

Artículo de Actualización

La oliguria y su contexto

Oswaldo López Gastón, María Laura Pastorino, Juan Cogorno, Juan Varela

Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Español.

RESUMEN

La oliguria fue definida con un volumen urinario (VU) < 400 ml/día. Los consensos del Grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) a través del RIFLE y el AKIN (Acute Kidney Injury Network), incluyeron el VU en la estratificación de la injuria renal aguda (IjRA) y consideraron que su medición horaria, es un marcador sensible del compromiso de la función renal. El tema central, es que el VU y la creatininemia, son signos de alarma tardíos en la IjRA. En la presente revisión, se refieren la utilidad y limitaciones de los mismos, así como de los índices bioquímicos urinarios. Se destaca la importancia de los nuevos biomarcadores de injuria, que permitirán implementar medidas terapéuticas tempranas, que mejoren la elevada morbimortalidad de la IjRA.

Palabras clave: oliguria, creatinina, índices bioquímicos urinarios, biomarcadores, injuria renal aguda, uremia pre-renal.

SUMMARY

Oliguria was defined by a urinary volume (VU) <400 ml / day. ADQI group consensus (Acute Dialysis Quality Initiative) through the RIFLE and AKIN (Acute Kidney Injury Network), included the VU in the stratification of acute kidney injury (AKI) and considered that his hourly measurement is a sensitive scoreboard of the commitment of the renal function. The central topic is that the VU and the creatininemia are warning signs in late IjRA. In this review we refer to the usefulness and limitations of VU and creatininemia, as well as urinary biochemical indexes.

The importance of new biomarkers of damage is outlined as it will allow the implement of early therapeutic measures and improve the high morbidity and mortality of AKI.

Key words: oliguria, creatinine, urinary biochemical indices, biomarkers, acute kidney injury, pre-renal uremia.

El volumen urinario (VU) es uno de los marcadores de uso habitual, para el diagnóstico diferencial de las tres formas “clásicas” de uremia: pre-renal (UrPrR), renal intrínseca y la uropatía obstructiva¹. Con la creatininemia (Creat), forma parte de un grupo de herramientas, que involucran la exhaustiva historia clínica, el estudio de la orina (sedimento, índices) y los métodos complementarios no invasivos (ecografía, doppler de vasos renales, etc.). Tienen como objetivo, orientar en forma temprana la instalación / progresión de la injuria renal aguda (IjRA), a fin de implementar maniobras terapéuticas que la eviten. La oliguria fue definida con un volumen urinario (VU) < 400 ml/día². El punto de corte corresponde a un paciente de 70 kg, euvolémico y función renal normal. En estas condiciones, el riñón excreta la carga de solutos “obligada” con la máxima concentración urinaria (1200 mOsm)³. Sin embargo, esta definición genérica no debe ser estricta⁴. La diuresis mínima para mantener el balance nitrogenado, depende de los osmoles que se necesitan excretar. Si no hay ingesta de proteínas, un individuo normal con una carga osmolar de aproximadamente 400-500 mOsm/día, mantiene el balance con una diuresis de 200-400 ml/día. Los

consensos del ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) a través del RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage) y el AKIN (Acute Kidney Injury Network), incluyeron el VU en la estratificación de la injuria renal aguda (IjRA)^{5,6} (Fig 1). Definen la oliguria, cuando el VU es < 0.3 ml/kg/h durante 24 hs o anuria por 12 hs. Consideraron que el VU, medido en forma horaria, es un marcador sensible del compromiso de la función renal, transformándolo en una variable fisiológica continua. Esta metodología, si bien es confiable y posible, hay prácticas no eliminadas, con el añadido de la ausencia de guías estandarizadas sobre el control del VU en la UTI^{7,8}. Con frecuencia, se utiliza la lectura externa del receptáculo (sin gradación confiable) y la medición cada 6-8 hs (cambio de turno de enfermería). Un trabajo prospectivo⁷, comparó la Creat, según los criterios del RIFLE – AKIN y el VU medido con un monitor digital continuo. Consideraron las siguientes definiciones de oliguria: 6 hr con VU $= < 0.5$ ml/kg/hr ó $= < 3$ ml/kg y 12 hs $= < 6$ ml/kg. El VU identificó 55 % de pacientes con IjRA, de los cuales 58 % no clasificaron por Creat, mientras la Creat identificó 28 % y 19 % no tuvo oliguria. No encontraron diferencia significativa entre la medición horaria o en block de hs y concluyen que el VU es un marcador sensible de disfunción renal. El trabajo tuvo críticas metodológicas y el consenso es que utilizar los dos parámetros tiene mayor valor predictivo, aunque es necesario validar la especificidad^{7,9}.

En la IjRA, considerar el VU es más amplio y orientador. Por ej., situaciones como carga osmótica, nefropatías intersticiales, tubulopatías, NTA no oligúrica, etc., cursan con diuresis “conservada” en concomitancia con signos de depleción hidrosalina. Avila y col.⁴ refrieron, en pacientes con IjRA no oligúrica, que los pacientes con diuresis > 1 l/día tienen un riesgo de mortalidad significativamente menor. Por otro lado, es conocido que la reversión farmacológica de las formas oligúricas a no-oligúricas, no mejora el pronóstico y que el balance positivo en pacientes con IjRA es un factor de riesgo independiente. Para situaciones que superan el valor de oliguria, es

adecuado utilizar la expresión: diuresis “balance – esperable”, que abarca todos los VU. Se evitarían interpretaciones apresuradas, como algunos síndromes perdedores de sal (en las poliurias)¹⁰ o terapéuticas intempestivas, como la administración de furosemida (“tranquilizante” de elección) en pacientes con VU “disminuído”. El objetivo, es monitorear el balance líquido del paciente, no solo del día (foto) sino de los previos (película). Si bien, la definición de oliguria es necesaria y medir el VU imprescindible, la estimación del balance hidrosalino es conceptual.

Herramientas complementarias

Una característica de la IjRA es la heterogeneidad, resultado de múltiples insultos simultáneos o secuenciales³. La Creat y los índices bioquímicos urinarios, son las herramientas complementarias más utilizadas para valorizar la oliguria. Es oportuno recordar que los consensos RIFLE -AKIN, fueron dirigidos a pacientes críticos, donde la Necrosis Tubular Aguda (NTA) es la causa más frecuente de IjRA⁹. Otras etiologías, como las renales intrínsecas (glomerulopatías, etc.) y las obstructivas, requieren integrar otros estudios diagnósticos.

Creatinina

La Creat es un compuesto endógeno, no tóxico, derivado de la conversión de creatina a fosfocreatina en el músculo esquelético y subsecuente metabolismo en el hígado. Se produce y libera en forma relativamente constante, aunque hay factores que la influyen, como la masa muscular, edad, sexo, la rabdomiolisis, dietas vegetarianas o suplementadas con creatina, etc.¹¹. Se estimó que 10-40 % de la Creat es excretada por secreción tubular, lo cual limita su relación con el FG y la precocidad como marcador de la IjRA^{12,13}. Un tema central, para encuadrar al paciente en los consensos es la Creat basal, no solo para estratificar el paciente, sino además para evaluar la recuperación. Se aconsejaron diferentes estimaciones. El valor de ingreso al hospital, útil solamente si la IjRA se desarrolla durante una internación electiva o el más bajo durante la estadía¹⁴. El proble-

ma, son las formas adquiridas en la comunidad. El grupo ADQI recomendó la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), asumiendo el valor inferior normal del FG (75 ml/min/0.73 m2) y depejando la Creat¹⁴:

$$= (75/[186 \times (\text{Edad}^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.21 \text{ si negro})])^{-0.887}$$

Esta acepción es útil si el paciente tenía valores previos cercanos a los normales, pero en casos de sospecha o insuficiencia renal crónica conocida, puede sobreestimar el resultado y no se recomienda¹⁵. El AKIN utiliza dos valores de Creat dentro de un período de 48 hs. Si bien salva el problema de la Creat basal, se constituye en una limitación, por la frecuente oscilación de la misma en ese período “extenso”¹⁶.

Índices bioquímicos

Son de uso habitual, especialmente para diferenciar la UrPrR de la NTA. Todos tienen limitaciones y lo aconsejable es utilizarlos en conjunto.

Fracción excretada (FE)

La FE de un soluto (s), expresa la eliminación en orina ajustada a su filtración glomerular y expresada en %. La ventaja, es que para calcularla no se necesita la medida del VU:

$$(1) \quad FE_s = \frac{s \text{ excretado} * 100}{s \text{ filtrado}}$$

s excretado =: Us x (V)

s filtrado = Ps x (Clcr)

donde: U=orina, V=volumen urinario, P=plasma, Cl=clearance, cr=creatinina

reemplazando en (1):

$$FE_s = \frac{U_s * (V) * 100}{P_s * [(U_{cr} * V) / (P_{cr})]}$$

Ordenando la ecuación, el V queda anulado:

$$FE_s = (U/P)_s \times (P/U)_{cr}$$

FE de sodio (FENa)

La FENa fue referida por Espinel en 1976¹⁷ y considerando las dificultades de evaluar la hidratación de un paciente, constituyó una herramienta muy útil para diferenciar la UrPrR de la NTA. En la fase oligúrica de ambas formas, el manejo del Na+ es diferente, reabsorción muy ávida a lo largo de la nefrona en la UrPrR y alterada / limitada en la NTA. En el trabajo original, fueron excluidos pacientes que recibían diuréticos o no oligúricos, renales crónicos, las glomerulopatías agudas y la obstrucción del tracto urinario, que conforman parte de las limitaciones del índice¹¹. Los puntos de corte que utilizó Espinel fueron: < 1 % UrPrR, > 3 % NTA y 1-3 % no determinada, aunque finalmente quedó instaurado el >> 1 %. Hay causas de UrPrR, como la hipovolemia arterial efectiva secundaria a pérdidas de Na+ en orina o situaciones con bicarbonaturia, donde es >1 % y renales intrínsecas con FENa < 1 %¹⁸ (Tabla 1). Otro factor de confusión, difícil de evaluar, es la relación temporal entre la medida del índice y el inicio de la injuria, en otras palabras, la

Tabla 1. Factores que limitan la utilidad de la FENa

CAUSAS	ELEVADO	DISMINUIDO
<i>Drogas</i>	Diuréticos, aminoglucósidos, dopamina, cisplatino, ciclosporina	Nefropatía por contraste, indometacina
<i>Enfermedades</i>	Cirrosis hepática, obstrucción urinaria, síndrome de Bartter - Gitelman, nefritis intersticial	Sepsis, SHR, nefropatía mioglobinúrica
<i>Metabólicas</i>	Alcalosis metabólica, hipercalcemia aguda, hipomagnesemia	Acidosis respiratoria

Situaciones donde se espera un valor diferente o coexisten con uremia prerenal y alteran la interpretación. FENa: fracción excretada de sodio. ELEVADO-DISMINUIDO: >> 1 % respectivamente. SHR: síndrome hepato-renal

transición de UrPrR a renal intrínseca¹¹.

FE Urea (FE_U)

La uremia está influenciada por muchos factores, por lo cual es un signo tardío de compromiso de la función renal¹². La urea atraviesa las membranas plasmáticas por un transporte activo, mediado por proteínas específicas (UT). En el asa delgada descendente actúa la UT-A2, en el túbulo colector la UT-A1 - UT-A3 y en el vaso recto descendente la UT-B^{11,19}. De la urea filtrada, se reabsorbe 40-50 %, principalmente en la nefrona proximal, que aumenta en situación de hipovolemia arterial efectiva y da el sustento para utilizar la FE_U como índice^{11,20}. A diferencia de la FE_{NA} no está influenciada por el uso de diuréticos, lo cual jerarquizó su utilidad^{11,19}. En un trabajo prospectivo¹⁸, 48 % de los pacientes con UrPrR que recibieron diuréticos tuvieron una FE_{NA} < 1 % vs 89 % con FE_U < 35 %, (sensibilidad 90 %, especificidad 96.5 %, valor predictivo positivo 98 %). Las controversias se plantearon en los puntos de corte (35 ó 40 ó 50 %) y si tiene ventajas sobre la FE_{NA} en pacientes que no reciben diuréticos^{11,18-20}. En la insuficiencia renal crónica, la FE_U se eleva al 70-80 %. Una limitación de la FE_U son los factores que alteran la reabsorción de agua en el túbulo contorneado proximal, que aumentan su excreción. Esto involucra a la acetazolamida y la diuresis osmótica (manitol, urea en el hipermetabolismo, glucosa, etc). También se

refieren drogas (ciclosporina, litio), hepatopatías e intermediarios de la sepsis, que pueden alterar el transporte activo de la urea¹⁹.

Otros índices

Se basan en la respuesta renal a la hipovolemia arterial efectiva:

a) mayor reabsorción de agua (osmolalidad urinaria, U/P de Creat), b) de urea (Urea/Creat plasmática) y c) de Na⁺, con menor excreción diaria. La [Na⁺] en orina habitualmente es baja, pero depende de la reabsorción de agua, de manera que un valor alto (en concomitancia con baja eliminación) no descarta la UrPrR. Otros índices, como la FE de ácido úrico o litio, no ofrecen ventajas sobre los referidos.

Como síntesis, la FE_{NA} es una expresión de los mecanismos distales de reabsorción del Na⁺ aldosterono-dependientes, la FE_U de las fuerzas peritubulares proximales y el U/P de Creat y otros, de la reabsorción de agua en toda la nefrona.

Bagshaw y col.²¹ revisaron los estudios publicados sobre la utilidad de los índices en pacientes sépticos y concluyeron que todos son discutibles. Consideraron que la dicotomía entre los hallazgos experimentales (donde se muestran útiles) y la aplicación en humanos, deriva en el momento y grado de severidad del insulto, la falta de correlación histopatológica y grupos control, entre otros. En la Tabla 2 se refieren los índices y valo-

Tabla 2.- Índices urinarios

	Uremia prerenal	Necrosis Tubular Aguda
[Na ⁺] urinario (mEq/l)	< 20	> 40
Uosm (mOsm/Kg agua)	> 500	< 350
Densidad urinaria	> 1020	≈ < 1010
Urea _p / Creat _p	> 40	< 20
FE _{NA} (%)	< 1	> 2
FE _{UR} (%)	< 35	> 50
FE _{AU} (%)	< 7	> 15
U / P creat	> 40	< 20
U / P osmolar	> 1.5	< 1.1
U _{Na} / U/P creat	< 1	> 1
U/P Na ⁺ / U/P Creat	< 1	> 1

NTA: necrosis tubular aguda, FE: fracción excretada, U: orina, P: plasma, creat: creatinina, UR: urea, AU: ácido úrico, Uosm: osmolaridad urinaria

res de corte.

Detrás de la semántica

El término “insuficiencia renal aguda” fue introducido por Homer Smith en 1951 y desde entonces se refirieron más de 35 definiciones, que en general consideraron un compromiso “avanzado” de la función renal²². Con el objetivo de unificar el concepto y abarcar todo el espectro del síndrome, desde cambios menores hasta el requerimiento de terapia de reemplazo renal, se acuñó “injurias renal aguda”^{22,23}. La misma, tampoco fue ajena a la dispersión, considerando que fueron referidas más de 200 definiciones²⁴. Dos consensos sentaron las bases para establecer un “lenguaje universal” de la detección y severidad de la IjRA²⁵. El grupo ADQI (2004), a través del RIFLE, estratificó el síndrome en base al cambio de la Creat y FG y la medida del VU por un período determinado. El consenso AKIN (2007) generó otra escala, con algunas modificaciones de los parámetros del RIFLE. Incorporó cambios menores de la Creat (que se asocian a un pronóstico peor)^{5,6,16} y excluyó del concepto de IjRA las situaciones rápidamente reversibles con maniobras de resucitación. Aquí se plantea otra controversia sobre la UrPrR. En primer lugar ¿qué significa “rápida”? Autores refieren el retorno de la Creat al valor normal o basal, dentro de las 24-72 hs del inicio del tratamiento, pero no hay aval estadístico. Segundo ¿es una forma “benigna”? Se refirió que su instalación aumenta el riesgo de mortalidad²⁴. Tercero ¿cómo se diferencia de la NTA?. La UrPrR es considerada un trastorno funcional sin lesión renal estructural. El término “necrosis tubular aguda” surgió de experiencias en animales, con el modelo isquemia – reperfusión. En las biopsias, se observó necrosis en sectores del túbulo contorneado proximal, con pocas alteraciones de la nefrona distal²². Pero esto no tuvo correspondencia en el humano, donde las lesiones son mínimas o no evidentes, no obstante el término quedó incorporado como expresión de una “nefropatía vasomotora”. Si los tiempos de recuperación no están claros y no se tiene la histopatología, porque habitualmente no se biopsia al pa-

ciente ¿cómo lo clasificamos? ¿tiene una UrPrR o una NTA de “rápida” recuperación?. El factor común es el deterioro transitorio de la función renal. Una herramienta son los índices urinarios, que conllevan limitaciones, dentro de las cuales está el concepto que la NTA no es “la ley del todo o nada”. Hay un compromiso cuantitativo (% de nefronas comprometidas) y cualitativo (caída del FG y disfunción tubular de cada una). Esto brinda un espectro de combinaciones (nefronas anuladas total o parcialmente y otras indemnes), que se traduce en una heterogénea expresión clínica²⁶. Entre la UrPrR y la NTA, hay una gama progresiva de compromiso, que expresa una respuesta dinámica de la injuria renal aguda, más que dos entidades diferentes^{23,27}.

El tema central, es que luego de 60 años, las definiciones se basan en parámetros de función. La relación estructura-función, dentro del concepto de injuria, varía de acuerdo al órgano considerado. En el riñón, puede haber cambios en el VU (oliguria) y FG (Creat) como expresión de una respuesta adecuada ante el insulto y que no indican que el órgano está “comprometido”^{22,23}. Estos vacíos, jerarquizan el estudio de nuevos marcadores de injuria, teniendo en cuenta que ninguna definición o clasificación simple es perfecta, para algo tan complejo como la IjRA²⁸⁻³⁰

Nuevos biomarcadores

El marcador es un componente celular, bioquímico o molecular, por el cual un proceso normal / anormal puede ser reconocido / monitoreado. El ideal requiere, además de ser sensible y específico, un acceso rápido al resultado, ser dinámico y de bajo costo. En la IjRA la pretensión anexa, es la especificidad para los diferentes mecanismos patogénicos, que localicen el segmento de la nefrona comprometido, su evolución y pronóstico, si es crónica reagudizada, cuestiones todavía no alcanzadas^{31,32}. Un ejemplo a seguir, es la troponina I en los eventos coronarios, que llevó a Goldstein y col. proponer el término “angina renal”²⁹. Como expresa el autor, el obstáculo mayor en esta comparación, es que la IjRA “no duele”, interpretándose que más allá de las diferencias de

complejidad entre ambas situaciones, el dolor en los eventos coronarios es un “marcador” precoz en el infarto agudo de miocardio, aunque tardío de la enfermedad coronaria. Como ocurre con los índices bioquímicos urinarios, los nuevos biomarcadores también se utilizarán en panel. Consideraremos algunos de los más importantes, que fueron referidos en excelentes revisiones³²⁻³⁶.

Cistatina C (CyC) “Cystatin C”

Es una proteína sintetizada presente en la mayoría de los líquidos biológicos. Se filtra libremente en el riñón, con reabsorción en el túbulo proximal, donde es catabolizada casi completamente, por lo cual es indetectable en la orina. Es un marcador de función, pero a diferencia de la Creat, no tiene secreción tubular, es más precoz, no es afectado por la masa muscular, el sexo ni la edad y tiene una mejor correlación con el FG (especialmente en los pacientes con disminución leve a moderada). Los valores normales en plasma: < 1-1.5 mg/l, en orina < 0.1 mg/g Creat.

Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL) “Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin”

Es una proteína aislada de los gránulos de leucocitos polimorfonucleares, donde se une a la gelatinasa. De muy bajo PM y resistente a la degradación, se filtra y es captada en el túbulo proximal por endocitosis. En condiciones normales tiene efectos antioxidante, protector bacteriostático, inductor de la reepitelización tubular e inhibe la apoptosis. Se incrementa en respuesta a la injuria epitelial de muchos tejidos y es un marcador precoz de la injuria renal isquémica - nefrotóxica. Se detecta con facilidad en sangre y orina y con técnicas de ELISA y Western blot, los resultados se obtienen en 15 min. Valores normales: plasma es 70-105 ng/ml y en orina 1-20 ng/ml. Es un marcador altamente sensible pero no específico. Se refirieron buenos resultados en la nefropatía por contraste y cirugía cardíaca.

Proteína de unión de ácidos grasos tipo hepático (L-FABP) “Liver-type Fatty Acid Binding Proteins”

Inicialmente se la identificó en los hepatocitos, pero tiene una amplia expresión en el riñón. De

bajo PM, se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Es un captador de ácidos grasos y estimula su metabolismo, siendo una fuente de energía para el metabolismo celular. Tiene efectos antioxidantes y es un protector contra la injuria tubular. Valor normal en orina: 5-20 ug/g Creat.

Interleukin 18 (IL-18)

Es una citoquina proinflamatoria y mediador de la injuria, con propiedades protectoras. En el túbulo proximal, pasa a su forma activa y luego se excreta en orina. En insultos isquémicos, se estimula su síntesis y es una herramienta para diferenciar la NTA, ya que no es afectada por la UrPrR. Experiencias en pacientes con IjRA post-cirugía cardíaca, se observó un incremento de 12 veces a las 6 hs del insulto.

Molécula de lesión renal-1 (KIM-1) “Kidney Injury Molecule-1”

La molécula no es detectable en el riñón normal. Ante una injuria renal isquémica – tóxica, se estimula la síntesis en el túbulo proximal, con expresión en la orina 12 hs después del insulto. Es útil en la diferenciación de la UrPrR – NTA ó IRC y como marcador pronóstico en la UTI.

Conclusión

La oliguria, complementada con la Creat y los índices urinarios, son las herramientas habituales para detectar la IjRA. Los consensos del grupo ADQI (a través del RIFLE) y AKIN, se mantienen vigentes, aunque a futuro necesitarán ser reevaluados. El tema central, es que utilizan signos funcionales (tardíos), lo cual jerarquiza la necesidad de nuevos marcadores orientados a la injuria celular. Un inconveniente a resolver es el “gold standard” para validar su utilidad, considerando que la Creat y/o VU tienen limitaciones, que pueda diferenciar las etapas que ellos consideran. El objetivo final, es poder implementar medidas terapéuticas tempranas, a fin de reducir la todavía elevada morbi-mortalidad de la IjRA.

El dilema es el contexto, no la oliguria

Agradecimiento

A María Eva Torres, por su eficiencia en la obtención de la bibliografía.

Bibliografía

- 1.- Klahr S, Millar SB. Acute oliguria. *N Engl J Med* 1998; 338: 671-5
- 2.- Lesko J, Johnston JR. Oliguria. *AACN Clinical issues* 1997; 8 (3): 459-68.
- 3.- Wilson WC, Solomon A. Oliguria. A sign of renal success or impending renal failure?. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 29 (4): 841-83.
- 4.- Ávila MO, Zanetta DM, Abdulkader RC, Yu L, Burdmann EA. Urine volume in acute kidney injury: how much is enough?. *Renal Failure* 2009; 31:884-90
- 5.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup; acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204-R212.
- 6.- Metha 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:R31.
- 7.- Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Metha RI. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 509-15.
- 8.- Solomon AW, Kirwan CJ, Alexander NDE, Nimako K, Jurukov A, Forth RJ, Rahman TM. Urine output on an intensive care unit: case-control study. *BMJ* 2010; 341:c6761.
- 9.- Schiffh H. Urine output criteria for the diagnosis of early stages of acute kidney injury. Muddying the waters?. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4114.
- 10.- López Gastón O, Jorge M. Pérdida cerebral de sal: medio siglo de un síndrome no bien definido. *Artículo Especial, Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61 (6): 890-4.
- 11.- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Toward the optimal clinical use of the fraction excretion of solutes in oliguric azotemia. *Renal Failure* 2010; 32 (10): 1245-54.
- 12.- Bagshaw SM, Gibney RT, Noel MB. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008; 36 (4), Suppl: S152-S158.
- 13.- Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and mayor surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 425-40.
- 14.- Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2739-44.
- 15.- Gaiao S, Cruz DN. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus?. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3812-14.
- 16.- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care* 2009; 13 (3): 211.
- 17.- Espinel CH. The FENA test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976; 236 (6): 579-81.
- 18.- Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 2223-29.
- 19.- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. The comparative benefits of the fractional excretion of urea and sodium in various azotemic oliguric states. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c145-c150.
- 20.- Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Éthier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:566-73.
- 21.- Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1592-8.
- 22.- Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (Suppl): S141-S145.
- 23.- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c182-c187.
- 24.- Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond de RIFLE and AKIN crite

ria. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 201-8.

25.- Hoste AJ, Kellum JA. AKI severity class doesn't tell all: the case for transient AKI. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1738-9.

26.- López Gastón O, Osatnik J. Disfunción glomerular secundaria a la hipovolemia arterial efectiva. Programa de Actualización en Terapia Intensiva (PROATI). Sexto ciclo. Módulo 1. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Editorial Panamericana. Año 2001.

27.- Kellum JA. Prerenal azotemia: still a useful concept?. *Crit Care Med* 2007; 36 (6):1630-1.

28.- Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, Piccinni P. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 118-27.

29.- Goldstein AL, Charla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:946-9.

30.- Jonson XaD, Liu KD. Acute renal síndrome / Renal angina: a new paradigm for studies of acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 753-55.

31.- Cala K. Biomarkers of acute kidney injury: early recognition and timely intervention is a need of the hour. *Minerva Anestesiologica* 2010; 76 (10): 776-7

32.- Bonventre JV, Vaidya VS, Schmoeder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28 (5): 436-40.

33.- Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm?. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 368-82.

34.- Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (4) Suppl, S159-S165.

35.- Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 425-40.

36.- Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79 (10): 1119-30.