Acute kidney injury: We've got the diagnosis, now what?

Robert N. Sladen, MBChB

Received: 15 July 2012 / Accepted: 19 July 2012 / Published online: 16 August 2012
© Canadian Anesthesiologists' Society 2012

In 2004, our understanding of the impact of kidney injury on patient outcome received a huge fillip with the publication of the Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease (RIFLE) criteria.¹ A multinational group of experts calling themselves the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) created a new diagnostic classification that pulled together terms such as acute renal dysfunction and acute renal failure into one category, i.e., acute kidney injury (AKI). Based on changes in renal function that occurred over one week, three categories of AKI (Risk, Injury, and Failure) were defined by a) an incremental increase or threshold serum creatinine (SCr) or a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated from SCr; and b) the degree and duration of oliguria. Two additional categories (Loss and End-stage renal disease) were defined by the presence of established AKI for four weeks or three months, respectively.

Subsequently, the ADQI coalesced into the Acute Kidney Injury Network (AKIN), and in 2007, published a new, simpler, three-stage definition known as the AKIN criteria (Table 1).² These criteria are defined over 48 hr, making them more pertinent to the rapid diagnosis of AKI. The eGFR was discarded in favour of SCr alone, and definitions related to the duration of established AKI were dropped completely. Based on more recent evidence of the adverse impact on outcome of even slight increases in SCr,³ Stage 1 AKI is

defined by as little as a $26.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.3 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) increase in SCr. The oliguria criteria in AKIN remain virtually unchanged from the RIFLE criteria, except for shorter and stricter thresholds in Stage 3. Subsequently, the AKIN criteria have achieved widespread acceptance in clinical medicine as well as outcomes research.

In this issue of the *Journal*, Odutayo *et al.*⁴ publish the results of a prospective epidemiologic 30-day study on the impact of AKI in 603 patients admitted to intensive care units (ICUs) in five Canadian hospitals. This compelling study highlights the extraordinarily adverse effect that AKI has on patient outcomes. Using AKIN criteria, the authors found that a little more than a quarter of ICU patients developed AKI, which was associated with an almost fourfold increase in 30-day mortality (29.2% *vs* 8.6% in patients without AKI). About 60% of patients had Stage 1 AKI, with an equal distribution of Stage 2 and 3 AKI between the remaining 40%. Mortality increased significantly with the severity of AKI (Stage 1, 19.2%; Stage 2, 37.9%; Stage 3, 51.5%).

The authors also evaluated the risk factors associated with AKI in the ICU population that they studied. Perhaps unsurprisingly, there were significant associations of AKI with increasing age, male sex, and cardiovascular and metabolic disease (hypertension, diabetes, coronary artery disease). Patients who developed AKI were more likely to be on mechanical ventilation or vasopressor therapy, with higher SCr, blood urea nitrogen (BUN), and white blood cell count, and lower pH, serum bicarbonate, and hemoglobin. Finally, the authors found that the BUN and serum bicarbonate values at the time of AKI diagnosis were significant predictors of mortality, with an area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) of 0.79. However, Odutayo *et al.*⁴ themselves acknowledge that “...their ability to identify, with any reliability, those patients who will die is modest.”

R. N. Sladen, MBChB (✉)
Division of Critical Care Medicine, Department of
Anesthesiology, College of Physicians & Surgeons of Columbia
University, PH 527-B, 630 West 168th St, New York,
NY 10032, USA
e-mail: rs543@columbia.edu

Table 1 AKIN criteria for diagnosis of acute kidney injury²

Stage	Serum Creatinine (SCr) Criteria	Oliguria Criteria
1	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in SCr $\geq 25.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, or • 1.5-2 fold increase in SCr 	<ul style="list-style-type: none"> • Urine flow $< 0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ for 6-12 hr
2	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 fold increase in SCr 	<ul style="list-style-type: none"> • Urine flow $< 0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ for ≥ 12 hr
3	<ul style="list-style-type: none"> • > 3 fold increase in SCr, or • SCr $\geq 354 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ with an acute increase $\geq 44 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, or • New onset renal replacement therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Urine flow $< 0.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ for ≥ 24 hr, or • Anuria

AKIN = Acute Kidney Injury Network

What conclusions may we draw from this? Like any study worth its salt, that of Odutayo *et al.*⁴ raises far more questions than it answers

Question 1: Why do patients with AKI have such a forbidding increase in mortality? One might readily assume that mortality is increased because patients who develop AKI are older, sicker, and have greater comorbidity. The observations of Odutayo *et al.*⁴ appear to support this conclusion. However, it is highly unlikely that these factors alone account for the almost doubling of mortality associated with minimal ($> 26.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) increases in SCr. At the other end of the scale, the 20% of patients with Stage 3 AKI had $> 51\%$ mortality, yet $< 12\%$ of all the patients with AKI received dialysis, better termed renal replacement therapy (RRT).⁴ Could earlier intervention with RRT benefit outcome? Two large meta-analyses conclude that a definitive recommendation on early RRT must await a large prospective controlled trial.^{5,6} Both meta-analyses showed a statistical benefit for early RRT, but their authors pointed out that existing studies are mostly retrospective and heterogeneous and use variable definitions for “early”.

Another compelling avenue for exploration is the pro-inflammatory and cytotoxic milieu that is established by kidney injury well before the standard criteria for RRT are reached. Experimental murine renal ischemia-reperfusion injury is characterized by profound systolic and diastolic myocardial depression, suggesting that myotoxic molecules may complicate AKI.⁷ Indeed, more than 90 unmeasured toxic molecules accumulate in AKI.⁸ One of these is asymmetric dimethylarginine (ADMA), a metabolite of L-arginine and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. Asymmetric dimethylarginine is a small (< 500 Da) water-soluble solute that accumulates very early in uremia. Despite its small size, it is poorly cleared by dialysis because it is highly protein-bound.⁹ In chronic kidney

disease, ADMA levels correlate with adverse cardiovascular events and mortality, reflecting its inhibiting effect on endothelial nitric oxide-mediated vasodilation.¹⁰

It is possible that ADMA or other such solutes may have adverse effects in AKI as well. Many larger so-called middle molecules (> 500 Da) are also not easily dialyzable, including pro-inflammatory cytokines such as interleukin and tumour necrosis factor, and components of the complement system.⁸

Question 2: Are the RIFLE or AKIN criteria the best means to diagnose AKI? In the space of a few years, the RIFLE and the superseding AKIN criteria have become the “gold standard” for the diagnosis of the entity we now call AKI. We have indeed gained a great deal from the standardization of definitions that has facilitated more repeatable epidemiologic studies of renal outcome. In addition, the AKIN criteria have made us aware of the previously underestimated implications of small increases in SCr. All the same, it must be emphasized that RIFLE and AKIN are *epidemiologic* criteria and do not help the practicing anesthesiologist diagnose AKI in the operating room (OR) or in the postanesthesia care unit (PACU). Moreover, the AKIN criteria are far from being the equivalent of troponin leak or new wall motion abnormality, which we use to diagnose and characterize acute myocardial injury.

There are a number of reasons why the AKIN criteria may have limited value in the early and accurate diagnosis of AKI in the OR, PACU, and even in the ICU.

There has been a noticeable decline in enthusiasm among investigators for the urinary component of the AKIN criteria. First, it is simply impracticable to wait the 6-12 hr for oliguria to meet AKIN criteria before an intervention is made. Citing the difficulty in obtaining reliable and accurate urine collections over 6-12 hr, Odutayo *et al.*⁴ actually excluded oliguria from their definition of AKI and used the AKIN SCr criteria only (AKIN-SCr). Second, there is evidence that isolated oliguria is a poor predictor of renal outcome. In a recent multinational study, 94% of episodes of oliguria (urine flow $< 0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$) were not followed by AKI, defined by RIFLE criteria as a doubling of SCr.¹¹ Oliguria became a robust predictor of AKI only when it was accompanied by hemodynamic instability, characterized by hypotension, tachycardia, or the requirement for inotropic or vasopressor agents. Should we include these criteria in the diagnosis of AKI?

None of this particularly helps the anesthesiologist for whom urine flow is the most practicable guide to kidney function in the perioperative period. In the OR, PACU, and ICU, it remains essential to distinguish between oliguria caused by AKI (uncommon) or hypovolemia (very common). With the widespread adoption of the RIFLE and AKIN criteria, there has been an unfortunate loss of

emphasis on the diagnosis of a pre-renal syndrome that is reversible by rehydration. An aliquot of urine that reveals a urine sodium $< 10 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$ or fractional excretion of sodium $< 1\%$ - especially if this persists in the face of diuretic therapy - provides compelling evidence that the renal tubules are intact and appropriately concentrating urine and that the situation could be reversed (and AKI possibly prevented) by simple rehydration.

Perhaps it is time for the Acute Kidney Injury Network to re-evaluate the urinary component of the AKIN criteria and consider substituting a loss of urinary concentrating ability for increasing duration of oliguria.

Ironically, the most important limitation of the AKIN criteria is the SCr itself, which is not an indicator of injury but of function. The relationship between SCr and the glomerular filtration rate (GFR) is not linear but inversely exponential, such that a doubling of the SCr reflects a halving of the GFR. Thus, an increase in SCr from 40 to 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (Stage 1 AKI) represents a 50% decline in GFR, whereas an increase of SCr from 300 to 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a transition from Stage 2 to 3) implies a decline in GFR of only about 20%. Which change represents the more severe renal injury?

The relationship of SCr and GFR is very much influenced by muscle mass and age, and we must take into consideration how they may impact the ability of SCr to predict baseline or changing GFR. The SCr does not increase above the normal range until the GFR declines to $< 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, but in a cachectic patient, this may not occur until GFR declines to $< 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. The GFR decreases progressively with age such that the average GFR for a 20, 60, and 80 year old is 125, 80, and 60 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, respectively. Three patients of these ages may each have a normal SCr, but each will have a substantially different GFR.

The SCr reflects the balance between creatinine release from muscle and creatinine filtration by the glomerulus.

When there are acute changes in either, it takes many hours to reach a new steady state. As such, the SCr is a very distant indicator of acute changes in GFR and could be thought of as “medicine by astronomy”.

A classic example is suprarenal aortic cross-clamping, which immediately stops all glomerular filtration - but at that moment the SCr is unchanged. It takes 24-48 hr for the GFR to return to baseline, during which the SCr progressively increases until creatinine excretion again exceeds creatinine production.¹² Thus, in the early postoperative period after major aortic surgery, it is quite possible to observe an increasing SCr (and by definition AKI) while renal function is actually improving. In general, increases in SCr lag many hours or days behind declines in GFR, and it may take two to five days after an acute injury to the kidney before the SCr reaches a new steady state that reflects the nadir GFR.

The effort to identify a “troponin for the kidney” has spurred the investigation of renal biomarkers that truly reflect acute injury to the renal glomerulus or tubule (Table 2).

The best studied of these is neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a small 25 kDa polypeptide expressed in proximal tubular cells. Within minutes after ischemic tubular injury, NGAL expression is dramatically up-regulated – three to fourfold within two to three hours and up to 10,000-fold by 24 hr.¹³ Within minutes to hours after renal injury, NGAL is readily detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in tiny (micromillilitre) amounts of urine.

An initial study in pediatric cardiac surgery showed a remarkable relationship (AUC 0.98) between AKI and early release of NGAL into the urine in patients who had a $> 50\%$ increase in SCr two to five days later.¹⁴ However, subsequent studies in adults, while able to show a significant difference between controls and patients who sustained AKI by SCr criteria, found a much less robust

Table 2 Novel biomarkers for diagnosis of acute kidney injury (AKI)

Biomarker		Function	Peak Increase after AKI	Ref
L-FABP	Liver-type fatty acid-binding protein	Facilitates transfer of fatty acids between extra- and intracellular membranes in proximal tubular cells	1-3 hr	20
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	Participates in immune response to bacterial infection in proximal tubular cells	2-4 hr	13-17
IL-18	Interleukin-18	Pro-inflammatory cytokine in proximal tubular cells	4-6 hr	18
KIM-1	Kidney injury molecule-1	Immunoglobulin in proximal tubular cells	12-24 hr	19

relationship (AUC 0.74).¹⁵ The explanation for this distinction appears to be that NGAL is an acute phase protein whose production is induced by inflammation and ischemia, and it is a component of the innate immune response to bacterial infection. Elevation of NGAL occurs in many other conditions, including chronic kidney disease, vascular disorders, cancer, preeclampsia, and allergy.¹⁶ Thus, although urinary NGAL may represent an early sensitive noninvasive urinary biomarker for populations with ischemic and nephrotoxic AKI, it is not useful for management decisions in an individual patient.¹⁷

A number of other potential biomarkers have been studied, including interleukin-18 (IL-18), kidney injury molecule-1 (KIM-1), and liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) (Table 2). After cardiopulmonary bypass, urinary IL-18 is elevated within four to six hours, i.e., later than NGAL, but levels do appear to reflect the severity and duration of ischemic AKI.¹⁸ After ischemic or nephrotoxic AKI, KIM-1 levels become dramatically elevated, perhaps because the protein plays a role in scavenging apoptotic and necrotic tubular cells, but much later than NGAL or IL-18, at about 12–24 hr.¹⁹ Perhaps the most promising and most recently described renal biomarker is L-FABP, which is not increased by inflammation and other disease states, increases earlier, and is substantially more specific for AKI than NGAL.²⁰

There is an important caveat. For these biomarkers to become integrated into clinical practice, we need an inexpensive rapid assay that can be done at the bedside or with rapid turnaround from the laboratory.

Question 3: We've got the diagnosis, now what? Even if we are able to diagnose AKI within minutes to hours of the insult, we are still far from having a therapeutic intervention, pharmacologic or non-pharmacologic, that will reliably alter renal outcome. The cellular and intracellular processes involved in AKI are becoming increasingly well understood, and in animal models of renal ischemia-reperfusion injury, nearly fifty compounds have been demonstrated to confer renal protection.²¹ These include antioxidants, modulators of nitric oxide synthesis, erythropoietin, statins, volatile anesthetic agents and sphingosine agonists. However, none of these has yet translated into proven effectiveness in human AKI. In human studies, diuretics and low dose dopamine have long been discredited,²² and although meta-analyses suggest that the selective dopamine-1 agonist, fenoldopam, may be protective,^{23,24} the definitive prospective studies have not been done. Nesiritide, human recombinant B-type natriuretic peptide, demonstrated renal protection in one cardiac surgical study²⁵ that has never been followed up. N-acetylcysteine was heralded as a renal protective agent in radiocontrast nephropathy,²⁶ but it does not appear to be effective in settings of ischemia-reperfusion injury such as

cardiac surgery.²⁷ Elucidation of the renal protective effects of urinary alkalization²⁸ awaits larger prospective studies.

What can we conclude? Studies like those by Ouditay *et al.*⁴ give us greater insight into the compelling level of morbidity and mortality induced by AKI. Their data should be a spur to governmental and other agencies to allocate increased resources to the investigation of therapies that prevent and/or ameliorate this formidable complication. We have a very long way to go!

Lésion rénale aiguë: Nous avons fait le diagnostic, et maintenant?

En 2004, nos connaissances sur l'impact des lésions rénales sur l'avenir des patients ont connu un énorme élan avec la publication des critères RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney* - Risque, lésion, défaillance, perte et IRT).¹ Un groupe multinational d'experts s'appelant l'*Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI - Initiative pour la qualité de la dialyse aiguë) a créé une nouvelle classification diagnostique qui a rassemblé des termes tels que dysfonction rénale aiguë et insuffisance rénale aiguë en une seule catégorie : la lésion rénale aiguë (LRA). À partir des changements de la fonction rénale survenant en l'espace d'une semaine, trois catégories de LRA (Risque, Lésion et Défaillance) ont été définies par a) une élévation incrémentielle ou un seuil de la créatininémie (SCr) ou une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe/eGFR) calculée à partir de la SCr, et b) le degré et la durée de l'oligurie. Deux catégories supplémentaires (Perte et Insuffisance rénale terminale) ont été définies par la présence d'une LRA installée depuis, respectivement, quatre semaines ou trois mois.

Dans un deuxième temps, l'ADQI a fusionné avec l'AKIN (le Réseau des LRA) et publia, en 2007, une nouvelle définition en trois stades, plus simple, connue sous le nom de critères AKIN (Tableau 1).² Ces critères ont été définis sur 48 heures, les rendant plus pertinents pour le diagnostic rapide d'une LRA. Le DFGe a été rejeté au profit de la seule SCr et les définitions en rapport avec la durée de la LRA installée ont été complètement abandonnées. S'appuyant sur des constatations récentes de l'impact délétère sur l'évolution d'une augmentation même légère de la SCr,³ la LRA de stade I a été définie par une augmentation de la SCr aussi faible que 26,4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (0,3 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$). Les critères AKIN de l'oligurie sont restés virtuellement identiques aux critères RIFLE, hormis pour des seuils plus courts et plus stricts dans le Stade III.

Tableau 1 Critères AKIN pour le diagnostic de lésion rénale aiguë²

Stade	Critère de créatinine sérique (SCr)	Critère d'oligurie
1	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la SCr $\geq 25,4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ou • Augmentation de la SCr (x 1,5 à 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Débit urinaire $< 0,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ pendant 6 à 12 h
2	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la SCr (x 2 à 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Débit urinaire $< 0,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ pendant ≥ 12 h
3	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la SCr > 3 fois, ou • SCr $\geq 354 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ avec augmentation brutale $\geq 44 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ou • Nouveau traitement de remplacement rénal 	<ul style="list-style-type: none"> • Débit urinaire $< 0,3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ pendant ≥ 24 h, ou • Anurie

AKIN = Acute Kidney Injury Network (Réseau de la lésion rénale aiguë)

Depuis, les critères AKIN se sont largement répandus et ont été acceptés en médecine clinique ainsi que dans la recherche sur l'évolution des lésions.

Dans ce numéro du *Journal*, Odotayo *et coll.*⁴ publient les résultats d'une étude épidémiologique prospective de 30 jours sur l'impact de la LRA chez 603 patients admis dans des unités de soins intensifs (USI) dans cinq hôpitaux au Canada. Cette recherche convaincante souligne les effets délétères extraordinaires de la LRA sur l'avenir des patients. En utilisant les critères AKIN, les auteurs ont constaté qu'un petit peu plus d'un quart des patients en USI développaient une LRA qui était associée à une mortalité à 30 jours qui était presque multipliée par quatre (29,2 % contre 8,6 % chez les patients sans LRA). Environ 60 % des patients avaient une LRA de stade I tandis que les 40 % restants se répartissaient à peu près également entre le stade II et le stade III. La mortalité a augmenté significativement, parallèlement à la gravité de la LRA : 19,2 % pour le stade I, 37,9 % pour le stade II et 51,5 % pour le stade III.

Les auteurs ont également évalué les facteurs de risque associés à la LRA dans la population étudiée en USI. Probablement sans surprise, ils ont trouvé des associations significatives entre la LRA et le vieillissement, le sexe mâle, les maladies cardiovasculaires et métaboliques (hypertension, diabète, coronaropathie). Les patients ayant développé une LRA avaient une plus grande probabilité d'être sous ventilation mécanique, de recevoir un traitement vasopresseur, d'avoir une élévation de la créatininémie sérique (SCr), de l'azote uréique sanguin et du nombre de globules blancs; en revanche, le pH, les bicarbonates sériques et l'hémoglobine étaient plus souvent diminués. Enfin, les auteurs ont constaté que les taux d'urée sanguine et de bicarbonates sériques au moment du diagnostic de

LRA étaient des événements prédictifs significatifs de la mortalité avec une aire sous la courbe ROC (*receiver-operating characteristic*) de 0,79. Toutefois, Odotayo *et coll.*⁴ reconnaissent eux-mêmes que « leur capacité à identifier, avec une certaine fiabilité, les patients qui vont mourir reste modeste ».

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de cette étude? Comme toute étude de valeur, celle d'Odotayo *et coll.*⁴ soulève plus de questions qu'elle n'apporte de réponses...

Question n° 1: Pourquoi les patients ayant une LRA présentent-ils une augmentation tellement marquée de la mortalité? On pourrait facilement supposer que la mortalité est augmentée parce que les patients qui développent une LRA sont plus âgés, plus gravement malades et ont davantage de comorbidités. Les observations d'Odotayo *et coll.*⁴ semblent conforter cette conclusion. Il est cependant très improbable que ces seuls facteurs rendent compte du quasi-doublement de la mortalité associée à une augmentation minimale ($> 26,4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) de la SCr. À l'autre extrémité de l'échelle, la mortalité des 20 % de patients ayant une LRA de stade III était supérieure à 51 %; or, moins de 12 % des patients ayant une LRA ont bénéficié d'une dialyse (mieux dénommée « traitement de remplacement rénal » [TRR]).⁴ Une intervention plus précoce avec un TRR aurait-elle pu améliorer leur évolution? Deux grandes méta-analyses concluent qu'une recommandation définitive sur le TRR précoce doit attendre les résultats d'une grande étude contrôlée prospective.^{5,6} Les deux méta-analyses ont montré un avantage statistique en faveur du TRR précoce, mais les auteurs ont signalé que les études existantes sont essentiellement rétrospectives et hétérogènes, et qu'elles utilisent des définitions variables de « précoce ».

Une autre raison impérieuse pour explorer cette question est l'existence du milieu pro-inflammatoire et cytotoxique créé par la lésion du rein bien avant que les critères standard du TRR ne soient réunis. Une lésion d'ischémie-reperfusion rénale dans un modèle murin est caractérisée par une dépression myocardique – systolique et diastolique – profonde, suggérant que des molécules myotoxiques pourraient compliquer la LRA.⁷ Effectivement, plus de 90 molécules toxiques non mesurées s'accumulent en cas de LRA.⁸ L'une d'entre elles est la diméthylarginine asymétrique (DMA), un métabolite de la L-arginine et inhibiteur endogène de la NO-synthétase. La diméthylarginine asymétrique est une petite molécule (< 500 Da) hydrosoluble qui s'accumule très précocement dans l'urémie. En dépit de sa faible taille, elle est mal éliminée par la dialyse en raison d'une forte liaison aux protéines.⁹ Au cours de la maladie rénale chronique, les taux de DMA sont corrélés aux événements indésirables cardiovasculaires et à la mortalité, témoignant de son effet

inhibiteur sur la vasodilatation médiée par le monoxyde d'azote endothélial.¹⁰ Il est possible que la DMA ou d'autres molécules comparables jouent également un rôle délétère dans la LRA. De nombreuses molécules plus grandes (> 500 Da), qualifiées de molécules intermédiaires, ne sont pas plus facilement dialysables; ce groupe inclut les cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine est le facteur de nécrose tumorale, ainsi que des composants du système du complément.⁸

Question n° 2: Les critères RIFLE ou AKIN sont-ils le meilleur moyen de diagnostiquer la LRA? En l'espace de quelques années, les critères RIFLE et les critères AKIN qui ont détrôné les premiers, sont devenus la « norme de référence » pour le diagnostic de l'entité que nous appelons maintenant la LRA. Nous avons effectivement beaucoup gagné d'une standardisation des définitions qui a grandement facilité la répétition d'études épidémiologiques sur l'évolution des maladies rénales. De plus, les critères AKIN nous ont fait prendre conscience de l'implication, jusque-là sous-estimée, des petites augmentations de la créatine sérique. Il faut tout de même insister sur le fait que RIFLE et AKIN sont des *critères épidémiologiques* qui n'aident pas l'anesthésiologiste à diagnostiquer une LRA en salle d'opération ou en salle de réveil. De plus, les critères AKIN sont loin d'être équivalents à la fuite de troponine ou à la nouvelle anomalie des mouvements de la paroi qui nous servent à diagnostiquer et caractériser une lésion myocardique aiguë.

L'intérêt des critères AKIN pourrait être limité pour plusieurs raisons pour le diagnostic précoce et aigu de la LRA en salle d'opération, salle de réveil, voire dans l'USI.

On constate une baisse manifeste de l'enthousiasme pour la composante urinaire des critères AKIN parmi les investigateurs. Premièrement, il est simplement impraticable d'attendre 6 à 12 heures pour satisfaire le critère AKIN d'oligurie avant d'intervenir. Citant la difficulté qu'il y a à obtenir de l'urine pendant 6 à 12 heures de façon fiable et précise, Odutayo *et coll.*⁴ avaient en fait exclu l'oligurie de leur définition de la LRA et utilisaient uniquement les critères AKIN de la SCr (AKIN-SCr). Deuxièmement, des données probantes indiquent qu'une oligurie isolée est un mauvais élément prédictif de l'évolution rénale. Dans une étude multinationale récente, 94 % des épisodes d'oligurie (débit urinaire $< 0,5$ mL·kg⁻¹·h⁻¹) n'ont pas été suivis de LRA selon la définition des critères RIFLE avec un doublement de la SCr.¹¹ L'oligurie n'est devenue un solide élément prédictif de LRA que lorsqu'elle était accompagnée d'une instabilité hémodynamique, caractérisée par une hypotension, une tachycardie ou le besoin de médicaments inotropes ou vasopresseurs. Doit-on inclure ces critères dans le diagnostic de la LRA?

Aucun des éléments cités n'aide particulièrement l'anesthésiologiste pour qui le débit urinaire est le guide le plus pratique de la fonction rénale au cours de la période péri-opératoire. Dans la salle d'opération, la salle de réveil et l'USI, il reste essentiel de faire la distinction entre l'oligurie provoquée par la LRA (peu fréquente) ou l'hypovolémie (très fréquente). L'adoption généralisée des critères RIFLE et AKIN a fait malheureusement perdre de vue le diagnostic du syndrome prérenal qui est réversible grâce à la réhydratation. Un prélèvement d'urine révélant un taux de sodium urinaire < 10 mEq·L⁻¹ ou une excrétion fractionnée du sodium < 1 % (en particulier si cela persiste avec un traitement diurétique) constitue une donnée probante et convaincante que les tubules rénaux sont intacts et concentrent correctement l'urine, et que la situation peut donc être renversée (et la LRA possiblement évitée) avec une simple réhydratation.

Le temps est peut-être venu pour le Réseau de la lésion rénale aiguë de réévaluer la composante urinaire des critères AKIN et d'envisager de leur substituer une perte de capacité de concentration de l'urine pour une durée croissante d'oligurie.

Il est ironique de penser que la limitation la plus importante des critères AKIN est le taux de SCr lui-même qui n'est pas un indicateur de lésion, mais de fonction. Le rapport entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la créatine sérique n'est pas linéaire, mais inversement exponentielle de telle sorte de qu'un doublement du taux de SCr reflète une diminution de moitié du DFG. Ainsi, l'augmentation de la SCr de 40 à 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (LRA de stade I) représente une baisse de 50 % du DFG, alors qu'une augmentation de la SCr de 300 à 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (un passage du stade II au stade III) implique un déclin de seulement 20 %, environ, du DFG. Quels changements représentent la lésion rénale la plus grave?

Le rapport entre la SCr et le DFG est très influencé par la masse musculaire et l'âge; nous devons aussi prendre en compte l'impact qu'ils peuvent avoir sur la SCr pour prédire le DFG de la ligne de base ou ses variations. La SCr n'augmente pas au-dessus de la limite normale aussi longtemps que le DFG n'a pas baissé à < 50 mL·min⁻¹; toutefois, chez un patient cachectique, cela pourrait ne pas apparaître avant une chute du DFG à moins de 30 mL·min⁻¹. Le DFG diminue progressivement avec l'âge de telle façon que le DFG moyen d'un sujet âgé de 20, 60 et 80 ans est, respectivement, de 125, 80 et 60 mL·min⁻¹. Trois patients de ces âges-là peuvent avoir chacun une SCr normale, mais chacun aura un DFG substantiellement différent.

Le DFG reflète l'équilibre entre la libération de créatine par le muscle et la filtration de créatinine par le glomérule. Un nouvel état d'équilibre pourra n'être atteint que plusieurs heures après un changement brutal de l'une de

ces données. En tant que tel, le taux de SCr n'est donc qu'un indicateur très lointain de variations aiguës du DFG et pourrait être comparé à de la « médecine basée sur l'astronomie ».

Un exemple classique est et le clampage de l'aorte suprarénale qui arrête immédiatement toute filtration glomérulaire, bien qu'à ce moment-là le taux de SCr soit inchangé. Le DFG prend 24 à 48 heures pour revenir à la ligne de base, au cours desquelles la SCr augmente progressivement jusqu'à ce que, de nouveau, l'excrétion de créatinine dépasse sa production.¹² Ainsi, au cours de la période postopératoire précoce après chirurgie aortique majeure, il n'est pas rare d'observer une augmentation de la SCr (et, par définition, une LRA) alors que la fonction rénale est en fait en train de s'améliorer. D'une manière générale, les élévations de la SCr sont en retard de plusieurs heures ou jours derrière la baisse du DFG et il peut falloir de deux à cinq jours après une lésion aiguë du rein avant que la SCr n'atteigne à nouveau un nouvel état stable reflétant le nadir du DFG.

L'effort pour identifier une « troponine » du rein a stimulé la recherche de biomarqueurs rénaux qui pourraient véritablement refléter une lésion rénale aiguë au niveau du glomérule ou du tubule (Tableau 2).

Les mieux étudiés de ces marqueurs sont lipocaline des polynucléaires neutrophiles associée à la gélatinase (NGAL - *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), un petit polypeptide de 25 kDa exprimé dans les cellules des tubules proximaux. Dans les minutes qui suivent une lésion ischémique tubulaire, l'expression de la NGAL est considérablement stimulée et multipliée par 3 à 4 en l'espace de deux à trois heures, et par 10 000, maximum, au bout de 24 heures.¹³ Dans les minutes à heures qui suivent la lésion rénale, la NGAL est facilement détectée par un immunotest ELISA dans de minuscules (micromillilitres) quantités d'urine.

Une première étude en chirurgie cardiaque pédiatrique a démontré une relation remarquable (AUC : 0,98) entre la LRA et la libération précoce de NGAL dans l'urine de patients qui ont présenté une augmentation > 50 % de la SCr, deux à cinq jours plus tard.¹⁴ Cependant, bien que des études ultérieures chez des patients adultes aient pu montrer une différence significative entre les sujets témoins et les patients qui avaient subi une LRA selon les critères de SCr, ce rapport était beaucoup moins robuste (AUC : 0,74).¹⁵ L'explication de cette différence tient peut-être au fait que la NGAL est une protéine de phase aiguë dont la production est induite par l'inflammation et l'ischémie et qu'il s'agit d'une réponse immunitaire innée aux infections bactériennes. L'élévation de la NGAL survient dans de nombreuses autres circonstances, y compris la maladie rénale chronique, les troubles vasculaires, la prééclampsie et l'allergie.¹⁶ Ainsi, même si la NGAL urinaire peut représenter un biomarqueur urinaire précoce, sensible et non invasif, chez les populations ayant une LRA ischémique et néphrotoxique, elle n'est pas utilisable pour les décisions de prise en charge d'un patient particulier.¹⁷

Plusieurs autres biomarqueurs potentiels ont été étudiés, y compris l'interleukine-18 (IL-18), la *kidney injury molecule-1* (KIM-1, molécule de lésion rénale) et la protéine de liaison des acides gras de type hépatique (L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein) (Tableau 2). Après circulation extracorporelle, le taux d'IL-18 urinaire est élevé dans un délai de quatre à six heures, c'est-à-dire, plus tardivement que la NGAL, mais il semble refléter la gravité et la durée de la LRA ischémique.¹⁸ Après une LRA ischémique ou néphrotoxique, les taux de KIM-1 sont considérablement augmentés en raison, peut-être du rôle joué par la protéine dans la destruction des cellules tubulaires nécrotiques ou apoptotiques, mais beaucoup plus tardivement que la NGAL ou l'interleukine-18 (environ 12 à 24 heures).¹⁹ Le biomarqueur rénal le plus

Tableau 2 Nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic de la lésion rénale aiguë (LRA)

Biomarqueur	Fonction	Augmentation max. après LRA	Réf.
L-FABP	Protéine de liaison des acides gras de type hépatique (Liver-type fatty acid-binding protein)	Facilite le transfert des acides gras entre les membranes extra- et intracellulaires dans les cellules des tubes proximaux	1-3 h 20
NGAL	Lipocaline des polynucléaires neutrophiles associée à la gélatinase (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)	Participe à la réponse immunitaire contre les infections bactériennes dans les cellules des tubes proximaux	2-4 h 13-17
IL-18	Interleukine-18	Cytokine pro-inflammatoire présente dans les cellules des tubes proximaux	4-6 h 18
KIM-1	Molécule de lésion rénale-1 (Kidney injury molecule-1)	Immunoglobuline présente dans les cellules des tubes proximaux	12-24 h 19

récemment décrit est peut-être le plus prometteur : la L-FABP n'est pas augmentée par l'inflammation et d'autres pathologies, augmente précocement et est beaucoup plus spécifique de la LRA que la NGAL.²⁰

Il y a néanmoins des limites importantes : pour que ces biomarqueurs entrent en pratique clinique, il faut que nous disposions d'un test rapide et peu coûteux pouvant être réalisé au chevet du patient ou avec une réponse rapide du laboratoire.

Question n° 3: Nous avons fait le diagnostic... et maintenant? Même si nous pouvons faire le diagnostic de LRA dans les minutes ou heures suivant son apparition, nous sommes encore très loin de disposer d'une intervention thérapeutique, pharmacologique ou non, qui modifiera de façon fiable l'évolution rénale. Les processus cellulaires et intracellulaires impliqués dans la LRA sont de mieux en mieux compris et, dans les modèles animaux, près de 50 composés ont montré qu'ils conféraient une protection rénale.²¹ Il s'agit notamment des antioxydants, des modulateurs de la synthèse du monoxyde d'azote, de l'érythropoïétine, des statines, des agents anesthésiques volatils et des agonistes de la sphingosine. Cependant, aucun d'entre eux n'a encore fait la démonstration de son efficacité contre la LRA chez l'homme. Au cours d'études sur l'homme, les diurétiques et de faibles doses de dopamine on longtemps été discréditées²² et, bien que les méta-analyses suggèrent que l'agoniste sélectif de la dopamine-1, le fenoldopam, puisse avoir une action protectrice,^{23,24} aucune étude prospective n'a pas été menée. Le nesiritide, un peptide natriurétique humain recombinant de type B a prouvé qu'il protégeait le rein dans une étude sur la chirurgie cardiaque²⁵ qui n'a jamais eu de suites. La N-acétylcystéine a été déclarée un agent protecteur du rein dans la néphropathie par produit de contraste radiographique,²⁶ mais elle ne semble pas efficace en cas de lésion d'ischémie-reperfusion comme dans le cas de la chirurgie cardiaque.²⁷ Les effets protecteurs sur le rein de l'alcalinisation de l'urine²⁸ attendent d'être élucidés dans de plus grandes études prospectives.

Que pouvons-nous en conclure? Des études comme celles d'Odutayo *et coll.*⁴ nous donnent un plus grand aperçu des niveaux marquants de morbidité et de mortalité induits par la LRA. Leurs données doivent être un aiguillon pour inciter les agences de réglementation gouvernementales et d'autres, à accorder davantage de ressources à la recherche de traitements qui préviennent et/ou améliorent cette impressionnante complication. Nous avons encore beaucoup de chemin à faire!

Competing interests None declared.

References

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL. *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.
2. 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* 2007; 11: R31.
3. Lassnig A, Schmidlin D, Mouhieddine M, *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
4. Odutayo A, Adhikari NK, Barton J, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in Canadian critical care units: a prospective cohort study. *Can J Anesth* 2012; 59: this issue. DOI:10.1007/s12630-012-9761-1
5. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, *et al.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R72.
6. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 272-84.
7. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1549-58.
8. Stafford-Smith M. Heart and kidneys: sharing more than just blood. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 65-9.
9. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, *et al.* Low dialysance of asymmetric dimethylarginine (ADMA)-in vivo and in vitro evidence of significant protein binding. *Clin Nephrol* 2004; 62: 295-300.
10. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 2004; 134: 2842S-7S.
11. Prowle JR, Liu YL, Licari E, *et al.* Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R172.
12. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, *et al.* Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 329-41.
13. Mishra J, Ma Q, Prada A, *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
14. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
15. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 425-33.
16. Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non-acute kidney injury (AKI) diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10: 272-82.
17. Smerka M, Chudek J. Using NGAL as an early diagnostic test of acute kidney injury. *Ren Fail* 2012; 34: 130-3.
18. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3046-52.
19. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
20. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J* 2012; 76: 213-20.
21. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2007; 376: 1-43.

22. *Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M.* Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
23. *Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al.* Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 27-33.
24. *Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, et al.* Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 56-68.
25. *Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, et al.* NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 716-26.
26. *Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
27. *Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al.* Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 342-50.
28. *Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, et al.* Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 39-47.