



Insuficiencia renal aguda: diagnóstico, manejo y actualización en COVID-19. Revisión narrativa.

Acute renal failure: diagnosis, management and update in covid-19. Narrative review.

Courville, Karen*

* Médico Internista, Nefróloga. Departamento de Nefrología, Hospital Dr. Gustavo N. Collado, CSS, Herrera. Investigadora, Instituto de Ciencias Médicas, Los Santos. Correo electrónico: kavac7@gmail.com

RESUMEN.

La insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución abrupta y severa, de la función renal, en donde se produce un daño o lesión estructural que se manifiesta con la elevación de azoados y disminución de la producción de orina. La historia clínica es fundamental al momento de la evaluación, para poder determinar el tiempo de evolución. En caso de que el paciente presente infección por COVID-19, será importante evaluar si es asintomático o no y sus comorbilidades. La insuficiencia renal aguda debe ser identificada por todos los médicos, ya que el abordaje temprano es un determinante importante en la evolución y la duración de la enfermedad y puede evitar las complicaciones renales, como la enfermedad renal crónica, que se produce en un 5 % de los pacientes con insuficiencia renal aguda.

Palabras clave: insuficiencia renal aguda, renal, enfermedad renal crónica, COVID-19.

ABSTRACT.

Acute renal failure is a clinical syndrome characterized by an abrupt and severe decrease in renal function, where structural damage or injury occurs that manifests with elevated nitrogen levels and decreased urine production. The clinical history is essential at the time of evaluation, in order to determine the time of evolution. In the event that the patient presents with COVID-19 infection, it will be important to assess whether or not he is asymptomatic and his comorbidities. Acute renal failure must be identified by all physicians, since an early approach is an important determinant in the evolution and duration of the disease and can prevent renal complications, such as chronic kidney disease, which occurs in 5 % of patients with acute renal failure.

Keywords: acute kidney injury, renal, chronic kidney disease, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) o falla renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución abrupta y en ocasiones severa, de la función renal, en donde se produce un daño o lesión estructural que se manifiesta con la elevación de azoados y disminución de la producción de orina.¹ En pacientes hospitalizados la incidencia puede aumentar a un 15 %, si el paciente está en Unidad de Cuidados Críticos, hasta un 50 % y puede presentarse en pacientes con infecciones virales, como el COVID-19, hasta en un 20 a 40 %.² Es una patología que debe ser identificada por todos los médicos, ya que el abordaje temprano es un determinante importante en la evolución y la duración de la enfermedad y puede evitar las complicaciones renales, como la enfermedad renal crónica, que se produce en un 5 % de los pacientes con insuficiencia renal aguda.³

1) Identificación y clasificación

La historia clínica es fundamental al momento de la evaluación, ya sea durante la atención en urgencias o durante su hospitalización, para poder determinar el tiempo de evolución. En caso de que el paciente presente infección por COVID-19, será importante evaluar

si es asintomático o no y sus comorbilidades. La evaluación de resultados de laboratorios previos, para conocer el valor de creatinina basal, los antecedentes personales patológicos conocidos y datos sobre medicamentos de uso diario o de inicio reciente son importantes para establecer factores de riesgo.⁴

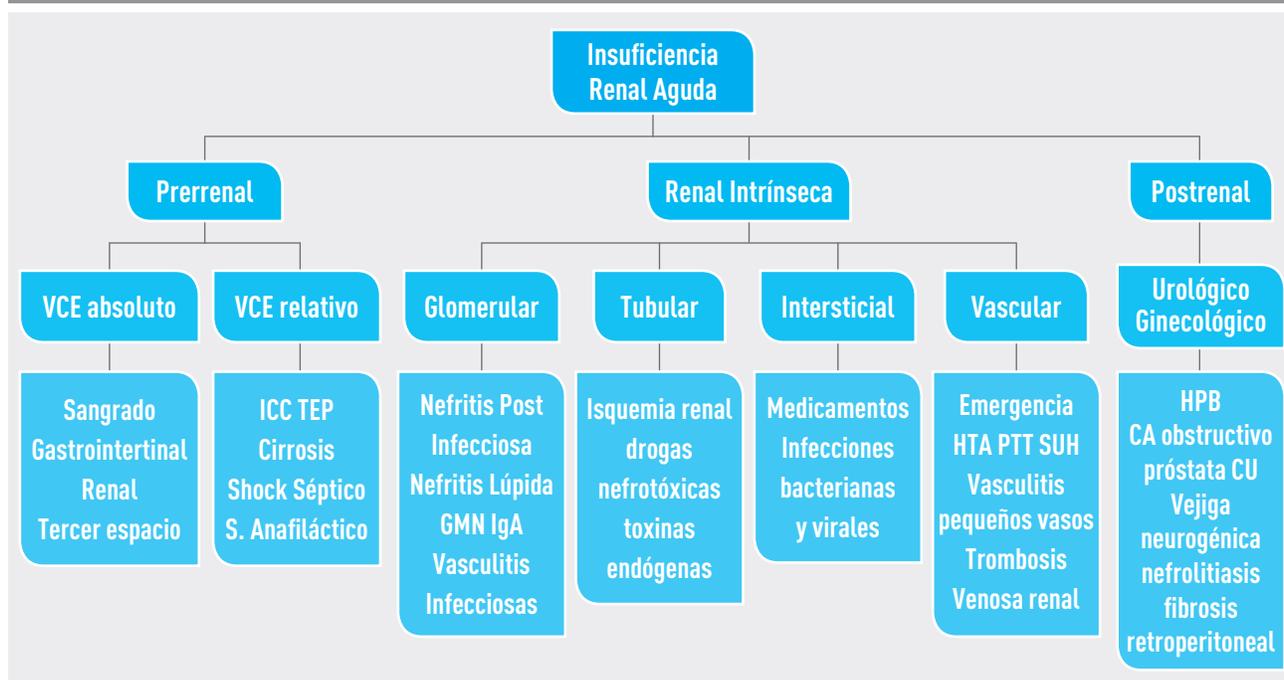
Frente a un estímulo tóxico o lesivo, el riñón puede afectarse en diferentes compartimentos: ya sea a nivel parenquimatoso, con daño a nivel de los túbulos o glomérulos; a nivel de la vasculatura renal, afectando la perfusión; y/o a nivel del resto de las vías urinarias (uréteres, vejiga, uretra), afectando la excreción de la orina.⁵ Además, cada sitio de lesión tendrá una manifestación clínica diferente, por lo que las causas pueden agruparse en pre renal, renal o intrínseco y post renal. (Ver Figura 1).

Identificación:

a) Pre-renal

En la IRA pre renal, existe una disminución de la función, debido a una alteración de la perfusión renal por hipovolemia. Esta puede deberse a una disminución absoluta del volumen circulante efectivo (VCE), debido a que hay una disminución real del volumen intravascular, como la que se produce por una pérdida sanguínea

Figura 1. Clasificación de insuficiencia renal aguda según ubicación fisiopatológica y causas etiológicas.



VCE: Volumen Circulante Efectivo; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; TEP: Trombo Embolismo Pulmonar; GMN: Glomerulonefritis; HTA: Hipertensión Arterial; PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica; SUH: Síndrome Hemolítico Urémico; HPB: Hiperplasia Prostática Benigna; CU: Cuello Uterino.

por una hemorragia (traumática, digestiva, quirúrgica, post parto); por una pérdida digestiva importante (episodios gastrointestinales – vómito, diarrea, pérdidas por sondas naso-gástricas o naso-enterales, aumento de gasto en ileostomías o colostomías; o disminución en ingesta en pacientes encamados dependientes); por pérdidas renales importantes (exceso de diuréticos, diuresis osmótica secundaria a manitol, diabetes insípida); por pérdidas debidas a tercer espacio (gran quemados, pancreatitis, fiebre prolongada).⁶

También puede deberse a una disminución relativa del VCE, como sucede en estados de vasodilatación con disminución de la perfusión renal, sin tener el volumen intravascular comprometido, como en la insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco, tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico, cirrosis o shock séptico.⁷

Como en el caso de otras infecciones virales, el COVID-19 puede producir daño al riñón de manera pre renal por afectación indirecta, ya sea disminuyendo el volumen circulante efectivo de manera absoluta, debido a los síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea,⁸ en ocasiones muy importante; o por disminución relativa del volumen circulante efectivo, ya que estos pacientes, sobre todo los que requieren manejo en Unidades de Cuidados Críticos y ventilación mecánica, tienen vasodilatación con aumento de producción de citoquinas inflamatorias y sustancias vasoactivas, que producen daño a nivel tubular.⁹

b) Renal o intrínseca

La insuficiencia renal o intrínseca puede deberse a daño en alguno de los componentes de la nefrona: túbulo, glomérulo, intersticio o vascular intrarrenal. Esto hace que los diagnósticos diferenciales sean más abarcadores y por ende el diagnóstico final sea más difícil. El daño al glomérulo se puede producir por patologías inmunológicas que produzcan una glomerulonefritis aguda severa, como una post-infecciosa o nefritis lúpica.¹⁰ El daño al túbulo puede producirse asociado a medicamentos, medios de contraste o toxinas endógenas como la mioglobina, bilirrubina o hemoglobina.^{10,11} El daño al intersticio puede producirse por una infección severa bacteriana o viral (como en el caso de COVID) o por la reacción a algún medicamento; el daño vascular debe ser producido ya sea por obstrucciones bilaterales en vasos de gran calibre, ya sea estenosis o trombosis; o por obstrucciones a pequeños vasos, como vasculitis, embolismos, y los síndromes hemolíticos urémicos o púrpuras trombóticas.¹¹

c) Post renal

La insuficiencia renal post renal ocurre en la mayoría de las veces por una obstrucción aguda del flujo urinario. Al aumentar la presión intratubular, se disminuirá el filtrado glomerular. La obstrucción puede producirse a cualquier nivel de la vía urinaria, y la causa varía según la edad y los antecedentes. En la población pediátrica son importantes las anomalías congénitas o estenosis ureterales. En la población adulta la obstrucción puede ser intrarrenal, debido a coágulos, litiasis bilateral o necrosis papilar; o extrarrenal, debida a crecimiento prostático, neoplasias vesicales, de próstata o cervicouterino; secundaria a fibrosis retroperitoneal; o sonda urinaria mal posicionada.¹²

Clasificación:

Para evaluar en qué estadio se encuentra el paciente, podemos realizar la clasificación según las recomendaciones de las guías de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)¹³ o el AKIN (Acute Kidney Injury Network),¹⁴ que se basan en el gasto urinario y la creatinina sérica [Ver Tabla 1]. Es necesario evaluar la diuresis en las primeras 12 horas para establecer el riesgo; sin embargo, si el paciente desde el inicio se encuentra oligoanúrico, puede considerarse que tiene menos de 10 ml/min de Tasa de Filtración Glomerular, y de que tiene un alto riesgo para desarrollar sobrecarga hídrica.

Tabla 1: Comparación de las Definiciones de IRA según los consensos de KDIGO y AKIN.

Estadio IRA	KDIGO	AKIN	Gasto Urinario
1	Cr 1.5 – 1.9 veces el valor basal en 7 días o ≥ 0.3 mg/dL de aumento en 48 h	Cr 1.2 – 2 mg/dL por el valor basal o ≥ 0.3 mg/dL de aumento en 48 h	< 0.5mL/kg/h por 6 a 12 h
2	Cr 2.0 – 2.9 por el valor basal	Cr 2.0 – 3.0 por el valor basal	< 0.5mL/kg/h por 12 h
3	Cr ≥ 3.0 por el valor basal o aumento de Cr sérica a ≥ 4.0 mg/dL o inicio TRR	Cr 3.0 por el valor basal o aumento de Cr sérica a ≥ 4.0 mg/dL o inicio TRR	< 0.3mL/kg/h por ≥ 24 h o anuria for ≥ 12 h

IRA: Insuficiencia Renal Aguda; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; AKIN: Acute Kidney Injury Network; Cr: creatinina; TRR: Terapia de Reemplazo Renal.

2) Diagnóstico y Fisiopatología

c) Pre renal

En el caso de la IRA pre renal, el riñón disminuirá su producción de orina condicionado por una disminución en la perfusión, ya sea por la disminución del volumen circulante de manera absoluta o relativa. La resolución dependerá de la duración del evento. Cuando el diagnóstico es temprano, una vez se restituya el volumen circulante efectivo, si no hay alteración de la integridad celular o tubular en la nefrona, la función renal se recupera y los mecanismos de compensación lograrán mantener la perfusión glomerular normal. Si a pesar de la reanimación, no hay mejoría de la diuresis o función renal, la lesión puede haber progresado a una necrosis tubular aguda o daño renal.¹⁵

En los pacientes con infecciones como COVID-19, estos mecanismos aplican por la disminución del flujo plasmático renal efectivo por la hipovolemia ya sea por diarrea, deshidratación o fiebre, y en casos severos por la hipoperfusión y la liberación de hormonas y otros mediadores inflamatorios que pueden producir un estado de shock con hipotensión severa.¹⁶

d) Renal

En la IRA de tipo intrínseco, las estructuras del riñón pueden afectarse dependiendo de la causa. Se puede presentar daño al glomérulo, por depósitos de anticuerpos; al intersticio, por infecciones bacterianas o virales, como el COVID;¹⁷ daño al endotelio vascular, por vasculitis o estenosis; o daño tubular, que se produce ya sea por isquemia, que es la causa más común, o por drogas nefrotóxicas (como los agentes de contrastes, medicamentos) o toxinas endógenas (como mioglobina).¹⁸

La afectación más característica es la necrosis tubular aguda: las células tubulares son muy susceptibles, y debido a la ausencia de oxígeno y sustratos secundarios a la hipoperfusión, se produce un daño endotelial que activa infiltración de sustancias inflamatorias. Se interrumpe la producción de ATP intracelular, lo que condiciona además la muerte o apoptosis celular en el epitelio proximal y distal del túbulo. Esta muerte celular va a producir obstrucción del túbulo por desprendimiento de las células. Se producirá un aumento en la concentración de cloro y sodio en la mácula densa, lo que produce un mecanismo de feedback túbulo glomerular que va a producir vasoconstricción arteriolar. En este caso, se pierde la

función de filtración, concentración y reabsorción del lumen, con un aumento en la concentración de tóxicos y persistencia del daño celular. La recuperación de las células puede tener una duración de 10 a 14 días, tiempo en el que si el agente ofensor fue retirado y el tratamiento fue efectivo, las células afectadas utilizarán sus mecanismos de reparación.^{19,20}

Hay otras alteraciones dependiendo del agente ofensor, como es el caso del daño tubular tóxico producido por medicamentos. Las células del túbulo renal son sensibles a los efectos de los medicamentos debido a que, al concentrar y reabsorber los medicamentos, están expuestas a niveles más altos de toxinas. Normalmente puede pasar desapercibido hasta que hay una elevación abrupta en los valores de creatinina, por inflamación aguda de los túbulos y del intersticio renal. En este caso se pueden observar los leucocitos urinarios, glóbulos rojos, y en algunas ocasiones eosinófilos en orina, que puede estar acompañado de fiebre, exantema y eosinofilia.²¹

e) Post renal

Para que se produzca una disminución o ausencia de producción de orina por una obstrucción, debe ser bilateral, que el paciente tenga un riñón único, o que se obstruya la salida de la uretra. La obstrucción puede producir dolor y el volumen urinario puede variar de ausencia completa o, períodos de alternancia con poca diuresis o nada de diuresis. En la resolución temprana, podemos encontrar una poliuria post-obstruccion, producida por la retención de sustancias nitrogenadas, que van a producir una diuresis osmótica importante. Si la obstrucción ha sido prolongada, puede ser que la filtración glomerular no regrese a la normalidad.⁶

3) Tratamiento y seguimiento

En el tratamiento del paciente con IRA establecida, debido a que es una enfermedad que se produce por diversas etiologías, lo más importante es la identificación de la causa, para poder realizar una intervención temprana dirigida (Ver Figura 2).

a) Presión arterial y reanimación

Es importante mantener la perfusión al riñón y esto se logra mediante una evaluación del estado de volemia del paciente y los signos vitales. Es importante determinar si el paciente requiere reanimación con fluidos intravenosos, o vasopresores para

mantenimiento de la presión arterial si la reanimación con líquidos no es suficiente. Dependiendo de la causa, el paciente puede requerir una transfusión sanguínea.

La meta en la reanimación debe ser para mantener una presión arterial media entre 70 a 80 mmHg. Según algunos estudios, dependiendo de los antecedentes del paciente, por ejemplo, hipertensión crónica, los pacientes se benefician de una PAM ligeramente mayor que a los pacientes sin antecedentes de hipertensión.²²

La decisión del tipo de Solución para reanimación continúa siendo tema de debate. En los estudios en pacientes en Unidades Críticas con IRA por Shock Séptico, las soluciones con albúmina tienen un rol en disminuir la cantidad de volumen que se administraría al paciente, en comparación con cristaloides.²³ Las soluciones con albúmina utilizan el gradiente oncótico para expandir el espacio intravascular; sin embargo, en algunas situaciones como estados inflamatorios, existirá aumento de permeabilidad vascular, con alteración en los mecanismos fisiológicos, por lo que en este caso no parece ser igual de eficiente.²⁴

Las soluciones cristaloides utilizan sus componentes para realizar el equilibrio entre el espacio intravascular y extravascular. La solución salina isotónica o normal (SSN) al 0.9 % tiene cloro y sodio en cantidades mayores al contenido fisiológico, por lo que tiene un papel importante en la reanimación. En algunos modelos en animales se ha visto que la hipercloremia producida por estas soluciones puede aumentar la resistencia vascular renal y la actividad de la renina, produciendo una disminución en la tasa de filtración glomerular por disminución en la perfusión tisular.²⁵ El Lactato Ringer posee en sus componentes potasio, lactato sódico, calcio y cloro (pero en menor cantidad que la SSN). El lactato sódico que contiene se metaboliza a bicarbonato (no es el ácido láctico que se produce por el metabolismo oxidativo anaeróbico, secundario a trauma, sepsis y deshidratación). La cantidad de potasio que contiene es una cantidad menor que la fisiológica, y se ha visto que esa cantidad no produce ninguna alteración en los niveles séricos; el contenido de sodio es menor al fisiológico, por lo que hay algunas consideraciones de utilizarlo en pacientes con hiponatremia, para no producir empeoramiento.^{26,27}

En términos de evaluación de mortalidad, riesgo de IRA o requerimiento de terapia de reemplazo renal, los estudios no han arrojado preferencias en el uso de soluciones con albúmina

o cristaloides. Por consiguiente, la recomendación es el uso de cualquiera de las soluciones para reanimación con la observación de que lo más importante es evitar la sobrecarga hídrica, ya que ésta si se ha visto asociada a mortalidad.⁴ El mecanismo de interés es que la sobrecarga de líquidos provoca edema tisular y la subsiguiente reducción de la perfusión, la oxigenación y el suministro de nutrientes.²⁸

b) Agentes nefrotóxicos

Con respecto a los antibióticos nefrotóxicos, en el caso de una infección por un *Staphylococcus aureus* meticilin resistente que requiera Vancomicina, es importante disminuir la dosis durante el período de disminución de función renal, para evitar la acumulación del medicamento. De igual forma se recomienda disminuir la dosis de piperacilina/tazobactan y realizar ajuste de dosis de antibióticos, evitar los antiinflamatorios no esteroideos y retirar los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina durante el período de afectación renal.^{29,30} Se recomienda no utilizar medios de contraste para estudios de imagen que no sean urgentes mientras el paciente se encuentre en el período de insuficiencia renal aguda o recuperación; en caso de que sea urgente, se recomienda la expansión del volumen intravenoso con soluciones isotónicas de cloruro de sodio o bicarbonato de sodio, y se sugiere la utilización en conjunto con N-acetilcisteína antes de la administración del contraste para prevenir la Nefropatía por medio de contraste.³¹

c) Biopsia

La mayoría de los pacientes con IRA no van a requerir una biopsia durante el manejo. Existe la posibilidad de realizarla en algunos casos en IRA intrínseca, ya sea por la presencia de proteinuria mayor de 3 gramos por día, hematuria microscópica persistente, en donde exista incertidumbre diagnóstica, debido a que la evaluación clínica, el análisis de orina y la investigación de laboratorio no concluya un diagnóstico y, en este caso, el resultado de la biopsia podría conducir a un cambio en el manejo clínico.^{32,33}

d) Requerimiento de Diálisis

Existen parámetros definidos, como hiperpotasemia refractaria, presencia de sobrecarga hídrica con anuria refractaria a diuréticos y/o acidosis metabólica refractaria al tratamiento, que determinarán la utilización de la terapia de reemplazo renal.³⁴ Cada

paciente debe ser evaluado de manera individualizada, ya que, la diálisis muy temprana o mal indicada no confiere mejoría en la sobrevida en los pacientes críticos.³⁵ Luego de la evaluación se decidirá si el paciente se beneficiará de terapia de hemodiálisis o diálisis peritoneal, que también puede considerarse y es la más utilizada en niños.³⁶

En los pacientes en cuidados críticos, un 5 a 10 % llega a requerir terapia de reemplazo renal y algunos pacientes con IRA intrínseca que no respondan al manejo conservador.³⁷ En el caso de los pacientes con IRA y COVID-19 en unidades críticas, hasta un 38 % requirió diálisis, con un porcentaje de recuperación de un 74 %, siendo el factor de riesgo más importante para no recuperar función renal, el antecedente de Enfermedad Renal Crónica.³⁸

CONCLUSIÓN

La insuficiencia renal aguda es una complicación que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y mortalidad.

Es una patología frecuente en los pacientes que acuden por atención a cuarto de urgencias y de los pacientes hospitalizados, hasta un

25 % puede no recuperar su función renal. En los pacientes con COVID-19 en estado crítico, la tasa de filtración glomerular inicial más baja y la reducción de la producción de orina en el momento del inicio de la terapia de reemplazo renal se asocian fuerte e independientemente con la falta de recuperación renal.

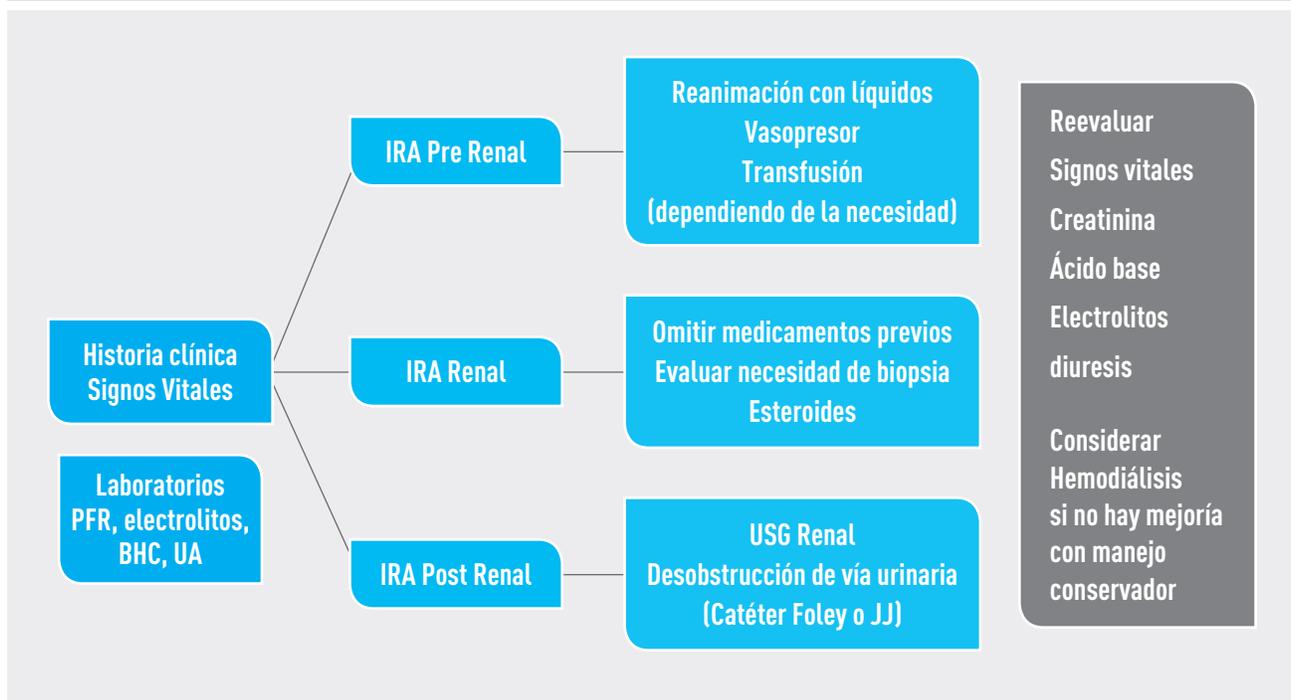
Para cada paciente debe individualizarse el tratamiento de acuerdo con la causa y las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, la función renal y la producción de orina.

Recomendamos una monitorización y un seguimiento hemodinámicos adecuados en pacientes diagnosticados con insuficiencia renal aguda; durante el tratamiento es importante evitar otros posibles factores de estrés renal, incluidos los medicamentos nefrotóxicos, y realizar un adecuado seguimiento de la función renal hasta su recuperación y/o egreso, ya que esta patología aumenta los días intrahospitalarios, el riesgo de muerte y complicaciones en los pacientes hospitalizados por cualquier patología.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros pacientes, la razón más importante de la búsqueda del conocimiento.

Figura 2. Recomendaciones de abordaje y manejo de paciente con insuficiencia renal aguda.



IRA: Insuficiencia Renal Aguda; PFR: Pruebas de Función Renal; BHC: biometría hemática completa; UA: urianálisis; USG: ultrasonido.

REFERENCIAS

1. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
3. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2
4. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
5. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2012; 86(7):631-9.
6. Tenorio M, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2010; 3(2), 16-32. DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10548
7. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Pre-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016; 188:21-32. doi: 10.1159/000445462.
8. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(2):81-82. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4.
9. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7
10. Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky P, et al. Acute kidney injury. In: Skoreck K, Chertow GM, Marsden PA, et al. eds *Brenner and Rector's The Kidney* 10th ed. Elsevier, 2016; 958-1011.
11. Caicedo A, Méndez Y, Larrotta L, Díaz L, Forero M, Cortés H, Acosta Á. Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal: ¿Qué sabemos actualmente? *Rev Colomb Nefrol.* 2020; 7: 221-248
12. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012; 2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl. 1):1-138.
14. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2231-8. doi: 10.1681/ASN.2014070724.
15. Miyahira J. Insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered.* 2003; 14(1): 36-43.
16. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, Swaminathan S; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1380-1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
17. Cottam D, Nadim MK, Forni LG. Management of acute kidney injury associated with Covid-19: what have we learned? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021; 30(6):563-570. doi: 10.1097/MNH.0000000000000742.
18. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(11):687-694. PMID: 31790176.
19. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):189-200. doi: 10.1038/nrneph.2011.16.
20. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4210-21. doi: 10.1172/JCI45161.
21. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol.* 2010; 165:9-17. doi: 10.1159/000313738.

22. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-93. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
23. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):807-815. doi: 10.1007/s00134-017-4817-x.
24. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al; SALT Investigators * and the Pragmatic Critical Care Research Group; SALT Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-1372. doi: 10.1164/rccm.201607-13450C.
25. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. 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*. 2012 1;256(1):18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
26. Singh S, Kerndt CC, Davis D. Ringer's Lactate. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500033/>
27. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):20-5.
28. Saner FH, Bienholz A, Tyczynski B, Kribben A, Feldkamp T. Überwässerung und Dialyse beim akuten Nierenversagen [Hyperhydration and dialysis in acute kidney failure]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(10):744-9. German. doi: 10.1055/s-0041-102253.
29. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016;90(1):212-21. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.031.
30. Luque Y, Louis K, Jouanneau C, Placier S, Esteve E, Bazin D, et al. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1723-1728. doi: 10.1681/ASN.2016080867.
31. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*. 2013; 4;17(1):205. doi: 10.1186/cc11455
32. Waikar SS, McMahon GM. Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2018 Jan;38(1):12-20. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.09.001.
33. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, Perrotin D, Meziani F, Schenck-Dhif M, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012; 38(11):1826-33. doi: 10.1007/s00134-012-2634-9.
34. Alvarez G, Chrusch C, Hulme T, Posadas-Calleja JG. Renal replacement therapy: a practical update. *Can J Anaesth*. 2019;66(5):593-604. English. doi: 10.1007/s12630-019-01306-x
35. Meraz-Muñoz AY, Bagshaw SM, Wald R. Timing of kidney replacement therapy initiation in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(3):332-338. doi: 10.1097/MNH.0000000000000707.
36. Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, McCulloch M, Niang A, Nourse P, et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Perit Dial Int*. 2021;41(1):15-31. doi: 10.1177/0896860820970834.
37. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2013; 368: 1160-1.
38. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204-215.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.