

Associação inversa entre creatinina sérica e mortalidade na lesão renal aguda

Authors

Sergio Pinto de Souza¹
Rodrigo Santos Matos¹
Luisa Leite Barros¹
Paulo Novis Rocha¹

¹ Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

Introdução: A sepse é considerada importante causa de Lesão Renal Aguda (LRA) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo esta síndrome associada à elevada mortalidade. **Objetivo:** Avaliar os fatores de risco para diálise e mortalidade em uma coorte de pacientes com LRA de etiologia predominantemente séptica. **Métodos:** Pacientes adultos com LRA internados em UTI avaliados pela equipe da nefrologia, sendo excluídos portadores de doença renal crônica terminal e transplantados renais. **Resultados:** 114 pacientes foram incluídos. A maioria apresentou sepse (84%), estágio AKIN 3 (69%) e oligúria (69%) na primeira consulta nefrológica. Diálise foi realizada em 66%; a mortalidade geral foi de 70%. A creatinina mediana nos sobreviventes e não sobreviventes foi 3,95 mg/dl (2,63 - 5,28) and 2,75 mg/dl (1,81 - 3,69). Nos modelos multivariáveis, oligúria e a ureia sérica foram positivamente associadas com diálise; entretanto, menor creatinina sérica na primeira consulta foi independentemente associada com maior mortalidade. **Conclusão:** Nesta coorte de pacientes com LRA de etiologia predominantemente séptica, oligúria e a ureia sérica foram as principais indicações de diálise. Também observamos associação inversa entre a creatinina sérica e mortalidade. Possíveis justificativas para esse achado são avaliação nefrológica tardia, sobrecarga volêmica com hemodiluição da creatinina sérica ou desnutrição. Este achado pode, ainda, ajudar a explicar o baixo poder discriminativo dos escores gerais de gravidade, que atribuem maior pontuação a valores maiores de creatinina, em pacientes críticos com LRA.

Palavras-chave: creatinina; diálise renal; lesão renal aguda; mortalidade; risco; unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma complicação frequente e muitas vezes fatal em patologias críticas.^{1,2} As causas da IRA neste contexto são diversas, porém sepse e choque séptico representam de longe as etiologias mais comuns.³ Apesar dos enormes avanços observados nas últimas décadas em nossa capacidade de tratar pacientes em estado crítico, especialmente na área de terapia renal substitutiva (TRS), a mortalidade dos pacientes sépticos com IRA continua inaceitavelmente alta, chegando a 80% em alguns estudos.⁴⁻⁶ Há um corpo substancial de evidências oriundas de estudos clínicos que indicam que a IRA afeta negativamente os desfechos de curto e longo prazo dos pacientes em UTI.⁷ Os fatores de risco para mortalidade em curto prazo desses pacientes incluem idade avançada, necessidade de diálise e falência de órgãos extra-renais.⁸ Curiosamente, alguns estudos indicam uma associação inversa entre creatinina sérica e mortalidade em pacientes não selecionados com IRA.^{3,9-11}

O diagnóstico de IRA pelos critérios AKIN e RIFLE repousa principalmente na detecção de alterações na creatinina sérica,^{12,13} com valores mais altos resultando em estadiamento mais elevado. Alguns autores sugerem que estágios AKIN mais elevados estejam associados a pior desfecho clínico.^{13,14} A partir

Submitted on: 01/17/2014.

Approved on: 08/29/2014.

Correspondence to:

Paulo Novis Rocha.
Faculdade de Medicina da Bahia
da Universidade Federal da Bahia,
Departamento de Medicina.
Av. Reitor Miguel Calmon, s/nº,
Vale do Canela. Salvador, BA,
Brasil. CEP: 40110-100.
E-mail: paulonrocha@ufba.br
Fundação ABM de Pesquisa
e Extensão na Área da Saúde
(FABAMED); Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior (CAPES).

DOI: 10.5935/0101-2800.20140067

dessas observações, pode-se depreender que níveis mais elevados de creatinina sérica estariam associados a aumento da mortalidade. No entanto, o oposto foi observado em um estudo multicêntrico que incluiu pacientes não selecionados com IRA,² em que níveis menores de creatinina sérica foram associados a maior mortalidade. Com efeito, a creatinina sérica é um conhecido marcador de estado nutricional, e valores mais baixos foram associados a mortalidade de pacientes em hemodiálise de manutenção.¹⁵ No entanto, a relação entre creatinina sérica e mortalidade em pacientes sépticos com IRA ainda permanece alvo de polêmica. O presente estudo investiga o papel do nível de creatinina como preditor de mortalidade em uma população de pacientes críticos com IRA estabelecida de etiologia principalmente séptica.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos todos os pacientes com IRA atendidos na unidade de nefrologia e na UTI de um hospital público de Salvador, Bahia, por um período de dezesseis meses. A UTI do hospital em questão dispunha de 32 leitos e bloco cirúrgico. Pacientes com doença renal crônica estágio 5 diagnosticados segundo as diretrizes atuais¹⁶ e transplantados renais foram excluídos.

COLETA DE DADOS E DEFINIÇÕES

Este é um estudo prospectivo observacional. Dados fisiológicos e laboratoriais padrão foram registrados diariamente. IRA foi definida e estadiada de acordo com as definições da *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, pelo critério creatinina.¹⁷ Sepsis foi diagnosticada segundo as diretrizes atuais¹⁸ e a etiologia séptica da IRA definida caso a sepsis ocorresse antes da IRA e fosse considerada seu principal precipitante. Oligúria foi arbitrariamente definida como débito urinário inferior a 400 ml por dia. Os valores mais elevados de lactato sérico, os níveis mais baixos de bicarbonato sérico e o uso de norepinefrina (pelo menos uma infusão contínua de uma hora) foram registrados; creatinina sérica inicial, IRA de etiologia séptica e relação

PO₂/FiO₂ inicial foram classificados na primeira consulta com o nefrologista. Lactato e PO₂ foram obtidos por gasometria arterial (*Radiometer ABL 520 Blood Gas Analyzer*[®], *Radiometer, Copenhagen*); o “pico de lactato” foi o nível sérico de lactato mais elevado registrado durante toda a permanência do paciente na UTI. As frações inspiradas de oxigênio foram registradas a partir da configuração da ventilação mecânica ou calculadas através do fluxo de oxigênio por dispositivos não invasivos. A recuperação da função renal foi definida como independência de diálise no momento da alta da UTI, com nível de creatinina sérica estável e inferior a 50% da creatinina sérica máxima.

MANEJO DOS PACIENTES

O tratamento dialítico foi instituído e individualizado a critério do nefrologista responsável. O momento de início da TRS, bem como a dose e o modo de diálise, foram individualizados de modo a corrigir distúrbios volêmicos, de ácido-base e metabólicos. Hemodiálise intermitente (HDI) e diálise sustentada de baixa eficiência (DSBE) foram realizadas em um equipamento Fresenius 4008S (*Fresenius Medical Devices, Bad Hamburg, Alemanha*). Hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF) foi realizada com o sistema PRISMA (*Gambro Renal Products, Lakewood, CO*). Heparina não fracionada foi o único anticoagulante utilizado e foi evitada na presença de trombocitopenia significativa (< 100.000/ml), distúrbios hemorrágicos ou cirurgia recente. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatística descritiva foi utilizada para resumir os dados. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e as variáveis contínuas em termos de média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), dependendo da forma da distribuição de frequência (Gaussiana ou não-Gaussiana). As comparações entre os dois grupos foram realizadas utilizando o teste do Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas; o teste *t*

de *Student* ou o teste de Mann-Whitney foram aplicados para variáveis contínuas. Foram feitas análises por regressão logística univariada com fins de triagem para a utilização de um modelo multivariado *backward stepwise* para identificar preditores independentes de diálise e óbito. As variáveis que apresentaram associação com o desfecho caracterizada por valor de $p < 0,25$ na análise univariada foram selecionadas para análise multivariada. Valores de $p < 0,05$ no modelo multivariado final foram considerados estatisticamente significativos. O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Todos os cálculos foram realizados com o pacote de *software* estatístico SPSS 17.0 para *Windows* (SPSS Inc. Chicago, IL).

RESULTADOS

Cento e catorze pacientes foram acompanhados. A média de idade foi de 55,8 anos; a maioria (61,0%) tinha mais de 60 anos. A grande maioria teve sepse (84,2%), necessitou de ventilação mecânica (88,6%) e infusão de norepinefrina (75,4%). Na primeira consulta, 9,7% tinham doença estágio 1, 21,1% estavam no estágio 2 e 69,3% tinham IRA estágio 3; oligúria foi identificada em 62,3% dos pacientes; e 65,8% foram submetidos a diálise. A mortalidade na UTI foi de 70,2%; dentre os sobreviventes, a maioria (88,2%) recuperou a função renal em nível suficiente para deixar a UTI sem a necessidade de diálise.

O tempo mediano entre a consulta e a primeira sessão de diálise foi de menos de 24 horas; a maioria dos pacientes (59,2%) foi dialisada no dia 0 (dia da primeira consulta). O nível médio de ureia (média \pm DP) no momento da primeira diálise foi de $169,7 \pm 63,3$ mg/dl. O tempo mediano gasto em diálise foi de três dias (IQR 0-8,7 dias). Anticoagulante foi usado em apenas 35,4% dos pacientes. Em pacientes que utilizaram um único método de diálise, as modalidades mais usadas foram: HDI em 44,8% e CVVHDF em 26,8%; a minoria (7,4%) dos pacientes foi tratada com DSBE. Os restantes 21,0% dos pacientes utilizaram uma combinação dos métodos citados acima. Os dados clínicos e laboratoriais estratificados por diálise são apresentados na Tabela 1.

Análises de regressão logística foram realizadas para identificar os preditores da necessidade de diálise. Durante os procedimentos univariados, cinco variáveis independentes medidas na primeira consulta de nefrologia foram selecionadas para entrar no modelo multivariado: idade, uso de norepinefrina, oligúria, lactato sérico $> 2,5$ mmol/l e ureia sérica (Tabela 1). Como mostrado na Tabela 2, quatro delas permaneceram independentemente associadas a diálise no modelo multivariado.

Os dados clínicos e laboratoriais de sobreviventes e não sobreviventes são apresentados na Tabela 3. A mediana da creatinina sérica de sobreviventes e não sobreviventes foi 3,95 mg/dl (2,63-5,28) e 2,75 mg/dl (1,81-3,69), respectivamente ($p = 0,004$) (Figura 1).

Cinco variáveis foram selecionadas para o modelo de regressão logística multivariada para mortalidade: relação PO_2/FiO_2 mais baixa, norepinefrina, creatinina sérica inicial, valor mais baixo do bicarbonato sérico e pico de lactato. Como mostra a Tabela 4, apenas quatro variáveis permaneceram independentemente associadas a mortalidade no modelo multivariado, com odds ratio de 0,69 para creatinina sérica inicial (IC 0,50-0,97, $p = 0,033$).

DISCUSSÃO

No presente estudo prospectivo unicêntrico de pacientes críticos com IRA de etiologia principalmente séptica, os níveis de creatinina sérica estiveram inversa e independentemente associados a mortalidade. Nessa população, para cada aumento de 1 mg/dl na creatinina sérica em relação aos valores observados na consulta de nefrologia inicial, houve redução de 31% na probabilidade de óbito.

Outros autores relataram resultados semelhantes. Cole *et al.*⁵ encontraram níveis mais baixos de creatinina sérica pré-hospitalização, no momento da internação e de pico em indivíduos com IRA não sobreviventes, embora esta associação não fora significativa. Metha *et al.*² identificaram creatinina baixa e nitrogênio e ureia séricos (BUN) elevados como fatores de risco para mortalidade em pacientes com IRA, mas seus dados foram retirados

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE 114 PACIENTES COM IRA ESTRATIFICADOS POR DIÁLISE

Variáveis	Todos os pacientes (n = 114)	Diálise		p*
		Sim (n = 80)	Não (n = 34)	
Idade (anos)**	60,0 (39,2-74,0)	56,0 (33,0-73,0)	65,0 (45,00-75,0)	0,045
Uso de norepinefrina	75,4%	26,7%	51,3%	0,102
Oligúria	62,3%	69,3%	48,7%	0,033
Lactato sérico > 2,5 mmol/l	36,3%	29,3%	50,0%	0,033
Creatinina sérica inicial** (mg/dl)	2,9 (2,1-4,6)	3,7 (2,6-5,1)	2,2 (1,8-2,7)	< 0,000
Ureia sérica inicial** (mg/dl)	117,5 (86,2-165,5)	139,0 (104,0-189)	89,0 (65,2-115,7)	< 0,000
Potássio sérico inicial** (mEq/l)	4,4 (3,6-5,1)	4,4 (3,4-5,1)	4,4 (3,7-5,3)	0,992
AKIN 3 na primeira consulta	69,3%	80,0%	48,7%	< 0,000
Bicarbonato sérico (mg/dl)**	17,3 (13,9-20,0)	17,3 (13,6-20,1)	17,3 (14,3-19,9)	0,610
PO ₂ /FIO ₂ inicial**	270,0 (167,0-367,00)	288,0 (182,0-403,0)	230,5 (135,5-336,7)	0,205

* Comparações entre situações de diálise; ** Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil (P25%-P75%).

TABELA 2 ANÁLISE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA DOS PREDITORES DE DIÁLISE

Variáveis	OR	Intervalo de Confiança de 95%		p
		Mais baixo	Mais alto	
Ureia sérica (contínua)	1,02	1,01	1,035	< 0,000
Oligúria (sim/não)	2,99	1,05	8,48	0,039
Idade (contínua)	0,97	0,94	0,99	0,031
Uso de norepinefrina (sim/não)	0,21	0,07	0,62	0,005

Método: Logística regressa *backward*. Ajuste do modelo: classificação correta geral 77,7%; teste de Hosmer-Lemeshow para Qualidade do Ajuste 0,415; Nagelkerke R² 0,421; nenhum valor discrepante identificado.

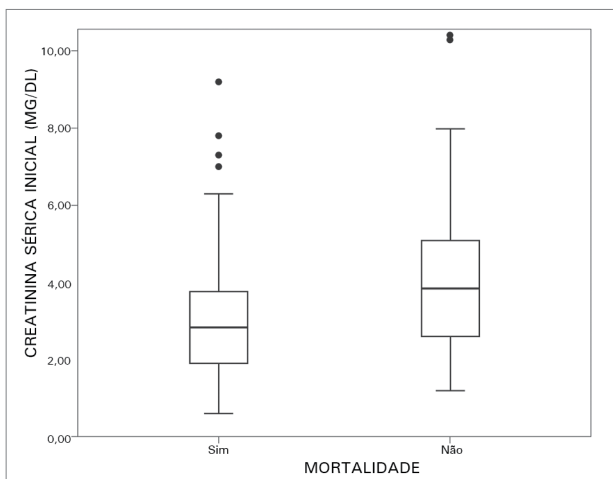
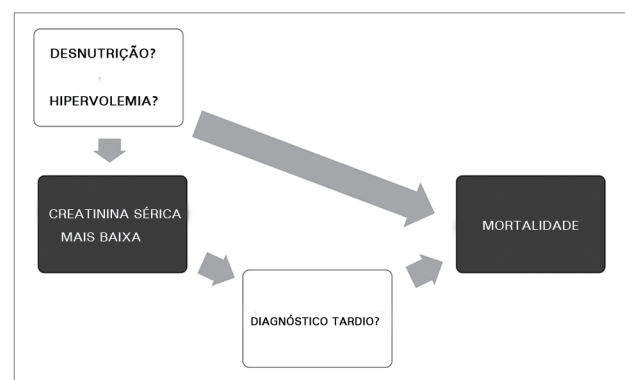
de um estudo multicêntrico com baixo percentual de pacientes com sepse.⁹ Além disso, um grande estudo multicêntrico publicado recentemente¹⁹ identificou o número de medicamentos vasopressores, BUN mais elevado e creatinina sérica mais baixa como preditores de mortalidade; no entanto, o percentual de casos de IRA de etiologia séptica não foi indicado. No presente estudo, este achado foi demonstrado em uma população com IRA de etiologia principalmente séptica diagnosticada pelos critérios da AKIN.

Uma vez que não é plausível que níveis de creatinina mais baixos elevem a mortalidade diretamente, é provável que essa relação seja mediada por variáveis intervenientes (Figura 2). Por exemplo, Macedo *et al.*²⁰ propuseram que o aumento da água corporal total altera o volume de distribuição da creatinina, resultando em níveis artificialmente baixos. Embora a reposição volêmica precoce guiada por metas seja considerada essencial no tratamento da sepse,²¹ a administração excessiva de volume foi associada a maior mortalidade em indivíduos com IRA de etiologia séptica, bem como a creatinina sérica mais baixa no momento do diagnóstico de IRA.^{20,22,23} Níveis mais baixos de creatinina podem resultar, conseqüentemente, no reconhecimento tardio e na subestimação da gravidade da IRA. Isso poderia retardar não apenas a consulta, que por si só está associado a aumento da mortalidade por IRA,²⁴ como também o início do tratamento dialítico. Nossos dados podem ajudar a explicar, da mesma forma, por que as escalas de gravidade que atribuem riscos mais elevados para níveis mais altos de creatinina sérica subestimam a mortalidade de pacientes com IRA.²⁵⁻²⁸

TABELA 3 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES CRÍTICOS COM IRA SEGUNDO DESFECHO

Variáveis	Todos os pacientes (n = 114)	Desfecho		p*
		Não-sobreviventes (n = 75)	Sobreviventes (n = 39)	
Idade (anos)**	60,0 (39,2-74,0)	61,0 (45,5-76,5)	42,0 (23,5-60,5)	0,010
Uso de norepinefrina	75,4%	87,5%	47,0%	< 0,001
Oligúria	62,3%	67,5%	50,0%	0,080
Creatinina sérica inicial** (mg/dl)	2,9 (2,1-4,6)	2,7 (1,9-3,7)	3,9 (2,6-5,2)	0,006
Ureia sérica inicial** (mg/dl)	117,5 (86,2-165,5)	116,0 (84,0-157,0)	126,0 (88,5-188,2)	0,093
Pico de lactato sérico (mEq/l)**	3,6 (2,1-5,0)	4,2 (2,3-6,0)	1,9 (1,0-2,7)	< 0,001
AKIN 3 na primeira consulta	69,3%	68,7%	70,5%	0,301
Nível mais baixo de bicarbonato (mg/dl)**	15,2 (12,9-18,0)	14,0 (12,2-16,7)	17,7 (14,3-19,6)	0,001
Nível mais baixo de PO ₂ /FIO ₂ **	192,0 (125,0-272,5)	164,0 (113,9-242,2)	296,3 (196,0-180,0)	< 0,001

* Comparações entre sobreviventes e não-sobreviventes; ** Dados apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil (P25%-P75%).

Figura 1. Creatinina sérica inicial em pacientes com IRA segundo desfecho.**Figura 2.** Modelo proposto para explicar a associação entre creatinina sérica mais baixa e mortalidade.

A creatinina sérica é também um marcador de massa muscular e estado nutricional. Em uma grande coorte prospectiva multinacional de pacientes em hemodiálise de manutenção, houve maior mortalidade entre aqueles com níveis mais baixos de creatinina sérica e albumina.¹⁵ Apesar de marcadores nutricionais como albumina, colesterol e balanço de nitrogênio terem sido recentemente associados inversamente a mortalidade²⁹ na população com IRA, o papel da creatinina sérica ainda não foi consolidado em pacientes com IRA de etiologia séptica.

Recentemente, Wilson *et al.*³⁰ relataram taxas de formação de creatinina (CGR) em pacientes críticos com IRA mais baixas do que

TABELA 4 ANÁLISE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA DOS PREDITORES DE ÓBITO

Variáveis	OR	Intervalo de Confiança de 95%		p
		Mais baixo	Mais alto	
Creatinina sérica inicial	0,69	0,50	0,97	0,033
Nível mais baixo de bicarbonato	0,80	0,67	0,96	0,020
Pico de lactato sérico	2,06	1,28	3,29	0,003
Nível mais baixo de PO ₂ /FIO ₂	0,99	0,98	0,99	0,023

Método: regressão logística *backward*. Variáveis removidas da equação: uso de norepinefrina. Ajuste do modelo: classificação correta geral 84,2%; teste de Hosmer-Lemeshow para Qualidade do Ajuste 0,873; Nagelkerke R² 0,585.

os valores previstos pelas equações disponíveis e uma associação independente entre formação de creatinina mais baixa e mortalidade. No entanto, como estes autores não detalharam os dados nutricionais, não foi possível determinar os fatores causadores de seus achados.

O presente trabalho apresenta várias limitações. Trata-se de um estudo unicêntrico, com um número relativamente pequeno de pacientes. Uma vez que só foram incluídos pacientes para os quais foi solicitada consulta com o nefrologista, os pacientes com IRA menos grave e com recuperação espontânea podem ter sido sub-representados. Da mesma forma, como não registramos o balanço volêmico e tampouco avaliamos o estado nutricional, nos resta apenas especular que estas condições possam ter sido responsáveis por nossos achados.

CONCLUSÕES

Embora os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA tenham sido amplamente discutidos na literatura, os preditores de mortalidade em pacientes que já desenvolveram a síndrome, principalmente em casos de IRA de etiologia séptica, não são bem conhecidos. A identificação em nosso estudo de níveis baixos de creatinina como fator de risco para mortalidade, portanto, reforça a sugestão de que outros fatores ligados a sepse (desnutrição, hipervolemia) ou consulta tardia poderiam influenciar diretamente a maior mortalidade deste grupo de pacientes. Tendo em vista as limitações da creatinina sérica na IRA de etiologia séptica, torna-se premente a identificação de novos biomarcadores para o diagnóstico e o estadiamento desta síndrome. Os avanços nesta área podem também resultar em escalas preditivas mais adequadas para avaliar o risco de mortalidade de pacientes críticos com IRA.

REFERÊNCIAS

1. Druml W. Prognosis of acute renal failure 1975-1995. *Nephron* 1996;73:8-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000188991>
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-21. PMID: 15458458 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x>
3. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S16-24.
4. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>
5. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:191-6.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;17:294:813-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
7. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012;81:819-25. PMID: 21975865 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.339>
8. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120-6. PMID: 16850028 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001579>
9. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1350-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000014692.19351.52>
10. Chen YC, Tsai MH, Hsu CW, Ho YP, Lien JM, Chang MY, et al. Role of serum creatinine and prognostic scoring systems in assessing hospital mortality in critically ill cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Nephrol* 2003;16:558-65.
11. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol* 1996;46:206-11.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713>
13. Gaião S, Cruz DN. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3812-4.
14. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004090740>
15. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Nutr* 2010;20:224-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2009.10.002>
16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47. PMID: 12859163 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
17. 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* 2004;8:R204-12.

18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>
19. Wilson FP, Yang W, Feldman HI. Predictors of death and dialysis in severe AKI: the UPHS-AKI cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:527-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06450612>
20. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:R82.
21. Angus DC. Management of sepsis: a 47-year-old woman with an indwelling intravenous catheter and sepsis. *JAMA* 2011;305:1469-77. PMID: 21467273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.438>
22. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7. PMID: 19436332 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.159>
23. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc6916>
24. Ponce D, Zorzenon Cde P, dos Santos NY, Balbi AL. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3202-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr359>
25. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A>
26. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000059863.48590.E9>
27. Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005;128:2847-63. PMID: 16236963 DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2847>
28. Costa e Silva VT, de Castro I, Liaño F, Muriel A, Rodríguez-Palomares JR, Yu L. Performance of the third-generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3894-901. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr201>
29. Berbel MN, Pinto MP, Ponce D, Balbi AL. Nutritional aspects in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:600-6. PMID: 22012298 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000500022>
30. Wilson FP, Sheehan JM, Mariani LH, Berns JS. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4088-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr809>