–673. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06401-6>
32. Zarbock, A., Kellum, J. A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Pavenstädt, H., Boanta, A., Gerß, J., & Meersch, M. (2016). Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(20), 2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>
33. Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J. M., Maizel, J., Yonis, H., ... AKIKI Study Group (2016). Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine*, 375(2), 122–133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603017>
34. Barbar, S. D., Clere-Jehl, R., Bourredjem, A., Hernu, R., Montini, F., Bruyère, R., Lebert, C., Bohé, J., Badie, J., Eraldi, J. P., Rigaud, J. P., Levy, B., Siami, S., Louis, G., Bouadma, L., Constantin, J. M., Mercier, E., Klouche, K., du Cheyron, D., Piton, G., ... IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network (2018). Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *The New England journal of medicine*, 379(15), 1431–1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803213>
35. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, United Kingdom Critical Care Research Group, Canadian Nephrology Trials Network, Irish Critical Care Trials Group, Bagshaw, S. M., Wald, R., Adhikari, N. K. J., Bellomo, R., da Costa, B. R., Dreyfuss, D., Du, B., Gallagher, M. P., Gaudry, S., Hoste, E. A., Lamontagne, F., Joannidis, M., Landoni, G., Liu, K. D., ... Zarbock, A. (2020). Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*, 383(3), 240–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000741>
36. Gaudry, S., Hajage, D., Benichou, N., Chaïbi, K., Barbar, S., Zarbock, A., Lumlertgul, N., Wald, R., Bagshaw, S. M., Srisawat, N., Combes, A., Geri, G., Jamale, T., Dechartres, A., Quenot, J. P., & Dreyfuss, D. (2020). Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet (London, England)*, 395(10235), 1506–1515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30531-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30531-6)
37. Gaudry, S., Hajage, D., Martin-Lefevre, L., Lebbah, S., Louis, G., Moschietto, S., Titeca-Beauport, D., Combe, B., Pons, B., de Prost, N., Besset, S., Combes, A., Robine, A., Beuzelin, M., Badie, J., Chevrel, G., Bohé, J., Coupez, E., Chudeau, N., Barbar, S., ... Dreyfuss, D. (2021). Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 397(10281), 1293–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00350-0)
38. Wald, R., Beaubien-Souligny, W., Chanchlani, R., Clark, E. G., Neyra, J. A., Ostermann, M., Silver, S. A., Vaara, S., Zarbock, A., & Bagshaw, S. M. (2022). Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive care medicine*, 48(10), 1368–1381. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06851-6>
39. Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Missot B, Azoulay E, Schwebel C, Bouadma L, Kallel H, Adrie C, Dumenil AS, Argaud L, Marcotte G, Jamali S, Zaoui P, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Sonnevill R, Souweine B, Timsit JF, Group OS (2016) Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 42(9):1408–1417
40. Lindner, G., Burdmann, E. A., Clase, C. M., Hemmelgarn, B. R., Herzog, C. A., Malyszko, J., Nagahama, M., Pecoits-Filho, R., Rafique, Z., Rossignol, P., & Singer, A. J. (2020). Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*, 27(5), 329–337. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000691>
41. Palmer, B. F., Carrero, J. J., Clegg, D. J., Colbert, G. B., Emmett, M., Fishbane, S., Hain, D. J., Lerma, E., Onuigbo, M., Rastogi, A., Roger, S. D., Spinowitz, B. S., & Weir, M. R. (2021). Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clinic proceedings*, 96(3), 744–762. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.014>
42. KrautJA, MadiasNE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6(5):274-85. [MEDLINE: 20308999]
43. CooperDJ, WalleyKR, WiggsBR, RussellJA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Annals of Internal Medicine* 1990;112(7):492-8. [MEDLINE: 2156475]
44. Fujii, T., Udy, A., Licari, E., Romero, L., & Bellomo, R. (2019). Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. *Journal of critical care*, 51, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2019.02.027>
45. Jaber, S., Paugam, C., Futier, E., Lefrant, J. Y., Lasocki, S., Lescot, T., Pottecher, J., Demoule, A., Ferrandièrre, M., Asehnoune, K., Dellamonica, J., Velly, L., Abback, P. S., de Jong, A., Brunot, V., Belafia, F., Roquilly, A., Chanques, G., Muller, L., Constantin,

- J. M., ... BICAR-ICU Study Group (2018). Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 392(10141), 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31080-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31080-8)
46. Pickkers, P., Murray, P. T., & Ostermann, M. (2022). New drugs for acute kidney injury. *Intensive care medicine*, 48(12), 1796–1798. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06859-y>
47. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR et al (2018) Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med* 46(6):949–957
48. Busse LW, Ostermann M (2019) Vasopressor therapy and blood pressure management in the setting of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 39(5):462–472
49. Mehta, S., Chauhan, K., Patel, A. et al. The prognostic importance of duration of AKI: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 19, 91 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0876-7>
50. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, et al. Association between early recovery of kidney function after acute kidney injury and long-term clinical outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202682. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2682
51. Haase M, Kribben A, Zidek W, Floege J, Albert C, Isermann B, Robra BP, Haase-Felitz A: Electronic alerts for acute kidney injury— a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 1–8. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0001
52. Baird, D., De Souza, N., Logan, R., Walker, H., Guthrie, B., & Bell, S. (2020). Impact of electronic alerts for acute kidney injury on patient outcomes: interrupted time-series analysis of population cohort data. *Clinical kidney journal*, 14(2), 639–646. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa151>