

Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale)

Acute Kidney Injury in the Perioperative Period and in ICU (Except for the Extra-Renal Removal Therapies)

RFE commune SFAR–SRLF
Société française d'anesthésie et de réanimation
Société de réanimation de langue française
En collaboration avec les sociétés GFRUP, SFN
Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques
Société française de néphrologie

C. Ichai · C. Vinsonneau · B. Souweine · E. Canet · C. Clec'h · J.-M. Constantin · M. Darmon · J. Duranteau · T. Gaillot · A. Garnier · L. Jacob · O. Joannes-Boyau · L. Juillard · D. Journois · A. Lautrette · L. Müller · M. Legrand · N. Lerolle · T. Rimmelé · E. Rondeau · F. Tamion · L. Velly

Coordonnateurs d'experts :

- Carole Ichai, hôpital Saint-Roch, Nice (SFAR)
- Bertrand Souweine, CHU de Clermont-Ferrand (SRLF)
- Christophe Vinsonneau, Hôpital de Melun (SRLF)
christophe.vinsonneau@ch-bethune.fr

Organisateur :

- Lionel Velly, hôpital de la Timone, AP–HM (SFAR)

Groupe d'experts :

E. Canet (Paris), C. Clec'h (Bobigny), J.-M. Constantin (Clermont-Ferrand), M. Darmon (Saint-Étienne), J. Duranteau (Le Kremlin-Bicêtre), T. Gaillot (Rennes), A. Garnier (Toulouse), L. Jacob (Paris), O. Joannes-Boyau (Bordeaux), L. Juillard (Lyon), D. Journois (Paris), A. Lautrette (Clermont-Ferrand), L. Müller (Nîmes), M. Legrand (Paris), N. Lerolle (Angers), T. Rimmelé (Lyon), E. Rondeau (Paris), F. Tamion (Rouen)

Membres du groupe organisant les référentiels de la SFAR :

D. Fletcher, L. Velly, J. Amour, S. Ausset, G. Chanques, V. Compere, F. Espitalier, M. Garnier, E. Gayat, J.-Y. Lefrant, J.-M. Malinowski, B. Rozec, B. Tavernier

Membres du groupe organisant les référentiels de la SRLF :

L. Donetti, M. Alves, T. Boulain, O. Brissaud, V. Das, L. De Saint-Blanquat, M. Guillot, K. Kuteifan, C. Mathien, V. Peigne, F. Plouvier, D. Schnell, L. Vong

Chargés de bibliographie :

Fabien Armando (Nice), Yannick Walrave (Nice)

© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Texte validé par le conseil d'administration de la SFAR (19 juin 2015) et de la SRLF (6 août 2015).

Reçu le 11 mai 2017 ; accepté le 21 septembre 2017

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une notion qui a évolué de façon importante au cours des 20 dernières années. La réduction du débit de diurèse et l'élévation plasmatique des biomarqueurs rénaux tels que l'urée et la créatininémie ont été largement employées comme marqueurs de la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui définit l'IRA. L'utilisation de ces marqueurs de DFG comme marqueurs des critères diagnostiques d'IRA est confrontée à plusieurs limites :

- la reconnaissance des situations dites « d'insuffisances rénales fonctionnelles » (IRF) ou « prérénales » avec l'oligurie et l'élévation de la créatininémie qui accompagnent ces situations de réduction du débit sanguin rénal dont l'origine est systémique. Cette dénomination est plutôt inadaptée pour qualifier la fonction rénale comme insuffisante en ces circonstances. En effet, loin d'être altéré dans sa fonction, le rein fournit alors un travail important en vue de rétablir des conditions physiologiques systémiques optimales. Le qualifier d'insuffisant est alors erroné et surtout laisse penser que le rein dysfonctionne, alors qu'il est encore sain, bien que menacé. Avec l'utilisation des définitions actuelles de l'IRA, qui sont exposées dans cette RFE, la correction de la volémie est nécessaire avant de pouvoir définir l'IRA dans le but d'éviter cet écueil ;
- la mise en évidence des limites de la créatininémie pour évaluer le DFG, qui en fait donc un marqueur imparfait.

Cependant, la disponibilité quasi ubiquitaire du dosage plasmatique de la créatinine, son faible coût ainsi que la bonne connaissance de son utilisation en font le biomarqueur rénal encore utilisé dans les définitions actuelles de l'IRA.

Une confusion peut émaner de la traduction littérale de la terminologie anglo-saxonne (Fig. 1). Le terme *acute kidney injury* (AKI), dont la traduction littérale serait l'agression rénale aiguë, repose sur un critère clinique (diurèse) et un biomarqueur de fonction rénale (créatininémie). Si cette définition inclut des situations qui s'accompagnent quasi systématiquement d'une atteinte parenchymateuse rénale, elle reste axée sur des marqueurs de fonction et donc d'IRA (au sens de l'incapacité du rein à assurer l'homéostasie du fait de la chute du DFG). Pour ces raisons et parce que cette définition est communément admise et surtout très largement utilisée dans la littérature, la terminologie utilisée pour traduire le terme AKI sera l'IRA dans le texte de cette RFE. La notion d'atteinte rénale aiguë (ou *acute kidney damage*) fait référence à l'atteinte parenchymateuse rénale qui pourrait être mise en évidence par l'histologie ou plus facilement par des biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë, marqueurs non pas de fonction, mais d'atteinte tissulaire. Enfin, la notion d'agression rénale aiguë (ou *kidney attack*) fait référence aux situations exposant le rein aux atteintes rénales

et aux situations d'insuffisance rénale. Ces situations sont nombreuses et incluent par exemple le sepsis, les chirurgies majeures, les agents dits néphrotoxiques, etc. Les notions d'agression et d'atteinte rénale aiguës ont émergé ces dernières années, en partie du fait de la découverte de biomarqueurs rénaux permettant d'évaluer précocement l'atteinte rénale aiguë, avant même l'altération des paramètres de diagnostic d'IRA.

Les cliniciens doivent reconnaître que l'atteinte rénale n'est pas synonyme de défaillance rénale et que les notions d'agression et d'atteinte rénale aiguës se développent aux côtés de celle d'IRA. Ces notions sont capitales, car elles permettent de décrire les situations où une intervention thérapeutique est susceptible d'éviter ou de réduire les risques d'évolution vers l'IRA. Une recherche active s'attache à évaluer la portée de ces biomarqueurs et de la détection de l'atteinte rénale en situation aiguë.

Méthodologie

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration des recommandations est la méthode GRADE[®]. Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature, d'une part de déterminer séparément la qualité des preuves, c'est-à-dire une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'analyse de l'effet de l'intervention quantitative et d'autre part un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;

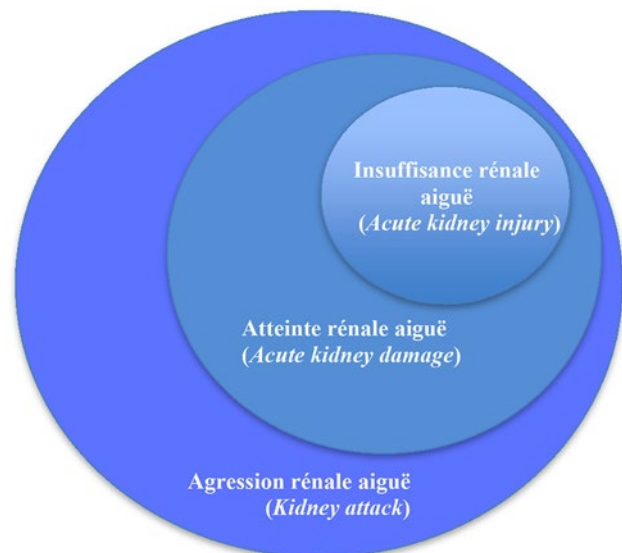


Fig. 1 L'insuffisance rénale aiguë : de l'agression à la dysfonction rénale

- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque étude, puis un niveau global de preuve est défini pour une question et un critère donnés. La formulation finale des recommandations sera toujours binaire : soit positive, soit négative et soit forte, soit faible :

- forte : il faut faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-) ;
- faible : il faut probablement faire ou ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-).

La force de la recommandation est déterminée en fonction de facteurs clés et sera validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode Delphi et GRADE Grid :

- estimation de l'effet ;
- le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : en cas d'incertitudes ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et ces préférences doivent être obtenues au mieux directement auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible ;
- pour faire une recommandation, au moins 50 % des participants ont une opinion, et moins de 20 % préfèrent la proposition contraire ;
- pour faire une recommandation forte, au moins 70 % des participants sont d'accord.

La prise en charge des insuffisances rénales aiguës a été répartie en six thèmes : les stratégies de détection et de diagnostic d'une IRA, l'évaluation du risque d'IRA, les stratégies de prévention de l'IRA, la gestion des agents néphrotoxiques, les stratégies pharmacologiques de prévention et de traitement de l'IRA, les modalités de nutrition et l'évaluation de la récupération de la fonction rénale après une IRA.

Une analyse spécifique a été conduite pour l'IRA pédiatrique. Au total, 24 experts ont été répartis en 9 groupes de travail.

Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être postérieures à 1999. En cas d'absence ou d'un trop faible nombre de publications sur la période considérée, la période de recherche pouvait être étendue jusqu'à 1990.

Le niveau de la littérature sur l'IRA est globalement d'un faible niveau méthodologique. Les experts ont été confrontés à trois situations :

- pour certaines questions, l'existence de plusieurs études et/ou de méta-analyses de qualité méthodologique correcte : la méthode GRADE® s'appliquait en totalité et a permis d'émettre des recommandations ;
- si les experts ne disposaient pas d'une méta-analyse permettant de répondre à la question, une analyse qualitative en suivant la méthode GRADE® était possible, et une revue systématique était réalisée ;
- enfin dans certains domaines, l'absence d'études récentes n'a pas permis d'émettre de recommandations.

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 33 recommandations ont été formalisées par le comité d'organisation. Parmi les recommandations, 9 sont fortes (Grade 1±), 16 sont faibles (Grade 2±) et, pour 8 recommandations, la méthode GRADE® ne pouvait pas s'appliquer, et celles-ci correspondent à un avis d'experts.

La totalité des recommandations a été soumise à un groupe de relecture pour une cotation type Delphi. Après deux tours de cotations et divers amendements, un accord fort a été obtenu pour 32 recommandations (99 %).

1. Comment établir le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë et sa gravité ?

R1.1 – Il faut utiliser les critères KDIGO (stade 1) pour définir une IRA par la présence d'au moins un des trois critères diagnostiques suivants : 1) augmentation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 26,5 µmol/l en 48 heures ; 2) augmentation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours ; 3) diurèse inférieure à 0,5 ml/kg par heures pendant 6 heures.

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.2 – Il faut utiliser la classification KDIGO pour caractériser la gravité d'une IRA, selon le tableau suivant (Tableau 1)

Tableau 1 Classification de l'IRA selon les critères KDIGO [1]

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 µmol/l ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg par heure pendant 6 à 12 heures
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg par heure pendant ≥ 12 heures
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/l ou mise en route de l'épuration extrarénale	< 0,3 ml/kg par heure pendant ≥ 24 heures ou anurie pendant ≥ 12 heures

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » OU « diurèse ».

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.3 – Si l'on souhaite estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), il ne faut pas utiliser les formules estimées (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) chez le patient de réanimation ou en postopératoire.

(Grade 1–) Accord FORT

R1.4 – Si l'on souhaite estimer le DFG, il faut probablement utiliser la formule de calcul de la clairance de la créatinine (UV/P créatinine).

(Grade 2+) Accord FORT

Argumentaire : L'insuffisance rénale aiguë (IRA [AKI : *acute kidney injury* dans la littérature anglo-saxonne]) est un syndrome clinicobiologique dont les étiologies sont multiples et dont le degré de gravité s'échelonne depuis l'atteinte rénale aiguë jusqu'à l'IRA. La définition de l'IRA proposée ici est identique à celle des recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de mars 2012 [1]. En 2015, il n'existe pas d'étude récente dont les données permettent de remettre en question cette définition, et la grande majorité des travaux scientifiques étudiant la défaillance ou l'IRA s'appuie sur la définition KDIGO. L'IRA se définit par une augmentation de la créatininémie qui correspond à une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). La meilleure évaluation du DFG est faite par la formule de calcul UV/P (ml/min) de la créatinine (U étant la concentration urinaire de créatinine en µmol/l, V le volume urinaire en ml rapporté au temps, P la concentration plasmatique de créatinine en mol/l), avec un recueil des urines d'au moins une heure [2]. Les formules estimées du DFG (sMDRD, CKD-EPI, Cockcroft et Gault) ne doivent pas être utilisées, car elles ont été développées pour les patients stables en insuffisance rénale chronique et non pour des patients de réanimation [2]. Elles peuvent néanmoins être utilisées avec précaution en consultation d'anesthésie préopératoire. Une évaluation fiable du DFG est indispensable pour l'adaptation posologique des produits éliminés par le rein.

La classification KDIGO représente une synthèse optimisée des deux classifications préexistantes combinées (RIFLE et AKIN), élaborées par des groupes internationaux d'experts composés de néphrologues et de réanimateurs afin de caractériser la gravité d'une IRA [1,3]. Une littérature abondante depuis la publication des classifications RIFLE [4] et AKIN [5] montre que ces classifications sont en effet bien corrélées à la gravité de l'IRA, puisque la morbidité qui en découle (risque d'évolution vers la nécessité d'épuration extrarénale [6–9], durée de séjour en réanimation/hospitalière, risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique [10]) et la mortalité augmentent proportionnellement avec le stade de ces classifications [6–9]. Après avoir fait le diagnostic d'IRA, il est nécessaire de préciser la gravité de l'IRA afin de déterminer son pronostic.

R1.1 pédiatrique – Chez l'enfant, il faut probablement établir le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë en utilisant la classification de RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE) : une clairance estimée de la créatinine diminuée d'au moins 25 % ou une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg par heure pendant 8 heures.

(Avis d'experts) Accord FORT

R1.2 pédiatrique – Chez l'enfant, il faut probablement évaluer la gravité d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères de la classification pRIFLE.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Les définitions de l'IRA proposées au cours des recommandations KDIGO de 2012 concernaient les patients adultes et pédiatriques. Néanmoins, elles semblent actuellement difficilement applicables à des enfants. En effet, les critères de RIFLE et AKIN sur lesquels reposent les recommandations KDIGO ne tiennent pas compte du gabarit des patients et sont fondés sur des valeurs de créatinine plasmatique, ce qui pose problème chez des enfants dont la masse musculaire est très inférieure à celle des adultes. C'est pour cela qu'avait été proposée une version pédiatrique du RIFLE (pRIFLE), fondée sur la clairance estimée de la créatinine plasmatique et la diurèse par Akcan-Arikan et al. [11]. Dans ces critères modifiés, l'IRA est définie par l'existence d'au moins un des critères suivants :

- diminution de plus de 25 % de la clairance estimée de la créatinine plasmatique ;
- diurèse inférieure à 0,5 ml/h pendant 8 heures.

Dans cette classification, la clairance estimée de la créatinine est calculée selon la formule pédiatrique de Schwartz et comparée à une valeur de référence de 100 ml/min pour 1,73 m² s'il n'est pas connu de valeur antérieure pour le patient, ce qui est souvent le cas en pédiatrie [12]. Cette classification du pRIFLE a ensuite été validée prospectivement dans différentes études concernant des patients de réanimation pédiatrique ou en postopératoire immédiat, en particulier de chirurgie cardiaque [13]. Par extension, la sévérité de l'IRA repose aussi sur le pRIFLE (Tableau 2).

Tableau 2. Critères diagnostiques et de gravité de l'IRA en pédiatrie

Stade	Clairance estimée créatinine plasmatique	Diurèse
<i>Risk</i> (Risque)	Diminuée de > 25 %	< 0,5 ml/kg par heure pendant > 8 heures
<i>Injury</i> (Atteinte)	Diminuée de > 50 %	< 0,5 ml/kg par heure pendant > 16 heures
<i>Failure</i> (Défaillance)	Diminuée de > 75 % ou < 35 ml/min pour 1,73 m ²	< 0,3 ml/kg par heure pendant 24 heures ou anurie pendant > 12 heures
<i>Loss</i> (Perte de fonction)	Stade <i>Failure</i> se prolongeant > 4 semaines	
<i>End Stage</i> (Insuffisance rénale chronique)	Stade <i>Failure</i> se prolongeant > 3 mois	

2. Quelles sont les stratégies de diagnostic précoce d'IRA ?

R2.1 – Il ne faut pas utiliser les biomarqueurs rénaux pour faire le diagnostic précoce d'IRA.

(Grade 1–) Accord FAIBLE

Argumentaire : Comme cela est souligné en introduction, l'IRA est la forme la plus grave d'atteinte rénale caractérisée par une dysfonction rénale. Sur un plan physiopathologique, cette phase est toujours précédée d'agressions rénales (principalement hémodynamiques et inflammatoires), qui si elles se répètent peuvent entraîner des lésions tissulaires rénales irréversibles et au stade ultime une dysfonction [14,15]. Les lésions rénales constituées restent à ce jour non accessibles à un quelconque traitement curatif, et l'IRA est associée à un risque accru de décès intrahospitalier et d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique dans les années qui suivent [16–21]. Ainsi, la recherche des facteurs de risque de survenue d'IRA et la détection précoce des phénomènes d'agression rénale sont largement préconisées dans la littérature actuelle [1,22–24]. Dans cette optique, les dix dernières années ont vu se développer l'identification de multiples biomarqueurs rénaux permettant la détection précoce d'agressions rénales aiguës. Ces biomarqueurs sont essentiellement des protéines synthétisées en cas de lésions rénales.

La littérature évaluant la pertinence du dosage des biomarqueurs rénaux plasmatiques ou urinaires est extrêmement riche [1,25,26]. Leur évaluation, encore en cours pour plusieurs d'entre eux, semble montrer des sensibilités de 70 à 92 % et des spécificités de 70 à 95 % selon le biomarqueur, son lieu de dosage et surtout selon le seuil retenu. La cystatine se positionne comme un biomarqueur de la filtration glomérulaire, donc de la fonction rénale, plus précoce et plus fiable que la créatinine plasmatique. Une méta-analyse récente regroupant 19 études et 3 336 patients rapporte une sensibilité de 71 % et une spécificité de 92 % de la cystatine plasmatique, valeur prédictive supérieure à la cystatine urinaire et à la créatininémie [27]. Les biomarqueurs tubulaires sont les témoins de lésions tissulaires rénales. Les plus étudiés sont *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL), FAB, interleukine-18 (IL-18), β 2-microglobuline et les biomarqueurs d'arrêt du cycle cellulaire (*insulin growth factor-binding protein 7* [IGFBP 7] et *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* [TIMP-2]). Une méta-analyse récente incluant 23 études et un collectif de 4 512 patients retrouve que le dosage de l'IL-18 a une sensibilité et une spécificité de qualité modérée [28]. KIM-1, évalué au travers d'une méta-analyse récente, représente un biomarqueur performant pour faire un diagnostic précoce de risque d'IRA [29]. L'intérêt du dosage plasmatique ou urinaire du NGAL pour diagnostiquer précocement la survenue d'une IRA a été mis en évidence dans une méta-analyse en 2009 [30]. Les données de cette étude montrent également que ce dosage a une valeur pronostique en termes de mortalité et de nécessité de recours à l'EER durant l'hospitalisation des patients de réanimation. Cette méta-analyse confirme, comme pour les autres biomarqueurs rénaux, l'intérêt de ce dosage exclusivement pour détecter précocement les lésions rénales, sans montrer de bénéfice pour le diagnostic d'IRA à proprement parler. Les mêmes auteurs ont retrouvé récemment des résultats similaires sur un collectif de 2 322 patients de réanimation issus d'études prospectives observationnelles [31]. Néanmoins, dans ce travail, il existe une grande hétérogénéité des études, liée au type de patients, aux valeurs seuils et au moment du dosage. Les deux marqueurs IGFBP7 et TIMP-2 d'arrêt du cycle cellulaire ont été évalués et comparés aux autres principaux biomarqueurs rénaux chez 738 patients de réanimation à risque de survenue d'IRA [32]. Les résultats montrent que la mesure combinée d'IGFBP7 et de TIMP-2 offrait une sensibilité et une spécificité supérieures à tous les autres biomarqueurs (AUC = 0,8), cela chez des patients avec des pathologies variables. De plus, les risques de décès et de recours à l'EER augmentent avec le taux de ces deux biomarqueurs. Une étude récente de cohorte incluant 420 patients a confirmé la pertinence de cet outil à visée diagnostique précoce de lésions rénales [33].

Si les données actuelles supportent largement l'intérêt de ces biomarqueurs pour évaluer précocement les lésions rénales et leur sévérité, leur utilisation au quotidien pose plusieurs problèmes. Ces différents biomarqueurs traduisent des mécanismes d'agression différents : marqueur d'ischémie, d'hypoxie, de régénération cellulaire, d'arrêt du cycle cellulaire. Leur site de synthèse est également différent tout comme leur cinétique d'apparition après agression et lésion rénale [23,26,34]. Malgré l'importante littérature portant sur ces biomarqueurs rénaux, il n'existe pas de réelle étude mettant en évidence leur utilité clinique chez les patients à risque d'IRA. Leur intégration clinique pour la prise en charge de tels patients se heurte à plusieurs difficultés : multiplicité des biomarqueurs, absence de vraie spécificité, cinétique variable, impact de la dysfonction rénale chronique préalable, impact de la cause d'agression rénale et coût élevé. Ainsi, actuellement, le biomarqueur idéal n'existe pas, et l'utilisation future des biomarqueurs rénaux dans ce contexte va plutôt vers une cinétique de mesure de plusieurs biomarqueurs rénaux. Enfin, il n'existe aucune donnée montrant un intérêt à faire ces dosages en cas d'IRA ni à visée diagnostique qui se fait à ce stade simplement sur la créatininémie et le débit urinaire, ni à visée thérapeutique.

Au total, aucune étude clinique randomisée contrôlée ne permet à ce jour de préconiser le dosage d'un ou plusieurs biomarqueurs rénaux pour faire le diagnostic d'IRA qui est un stade avancé de ce syndrome. En revanche, la littérature apporte un signal fort sur l'intérêt de ces biomarqueurs comme élément du diagnostic précoce de lésions rénales aiguës exposant à un risque accru d'IRA et de mortalité chez les patients de réanimation. Dans cette optique, la généralisation de ces dosages reste à ce jour difficile tant que le choix du ou des biomarqueurs, le seuil de significativité clinique et le moment du dosage en fonction de la pathologie des patients ne seront pas mieux définis.

Argumentaire pédiatrique : Il n'est pas possible d'extrapoler directement les résultats des études menées chez des patients adultes à des patients pédiatriques. En effet de multiples facteurs tels que l'étiologie ou le traitement de l'IRA, l'existence de comorbidités associées et les caractéristiques anthropométriques diffèrent de façon importante entre patients adultes et pédiatriques [35]. Néanmoins, des études prospectives réalisées sur des populations pédiatriques, en particulier dans des situations postopératoires de chirurgie cardiaque, évoquent l'intérêt des biomarqueurs rénaux urinaires dans le diagnostic précoce de l'IRA [36]. Par ailleurs, il a été démontré dans une étude prospective menée dans un service de réanimation pédiatrique que les estimations de la filtration glomérulaire fondées sur des dosages plasmatiques de cystatine C étaient plus sensibles que les équations fondées sur des mesures de créatinine plasmatique [37].

R2.2 – Il ne faut probablement pas utiliser l'index de résistance mesuré par le doppler rénal pour diagnostiquer ou traiter une IRA.**(Grade 2–) Accord FORT**

Argumentaire : La mesure des vitesses intrarénales par le biais du doppler est une méthode non invasive, rapide, qui pourrait permettre d'obtenir un reflet instantané de la perfusion intrarénales [38,39]. Le caractère facilement réalisable de la mesure et la possibilité d'avoir des mesures répétées permettraient d'obtenir une évaluation des modifications de vascularisation rénale en réponse à une action thérapeutique. Pour cette raison, un nombre croissant d'études a été réalisé au cours des dernières années chez les patients de réanimation, afin d'évaluer la performance du doppler. Deux grands axes de recherche ont été suivis.

Le premier concerne principalement l'utilisation de l'index de résistance comme outil de mesure de l'hémodynamique intrarénales. Une étude animale a récemment souligné l'impossibilité de mesurer le débit sanguin rénal par le doppler-ultrasons. En effet, il n'existait aucune corrélation entre le débit mesuré par doppler-ultrasons et celui par le temps de transit des ultrasons qui est une méthode validée de la mesure des débits sanguins régionaux [40]. Cette même étude souligne également la difficulté à interpréter les variations de l'index de résistance, en démontrant qu'il n'existe qu'une très faible corrélation entre les variations de débit sanguin rénal, après différentes manœuvres thérapeutiques, et les variations de l'index de résistance [40]. L'index dérivé du doppler qui permettait de prédire de la façon la plus efficace une variation d'au moins 20 % du débit sanguin rénal était la variation de la vitesse diastolique, mais avec une aire sous la courbe ROC médiocre (0,75) [40]. Plusieurs auteurs ont étudié les variations d'index de résistance en réponse à l'utilisation de dopamine à doses dites « rénales » ou à des posologies croissantes de noradrénaline, avec des données suggérant que l'index de résistance permettrait de guider les posologies d'amines afin d'améliorer cet index et potentiellement d'améliorer la perfusion rénale [41,42]. Enfin, une dernière étude ne retrouvait pas de variation d'index de résistance en réponse à un remplissage vasculaire, et ce quelle que soit la réponse au remplissage en termes de variation de volume d'éjection systolique et la fonction rénale antérieure [43]. Les études menées dans ce domaine, bien que prometteuses, restent préliminaires et de faible niveau de preuve. La signification des variations d'index de résistance ainsi que les doutes concernant la reproductibilité des mesures sont les principales limites à l'interprétation des données de ces études et à l'application en pratique courante de cette technique.

Le second axe de recherche concerne l'évaluation du pronostic rénal. Une étude observationnelle menée sur une cohorte de 37 patients en choc septique suggère que l'index de résistance permettrait de prédire la survenue d'une IRA à j5 chez des patients [44]. Plusieurs autres études préliminaires ont suggéré que l'index de résistance permettrait de prédire le mécanisme fonctionnel ou organique de l'atteinte rénale au cours de l'IRA [45–47], le devenir de la fonction rénale à trois ou cinq jours [43,48–50] ou la nécessité de recourir à une épuration extrarénale [51]. Ces études suggèrent que l'index de résistance pourrait être un outil d'évaluation avec une bonne sensibilité et spécificité du pronostic rénal [45,47-51]. Certaines études menées hors de la réanimation, chez des patients non septiques, évaluent de petits effectifs (35 à 91 patients) et sont pour la plupart monocentriques, avec une qualité méthodologique limitée [45–47,49,50]. Enfin, une étude récente, menée sur une cohorte de 94 patients, retrouvait un résultat contradictoire et suggérait que l'index de résistance avait une performance limitée lorsqu'il était utilisé pour évaluer le pronostic rénal [52]. Deux limites de cet outil sont à souligner et pourraient expliquer ce résultat contradictoire. La première est la signification de l'index de résistance ou de ses variations, qui reste incertaine, car la corrélation entre index de résistance et résistances vasculaires rénales semble faible, peut-être du fait du nombre important d'autres facteurs qui participent à l'IRA [38,39,53–56]. Ainsi, des expériences menées sur des modèles de rein ex vivo ont confirmé la place prépondérante de la compliance vasculaire (changement de calibre des vaisseaux en réponse au changement de pression) ou de la pression pulsée comme déterminant de l'index de résistance [54–56]. Ces données expérimentales ont été récemment confirmées chez le patient transplanté rénal [57]. La seconde est la faisabilité et la reproductibilité de la mesure : si une étude récente confirme la faisabilité de la mesure de l'index de résistance après une séance courte de formation chez des réanimateurs naïfs vis-à-vis de la technique, la reproductibilité entre observateurs expérimentés et inexpérimentés est cependant limitée, avec des variations allant jusqu'à $\pm 0,1$ index de résistance [50]. Compte tenu des données disponibles, cette technique, bien que prometteuse, mérite d'être plus amplement étudiée et ne peut pas être recommandée à ce jour pour une utilisation courante.

3. Comment évaluer le risque d'IRA ?

R3.1 – Il faut rechercher les facteurs de risque d'IRA liés au terrain et/ou au contexte (Tableau 3).	
(Avis d'experts) Accord FORT	
Tableau 3 Principaux facteurs de risque d'IRA liés au terrain et aux procédures chez les patients hospitalisés	
Terrain/pathologies sous-jacentes	Procédures/contextes
Âge ≥ 65 ans* Insuffisance rénale chronique* Sexe masculin	Sepsis* Instabilité hémodynamique Période périopératoire* Chirurgie majeure* (en urgence, abdominopelvienne, cardiovasculaire, thoracique, hémorragique)
Race noire	Brûlures étendues
Obésité (IMC > 40 kg/m ²) Hypertension artérielle	Traumatismes graves Agents néphrotoxiques (médicaments, produits de contraste iodés)
Insuffisance cardiaque congestive	
Insuffisance hépatocellulaire	
Insuffisance respiratoire sévère	
Diabète	
Cancer	
Anémie	
* : facteurs de risque les plus importants	

Argumentaire : Chez les patients hospitalisés, les différents scores prédictifs d'IRA rapportés dans la littérature retrouvent à peu près les mêmes facteurs de risque qui dépendent du terrain et de ses pathologies sous-jacentes ainsi que du contexte. Cependant, le poids de chacun est variable selon le type de patient et les procédures environnantes. Plus les facteurs de risque sont nombreux, plus le risque d'IRA est important. Les deux principaux facteurs de risque liés au terrain sont l'âge et la présence d'une insuffisance rénale chronique. L'âge au-delà duquel le risque est présent est variable dans la littérature, allant de 55 à 65 ans, selon le contexte associé. Parmi les facteurs de risque en rapport avec le contexte, le sepsis et la chirurgie ou mieux la période périopératoire sont les plus fréquemment retrouvés [15,58,59]. L'objectif de ce texte n'est pas de fournir une revue systématique de ces scores prédictifs ni de pouvoir créer un score applicable à tous les patients et contextes [15]. À titre d'exemple, il a été montré que la durée de circulation extracorporelle était un facteur de risque majeur d'IRA en chirurgie cardiaque quand celle-ci dépassait deux heures. Kheterpal et al. ont défini un score (Acute Kidney Injury Risk Index) qui permet de prédire la survenue d'une IRA après une chirurgie majeure non cardiaque en attribuant un point pour chacun des neuf facteurs de risque suivants présents : âge supérieur ou égal à 56 ans, sexe masculin, insuffisance cardiaque congestive, ascite, hypertension artérielle, procédure chirurgicale en urgence, chirurgie intrapéritonéale, insuffisance rénale chronique (créatinine plasmatique préopératoire supérieure ou égale à 1,2 mg/dl), diabète (traitement oral ou insuline) [59]. L'aire sous la courbe ROC de ce score était de 0,80 ± 0,02. L'incidence de l'IRA passait de 0,2 % chez les patients avec zéro à deux facteurs de risque à 9,5 % chez les patients avec plus de cinq facteurs de risque, et elle augmente avec le nombre de facteurs de risque. Le tableau 4 résume les agents néphrotoxiques les plus fréquemment prescrits en réanimation et en période périopératoire [60,61]. Parmi ceux-ci, certains pourraient être remplacés par des agents non néphrotoxiques ou administrés en utilisant des mesures préventives associées (cf. champs correspondants).

L'identification des patients exposés aux agents/procédures néphrotoxiques est primordiale pour adapter la surveillance et la prise en charge. Dans les situations à haut risque, la surveillance étroite de la diurèse et de la créatinine plasmatique en unité de surveillance continue ou en réanimation permettra d'apprécier l'évolution de la fonction rénale et l'efficacité des mesures préventives destinées à éviter la survenue de l'IRA (cf. champs correspondants). En cas de survenue d'IRA, le même type de mesures sera poursuivi de façon à limiter l'aggravation et à ne pas compromettre davantage le potentiel de récupération.

Tableau 4. Principaux agents néphrotoxiques responsables d'IRA en réanimation et en période périopératoire

- Produits de contraste iodés
- Aminosides
- Amphotéricine B
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- β -lactamines (néphropathies interstitielles)
- Sulfamides
- Aciclovir, méthotrexate, cisplatine
- Ciclosporine, tacrolimus
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

R3.2 – Il faut probablement, dans les situations à risque, surveiller la diurèse et la créatinine plasmatique pour objectiver la survenue d'une atteinte rénale aiguë et prendre les mesures préventives appropriées.

(Avis d'experts) Accord FORT

4. Quelles sont les stratégies de prévention non spécifiques de l'IRA ?

R4.1 – En réanimation, il ne faut pas utiliser les hydroxyéthylamidons (HEA).

(Grade 1–) Accord FORT

R4.2 – Il faut probablement préférer les cristalloïdes aux colloïdes en cas de remplissage vasculaire.

(Grade 2+) Accord FORT

Argumentaire : Plusieurs études observationnelles, randomisées et méta-analyses se sont intéressées au bénéfice d'une utilisation préférentielle de colloïdes comparés aux cristalloïdes [62–73]. En réanimation, l'utilisation d'hydroxyéthylamidons (HEA), quelle que soit la génération de ces derniers, a été associée à une augmentation de la mortalité, de l'incidence des insuffisances rénales ou de la nécessité de recourir à l'épuration extrarénale dans plusieurs études et méta-analyses de haut niveau de preuve [58–71,73]. La méta-analyse Cochrane, réalisée sur l'ensemble des colloïdes, ne retrouvait pas de bénéfice à l'utilisation préférentielle de colloïdes, quel que soit son type, par rapport aux cristalloïdes et retrouvait une augmentation du risque de décès associé à l'utilisation d'HEA [72]. Seule une étude récente randomisée contrôlée suggère une diminution de la mortalité à j90 (critère secondaire), associée à un remplissage vasculaire par colloïdes, l'absence d'effet délétère sur le devenir à j28 (critère de jugement principal) et l'absence d'augmentation du risque d'insuffisance rénale (critère secondaire) [15]. Dans cette étude, les critères de jugement en faveur des colloïdes sont cependant des critères de jugement secondaires, et la faible importance de l'effet a conduit les auteurs à conclure que leurs résultats n'étaient qu'exploratoires [15]. En conséquence, ces résultats ne peuvent pas, à ce jour, modifier la pratique actuelle.

En périopératoire, une méta-analyse récente, regroupant des études de bas niveau de preuve, ne retrouvait pas d'effet des solutés de remplissage sur la survenue d'une insuffisance rénale [74]. La faible prévalence de l'insuffisance rénale dans cette population de patients, et donc la faible puissance des études rapportées à montrer un effet, rend difficile l'interprétation de ce résultat [74].

En termes de bénéfice sur la balance hydrosodée ou la stabilisation hémodynamique, le bénéfice des colloïdes semble limité. Ainsi, dans deux études de haut niveau de preuve évaluant le bénéfice des hydroxyéthylamidons en termes de balance hydrosodée ou de remplissage vasculaire, une différence limitée en faveur des HEA était notée. Ainsi, dans l'étude de Myburgh et al. la différence en termes de balance hydrique à j4 était de 61 ml ($982 \pm 1\,069$ versus $921 \pm 1\,161$; $p = 0,03$) [63]. Dans l'étude de Guidet et al., la différence en termes de remplissage était de 331 ml ($1\,709 \pm 1\,164$ ml versus $1\,379 \pm 886$ ml ; $p = 0,02$) [67]. Il est cependant à noter dans cette dernière étude que la balance hydrique à j4 était similaire entre les deux bras (56,6 versus 55,8 ml/kg).

Le comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament a rendu publiques le 11 octobre 2013 ses conclusions concernant l'utilisation des HEA [75]. Selon cette dernière, les HEA ne doivent plus être utilisés chez le patient septique, le patient de réanimation ou le brûlé. L'utilisation reste possible en cas de choc hémorragique lorsque les cristalloïdes ne sont pas suffisants (pour une durée ne dépassant pas 24 heures et avec une surveillance de la fonction rénale de 90 jours).

R4.3 – Il faut probablement préférer les solutés balancés en cas de remplissage vasculaire important.**(Grade 2+) Accord FORT**

Argumentaire : Aucune étude randomisée n'a montré à ce jour de bénéfice en termes de mortalité lors de l'utilisation préférentielle de solutés pauvres en chlore chez le patient de réanimation ou périopératoire. Néanmoins, des données expérimentales montrent que l'hyperchlorémie dans l'artère rénale est un puissant vasoconstricteur dont l'effet est proportionnel à l'importance de l'hyperchlorémie [76–78]. Une étude clinique a retrouvé, chez des sujets sains, une baisse de la perfusion corticale en IRM après perfusion de 2 l de sérum salé à 0,9 % comparée à une perfusion d'une solution pauvre en chlore [79]. Les données issues d'études de cohorte et celles réalisées sur de larges effectifs avec appariement par des scores de propension concordent toutes pour souligner les effets délétères des solutés non balancés, en particulier sur le plan rénal [80,81]. Trois grandes études cliniques observationnelles récentes montrent que l'hyperchlorémie associée au remplissage vasculaire par NaCl 0,9 % est associée à une morbidité accrue, en particulier rénale, comparée au remplissage par des solutés balancés [82–84]. L'étude observationnelle de Shaw et al. incluant 30 994 patients de chirurgie abdominale sur une base de données administrative de grande taille a montré que les patients recevant du NaCl 0,9 % comparés à ceux recevant des solutés balancés avaient un taux de complications postopératoires et de recours à l'épuration extrarénale (4,8 versus 1% ; $p < 0,05$) plus important [82]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude observationnelle séquentielle de Yunos et al. menée sur des patients de réanimation [83]. Sur un collectif de près de 5 000 patients chirurgicaux appariés sur un score de propension, McCluskey et al. ont montré que l'hyperchlorémie était un facteur indépendant de risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire [84]. Cependant, il n'existe à ce jour pas de réelle étude randomisée contrôlée confirmant ces données, et les résultats sur la mortalité sont contradictoires [82,85]. Une méta-analyse récente incluant plus de 6 000 patients conclut à un risque accru d'IRA et de transfusion associé à l'utilisation de solutés riches en chlore sans toutefois modifier la mortalité par rapport aux solutés balancés [86]. Ainsi, toutes ces données suggèrent de considérer les solutés non balancés comme potentiellement délétères, en particulier sur le rein, et de restreindre leur utilisation, surtout en cas de remplissage vasculaire important [87].

R4.4 - Il faut maintenir un niveau minimal de pression artérielle moyenne (PAM) compris entre 60 et 70 mmHg pour prévenir et traiter l'IRA.**(Grade 1+) Accord FORT****R4.5 – Il faut probablement considérer que les patients hypertendus requièrent un objectif de PAM supérieur à 70 mmHg.****(Grade 2+) Accord FORT**

Argumentaire : Le niveau optimal de PAM au cours de l'IRA a été peu étudié. Dans la mesure où un niveau de PAM à 65 mmHg est un facteur de survie chez le patient de réanimation [88], en particulier au cours du sepsis [89-91], cette valeur est habituellement considérée comme la valeur minimale acceptable pour garantir la perfusion rénale au cours de l'IRA [92]. Une pression artérielle diastolique inférieure à 50–55 mmHg est associée à un surcroît d'IRA au cours du choc septique [93,94]. Comme le seuil d'autorégulation rénal peut être plus élevé chez des patients âgés et/ou porteurs d'antécédents cardiovasculaires, la question du maintien d'un niveau de PAM supérieur à 65 mmHg reste fréquemment posée chez ces patients. En termes de mortalité, une étude randomisée multicentrique récente montre qu'une valeur de 65–70 mmHg n'apporte aucun bénéfice par rapport à une valeur de 80–85 mmHg [95]. Deux études observationnelles anciennes avec une période d'observation courte (24 heures) ne montrent aucun bénéfice rénal pour une valeur de PAM à 65 versus 85 mmHg [96,97]. Plusieurs études suggèrent toutefois que des niveaux supérieurs à 65 mmHg de PAM peuvent avoir un intérêt au cours de la prise en charge de l'IRA [92,95,98]. Dans une étude randomisée menée sur 776 patients en choc septique, une valeur de 80–85 mmHg (versus 65–70 mmHg) peut diminuer le risque de recours à l'EER chez les patients hypertendus, sans influence sur la mortalité [95]. Au cours de l'IRA, une étude rétrospective de cohorte menée sur 274 patients septiques suggère qu'une PAM inférieure à 75 mmHg prédit la nécessité d'EER [98]. Dans une étude prospective menée sur 423 patients, un niveau de PAM inférieur à 75 mmHg est associé à une progression de l'IRA au cours du choc septique [92]. Cela souligne l'intérêt de personnaliser le niveau de PAM pour chaque patient et d'autoriser un niveau de PAM de 75–85 mmHg chez les patients présentant une insuffisance rénale persistante malgré un remplissage adéquat et un niveau de PAM à 65 mmHg.

En médecine périopératoire, dans une étude observationnelle portant sur 33 300 patients de chirurgie non cardiaque, une valeur de PAM inférieure à 55–60 mmHg est associée à un surcroît d'insuffisances rénales [99]. En chirurgie cardiaque, une PAM de moins de 50 mmHg est associée à une augmentation de l'IRA postopératoire, alors qu'une valeur de PAM de 60–70 mmHg est un élément protecteur [100]. Dans le même contexte, une chute peropératoire de 26 mmHg de PAM est associée à un surcroît d'IRA après chirurgie cardiaque [101].

R4.6 – Il faut monitorer et optimiser le volume d'éjection systolique ou ses dérivés en période périopératoire afin de guider le remplissage vasculaire.
(Grade 1+) Accord FORT
R4.7 – Il faut probablement appliquer les mêmes recommandations en réanimation.
(Grade 2+) Accord FORT
R4.8 – Après stabilisation hémodynamique, il faut probablement éviter la surcharge hydrosodée en réanimation.
(Grade 2+) Accord FORT
<p>Argumentaire : En médecine périopératoire, toutes chirurgies confondues, l'optimisation hémodynamique peropératoire visant des objectifs d'index cardiaque de 4,5 l/min par mètre carré, de transport en oxygène de 600 ml/min par mètre carré ou de consommation en oxygène de 170 ml/min par mètre carré permet de limiter les épisodes d'hypovolémie et par suite une réduction du risque d'IRA postopératoire [102,103]. Les outils utilisables sont le cathéter artériel pulmonaire, le doppler œsophagien, les systèmes d'analyse du contour de l'onde de pouls. Les moyens sont le remplissage vasculaire, les vasopresseurs et les inotropes. Des recommandations analogues peuvent être faites en réanimation, mais le niveau de preuve est faible.</p> <p>En réanimation, l'hyperinflation hydrosodée est associée à une incidence accrue d'IRA et à sa sévérité, chez les patients nécessitant ou non une EER [21,104-108]. Une valeur de 10 % de prise de poids est le critère le plus souvent étudié. Les études sur cette question sont toutes observationnelles. Il n'y a pas d'essai comparatif. S'il existe un lien entre l'accumulation de fluide et la fréquence et la gravité de l'IRA, il n'y a pas de preuve que le contrôle de la balance hydrosodée ait un effet rénal favorable. En d'autres termes, il n'est pas démontré que l'accumulation de fluide soit la cause ou la conséquence de l'IRA. Elle peut n'être qu'un simple marqueur de gravité et non la cause de l'IRA. En médecine périopératoire, le contrôle de la balance hydrosodée limite les complications postopératoires. Dans le cadre strict de l'IRA, il n'y a pas de bénéfice démontré du contrôle de la balance hydrique sur la fonction rénale [109-110].</p>
R4.9 – Si un vasoconstricteur est nécessaire, il faut probablement utiliser la noradrénaline en première intention pour maintenir les objectifs de PAM.
(Grade 2+) Accord FORT
<p>Argumentaire : L'utilisation de vasopresseurs au cours de l'IRA pour atteindre ou maintenir les objectifs de PAM et de PAD énoncés plus haut est logique lorsque le remplissage vasculaire n'a pas permis d'obtenir ces objectifs. Plusieurs études observationnelles montrent que la noradrénaline est le vasoconstricteur qui réunit le meilleur compromis en termes de coût, de sécurité et de simplicité d'utilisation [111-117]. Il n'y a pas d'étude contrôlée sur ce point spécifique. La terlipressine peut être une alternative à la noradrénaline en l'absence de coronaropathie [118,119]. La vasopressine a été utilisée dans de rares cas, mais le faible effectif des études ne permet pas de recommandations.</p>
R4.10 – Il ne faut probablement pas retarder la réalisation d'examen complémentaires ou l'administration de médicaments potentiellement néphrotoxiques s'ils sont nécessaires à la prise en charge du patient.
(Avis d'experts) Accord FORT

5. Quelle est la gestion des agents néphrotoxiques ?

R5.1 – Il faut probablement recourir à une hydratation par cristalloïdes pour prévenir la néphropathie associée aux produits de contraste iodés, idéalement avant injection de produit de contraste, et poursuivre cette dernière pendant 6 à 12 heures.

(Grade 2+) Accord FORT

R5.2 – Il ne faut probablement pas utiliser la N-acétylcystéine et/ou le bicarbonate de sodium en prévention de la néphropathie associée aux produits de contraste.

(Grade 2-) Accord FORT

Argumentaire : L'incidence de la néphropathie associée aux produits de contraste, bien qu'évaluée par des études peu nombreuses, de qualité méthodologique limitée et utilisant des définitions différentes, varie en dehors de la réanimation de 2 % chez le patient sans facteur de risque [120] à 25 % chez les patients avec facteur de risque (maladie rénale chronique, diabète, néphrotoxique concomitant) [121]. En réanimation, selon la définition utilisée, cette incidence varie de 16 à 31 % [122-125]. Plusieurs facteurs de risque d'atteinte rénale sont concomitamment associés chez les malades de réanimation (hypotension, sepsis, médicaments néphrotoxiques), ce qui rend l'influence directe de l'injection de produit de contraste difficile à individualiser. La majorité des études portent donc sur les patients dans la période périopératoire de chirurgie cardiaque ou de cardiologie, mais peu d'études sont disponibles en réanimation.

Les études disponibles, malheureusement hétérogènes et majoritairement mal conduites pour les plus anciennes, qui sont prises en compte dans un grand nombre de méta-analyses donnent des résultats discordants [126-131]. De plus, dans les méta-analyses les plus récentes, les résultats positifs en faveur du N-acétylcystéine (NAC) ne sont observés qu'avec les études publiées, alors que cet effet disparaît si l'on tient compte des études non publiées [128,132]. L'alcalinisation par bicarbonate de sodium a été proposée en prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés. Deux méta-analyses récentes ont retrouvé un bénéfice à l'utilisation du bicarbonate de sodium dans cette indication en termes de diminution de l'incidence d'insuffisance rénale aiguë, sans effet sur le recours à l'EER ni sur la mortalité hospitalière [130,133]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par deux études prospectives randomisées récentes. Dans la première, l'hydratation par du soluté salé 0,9 % était associée à une moindre baisse du DFG et à une moindre incidence de néphropathie liée aux produits de contraste iodés en comparaison au bicarbonate de sodium (1 versus 9 % ; $p = 0,02$) [134]. Dans la seconde étude, les résultats concluaient à une non-infériorité du bicarbonate par rapport au soluté salé isotonique sans différence d'incidence de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés (3 versus 5,1 % ; $p = 0,23$) [135]. En l'état, si l'utilisation de bicarbonate est une alternative tout à fait satisfaisante au sérum salé 0,9 %, il est impossible à ce jour d'affirmer la supériorité de cette stratégie de prévention. Les autres médicaments étudiés n'ont jamais montré d'effet positif indiscutable et ne peuvent donc pas être recommandés [136,137]. Au final, le remplissage en amont semble être le traitement prophylactique le plus efficace [138,139]. Les risques inhérents au remplissage vasculaire sont relativement minimes, étant donné que les quantités nécessaires sont limitées (environ 1 000 à 1 500 ml en tout et sur plusieurs heures), ce qui en dehors des patients insuffisants cardiaques ou en surcharge hydrosodée majeure ne devrait pas avoir de conséquences. D'autant que le bénéfice qui est de réduire le risque d'insuffisance rénale postprocédure devrait permettre une élimination rapide de cet apport hydrique par la conservation d'une diurèse efficace.

Au final, le remplissage en amont semble être le traitement prophylactique le plus efficace, la balance bénéfice/risque étant largement en faveur, en restant prudent chez les patients présentant des risques importants de décompensation lors d'apports hydrosodés modérés.

R5.3 – Il faut probablement appliquer les règles suivantes lorsque l’usage d’aminosides est nécessaire :

- les administrer en une injection par jour ;
- monitorer les taux résiduels au-delà d’une injection ;
- les administrer au maximum trois jours à chaque fois que possible.

(Grade 2+) Accord FORT

R5.4 – Il faut probablement ne pas utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l’angiotensine 2 (ARA 2) chez les patients à risque d’IRA.

(Avis d’experts) Accord FORT

Argumentaire : Les études montrant la toxicité rénale et auditive des aminosides sont anciennes, toutes avec un schéma posologique de deux injections par jour et sans tenir compte de la valeur de la concentration sanguine résiduelle [140-142]. Des études plus récentes ont montré que la toxicité était due quasi uniquement à la concentration sanguine résiduelle trop élevée du médicament (plus de 20 heures après l’injection), alors que le pic de concentration sanguine (mesuré 1/2 heure après l’injection) était le tenant de l’efficacité [143-150]. De ces études de toxicité découlent les recommandations actuelles, privilégiant un pic de concentration sanguine élevé avec des doses d’aminoside importantes en bolus et un suivi strict de la concentration résiduelle pour éviter la toxicité rénale. En pratique, pour l’efficacité, il faudrait donc doser le pic de concentration sanguine 30 minutes après la fin de perfusion de l’aminoside et adapter les doses suivantes afin d’être dans la fourchette de concentration recommandée. Pour la toxicité, si l’aminoside est utilisé plusieurs jours consécutifs, il faudrait évaluer son taux résiduel (vallée) 24 heures après son administration, en mesurant sa concentration sanguine, afin de n’injecter une nouvelle dose que si la concentration est inférieure au seuil recommandé. De plus, il est montré qu’une exposition longue augmente la survenue d’IRA, d’où l’intérêt de limiter l’usage à trois jours, ce qui couvre la phase la plus aiguë du sepsis tout en limitant la toxicité [144]. Cette limitation ne s’applique pas aux infections endovasculaires ou endocardites et aux infections ostéoarticulaires sur matériel où il peut être nécessaire de prolonger l’utilisation d’aminosides plusieurs jours, voire semaines. Néanmoins, aucune étude n’existe avec le schéma thérapeutique proposé. Cette recommandation est un avis d’experts découlant des constatations et des conclusions des études anciennes et des études sur la toxicité.

Bien qu’il n’existe pas d’études randomisées contrôlées sur l’utilisation cumulée de produits néphrotoxiques, les études de cohortes et les études de toxicité montrent que l’association de plusieurs facteurs néphrotoxiques, et notamment les médicaments, augmente de façon exponentielle le risque de développer une IRA [60,61]. Il faudra donc tenir compte de cet aspect au moment du choix des médicaments d’un patient à risque de développer une IRA, en limitant et en pesant bien l’indication des médicaments néphrotoxiques et en privilégiant ceux qui demeurent indispensables. Par exemple, il faudra ainsi éviter de prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez un patient traité par un aminoside et un glycopeptide. Il faudra privilégier les médicaments ou examens réellement indispensables et tenter de trouver des alternatives afin de diminuer la néphrotoxicité [151-153].

6. Quelles sont les stratégies pharmacologiques de prévention et de traitement de l’IRA ?**R6.1 – Il ne faut pas utiliser de diurétiques dans l’objectif de prévenir ou de traiter une IRA; il faut probablement les réserver au traitement de la surcharge hydrosodée.**

(Grade 1–) Accord FORT

Argumentaire : L’insuffisance rénale aiguë (IRA) est une défaillance d’organe fréquente en réanimation et dans la période périopératoire de chirurgie cardiovasculaire, associée à une morbidité élevée. Dans deux méta-analyses récentes, l’utilisation de diurétiques ne diminuait ni l’incidence ni la sévérité de l’IRA [154,155]. L’utilisation du furosémide n’a pas démontré de bénéfice sur la mortalité hospitalière, le recours à l’épuration extrarénale (EER) ou le nombre de séances d’EER. L’IRA avec surcharge hydrosodée étant associée à une surmortalité, les diurétiques peuvent être proposés dans l’objectif de traiter une surcharge hydrosodée [104,107].

R6.2 – Il ne faut probablement pas utiliser le bicarbonate de sodium pour prévenir ou traiter une IRA.**(Grade 2–) Accord FORT**

Argumentaire : L'utilisation du bicarbonate de sodium a été proposée en traitement préventif dans une étude multicentrique randomisée contrôlée récente (bicarbonate de sodium versus chlorure de sodium 0,9 %), dont le critère de jugement principal était le développement d'IRA dans la période postopératoire [156]. Les résultats ont retrouvé une incidence plus importante d'IRA dans le groupe bicarbonate de sodium (83/174 [47,7 %]) par rapport au groupe témoin (64/176 [36,4 %] ; odds ratio [OR] : 1,60 [IC 95 % : 1,04–2,45] ; $p = 0,03$). Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'une surmortalité dans le groupe bicarbonate de sodium (11/174 [6,3 %] versus 3/176 [1,7 %] ; OR : 3,89 [1,07–14,2] ; $p = 0,03$). Deux autres études récentes menées en chirurgie cardiaque n'ont pas retrouvé de bénéfice du bicarbonate de sodium en prévention de l'IRA [157,158].

Concernant le traitement de l'IRA, une méta-analyse récente a été réalisée sur l'utilisation du bicarbonate de sodium dans cette indication [159]. Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière ; les critères secondaires étaient le recours à l'épuration extrarénale (EER), la récupération rénale et la survie globale. Cette méta-analyse a identifié quatre études sur le sujet, dont aucune ne répondait aux critères de sélection prédéterminés. En conséquence, compte tenu des données actuelles de la littérature, il n'est pas recommandé d'utiliser du bicarbonate de sodium pour prévenir ou traiter une IRA.

Dans le cas particulier de la prévention de l'IRA induite par la rhabdomyolyse, si la nécessité d'un remplissage vasculaire important semble établie, le choix du type de soluté reste débattu [160-162]. Il existe des bénéfices théoriques à l'utilisation du bicarbonate de sodium (inhibition de la vasoconstriction intrarénale, inhibition de la peroxydation lipidique et diminution de la cristallisation de la myoglobine avec la protéine de Tamm-Horsfall). Néanmoins, les quelques études cliniques disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité du bicarbonate de sodium sur les autres solutés de remplissage vasculaire pour des raisons méthodologiques (petits effectifs, interventions multiples, études non randomisées) [163-167].

R6.3 – Il ne faut pas utiliser les traitements suivants dans l’objectif de prévenir ou de traiter une IRA : mannitol, dopamine, fenoldopam, facteur atrial natriurétique, N-acétylcystéine, *insulin-like growth factor-1*, érythropoïétine, antagonistes des récepteurs de l’adénosine.

(Grade 1–) Accord FORT

Argumentaire : Le mannitol a été proposé en traitement préventif de l’IRA en période périopératoire, chez des patients traumatisés crâniens, chez des patients ayant une rhabdomyolyse ou chez des patients qui devaient avoir une coronarographie. Dans la plupart des études, il majore la diurèse sans diminuer l’incidence d’IRA ou en la majorant [168-170].

La dopamine à faible dose (1 à 3 µg/kg par minute) a un effet vasodilatateur rénal et natriurétique chez l’adulte sain. Ce médicament a été évalué en traitement préventif de l’IRA dans de multiples situations cliniques : patients de réanimation avec SIRS, en périopératoire de chirurgie aortique, en postopératoire de greffe hépatique ou rénale. L’ensemble des études incluant un essai prospectif multicentrique randomisé contrôlé, une méta-analyse et une revue systématique concluent à l’absence de bénéfice de la dopamine en traitement préventif ou curatif de l’IRA [171-173].

Le fenoldopam est un agoniste des récepteurs à la dopamine-1 sans effet systémique α- ou β-adrénergique. Sept études incluant un total de 1 218 patients n’ont pas retrouvé de bénéfice à l’utilisation préventive ou curative du fenoldopam sur le recours à l’épuration extrarénale ou la mortalité [174-180]. Le bénéfice du fenoldopam sur la survenue d’une IRA est plus difficile à évaluer compte tenu de l’hétérogénéité des délais et des critères diagnostiques utilisés entre les études. Quatre méta-analyses sont disponibles, avec des résultats discordants : deux montrent un bénéfice du fenoldopam avec une réduction du risque d’IRA, une ne montre pas de bénéfice, et la dernière n’a pas réalisé d’analyse sur le risque d’IRA [181-184]. Compte tenu des données actuelles de la littérature, il n’est pas recommandé d’utiliser le fenoldopam pour prévenir ou traiter une IRA.

Plusieurs peptides natriurétiques, qui peuvent augmenter le débit de filtration glomérulaire ont été proposés en traitement préventif ou curatif de l’IRA. La majorité des essais prospectifs randomisés contrôlés et 3 méta-analyses ne retrouvent pas de bénéfice à l’utilisation des peptides natriurétiques [185-188].

L’utilisation de la N-acétylcystéine en traitement préventif ou curatif de l’IRA n’a démontré aucun bénéfice en termes de recours à l’épuration extrarénale ou de réduction de la mortalité [129,189-192]. En dehors du cadre de la prévention de la néphropathie liée aux produits de contraste iodés, les études ont été réalisées principalement dans la période périopératoire de chirurgie cardiovasculaire.

L’utilisation de l’IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) n’a démontré aucun bénéfice en prévention ou en traitement de l’IRA dans les études disponibles [193,194]. Il n’existe actuellement pas suffisamment de données pour recommander l’utilisation de l’érythropoïétine en prévention ou en traitement de l’IRA [195]. Une seule étude portant sur 71 patients de chirurgie cardiaque (pontage aortocoronarien) a montré un bénéfice à l’utilisation de l’érythropoïétine (300 U/kg) avant chirurgie versus soluté salé isotonique en termes de réduction de l’IRA postopératoire (8 versus 29 % ; $p = 0,03$) [196].

Dans deux études pilotes versus placebo, la rolofylline (antagoniste des récepteurs A1 de l’adénosine) a été administrée chez des patients ayant une insuffisance cardiaque aiguë [197,198]. Dans les deux études, la rolofylline majorait la diurèse et améliorait la clairance de la créatinine (versus placebo). L’étude multicentrique prospective la plus importante ($n = 2 033$ patients) et la plus récente comparant la rolofylline versus placebo dans l’insuffisance cardiaque aiguë avec IRA n’a retrouvé aucun bénéfice en faveur de la rolofylline en termes de survie, de fonction cardiaque et de fonction rénale [199].

Il existe deux situations particulières nécessitant un traitement préventif de l’IRA : l’administration de méthotrexate à forte dose [200] ; les patients à haut risque de syndrome de lyse tumorale. Le méthotrexate à forte dose (1–12 g/m²) est utilisé dans le traitement de nombreuses maladies tumorales malignes. Ce médicament peut entraîner une IRA (jusqu’à 40 % des patients dans une étude récente par des mécanismes de toxicité tubulaire « directe » et de précipitation intratubulaire) [201]. L’hyperhydratation (≥ 2 l/m²) par voie intraveineuse et l’alcalinisation des urines sont les deux stratégies recommandées pour prévenir l’IRA. Plusieurs études historiques, observationnelles et interventionnelles ont mis en évidence une augmentation de la clairance du méthotrexate et une diminution des cas de toxicité sévère en associant ces deux stratégies [202-205]. L’alcalinisation des urines diminue la cristallisation du méthotrexate [202]. Ainsi, il faut alcaliniser les urines des patients qui doivent recevoir du méthotrexate à forte dose (1–12 g/m²) dans l’objectif de prévenir l’IRA. Environ un tiers des patients à haut risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) développent une IRA [206,207]. L’hyperuricémie est un des facteurs contribuant à l’IRA dans cette situation clinique par différents mécanismes [208]. Dans deux études randomisées contrôlées et deux méta-analyses récentes, l’utilisation de la rasburicase était associée à une réduction plus rapide et plus importante de l’uricémie par rapport à l’allopurinol [209-211]. En revanche, il n’est pas démontré à ce jour que ce bénéfice se traduise par une baisse de l’incidence d’IRA [212]. Néanmoins, il faut rappeler que l’hyperuricémie n’est qu’un des mécanismes d’agression rénale dans le SLT (cristaux phosphocalciques, hypovolémie, infiltration rénale tumorale, exposition aux néphrotoxiques, obstruction tumorale, inflammation). L’utilisation de la rasburicase chez les patients à haut risque de SLT est proposée par les trois recommandations d’experts récemment publiées [198,213-215].

7. Quelles sont les modalités de nutrition en cas d'IRA ?

R7.1 – Il faut probablement appliquer les mêmes règles de support nutritionnel chez le patient de réanimation en présence ou non d'une IRA (sans EER).
(Grade 2+) Accord FORT
R7.2 – Il ne faut pas limiter les apports nutritionnels dans le seul but de prévenir la surcharge hydrosodée et/ou le recours à l'EER.
(Grade 1-) Accord FORT
<p>Argumentaire : L'IRA affecte non seulement l'équilibre hydroélectrolytique et acidobasique du patient, mais interfère également avec le métabolisme de chaque macronutriment, majorant ainsi l'hypercatabolisme. Ainsi, les conséquences liées à IRA s'ajoutent à celles de la pathologie sous-jacente en termes de dénutrition [216]. La présence d'une dénutrition chez les patients présentant une IRA est associée significativement à une incidence élevée de complications infectieuses, d'hospitalisations prolongées et de mortalité [18]. L'évaluation nutritionnelle est rendue complexe sur l'interprétation des marqueurs disponibles (indice de masse corporelle, impédancemétrie) en raison des modifications de l'état d'hydratation [217]. Le support nutritionnel des patients agressés avec une IRA doit être similaire à celui des patients dans la même situation catabolique en l'absence d'IRA pour atteindre les mêmes objectifs protéoénergétiques et préserver la masse musculaire, améliorer la fonction immunitaire et réduire la mortalité [218]. La couverture des besoins nutritionnels doit prendre en compte l'hypercatabolisme lié à la pathologie et la présence ou non d'une épuration extrarénale, notamment le type d'épuration. Ces facteurs ont un rôle prépondérant sur le support nutritionnel plus que l'IRA en elle-même. La calorimétrie indirecte reste l'outil de référence pour définir les besoins énergétiques des patients. Lorsque cette dernière ne peut être utilisée, il est recommandé un apport énergétique de 20 à 30 kcal/kg par jour et un apport protéique de 1,5 g/kg par jour en l'absence d'épuration extrarénale [219]. En présence d'une épuration extrarénale, il faut probablement majorer l'apport protéique ainsi que ceux de glutamine et de micronutriments (vitamines hydrosolubles et traces éléments) [220]. Les vitamines hydrosolubles du groupe B (notamment vitamine B1 et folates) sont éliminées en quantité significative lors de l'épuration extrarénale [221].</p>

R7.1 pédiatrique – Il faut probablement adapter les apports protéiques en fonction de l'âge des enfants présentant une IRA.
(Grade 2+) Accord FORT
<p>Argumentaire pédiatrique : Les KDIGO 2012 ont émis des recommandations concernant la nutrition de patients pédiatriques en situation d'IRA, qui peuvent être suivies [1]. Les auteurs insistent sur un point essentiel de la pédiatrie qui est le statut de croissance staturopondérale de ces patients, qui nécessite souvent des apports nutritionnels plus importants que les patients adultes. Les KDIGO ont proposé les apports protéiques suivants en fonction de l'âge des enfants présentant une IRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2–3 g/kg par jour de 0 à 2 ans ; • 1,5–2 g/kg par jour de 2 à 13 ans ; • 1,5 g/kg par jour après 13 ans.

8. Comment faut-il évaluer la récupération de la fonction rénale après IRA ?

R8.1 – Il faut considérer comme à risque de survenue d’insuffisance rénale chronique les patients ayant présenté une IRA.
(Grade 1+) Accord FORT
R8.2 – Il faut probablement évaluer la fonction rénale des patients ayant présenté une IRA six mois après la survenue de l’épisode aigu.
(Grade 2+) Accord FORT
R8.3 – Il faut probablement définir la non-récupération de la fonction rénale après IRA comme suit : augmentation de la créatinine plasmatique de plus de 25 % de la valeur de base ou dépendance à l’EER.
(Grade 2+) Accord FORT
<p>Argumentaire : L’IRA sévère peut s’accompagner d’une absence totale ou partielle de récupération de la fonction rénale conduisant à l’insuffisance rénale chronique (IRC). Les études pédiatriques ont été les premières à montrer grâce à un suivi prolongé que des patients présentant une récupération considérée comme complète sur les données biologiques pouvaient évoluer dans les trois ans vers une IRC dans 10 % des cas [222]. Il semble qu’une récupération incomplète puisse permettre de normaliser la fonction rénale évaluée sur les marqueurs biologiques habituels (créatininémie), malgré la réduction du nombre de néphrons. Cette perte de masse néphronique aboutit cependant à une plus grande susceptibilité rénale en cas de nouvelle agression ou lors du vieillissement physiologique.</p> <p>Une revue récente de la littérature estime l’incidence de l’IRC après une agression aiguë à 25,8/100 patients-année et celle de l’insuffisance chronique terminale à 6,6/100 patients-année [10]. Ainsi, il apparaît clairement qu’il existe un lien entre agression rénale aiguë et risque d’évolution vers l’IRC. Plusieurs études rapportent par ailleurs une relation entre la sévérité de l’atteinte aiguë et l’augmentation du risque d’évolution vers des lésions chroniques, avec un doublement de l’incidence de l’IRC terminale nécessitant la dialyse à dix ans [223]. Cette évolution vers l’IRC est associée à une augmentation de la mortalité. L’étude de Pannu et al. retrouve une augmentation significative de la persistance d’une IRC ou de l’évolution vers le stade terminal dès lors que la récupération de la fonction rénale est inférieure à 125 % de la créatinine prélésionnelle [224]. Il semble qu’un suivi néphrologique soit nécessaire afin de dépister à distance l’évolution défavorable de la fonction rénale. Une étude portant sur 3 877 patients, dont 1 153 avaient pu bénéficier d’une consultation néphrologique à trois mois, a montré que leur survie était significativement meilleure comparée à un groupe témoin apparié (RR : 0,76 ; IC 95% : 0,62–0,93) [225]. Ainsi, un suivi néphrologique systématique est conseillé chez les patients ayant développé une IRA quel que soit le degré de récupération.</p>

Liens d’intérêts :

Christophe Vinsonneau déclare avoir reçu des honoraires en qualité d’orateur et des financements de travaux de recherche de la part d’Astute Medical, des remboursements de frais de transport de la part de Fresenius Medical et Hospal Gambro.

Olivier Joannes-Boyau déclare avoir reçu des honoraires de consultant de la part de Baxter et BBraun.

Laurent Muller déclare avoir reçu des honoraires en qualité d’orateur et des remboursements de frais de la part Fresenius Kabi et BBraun.

Matthieu Legrand déclare avoir reçu des honoraires de la part d’Alere, des financements de travaux de recherche de la part d’Astute Medical, Brahms, Abbott et Gambro-Hospal.

Éric Rondeau déclare avoir reçu des financements de travaux de recherche et des honoraires de consultant de la part de Novartis, Astellas, Alexion.

Lionel Velly déclare avoir reçu des honoraires de consultant de la part de Novartis, Hospal-Gambro, Fresenius Medical Care, MSD.

Les autres auteurs ne déclarent aucun lien d’intérêt.

Références

1. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group, (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Suppl* 2: 1–138
2. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, Colardyn FA, (2005) Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 20: 747–753
3. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group, (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17: 204
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204–212
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N, (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
6. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C, (2006) An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34: 1913–1917
7. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA, (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10: R73
8. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R, (2008) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1203–1210
9. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG, (2009) Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 35: 1692–1702
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR, (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81: 442–448
11. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL, (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 71: 1028–1035
12. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A, (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34: 571–590
13. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A, (2008) Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 34: 1713–1717
14. Bonventre JV, Yang L, (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 121: 4210–4221
15. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, (2012) Acute kidney injury. *Lancet* 380: 756–766
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW, (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365–3370
17. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research G, (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302: 1179–1185
18. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney, (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813–818
19. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM, (2008) Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 844–861
20. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojäranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettila V; Group FS, (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39: 420–428
21. Vaara ST, Pettila V, Reinikainen M, Kaukonen KM, patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study, (2012) Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in Finnish intensive care units. *Crit Care* 16: R13
22. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, (2011) Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* 301: F697–707
23. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD; Workgroup A, (2014) Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 85: 513–521
24. Bihorac A, Kellum JA, (2015) Acute kidney injury in 2014: a step towards understanding mechanisms of renal repair. *Nat Rev Nephrol* 11: 74–75
25. Cruz DN, Mehta RL, (2014) Acute kidney injury in 2013: breaking barriers for biomarkers in AKI-progress at last. *Nat Rev Nephrol* 10: 74–76
26. Parikh CR, Devarajan P, (2008) New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 36: S159–165
27. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N, (2011) Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 58: 356–365
28. Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z, Wu J, Ye C, Mei C, Dai B, (2013) Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 62: 1058–1067
29. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S, (2014) Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One* 9: e84131
30. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; Group NM-aI, (2009) Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54: 1012–1024
31. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikinler TA, Mertens PR, (2011) The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 57: 1752–1761
32. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmele T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA, (2013) Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 17: R25
33. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, Fitzgerald R, Gong MN, Graham DD, Gunnerson K,

- Heung M, Jortani S, Kleerup E, Koyner JL, Krell K, Letourneau J, Lissauer M, Miner J, Nguyen HB, Ortega LM, Self WH, Sellman R, Shi J, Straseski J, Szalados JE, Wilber ST, Walker MG, Wilson J, Wunderink R, Zimmerman J, Kellum JA, (2014) Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 932–939
34. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT, (2010) Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 112: 998–1004
 35. Goldstein SL, (2012) Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 33: 131–137
 36. Schiffl H, Lang SM, (2013) Urinary biomarkers and acute kidney injury in children: the long road to clinical application. *Pediatr Nephrol* 28: 837–842
 37. Ataei N, Bazargani B, Ameli S, Madani A, Javadilarijani F, Moghtaderi M, Abbasi A, Shams S, Ataei F, (2014) Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatr Nephrol* 29: 133–138
 38. Schnell D, Darmon M, (2012) Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med* 38: 1751–1760
 39. Duranteau J, Derudder S, Vigue B, Chemla D, (2008) Doppler monitoring of renal hemodynamics: why the best is yet to come. *Intensive Care Med* 34: 1360–1361
 40. Wan L, Yang N, Hiew CY, Schelleman A, Johnson L, May C, Bellomo R, (2008) An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 34: 1503–1510
 41. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU, (2006) “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69: 1669–1674
 42. Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J, (2007) Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 33: 1557–1562
 43. Schnell D, Camous L, Guyomarç’h S, Duranteau J, Canet E, Gery P, Dumenil AS, Zeni F, Azoulay E, Darmon M, (2013) Renal perfusion assessment by renal Doppler during fluid challenge in sepsis. *Crit Care Med* 41: 1214–1220
 44. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY, (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 32: 1553–1559
 45. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, (1991) Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 179: 419–423
 46. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoya K, Imai E, Hori M, (2000) Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis* 35: 713–719
 47. Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME, Boulton JE, Kox WJ, Phillips ME, (1990) Noninvasive monitoring of renal blood flow characteristics during acute renal failure in man. *Intensive Care Med* 16: 153–158
 48. Schnell D, Derudder S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, Benhamou D, Vicaut E, Azoulay E, Duranteau J, (2012) Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock* 38: 592–597
 49. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, Brochard L, (2011) Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 37: 68–76
 50. Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho AL, Dinic M, Baulieu M, Ducos G, Terreaux J, Zeni F, Azoulay E, Meziani F, Duranteau J, Darmon M, (2014) Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anestesiol* 80: 1273–1281
 51. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L, (2011) Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 107: 891–898
 52. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Roze H, Ripoche J, Janvier G, Combe C, Ouattara A, (2012) Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care* 16: R165
 53. Lerolle N, (2012) Please don’t call me RI anymore; I may not be the one you think I am! *Crit Care* 16: 174
 54. Bude RO, Rubin JM, (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411–417
 55. Murphy ME, Tublin ME, (2000) Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med* 19: 303–314
 56. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME, (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258–264
 57. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, Oyen R, Kuypers D, Evenepoel P, Bammens B, Sprangers B, Meijers B, Pirenne J, Monbaliu D, de Jonge H, Metalidis C, De Vusser K, Vanrenterghem Y, (2013) Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med* 369: 1797–1806
 58. Huen SC, Parikh CR, (2012) Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 93: 337–347
 59. Khetarpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr, (2009) Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 110: 505–515
 60. Pannu N, Nadim MK, (2008) An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 36: S216–223
 61. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J, (2010) Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 38: S169–174
 62. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, Preiser JC, Outin H, Troche G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec’h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S; CRISTAL Investigators, (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids versus crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310: 1809–1817
 63. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, (2012) *N Engl J Med* 367: 1901–1911
 64. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J, (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346: f839
 65. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group,

- (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367: 124–134
66. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA, (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309: 678–688
 67. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heining A, Van Aken H, (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 versus 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16: R94
 68. Patel A, Waheed U, Brett SJ, (2013) Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 39: 811–822
 69. Hartog CS, Reinhart K, (2012) CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Crit Care* 16: 454; author reply 454
 70. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network S, (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125–139
 71. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L, (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911–916
 72. Perel P, Roberts I, Ker K, (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000567
 73. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB, (2013) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007594
 74. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A, (2013) Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 118: 387–394
 75. The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, (2015) Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001917. (Accessed: January 27th, 2016)
 76. Kurtz TW, Morris RC Jr, (1983) Dietary chloride as a determinant of "sodium-dependent" hypertension. *Science* 222: 1139–1141
 77. Wilcox CS, (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71: 726–735
 78. Hansen PB, Jensen BL, Skott O, (1998) Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 32: 1066–1070
 79. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN, (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256: 18–24
 80. Lobo DN, Awad S, (2014) Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent "pre-renal" acute kidney injury?: con. *Kidney Int* 86: 1096–1105
 81. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, Guttridge GA, Hart GK, (2011) The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 39: 2419–2424
 82. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA, (2012) Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 255: 821–829
 83. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M, (2012) Association between a chloride-liberal versus chloriderestrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308: 1566–1572
 84. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS, (2013) Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 117: 412–421
 85. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK, (2014) Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 42: 1585–1591
 86. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD, (2015) Meta-analysis of high versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 102: 24–36
 87. Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD; Group AXI, (2014) Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth* 113: 772–783
 88. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A, (2007) Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med* 33: 575–590
 89. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric S, (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39: 165–228
 90. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V, (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31: 1066–1071
 91. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
 92. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettila V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Uusaro A, Hovilehto S, Inkinen O, Laru-Sompa R, Hautamaki R, Kuitunen A, Karlsson S; FINNAKI Study Group, (2013) Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 17: R295
 93. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Herve F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators, (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370: 1583–1593
 94. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C, (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33: 780–786

95. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC, (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28: 2729–2732
96. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Daudel F, Lepper P, Hasibeder WR, Jakob SM, (2009) Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 35: 1225–1233
97. Benchekroune S, Karpati PC, Berton C, Nathan C, Mateo J, Chaara M, Riche F, Laisne MJ, Payen D, Mebazaa A, (2008) Diastolic arterial blood pressure: a reliable early predictor of survival in human septic shock. *J Trauma* 64: 1188–1195
98. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, Payen D, (2013) Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 17: R278
99. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI, (2013) Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 119: 507–515
100. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens PR, Haase-Fielitz A, (2012) Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 27: 153–160
101. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, Bagshaw SM, (2010) Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg* 5: 71
102. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T, (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 37: 2079–2090
103. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group, (2013) Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 111: 535–548
104. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study Group, (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 76: 422–427
105. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I, (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12: R74
106. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, Forfori F, Pelaia P, Rocco M, Ronco C, Anello CB, Bove T, Carlini M, Michetti V, Cruz DN; NEFROlogia e Cura INTensiva (NEFROINT) investigators, (2013) Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care* 17: R14
107. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, National Heart L; Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome N, (2011) Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 966–973
108. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Norton R, Myburgh J, Scheinkestel C, Su S, (2012) An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med* 40: 1753–1760
109. Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR, (2013) Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg* 37: 1193–1202
110. Varadhan KK, Lobo DN, (2010) A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 69: 488–498
111. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F, (1989) Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 17: 426–429
112. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD, (1987) A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 15: 134–137
113. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, Taenaka N, Yoshiya I, Takezawa J, (1989) Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med* 17: 1104–1107
114. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X, (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28: 2758–2765
115. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A, Sporn P, (1990) Noradrenaline in the “high output-low resistance” state of patients with abdominal sepsis. *Anaesthesist* 39: 525–529
116. Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C, (2004) Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126: 534–539
117. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F, (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103: 1826–1831
118. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C, (2004) Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 22: 314–319
119. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C, (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33: 1897–1902
120. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr., (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105: 2259–2264
121. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J, (2008) Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 261–262
122. Hoste EA, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, Decruyenaere J, (2011) Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 37: 1921–1931
123. Chousterman BG, Bouadma L, Moutereau S, Loric S, Alvarez-Gonzalez A, Mekontso-Dessap A, Laissy JP, Rahmouni A, Katsahian S, Brochard L, Schortgen F, (2013) Prevention of contrast-induced nephropathy by N-acetylcysteine in critically ill patients: different definitions, different results. *J Crit Care* 28: 701–709
124. Valette X, Savary B, Nowoczyn M, Daubin C, Pottier V, Terzi N, Seguin A, Fradin S, Charbonneau P, Hanouz JL, du Cheyron D, (2013) Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 39: 857–865
125. Clec’h C, Razafimandimby D, Laouisset M, Chemouni F, Cohen Y, (2013) Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury in a mixed medical-surgical ICU population: a retrospective study. *BMC Nephrol* 14: 31
126. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB, (2009) Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1584–1592

127. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M, Gallagher M, Patel A, Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Perkovic V, (2009) Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 151: 631–638
128. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA, (2009) Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2: 1116–1124
129. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z, (2013) Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 8: e55124
130. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, Urm SH, Kim DS, Kim DK, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, Lee SW, (2012) Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury — a systematic review and meta-analysis. *Circ J* 76: 2255–2265
131. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P, (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1416–1420
132. Vaitkus PT, Brar C, (2007) N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 153: 275–280
133. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA, (2010) Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 25: 747–758
134. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, Hartwiger S, Schindler C, Breidhardt T, Marenzi G, Mueller C, (2012) Sodium chloride versus sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 33: 2071–2079
135. Kooiman J, Sijpkens YW, de Vries JP, Brulez HF, Hamming JF, van der Molen AJ, Aarts NJ, Cannegieter SC, Putter H, Swarts R, van den Hout WB, Rabelink TJ, Huisman MV, (2014) A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard peri-procedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intravenous contrast-enhanced computerized tomography. *Nephrol Dial Transplant* 29: 1029–1036
136. Pattharanitima P, Tasanarong A, (2014) Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2014: 236930
137. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC, (2008) Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 148: 284–294
138. McCullough PA, (2008) Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol* 109: 61–72
139. Kellum JA, Leblanc M, Venkataraman R, (2008) Acute renal failure. *BMJ Clin Evid* pii: 2001
140. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL, (1999) Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1549–1555
141. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC, (1997) A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 786–795
142. Hatala R, Dinh T, Cook DJ, (1996) Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 717–725
143. Wargo KA, Edwards JD, (2014) Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract* 27: 573–577
144. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui HN, Soulat M, Guilhon E, Vargas F, Hilbert G, Bouchet S, Gruson D, Moore N, Boyer A, (2014) Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 7468–7474
145. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, Gilles H, Molimard M, Rogues AM, Moore N, (2013) Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. *Drug Saf* 36: 217–230
146. Croes S, Koop AH, van Gils SA, Neef C, (2012) Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur J Pharm Sci* 45: 90–100
147. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME, (2011) Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 71: 2277–2294
148. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA, (2009) Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2887–2891
149. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV, (2009) Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 102: 873–880
150. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y, (2003) Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* 114: 194–198
151. Perazella MA, (2012) Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int* 81: 1172–1178
152. Papadopoulos J, Smithburger PL, (2010) Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med* 38: S126–135
153. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T, (2005) Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 11: 555–565
154. Ho KM, Power BM, (2010) Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 65: 283–293
155. Ho KM, Sheridan DJ, (2006) Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 333: 420
156. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM, (2013) Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 10: e1001426
157. Kristeller JL, Zavorsky GS, Prior JE, Keating DA, Brady MA, Romaldini TA, Hickman TL, Stahl RF, (2013) Lack of effectiveness of sodium bicarbonate in preventing kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 33: 710–717
158. McGuinness SP, Parke RL, Bellomo R, Van Haren FM, Bailey M, (2013) Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41: 1599–1607
159. Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, Venkat-Raman G, McCarthy K, (2012) Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009204
160. Bosch X, Poch E, Grau JM, (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361: 62–72
161. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD, (2008) The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 19: 568–574
162. Scharman EJ, Troutman WG, (2013) Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 47: 90–105
163. Shimazu T, Yoshioka T, Nakata Y, Ishikawa K, Mizushima Y, Morimoto F, Kishi M, Takaoka M, Tanaka H, Iwai A, Hiraide A, (1997) Fluid resuscitation and systemic complications in crush syndrome: 14 Hanshin-Awaji earthquake patients. *J Trauma* 42: 641–646

164. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kirciman E, Simsekli H, Gunay I, Demircin M, Belhan O, Yildirim MA, Sever MS, (2004) Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 15: 1862–1867
165. Homsy E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM, (1997) Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 19: 283–288
166. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC, (2004) Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 56: 1191–1196
167. Cho YS, Lim H, Kim SH, (2007) Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 24: 276–280
168. Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC, (2008) The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia* 63: 576–582
169. Smith MN, Best D, Sheppard SV, Smith DC, (2008) The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia* 63: 701–704
170. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK, (2009) Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 54: 602–609
171. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J, (2005) Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142: 510–524
172. Kellum JA, J MD, (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29: 1526–1531
173. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J, (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139–2143
174. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW, Investigators C, (2003) Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2284–2291
175. Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, Fiume C, Guani S, Bernardi M, Parodi F, Cordero G, Fregonara M, Kapetanakis E, Panella M, Degasperis C, (2003) Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17: 491–494
176. Bove T, Landoni G, Calabro MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, Crescenzi G, Zangrillo A, (2005) Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 111: 3230–3235
177. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, Faconda G, Ribezzi M, Ancona G, Bruno F, Fiore T, (2006) A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 34: 707–714
178. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, Locatelli A, Giordano G, Vavassori A, Manzato A, Melchiorri C, Bove T, Juliano G, Uslenghi MF, (2004) Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 78: 1332–1337; discussion 1337–1338
179. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, Samuels J, Cotsonis G, Shaw AD, (2005) Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 46: 26–34
180. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R, Ronco C, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Portieri M, Coluzzi F, Porzi P, Serio P, Bruno A, Pietropaoli P, (2005) Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 33: 2451–2456
181. Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ, (2011) Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev* 16: 553–567
182. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, Calabro MG, Sheiban I, Tumlin JA, Ranucci M, Zangrillo A, (2008) Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22: 27–33
183. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, Bove T, De Luca M, Calabro MG, Ranucci M, Zangrillo A, (2007) Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 49: 56–68
184. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, Covello RD, Cabrini L, Guarracino F, Ruggeri L, Bove T, Bignami E, Landoni G, (2012) Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26: 407–413
185. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD, (2005) Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 111: 1487–1491
186. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK, (2009) Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 261–272
187. Mitaka C, Kudo T, Haraguchi G, Tomita M, (2011) Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15: R258
188. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK, (2009) Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006028
189. Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, Ngo AK, Wilt TJ, (2009) Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J* 30: 1910–1917
190. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ, (2005) N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 64: 471–479
191. Ho KM, Morgan DJ, (2009) Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis* 53: 33–40
192. Nigwekar SU, Kandula P, (2009) N-acetylcysteine in cardiovascular-surgery-associated renal failure: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 87: 139–147
193. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, Benjamin E, Minei J, Albertson T, Munger M, Metzler M, Zaloga G, Murray M, Lowry S, Conger J, McKeown W, O'Shea M, Baughman R, Wood K, Haupt M, Kaiser R, Simms H, Warnock D, Summer W, Hintz R, Myers B, Haenfling K, Capra W, Pike M, Guler HP, (1999) Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 55: 2423–2432
194. Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC, Ramaswamy D, Kambham N, Scandling JD, Myers BD, (2003) A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF. *Kidney Int* 64: 593–602
195. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, Hutchison R, Mehrtens JE, Robinson JM,

- Schollum JB, Westhuyzen J, Celi LA, McGinley RJ, Campbell IJ, George PM, (2010) Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 77: 1020–1030
196. Song YR, Lee T, You SJ, Chin HJ, Chae DW, Lim C, Park KH, Han S, Kim JH, Na KY, (2009) Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol* 30: 253–260
 197. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, Dyer F, Gomez M, Bennett D, Ticho B, Beckman E, Abraham WT, (2002) BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 105: 1348–1353
 198. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC; CKI, Investigators CKI, (2007) The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 50: 1551–1560
 199. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Weatherley BD, Cleland JG, Givertz MM, Voors A, DeLucca P, Mansoor GA, Salerno CM, Bloomfield DM, Dittrich HC; Investigators P, PROTECT Investigators and Committees, (2010) Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 363: 1419–1428
 200. Howard SC, Jones DP, Pui CH, (2011) The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 364: 1844–1854
 201. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, Wehner PS, Schroeder H, (2014) Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer* 61: 297–301
 202. Sand TE, Jacobsen S, (1981) Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol* 19: 453–456
 203. Christensen ML, Rivera GK, Crom WR, Hancock ML, Evans WE, (1988) Effect of hydration on methotrexate plasma concentrations in children with acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 6: 797–801
 204. Kinoshita A, Kurosawa Y, Kondoh K, Suzuki T, Manabe A, Inukai T, Sugita K, Nakazawa S, (2003) Effects of sodium in hydration solution on plasma methotrexate concentrations following high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 51: 256–260
 205. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, Evans WE, (1994) Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 12: 1667–1672
 206. Darmon M, Vincent F, Camous L, Canet E, Bonmati C, Braun T, Caillot D, Cornillon J, Dimicoli S, Etienne A, Galicier L, Garnier A, Girault S, Hunault-Berger M, Marolleau JP, Moreau P, Raffoux E, Recher C, Thiebaud A, Thieblemont C, Azoulay E; Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique (GRRR-OH), (2013) Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de recherche en réanimation respiratoire et oncohématologique. *Br J Haematol* 162: 489–497
 207. Galardy PJ, Hochberg J, Perkins SL, Harrison L, Goldman S, Cairo MS, (2013) Rasburicase in the prevention of laboratory clinical tumour lysis syndrome in children with advanced mature B-NHL: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 163: 365–372
 208. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr., Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, Van QC, Dass B, Ejaz AA, (2009) A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2960–2964
 209. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A, (2013) Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 62: 481–492
 210. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY, (2010) Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006945
 211. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A, Jr., Laadem A, Seiter K, (2010) Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 28: 4207–4213
 212. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS, (2001) A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 97: 2998–3003
 213. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS, (2008) Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 26: 2767–2778
 214. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE, (2010) Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 149: 578–586
 215. Will A, Tholouli E, (2011) The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *Br J Haematol* 154: 3–13
 216. Druml W, (2005) Nutritional management of acute renal failure. *J Ren Nutr* 15: 63–70
 217. Fiaccadori E, Cremaschi E, Regolisti G, (2011) Nutritional assessment and delivery in renal replacement therapy patients. *Semin Dial* 24: 169–175
 218. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V, Fouque D, Guarnieri G, Espen, (2009) ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 28: 401–414
 219. Fiaccadori E, Parenti E, Maggiore U, (2008) Nutritional support in acute kidney injury. *J Nephrol* 21: 645–656
 220. Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, Gopal I, Seacombe J, Daskalakis M, Boyce N, (2002) High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 25: 261–268
 221. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, Chioloro RL, (2004) Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 80: 410–416
 222. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, Matsell DG, (2012) Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 59: 523–530
 223. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Harel Z, Hladunewich MA, Luo J, Mamdani M, Perl J, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research G, (2012) Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 125: 585–593
 224. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network, (2013) Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 194–202
 225. Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, Ray JG, Luo J, Li P, Quinn RR, Forster A, Perl J, Bell CM, (2013) Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int* 83: 901–908