

Insuficiencia renal aguda asociada con sepsis

Acute kidney injury associated with sepsis



Fernando Lombi
Médico, Especialista en Nefrología, Miembro del Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Hernán Trimarchi, Doctor en medicina, Especialista en Nefrología, Jefe del Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 28/8/2012 - Aprobación: 10/10/2012
Primera edición, www.siicsalud.com:
23/11/2012

Enviar correspondencia a: Hernán Trimarchi,
Hospital Británico, 1280AEB, Buenos Aires,
Argentina
htrimarchi@hotmail.com

Bibliografía completa, especialidades
+ médicas relacionadas, producción
bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Acute kidney injury (AKI) associated with sepsis is a potentially fatal complication, especially as part of multiorgan dysfunction syndrome (MODS). Evidence shows that sepsis and septic shock are common causes of AKI in critically ill patients, with high morbi-mortality. In recent years, the profile of septic patients who require renal replacement therapy (RRT) has changed. These patients are elderly and with multiple risk factors and associated MODS. While there is no advantage in terms of mortality between intermittent vs. continuous therapies, the early start of RRT appears to improve prognosis. Another unanswered issue is the lack of consensus on the dose of RRT. Sepsis remains a hypercatabolic state accompanied by a large positive balance and the increase in the intensity of dose RRT is a rational paradigm in order to mitigate the initial metabolic and fluid imbalances. In a prospective, observational, longitudinal study on 80 patients admitted to our intensive care unit (ICU), due to severe sepsis, we studied the development of AKI using the creatinine (Cr) as a marker and its relationship to mortality and other laboratory parameters. Furthermore, we evaluated the association between the development of infections and the intensity of the TRR delivered to these patients. However we have assessed, the TRR as a immunomodulatory treatment, working as a "bridge therapy" and not only confined so as to sweep waste catabolic products of metabolism, contributory to the recovery of renal function while maintaining the homeostasis and improving reducing morbidity and mortality score of these patients.

Key words: acute kidney injury, injury, sepsis

Resumen

La insuficiencia renal aguda asociada con sepsis (IRAS) es un cuadro potencialmente mortal, en especial cuando forma parte del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). La información con que se cuenta demuestra que la sepsis y el shock séptico son las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes críticamente enfermos, lo que provoca una alta morbilidad. En los últimos años ha cambiado el perfil de los pacientes a los cuales se destinan las terapias de reemplazo renal (TRR) en la IRAS, se trata de pacientes ancianos, con múltiples factores de riesgo y asociados con SDMO. Si bien no existe ventaja alguna en términos de mortalidad entre las terapias continuas y las intermitentes, los datos demostraron que la instauración precoz de TRR mejoraba el pronóstico. Otro punto sin consenso es el de la intensidad de esta terapia. Debido a que la sepsis es un estado hipercatabólico que se acompaña de un gran equilibrio positivo, el aumento en la intensidad de ésta plantea un paradigma racional con el objetivo de atenuar los desequilibrios iniciales. En un estudio prospectivo, observacional y longitudinal sobre 80 pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), se analizó la evolución de IRA según los valores de creatinina (Cr) al ingreso en pacientes críticos con sepsis grave, y su relación con la mortalidad y demás parámetros de laboratorio. Asimismo, se evaluó la relación de la IRAS y la intensidad de la TRR en estos pacientes. No obstante, recientemente se ha investigado la capacidad de las TRR como terapias inmunomoduladoras o "terapias puente", para que éstas no se limiten sólo a eliminar productos de desecho del metabolismo, sino que permitan además la recuperación de la función renal mientras se mantiene la homeostasis, con el fin de lograr así disminuir la morbilidad de estos pacientes.

Palabras clave: daño, insuficiencia renal aguda, sepsis

Introducción

Existen más de 35 definiciones diferentes de insuficiencia renal aguda (IRA).¹ Esta variación limita la capacidad de comparar estudios, estandarizar protocolos o incluso lograr una comunicación homogénea por parte de los grupos de investigación.

Hasta 2004 no existían criterios estandarizados para el diagnóstico de IRA; ese año, el grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) estableció como consenso de clasificación el acrónimo RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Lost, End*),² en el cual los parámetros R, I y F tiene en cuenta la valoración de la función renal con variables que incluyen los niveles de creatinina (Cr) en sangre y la diuresis del paciente, tomando siempre la peor de estas dos variables. Por su parte, L y E valoran la pérdida de la función

renal en relación con el tiempo de evolución del cuadro de la IRA.^{2,3}

Posteriormente, en 2007, la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propuso algunas pequeñas modificaciones en los criterios RIFLE:³ 1) ampliar la categoría R (riesgo) en la clasificación para incluir un aumento de la Cr sérica de al menos 0.3 mg/dl, aunque esto no alcance el umbral del 50%; 2) establecer una ventana de 48 horas en la primera documentación de los criterios y la clasificación; 3) considerar a los pacientes como F (fracaso) si se les aplican terapias de reemplazo renal (TRR), independientemente de su nivel de Cr en suero o su diuresis.

Por su lado, la IRA es un cuadro potencialmente mortal, en especial cuando forma parte del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) asociado con sepsis.^{4,5}

El diagnóstico de IRA asociada con sepsis (IRAS) debe sospecharse en todo paciente que cumpla con los criterios de sepsis,⁶ tanga algunos de los criterios de RIFLE/² AKIN³ y no presente otras causas establecidas para explicar la IRA.

Epidemiología de la IRAS

En general la IRA se presenta en aproximadamente el 7% de los pacientes hospitalizados⁷ y hasta en un 36% a un 67% de los enfermos críticos, en función de la definición utilizada.⁸⁻¹²

En promedio, un 5% a un 6% de los pacientes con IRA de las unidades de cuidados intensivos (UCI) requieren TRR.⁸⁻¹²

Es destacable que la mortalidad de los pacientes con IRA grave que requieren TRR ronda del 50% al 70%, aproximadamente.^{8,13-15} Existe información significativa de que la sepsis y el *shock* séptico son las causas más frecuentes de IRA en pacientes críticamente enfermos, lo que da cuenta del 50% o más.⁸ La IRA se informa en el 19% de los individuos con sepsis, en el 23% de los sujetos con sepsis grave y hasta en el 51% en caso de *shock* séptico.¹⁶ La mortalidad de los pacientes sépticos con IRA es del 75%, mientras que la de aquellos con sepsis grave sin *shock* y sin IRA es del 27% al 32%.⁸

Asimismo, se ha reconocido también a la IRA como un factor de riesgo para la aparición de sepsis. Es más, los cuadros de sepsis que tienen lugar antes del diagnóstico de IRA presentan el mismo mal pronóstico que el de IRAS.¹⁷

Un dato epidemiológico significativo es que el perfil de los pacientes asistidos con TRR, actualmente se asocia con ancianos con múltiples factores de riesgo y daño multiorgánico grave¹⁸ y, si tenemos en cuenta que el 55% de las camas de las UCI en los Estados Unidos son ocupadas por pacientes > 65 años de edad,¹⁹ esta situación constituye un serio problema en términos de salud pública, ya que la tasa de crecimiento poblacional es del 1.1% por año, pero aumenta al 2.6% en el grupo de más de 60 años y alcanza el 3.9% en los individuos > 80 años.²⁰ Algunos sugieren que la IRA y no la enfermedad renal crónica (ERC) representa la "real" epidemia de la nefrología actual.²¹

Además, existe evidencia en cuanto a que los pacientes con infecciones menos graves (neumonía no grave) tienen una incidencia mucho mayor de IRA. La respuesta a este paradigma radicaría en la intensidad de la respuesta inflamatoria y la edad.²²

Justamente, la reacción inflamatoria en la IRAS a cobrado un papel relevante, principalmente a partir de las publicaciones del grupo de Bellomo, en las cuales se cuestionaba la fisiopatogenia de la IRAS, denominado el "viejo dogma",²³ basadas en las teorías del bajo flujo secundario a la inestabilidad hemodinámica, demostrando que tanto el flujo sanguíneo renal, medular y cortical se mantenían o incluso aumentaban durante el *shock* séptico.²⁴

Es en este punto donde la reacción inflamatoria sistémica y la disfunción endotelial operan como mecanismos fisiopatológicos combinados provocando la inducción química y biológica de la IRAS, representados principalmente por fenómenos apoptóticos.²⁵

Tipo de TRR en el tratamiento de la IRAS

Hasta el momento no se ha demostrado ventaja alguna en términos de mortalidad entre las TRR continuas y

las intermitentes.²⁶ En un estudio prospectivo, observacional y longitudinal, llevado a cabo por nuestro grupo en el Hospital Británico de Buenos Aires,²⁷ se incluyeron 80 pacientes sépticos graves internados en la UCI en el lapso de un año.

El objetivo primario fue determinar la evolución de la IRA de acuerdo con los valores de Cr al ingreso, en pacientes críticos con sepsis grave y su relación con la mortalidad. Los objetivos secundarios fueron evaluar la relación entre los antecedentes clínicos y las variaciones de parámetros de laboratorio con la mortalidad, establecer tasas de mortalidad de la sepsis grave en la UCI, evaluar la relación entre óbito y foco séptico primario y establecer una eventual predictibilidad de mortalidad según variaciones en los niveles de Cr al ingreso.

En este trabajo, la estrategia de TRR se basó en la realización de hemodiálisis intermitente diaria durante un promedio de 9 días²⁸ en pacientes con IRAS,²⁹ fundamentada en proporcionar un sustituto para la eliminación renal de subproductos metabólicos en pacientes hipercatabólicos y de controlar el equilibrio positivo de líquidos luego de las medidas de reanimación. Ambos eventos se generan por la reacción inflamatoria asociada con la sepsis, lo que permite la recuperación de la función renal mientras se mantiene la homeostasis y lograr así disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.^{28,30} Estos efectos plantean un paradigma racional sobre la intensidad de la dosis de diálisis con el objetivo de atenuar los desequilibrios iniciales entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés), o hipótesis de la concentración máxima de mediadores inflamatorios,³¹ y el síndrome de respuesta antiinflamatoria (CARS por sus siglas en inglés).

Considerando la hipótesis antedicha, varias líneas de investigación han implementado un amplio espectro de terapias inmunomoduladoras relacionadas con las TRR específicamente, como terapias puente para facilitar la potencial recuperación renal, y no limitarse a eliminar los productos de desecho del metabolismo.³² Entre ellas se destacan las que facilitan la unión y eliminación de endotoxinas de la sepsis mediante la extracción, el bloqueo de varias vías de apoptosis o incluso la eliminación de la circulación de mediadores tóxicos por medio de la hemofiltración de alto volumen, la hemofiltración de alta permeabilidad y la filtración de plasma junto con adsorción.³³

Un reciente estudio demostró que la terapia extracorpórea con polimixina B reducía la actividad proapoptótica del plasma de los pacientes sépticos en cultivos de células renales, proporcionando una prueba más del papel preponderante de la apoptosis en la evolución de la IRAS.³⁴

Un enfoque prometedor es el empleo de membranas con alto punto de corte, lo que permitiría a la técnica de diálisis eliminar moléculas más grandes, que tornaría la discusión de las diferencias entre la convección y la difusión en algo muy artificial.³⁵⁻³⁷

No obstante, no hay estudios a gran escala que comparen las membranas clásicas con las últimas membranas de poro grande.³² Han surgido otras membranas de nueva generación, las cuales se centran específicamente en la absorción de endotoxinas o inmunoabsorción.²⁷

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que los pacientes que presentan IRA durante el curso de una sepsis grave tienen mayor mortalidad, independientemente de los valores iniciales de Cr.

Es interesante destacar el hecho de que nuestra investigación toma como detalle comparativo la Cr al ingreso y al egreso, lo que permite trazar una línea dinámica de observación que hace posible identificar a aquellos sujetos que manifestaron IRA durante su internación, por lo que obtenemos 3 tasas distintas de IRA: al ingreso, al egreso y la global, la cual comprende a todos los pacientes con IRA, independientemente del momento. De esta forma, podemos afirmar que es la IRA y no los valores de Cr al ingreso lo que incide en la mortalidad del sujeto séptico durante su estancia en la UCI, dado que la Cr sérica sólo toma relevancia como marcador cuando se verifica una disminución del 50% de la función del órgano.

La pérdida de la función renal se produce en una fase tardía en el proceso de daño celular renal, lo que explica que la disminución de la depuración de Cr detecta la IRA con un retraso de muchas horas.³⁹

El término "insuficiencia" intenta abarcar mínimos cambios en los niveles de Cr o la diuresis, que tienen un importante impacto en la evolución del paciente como se mencionó anteriormente. No se centra sólo en los términos de "falla" o requerimiento de TRR.⁴⁰

Es por ello, que la indicación de hemodiálisis HD se basó en tratar de instrumentar los criterios RIFLE, los cuales tienden a aplicar el tratamiento de reemplazo en forma temprana, para obtener en definitiva una mayor tasa de supervivencia.⁴¹

Factores asociados con morbilidad y mortalidad en la IRAS

Información disponible

Hoste *et al.*³⁹ validaron los criterios RIFLE en 500 000 adultos gravemente enfermos, mostrando que los pacientes clase R, I y F tuvieron unas tasas de mortalidad hospitalaria del 8.8%, 11.4% y 26.3%, respectivamente.

Los biomarcadores pueden convertirse en herramientas para diferenciar mejor la etiología de la IRA y así dirigir un tratamiento de forma más apropiada.⁴² Un biomarcador precoz podría tener repercusiones pronósticas, dado el enorme impacto de la IRA en términos de mortalidad.^{43,44}

Lamentablemente, todos los biomarcadores utilizados actualmente no tienen suficiente sensibilidad como para detectar IRA en la UCI, y el poder diagnóstico sólo puede ser incrementado cuando se da una combinación de distintos biomarcadores, como cistatina C y lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por sus siglas en inglés), en el suero y en orina, interleuquina 18 y molécula de daño renal 1 (KIM-1).^{45,46}

Una explicación posible de por qué muchos médicos no tienen en cuenta estos pequeños cambios en los niveles de Cr radica en que su atención estaría centrada en órganos vitales, tales como el pulmón, el corazón y el cerebro, ya que las manifestaciones clínicas de estos son más llamativas en contraste con el riñón, que es un participante silencioso, y en que la gravedad de la lesión renal puede ser enmascarada por el uso de diuréticos y la dilución de la Cr en el contexto de un equilibrio positivo.⁴⁷

Experiencia local

Otro dato destacable de nuestra investigación es que los pacientes de edad avanzada tuvieron mayor riesgo de mortalidad, lo cual coincide con lo observado en el estudio *BEST Kidney*,⁸ el cual demostró que la edad avanzada

se asociaba como un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria.

Si bien la información muestra que las TRR son eficientes, seguras y bien toleradas en estos pacientes, la susceptibilidad de estos estaría relacionada con un incremento de la disfunción autonómica, el efecto sinérgico del estrés celular por senescencia⁴⁸ agravado por la sepsis, la disminución de la reserva de precarga, la menor tolerancia a la sobrecarga de líquidos y la mayor exposición a los efectos adversos de la polifarmacia (antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, analgésicos, diuréticos, antibióticos, contrastes), lo que provoca en las TRR un incremento de la inestabilidad hemodinámica, sangrados y complicaciones neurológicas, lo cual ensombrece el pronóstico.

En esos pacientes, la enfermedad renal preexistente aumenta el riesgo de presentar IRA con requerimiento de TRR; es decir que el riesgo de IRA sería proporcional al estadio de IRC respectivo.^{49,50}

Entre los hallazgos de laboratorio, la anemia se asoció con mayor mortalidad; asimismo, el estudio mostró que los pacientes con valores del hematocrito por encima del 30% mejoraban la supervivencia, lo que coincide con los resultados del trabajo de Rivers *et al.* de principios de este siglo.⁵¹ Está claro que restaurar y mantener un adecuado estado hemodinámico en estos pacientes es crucial para asegurar la disponibilidad de oxígeno.

La hipoalbuminemia también se asoció con una mayor mortalidad en nuestros pacientes. Hay trabajos que demostraron la relación de la hipoalbuminemia como predictor independiente, tanto para la aparición de IRA como de mortalidad.⁵²

En nuestro trabajo, la imposibilidad de diagnosticar un foco séptico primario se asoció con mayor riesgo de mortalidad y, de los focos identificados, el pulmonar fue el que requirió hemodiálisis en mayor número.

Existe evidencia que apoya la hipótesis de la interacción entre la respuesta inmune innata y la IRA, de acuerdo con lo que se desprende de gran parte de estudios experimentales, los cuales se centran principalmente en las interacciones de los riñones y el control remoto de órganos, en especial los pulmones y el corazón.⁵³

Los pacientes ingresados con un puntaje de la escala APACHE más elevado presentaron un mayor riesgo de mortalidad, lo cual coincide con los datos de la bibliografía disponible.⁵⁴

Conclusión

La sepsis es la causa más frecuente de IRA; este cuadro tiene una alta morbilidad y mortalidad que conlleva altos costos en el sistema de salud. Tiene como especial blanco a los ancianos. Su fisiopatología, entendida sólo en parte, en los últimos años ha cambiado de paradigma dado que ha dejado de ser una alteración exclusivamente hemodinámica para transformarse en una imbricada red de mediadores inflamatorios que producen disfunción orgánica múltiple.

Es prioritario el diagnóstico precoz de la IRAS, escenario que no puede ser llevado a cabo basándonos sólo en los niveles de Cr sérica; para ello, es prometedora la aparición de nuevos biomarcadores, los cuales permitirían un abordaje terapéutico precoz. La rápida instauración de medidas de soporte, como las TRR, mejoraría la depuración de subproductos del metabolismo y mantendría el equilibrio de líquidos, en especial luego de las medidas de reanimación.

Dado que la IRAS presenta mayor mortalidad que la IRA no séptica, parece racional que el tratamiento en estos pacientes sea más intenso. Las TRR, en especial

aquellas que tienen la capacidad de inmunomodular la respuesta inflamatoria, parecen una opción apropiada para esta entidad tan compleja.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siic.salud.com

Cómo citar este artículo: Lombi F, Trimarchi H. Insuficiencia renal aguda asociada con sepsis. *Salud i Ciencia* 19(5):427-30, Nov 2012.
How to cite this article: Lombi F, Trimarchi H. Acute kidney injury associated with sepsis. *Salud i Ciencia* 19(5):427-30, Nov 2012.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluaciones de la lectura en *siic.salud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estas variables forma parte de la valoración de la función renal de acuerdo con el consenso de insuficiencia renal aguda del ADQI?

- A La creatininemia.
- B La uremia.
- C La uricemia.
- D La amoniemia.

Verifique su respuesta en: www.siic.salud.com/data/evaluaciones.php/122906

Bibliografía

1. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8:509-514, 2002.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 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-R212, 2004.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31, 2007.
4. Chertow GM, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 70:1120-1126, 2006.
5. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House A. Potential interventions in sepsis related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:531-544, 2008.
6. ACCP-SCCM Consensus Conference: Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
7. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39:930-936, 2002.
8. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 10:R73, 2006.
9. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney International* 66:1613-1621, 2004.
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *Jama* 294:813-818, 2005.
11. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 34:1913-1917, 2006.
12. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35:1837-1843, 2007.
13. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051-2058, 2002.
14. Liano F, Felipe C, Tenorio MT, et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis: A contribution to its natural history. *Kidney Int* 71:679-686, 2007.
15. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study. *Crit Care* 9:R700-R709, 2005.

16. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 21:211-22, 2005.
17. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 37:241-248, 2011.
18. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Bonventre JV. Urinary Biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci* 1:200-208, 2008.
19. Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, Weissfeld LA, Watson RS, Rickert T, Rubenfeld GD. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 32:638-643, 2004.
20. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing: 1950-2050 [online], <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050> (2001).
21. Hsu CY. Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 21:1607-1611, 2010.
22. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 77:527-535, 2010.
23. Bull GM, Joekes AM, Lowe KG. Renal function studies in acute tubular necrosis. *Clin Sci* 9:379-404, 1950.
24. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 36:198-203, 2008.
25. Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, De Regt J, Waele ED, Collin V, Spapen HD. Septic Acute Kidney Injury: The Culprit Is Inflammatory Apoptosis rather than Ischemic Necrosis. *Blood Purif* 32:262-265, 2011.
26. The VAN/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359:7-20, 2008.
27. Trimarchi H, Nozieres C, Cãmpolo Girard V, Lombi F, et al. Injuria renal aguda en la sepsis grave. *Medicina (Buenos Aires)* 69:321-326, 2009.
28. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily Hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 346:305-310, 2002.
29. Lewington A, Kanagasundaram S. Clinical Practice Guidelines: ACUTE KIDNEY INJURY. UK Renal Association 5th Edition, 10,4; 2011.
30. The FHN Trial Group In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week. *N Engl J Med* 363:2287-2300, 2010.
31. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Bellomo R, et al.

Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 27:792-801, 2003.

32. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Spapen HD, et al. Septic AKI in ICU patients: diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Annals of Intensive Care* 1:32, 2011.
33. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif* 28:1-11, 2009.
34. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Ranieri VM, et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* 34:1638-1645, 2008.
35. Messer J, Mulcahy B, Fissell WH. Middle-molecule clearance in CRRT: in vitro convection, diffusion and dialyzer area. *ASAIO J* 55:224-226, 2009.
36. Ricci Z, Ronco C, Bacheloni A, D'Amico G, Rossi S, Alessandri E, Rocco M, Pietropaoli P. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care* 10:R67, 2006.
37. Matson JR, Zydny AR, Honore PM. Blood filtration: new opportunities and the implications on system biology. *Critical Care Resuscitation* 6:209-218, 2004.
38. Honore PM, Clark W. Novel therapeutical concepts for extracorporeal treatment of hyperinflammation and sepsis: immunomodulation. approach with a novel high Cut-OFF membrane: the SepteX membrane. Proceedings of 10th Congress of World Federation of CCU (WFSCCM) Florence, Italy; 2009.
39. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 156:203-212, 2007.
40. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 12:531-537, 2006.
41. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: What are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 3:869-75, 2008.
42. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future search. *Clin Biochem* 38:1-8, 2005.
43. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Potter SS. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 80:365-376, 2003.
44. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Janvier G, Gressens B. Acute kidney injury in the ICU: time has come for an early biomarker kit! *Acta Clin Belg Suppl* 2:318-321, 2007.