



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Petróleos Mexicanos
Dirección Corporativa de Administración
Subdirección de Servicios de Salud
Gerencia de Servicios Médicos
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

**“Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos
Urinaria para la Detección Temprana de Recuperación de
Lesión Renal Aguda en Pacientes Ingresados en la Terapia
Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos”**

Tesis de Posgrado
Para Obtener el Grado de
Médico Especialista en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Presenta:
Dra. Ariadna Guillén Vidaña

Tutor y Asesor de Tesis:
Dr. Porfirio Visoso Palacios

Ciudad de México, Julio 2016
México, D.F.; Julio 2016



PEMEX



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Ana Elena Limón Rojas
Directora

Dra. Judith López Zepeda
Jefa de Enseñanza e Investigación

Dr. Porfirio Visoso Palacios
Profesor Titular, Tutor y Asesor de Tesis

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5-7
1. INTRODUCCIÓN.....	8-11
2. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño del estudio y escenario.....	12
Criterios de inclusión y exclusión.....	12
Diagnóstico de lesión renal aguda.....	12-13
Análisis estadístico.....	13
3. RESULTADOS.....	14
Características basales.....	15-20
Estadística inferencial.....	20
4. DISCUSIÓN.....	21
5. CONCLUSIÓN.....	22
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23-24

AGRADECIMIENTOS

A mi maestro, amigo y psicoterapeuta:

El Dr. Porfirio Visoso Palacios,

quien me soportó estoicamente

durante estos 2 años...

RESUMEN

Introducción: La Lesión Renal Aguda (LRA) es un problema clínico importante en la Unidad de Terapia Intensiva, debido a la alta frecuencia, mortalidad, morbilidad, discapacidad y costos. Aunque la lesión renal aguda puede ser completamente reversible, el proceso de reparación renal también puede llegar a ser incompleto y resultar en una función renal crónicamente disminuida, la cual puede ir desde una alteración subclínica, disminución de la TFG hasta una enfermedad renal en etapa terminal (ERET), con necesidad de TRR.

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar el desempeño de la Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos Urinaria en la detección temprana de la recuperación de la Lesión Renal Aguda.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico en la Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Se reclutaron de manera consecutiva pacientes mayores de 18 años y que ingresaron a la Terapia Intensiva con factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda; se excluyeron a los pacientes que a su ingreso presentaron algún grado de lesión renal aguda según la clasificación de KDIGO, pacientes con enfermedad renal crónica y con antecedente de trasplante renal. Se eliminaron pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas de su ingreso a UTI. Se realizó una determinación de NGAL en orina (uNGAL) al ingreso de los pacientes reclutados, a los pacientes en quienes uNGAL estuvo por arriba del punto de corte (131 ng/mL) se le dio seguimiento a la función renal, creatinina

sérica y gasto urinario hasta 72 horas para el diagnóstico de LRA (definimos LRA basados en los criterios de las escalas KDIGO) y por 28 días para la detección de la recuperación temprana de la LRA (KDIGO). De forma prospectiva registramos los desenlaces de los pacientes los cuales fueron: diagnóstico de lesión renal aguda, morbilidad (definida como necesidad de terapia de reemplazo renal, días de ventilación mecánica y días de estancia en UTI), discapacidad (medida como necesidad de terapia de reemplazo renal por más de 4 semanas) y mortalidad.

Resultados: En el periodo de estudio ingresaron a la UTI 150 pacientes, de los cuales se excluyeron 122 pacientes (2 pacientes con diagnóstico de trasplante renal de donador vivo relacionado, 12 pacientes con enfermedad renal crónica, 26 pacientes con lesión renal aguda y 82 pacientes en quienes no se pudo realizar la determinación de uNGAL a su ingreso a la UTI); de los 23 pacientes, solo 16 desarrollaron LRA (análisis final). De los 16 pacientes, 7 fueron mujeres y 9 fueron hombres, la edad promedio fue de 68.5 años; en cuanto a los datos antropométricos, la talla promedio fue de 1.66 m; el peso promedio fue de 73.3 Kg; el IMC promedio fue de 26.3. En cuanto al estado nutricional: 5 tenían un estado nutricional normal, 11 presentaron sobrepeso. En cuanto a los diagnósticos de ingreso agrupamos a los pacientes en dos grupos de los cuales 13 pacientes fueron sépticos y 3 fueron no sépticos. El estado de gravedad evaluado por la escala de APACHE II reportó un valor promedio de 16.4; y en base a la escala de SOFA el valor promedio fue de 8.7. El nivel promedio de la concentración de uNGAL en el grupo general de pacientes fue de 1013.5 ng/mL. De los 23 pacientes que presentaron uNGAL por arriba del punto de corte, 7 no desarrollaron LRA de acuerdo con los criterios KDOQI; 16 desarrollaron LRA, 8

pacientes etapa 1, 3 pacientes etapa 2, y 5 pacientes etapa 3; de los 16 pacientes que desarrollaron LRA 2 requirieron terapia de reemplazo renal, 1 por menos de 4 semanas y 1 por más de 4 semanas; de los pacientes que desarrollaron LRA 15 (93.75 %) requirieron soporte ventilatorio en promedio 11.7 días; el promedio de días de estancia en la UTI fueron 12.5 días; en total, hubo 5 defunciones (21.7 %), 2 (8.7 %) de ellas fueron los paciente que requirieron TRR, 1 defunción en 1 paciente que tuvo uNGAL positivo y no desarrollo LRA, y las otras 2 muertes en pacientes con LRA estadio 2 y 3; de los 16 pacientes que desarrollaron lesión renal aguda, 14 la recuperaron. La precisión en el diagnóstico de Lesión Renal Aguda del NGAL urinario en este grupo de pacientes fue de 0.679 (no significativa).

Conclusión: El NGALu en nuestro grupo de estudio (pequeño) no fue predictor de recuperación de la función renal.

1.INTRODUCCIÓN

En pacientes críticamente enfermos la Lesión Renal Aguda (LRA) es frecuente, se presenta en más del 50% de los ingresos a terapia intensiva¹; está asociada a una mortalidad elevada; complica otros aparatos y sistemas (morbilidad)² en >50% de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal (TRR); genera discapacidad (enfermedad renal crónica e insuficiencia renal crónica terminal con necesidad de TRR); e incrementa al doble los costos hospitalarios³.

Desde su primer reporte en 1917, descrita como “nefritis de guerra”⁴, en la literatura se han utilizado más de 35 definiciones diferentes⁵.

En el año 2004, un grupo de expertos en terapia intensiva y nefrología se reunieron en la “Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)”⁶ para desarrollar un consenso en cuanto a la definición de LRA, en donde ésta se estratificó de acuerdo a la severidad y la duración de la lesión en los siguientes estadios: Risk, Injury, Failure, Loss y End-Stage Kidney Disease (RIFLE). **(Figura 1)**.

Categoría	Criterios de Filtrado Glomerular (FG)	Criterios de Flujo Urinario (FU)
Riesgo	Aumento de creatinina sérica (Cr_s) x 1.5 o descenso del FG >25%	FU < 0.5 ml/kg/h x 6 hr
Lesión	Aumento de Cr_s x 2 o descenso del FG >50%	FU < 0.5 ml/kg/h x 12 h
Falla	Aumento de Cr_s x 3 o descenso del FG >75% o $Cr_s \geq 4$ mg/dl Incremento agudo ≥ 0.5 mg/dl	FU < 0.3 ml/kg/h x 24 h o Anuria x 12 hrs
Pérdida	LRA persistente = Pérdida completa de la función renal >4 semanas	
ERET	Enfermedad Renal en Estadio Terminal (>3 meses)	

FIGURA 1. RIFLE. FG: Filtrado Glomerular; FU: Flujo urinario; Cr_s : Creatinina sérica; LRA: Lesión Renal Aguda; ERET: Enfermedad Renal en Estadio Terminal

La Acute Kidney Injury Network (AKIN)⁷ posteriormente en 2007 modificó esta definición, basada en el reconocimiento de que incluso pequeños cambios en la creatinina sérica se encuentran asociados con incremento en la mortalidad. (Figura 2).

Estadio AKI	Criterios de Creatinina	Criterio Flujo Urinario
Estadio AKI I	Incremento de la creatinina sérica por ≥ 0.3 mg/dl o incremento de $\geq 150\%$ - 200% del basal	FU < 0.5 ml/kg/hora por > 6 horas
Estadio AKI II	Incremento de la creatinina sérica $> 200\%$ - 300% del basal	FU < 0.5 ml/kg/h por > 12 horas
Estadio AKI III	Incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ del basal o creatinina sérica ≥ 4.0 mg/dl o tratamiento con terapia de reemplazo renal	FU < 0.3 ml/kg/h por > 24 horas o anuria por 12 horas

FIGURA 2. AKIN. AKI: Acute Kidney Injury

Recientemente, las guías internacionales del grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)⁸ han conjuntado los sistemas de definición/clasificación previos propuestos por la ADQI y AKIN (Figura 3).

Estadio	Creatinina sérica (Cr _s)/Aclaramiento de Creatinina (ClCr)			Diuresis
	RIFLE (2004)	AKIN (2007)	KDIGO (2012)	RIFLE/AKIN/KDIGO
I (R)	Cr _s basal x 1.5 o Disminución ClCr $>25\%$	Cr _s basal x 1.5-2 o Aumento >0.3 mg/dl	Cr _s basal x 1.5-1.9 o Aumento >0.3 mg/dl en 48 h	<0.5 ml/kg/h x 6-12 h
II (I)	Cr _s basal x 2 o Disminución ClCr $>50\%$	Cr _s basal x 2-3	Cr _s basal x 2-2.9	< 0.5 ml/kg/h x 12 h
III (F)	Cr _s basal x 3 o Cr _S >4 mg/dl Aumento agudo >0.5 mg/dl o disminución ClCr $>75\%$ - ClCr <35 ml/min/1.73 m ²	Cr _s basal $>x3$ ($>300\%$) o Cr _s >4 mg/dl Aumento agudo >0.5 mg/dl o Terapia renal sustitutiva	Cr _s basal $> x 3$ o Cr _S >4 mg/dl o Terapia renal sustitutiva - En menores de 18 años: TFG estimada <35 ml/min/1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h x 24 hr o anuria 12 h

FIGURA 3. KDIGO. Cr_s: Creatinina sérica; ClCr: Aclaramiento de creatinina; TFG: Tasa de filtración glomerula

Aunque la lesión renal aguda puede ser completamente reversible, el proceso de reparación renal también puede llegar a ser incompleto y resultar en una función renal crónicamente disminuida, la cual puede ir desde una alteración subclínica, disminución de la TFG hasta una enfermedad renal en etapa terminal (ERET), con necesidad de TRR⁹⁻¹¹.

Debido a que no había una definición estandarizada de “recuperación” de la función renal después de LRA, la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propuso criterios en 2004⁶, en 2008¹² la Acute Renal Failure Trial Network propuso también criterios de recuperación, los cuales fueron revisados por la KDIGO en el año 2012⁸ y se encuentran basados en la TFG, necesidad de TRR y el tiempo de reinstauración de la función renal. Ninguno de ellos toma en cuenta el papel de los biomarcadores en la predicción de la restauración de la función renal a corto plazo (Figura 4).

	ADQI (6) 2004	ATN Trial (7) 2008	KDIGO (9) 2012
Recuperación completa	Recuperación dentro del 50% de la creatinina sérica basal	Recuperación dentro de 0.5 mg/dl de la creatinina basal	TFG \geq 60 ml/min/1.73m ²
Recuperación parcial	Sin TRR pero falla para recuperar la creatinina dentro del 50% de la basal	Sin TRR, pero falla para recuperar la creatinina dentro de 0.5 mg/dl de la basal	Sin requerimiento de TRR, pero la TFG <60 ml/min/1.73 m ² por <90 días
No recuperación	TRR persistente, L o E de RIFLE	TRR persistente, L o E de RIFLE	TFG <60 ml/min/1.73 m ² por \geq 90 días o TRR persistente

FIGURA 4. Recuperación. TRR: Terapia de reemplazo renal

Los biomarcadores urinarios y plasmáticos han emergido no sólo como diagnósticos, también se están incrementando el número de estudios que han

utilizado los biomarcadores para predecir el pronóstico a corto y largo plazo incluyendo la muerte y la necesidad de diálisis, entonces se deduce que la recuperación puede predecirse con niveles bajos o una disminución (absoluta y relativa) de la concentración del biomarcador¹³.

El objetivo del estudio fue evaluar el desempeño de la Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos Urinaria en la detección temprana de la recuperación de la Lesión Renal Aguda.

2.MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio y Escenario

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico en el periodo comprendido del 13 de enero al 15 de junio de 2016, en la Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Reclutamos de manera consecutiva pacientes mayores de 18 años y que ingresaron a la Terapia Intensiva con factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda; se excluyeron a los pacientes que a su ingreso presentaron algún grado de lesión renal aguda según la clasificación de KDIGO, pacientes con enfermedad renal crónica y con antecedente de trasplante renal. Se eliminaron pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas de su ingreso a UTI. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en la Investigación (33/15).

Diagnóstico de lesión renal aguda

Definimos función renal normal con un valor absoluto de creatinina menor a 1.2 mg/dL y un filtrado glomerular calculado al ingreso en base a la formula CKD – EPI (17) mayor a 60 ml/min.

Realizamos una determinación de NGAL en orina (uNGAL) al ingreso de los pacientes reclutados, a los pacientes en quienes uNGAL estuvo por arriba del

punto de corte (131 ng/mL) se le dio seguimiento a la función renal, creatinina sérica y gasto urinario hasta 72 horas para el diagnóstico de LRA (definimos LRA basados en los criterios de las escalas KDIGO) y por 28 días para la detección de la recuperación temprana de la LRA (KDIGO). De forma prospectiva registramos los desenlaces de los pacientes los cuales fueron: diagnóstico de lesión renal aguda, morbilidad (definida como necesidad de terapia de reemplazo renal, días de ventilación mecánica y días de estancia en UTI), discapacidad (medida como necesidad de terapia de reemplazo renal por más de 4 semanas) y mortalidad.

Análisis estadístico

Usamos el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v22; los datos ordinales son presentados con media y desviación estándar, los datos categóricos como porcentaje. Para determinar la asociación entre el biomarcador con la detección temprana de recuperación de la LRA se realizó análisis sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

3.RESULTADOS

En el periodo de estudio ingresaron a la UTI 150 pacientes, de los cuales se excluyeron 122 pacientes (2 pacientes con diagnóstico de trasplante renal de donador vivo relacionado, 12 pacientes con enfermedad renal crónica, 26 pacientes con lesión renal aguda y 82 pacientes en quienes no se pudo realizar la determinación de uNGAL a su ingreso a la UTI); no hubo pacientes con criterio de eliminación, para el análisis final quedaron 23 pacientes (**Flujograma**).

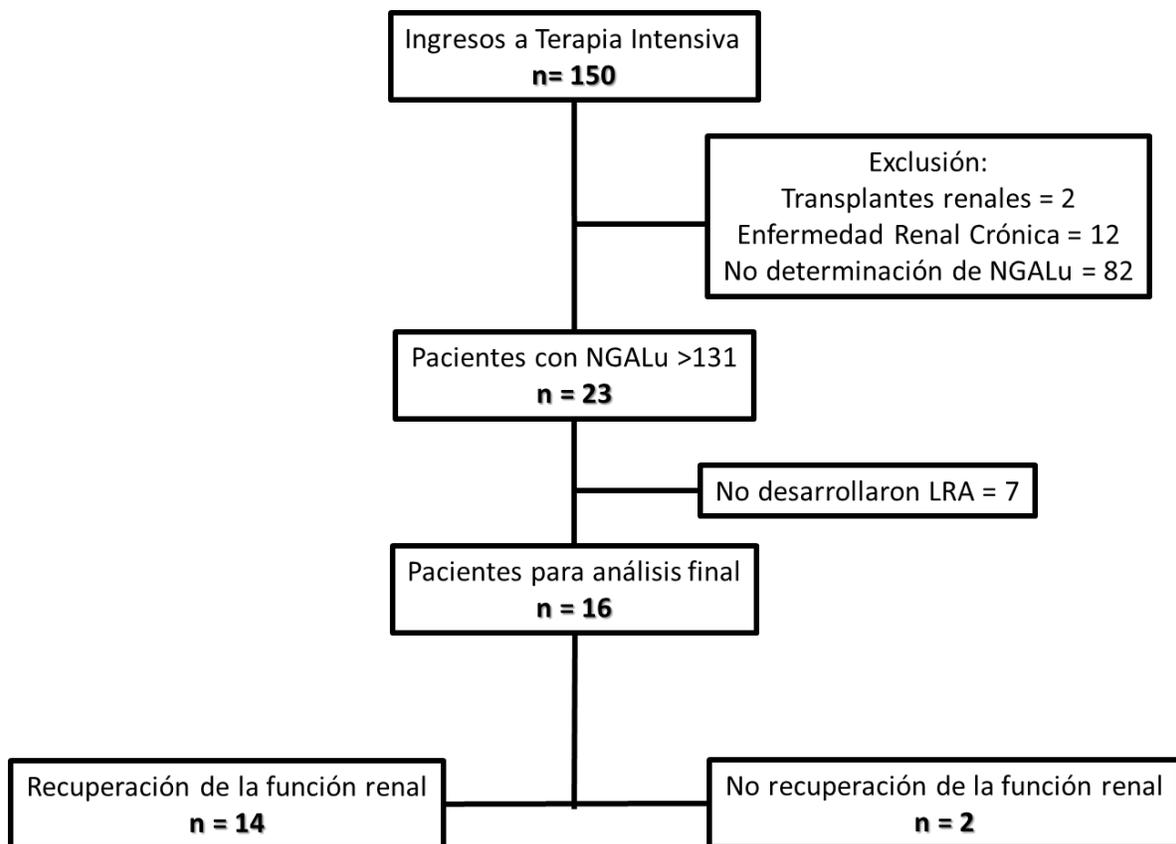


Figura 5. Flujograma. Inclusión y seguimiento de los pacientes en el estudio.

Características basales

De los 23 pacientes, 9 fueron mujeres y 14 fueron hombres, la edad promedio fue de 69.04 años, con un mínimo de 37 años y un máximo de 96 años, con una desviación estándar de ± 15.3 ; en cuanto a los datos antropométricos, la talla promedio fue de 1.66 m y un máximo de 1.80 m, con una desviación estándar de ± 0.08 ; el peso promedio fue de 72.3 Kg, con un mínimo de 35 Kg, y un máximo de 90 Kg, con una desviación estándar de ± 13.8 ; el IMC promedio fue de 26, con un mínimo de 14.6 y un máximo de 31.1, con una desviación estándar de ± 3.7 . En cuanto al estado nutricional 1 paciente fue desnutrido, 6 tenían un estado nutricional normal, 15 presentaron sobrepeso y 1 obesidad. En cuanto a comorbilidades; 8 no tenían ninguna comorbilidad, 2 tenían diabetes, 2 tuvieron hipertensión, 7 presentaron diabetes e hipertensión de forma concomitante y 4 presentaron otras comorbilidades. En cuanto a los diagnósticos de ingreso agrupamos a los pacientes en dos grupos de los cuales 19 pacientes fueron sépticos y 4 fueron no sépticos. El estado de gravedad evaluado por la escala de APACHE II reportó un valor promedio de 15.7, con un mínimo de 6 y un máximo de 25, con una desviación estándar de ± 3.7 ; y en base a la escala de SOFA el valor promedio fue de 8.3, con un mínimo de 3 y un máximo de 14, con una desviación estándar de ± 3.7 . El nivel promedio de la concentración de uNGAL en el grupo general de pacientes fue de 805.3 ng/mL, con un mínimo de 136.7 ng/mL y un máximo de 4935 ng/mL, con una desviación estándar de ± 1298.1 ng/mL. De los 23 pacientes que presentaron uNGAL por arriba del punto de corte, 7 (30.4 %) no desarrollaron LRA de acuerdo con los criterios KDOQI; 16 desarrollaron LRA (69.6 %), 8 pacientes etapa 1 (34.8 %), 3 pacientes etapa 2 (13 %), 5 pacientes etapa 3

(21.7); de los 16 pacientes que desarrollaron LRA 2 (12.5 %) requirieron terapia de reemplazo renal, 1 por menos de 4 semanas (6.25 %), y 1 por más de 4 semanas (6.25 %); de los pacientes que desarrollaron LRA, 15 (93.75 %) requirieron soporte ventilatorio en promedio 10.2 días (mínimo 1, máximo 55, desviación estándar ± 14.8); el promedio de días de estancia en la UTI fueron 12.1 días (mínimo 1, máximo 55, desviación estándar ± 13.1); en total, hubo 5 defunciones (21.7 %), 2 (8.7 %) de ellas fueron los paciente que requirieron TRR, 1 defunción en 1 paciente que tuvo uNGAL positivo y no desarrollo LRA, y las otras 2 muertes en pacientes con LRA estadio 2 y 3; de los 16 pacientes que desarrollaron lesión renal aguda, 14 (7.5 %) la recuperaron. Éstos y el resto de los datos al ingreso del paciente se muestran en la tabla de características basales (**Tabla 1 y Gráfico 1 a 6**).

Características	Todos (n = 23)	LRA (n = 16)	Recuperación de LRA (n=14)	No recuperación de LRA (n=2)	Valor de p
Mujeres n (%)	9 (39.1)	7 (43.75 %)	5 (35.71 %)	0	0.086
Hombres n (%)	14 (60.9)	9 (56.25 %)	9 (64.29 %)	2 (100%)	0.086
Edad media (años)	69.04 (± 15.3)	68.5 (± 15.9)	67 (± 16.5)	50 (± 18.3)	0.336
Talla (mts)	1.66 (± 0.08)	1.66 (± 0.09)	1.68 (± 0.81)	1.70 (± 0.30)	0.113
Peso (kg)	72.3 (± 13.8)	73.3 (± 11.4)	75 (± 10.9)	79 (± 12.7)	0.137
Índice de Masa Corporal (IMC)	26 (± 3.7)	26.3 (± 2.3)	26.5 (± 2.3)	27.1 (± 3.2)	0.408
APACHE II	15.7 (± 3.7)	16.4 (± 5.1)	16.1 (± 4.7)	13.5 (± 10.6)	0.549
SOFA	8.3 (± 3.7)	8.7 (± 3.1)	8.5 (± 3.3)	10 (± 5.6)	0.709
Nivel medio de NGALu (ng/ml)	805.3 (± 1298.1)	1013.5 (± 1519.1)	1117.4 (± 1602.9)	1109.5 (± 0.6)	0.525
Pacientes sépticos n (%)	19 (82.6 %)	13 (81.25 %)	11 (78.6%)	1 (50%)	0.468
Pacientes no sépticos n (%)	4 (17.4 %)	3 (18.75 %)	3 (21.4%)	1 (50%)	0.468
Pacientes que recibieron TRR n (%)	1 (4.3 %)	1 (6.25 %)	0	0	---
Pacientes que recibieron TRR >4 semanas	1 (4.3 %)	1 (6.25 %)	0	0	---
Días de Estancia en UTI	12.3 (± 13.1)	12.5 (± 15.3)	8.1 (± 8.9)	20 (± 18.3)	0.038
Días de Ventilación Mecánica	10.2 (± 14.8)	11.7 (± 17.1)	7.4 (± 10.4)	18.5 (± 20.5)	0.096
Mortalidad en UTI n(%)	5 (21.7 %)	4 (25 %)	2 (14.2%)	2 (100%)	0.009
Mortalidad a 28 días n (%)	5 (21.7 %)	4 (25 %)	2 (14.2%)	2 (100%)	0.009

TABLA 1. Características de los pacientes

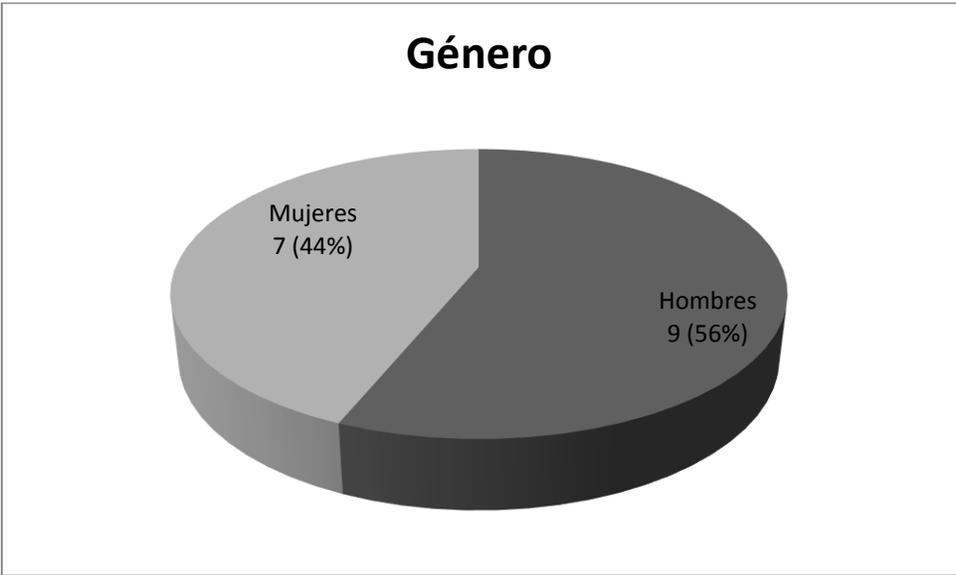


GRÁFICO 1. Género

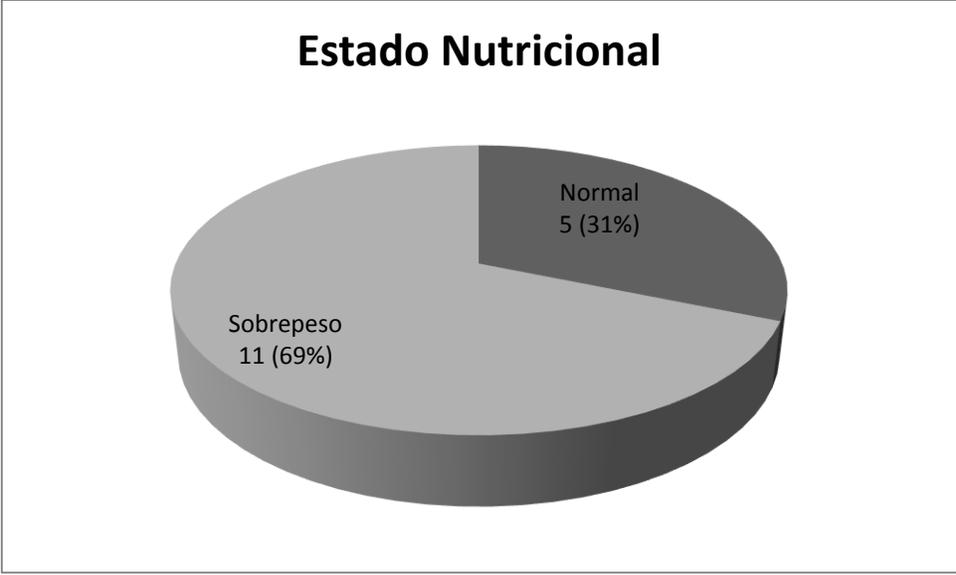


GRÁFICO 2. Estado Nutricional

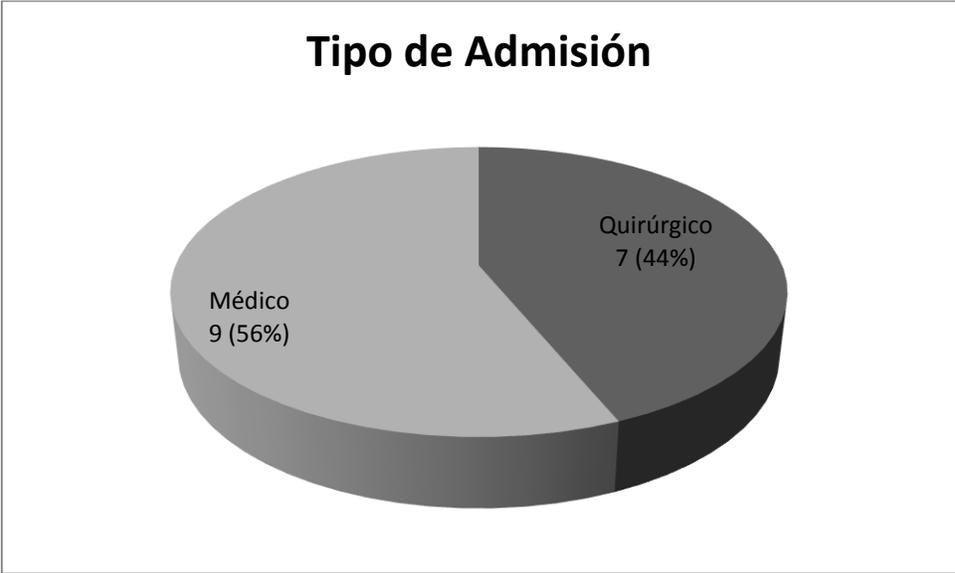


GRÁFICO 3. Tipo de Admisión



GRÁFICO 4. Diagnóstico de Ingreso



GRÁFICO 5. Sitio de Infección

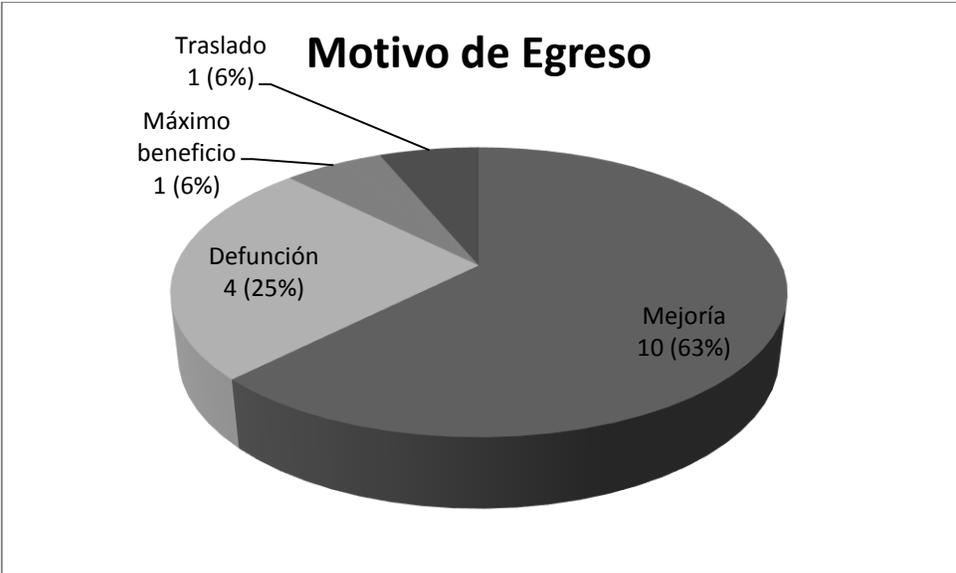


GRÁFICO 6. Motivo de Egreso

La precisión en el diagnóstico de Lesión Renal Aguda del NGAL urinario en este grupo de pacientes fue de 0.679 con sensibilidad de 93.8% y especificidad del 71.4% (161.75 ng/mL).

Estadística inferencial

El análisis de uNGAL como predictor recuperación de la función renal mostro un valor no significativo $p = 0.317$; hubo dos factores que de forma significativa predijeron no recuperación de la función renal, estos fueron: días de estancia en la UTI ($p = 0.008$) y terapia de reemplazo renal ($p = 0.001$).

4.DISCUSIÓN

En nuestro estudio no encontramos que el NGAL urinario fuera factor predictor de recuperación de la función renal después de Lesión Renal Aguda. Los días de estancia en UTI y la Terapia de Reemplazo Renal, fueron predictores de no recuperación.

Nuestro estudio tiene una limitante muy importante, el número de pacientes, quizá un número mayor de pacientes arroje mejores resultados.

5.CONCLUSIÓN

El NGALu en nuestro grupo de estudio (pequeño) no fue predictor de recuperación de la función renal.

6.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* (2007) 35:1837–1843.
2. Hoste EA, De Waele JJ Physiologic consequences of acute renal failure on the critically ill. *Crit Care Clin* (2005) 21:251–260.
3. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, Moldawer LL, Segal MS, Bihorac A. Cost and Mortality Associated with postoperative acute kidney injury, *Annals of Surgery* (2015) Vol. 261,6: 1207-1214.
4. Dunn J.S., McNee J. A contribution to the study of war nephritis. *British Medical Journal*. 1917; 2: 745-751.
5. Kellum JA, Levin N, Bouman C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514.
6. 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(4):R204–12.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
8. KDIGO. Clinical practice guideline on acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* March 2012;(1):1121
9. Bhandari S, Turney JH: Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJM* 89:415-421,1996.
10. Schiff H: Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: A prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:1248-1252.
11. 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.
12. Palevski PM; Zhang JA; O’connor TZ VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.

13. Endre Z.H. Recovery from Acute Kidney Injury: The role of Biomarkers. *Nephron Clin Pract* 2014; 127:101-105.