

Insuffisance rénale aiguë en réanimation — Mécanismes et diagnostic

Acute renal failure during intensive care — Mechanisms and diagnosis

M. Darmon · M. Coudrot · F. Zeni

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Messages clés

L'insuffisance rénale est définie par une augmentation de la créatinine plasmatique ou l'installation d'une oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg par heure).

Une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) profonde (> 40 %) et prolongée (plusieurs heures) est nécessaire afin de voir apparaître une élévation de la créatinine plasmatique. Cette dernière est donc tardive, et des élévations, même minimales, de la créatinine témoignent d'une baisse importante du DFG.

Les critères actuels de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ne sont ni sensibles ni spécifiques, suggérant que de nouveaux outils sont nécessaires afin d'évaluer la fonction rénale.

L'IRA est associée à un pronostic péjoratif y compris après avoir tenu compte des facteurs confondants. Elle pourrait en effet participer à l'apparition d'une défaillance multiviscérale.

Une fois le diagnostic d'IRA posé, il convient de préciser le mécanisme de cette dernière : obstacle, hypoperfusion ou atteinte organique.

En réanimation, l'IRA est en général multifactorielle. L'hypoperfusion rénale reste cependant la cause principale d'IRA.

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une pathologie fréquente et sévère chez les patients admis en réanimation. Ainsi, selon la définition choisie, sa prévalence est aux alentours de 50 %, avec une mortalité qui ne s'est que peu modifiée au cours de ces dernières décennies [1–7]. De nombreuses inconnues persistent, concernant sa définition, la compréhension des mécanismes en cause, la description nosologique des différentes pathologies rénales aiguës, ainsi que leur prise en charge.

Plusieurs données récentes ont modifié notre perception de l'IRA. Ainsi, de nombreux travaux ont souligné l'importance pronostique de l'IRA, et plusieurs études suggèrent une possible implication de l'IRA dans le développement d'une défaillance multiviscérale. Tout d'abord, les données épidémiologiques montrent qu'elle est associée de manière indépendante à la mortalité, et ce, quelle que soit sa sévérité [5,6,8,9]. Ce résultat a été de plus confirmé par plusieurs études expérimentales qui ont également tenté d'expliquer

le rôle spécifique de l'IRA dans l'évolution défavorable des patients [10–12]. Certains modèles animaux ont démontré un rôle propre du rein dans la réaction inflammatoire et le développement de lésions viscérales à distance [10–12]. Les IRA ne se manifestant que par des variations minimales des concentrations de déchets azotés sont également associées à un pronostic péjoratif [8]. Cela pourrait suggérer que, même lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'est que faiblement abaissé, l'agression rénale puisse être suffisante pour devenir un acteur du syndrome de défaillance multiviscérale. Cependant, les critères diagnostiques d'IRA sont peu sensibles et permettent probablement de ne détecter que des formes avancées de la maladie rénale [8,9,13]. En effet, l'évaluation de la fonction rénale repose principalement sur l'estimation du DFG grâce au marqueur endogène qu'est la créatinine plasmatique. Cette méthode, reposant sur l'évaluation de l'accumulation des déchets azotés, ne peut que constater la réduction du DFG. Elle se situe donc nécessairement « en aval » d'une éventuelle agression rénale. L'accumulation des déchets ne survient que plusieurs heures après la baisse du DFG et pour une réduction supérieure à 40 % [14]. De plus, cette méthode comporte des limites, la corrélation entre clairance calculée et clairance mesurée restant faible, voire mauvaise, en état non stable [15,16]. Enfin, les données actuelles suggèrent qu'il existe un continuum entre la survenue de l'agression, le développement d'une IRA potentiellement réversible et l'apparition de lésions tissulaires appelées insuffisance rénale organique.

M. Darmon (✉) · M. Coudrot · F. Zeni
Service de réanimation polyvalente, hôpital Nord,
CHU de Saint-Étienne, avenue Albert-Raymond,
F-42570 Saint-Priest-en-Jarez, France
e-mail : michael.darmon@chu-st-etienne.fr

Faculté de médecine, université Jean-Monnet,
33, rue du 11-Novembre, F-42023 Saint-Étienne, France

Épidémiologie et définition

L'IRA est le terme générique utilisé pour caractériser une altération rapide de la fonction rénale aboutissant à une accumulation des déchets azotés [17]. Par convention, sa détection repose sur la mesure de la filtration glomérulaire, laissant de côté l'appréciation des fonctions endocrines, paracrines et tubulaires du rein. Une baisse brutale du DFG définit donc l'IRA, ce qui a pour conséquence de regrouper sous une même entité des maladies très différentes en termes de mécanismes physiopathologiques, de lésions histologiques, mais aussi de pronostic. Les conséquences de l'IRA sont liées à l'incapacité du rein à maintenir l'homéostasie et dépendent essentiellement de sa sévérité et de sa durée.

L'IRA représente un problème majeur de santé publique. Ainsi, aux États-Unis d'Amérique, l'Institut national de la santé évalue le nombre d'Américains qui vont développer une IRA à environ 115 000 par an [18,19]. Au Canada, dans la région de Calgary, une étude récente retrouvait une incidence quasi similaire de 1,1 pour 10 000 habitants par an [20]. Bien entendu, ces chiffres sont dépendants de la sensibilité de la définition utilisée. En réanimation cependant, l'absence de définition consensuelle explique que l'incidence de l'IRA ait pu varier de 1 à 65 %, en fonction des critères utilisés, mais aussi de la population étudiée [1–7,21,22].

En 1994, une revue évaluant les facteurs de risque d'IRA postopératoire retrouvait 28 définitions pour 28 études réalisées [23]. La première proposition d'une définition consensuelle, faite par Bellomo et al., reposait sur l'élévation de la créatinine et de l'urée plasmatique au-delà d'un chiffre seuil ou sur l'apparition d'une oligurie [24]. Deux définitions ultérieures ont ensuite vu le jour : la RIFLE [25] et l'AKIN [26] (Tableau 1). L'objectif de cette dernière était d'être plus sensible en incluant une modification minimale de créatininémie (élévation de plus de 26 $\mu\text{mol/l}$), laquelle est associée à une surmortalité hospitalière [8].

Mécanismes

Il est usuel de distinguer les IRA en fonction du mécanisme de ces dernières. En général, on distingue trois cadres diagnostiques (Fig. 1). Les causes obstructives ou postreinales liées à un obstacle sur les voies urinaires. Si elle est réalisée

suffisamment tôt, la levée de l'obstacle est en général suffisante afin de permettre une normalisation de la fonction rénale. Les causes fonctionnelles ou prérénales sont liées à une diminution de la perfusion glomérulaire. Elles découlent de la déshydratation, d'une hypoperfusion dans un contexte d'état de choc ou de l'impact direct de certains médicaments sur la vasomotricité des capillaires glomérulaires. À ce stade, une intervention visant à limiter l'hypoperfusion rénale suffit le plus souvent à normaliser la fonction rénale. Enfin, les causes intrinsèques ou organiques sont liées à l'atteinte ou à la dysfonction des différentes structures rénales (tubules, glomérules, interstitium ou vaisseaux). Ces dernières nécessitent parfois une prise en charge spécifique. La cause intrinsèque la plus fréquente, en réanimation, reste la nécrose tubulaire aiguë. Elle associe une dysfonction tubulaire, éventuellement associée à la présence de lésions anatomopathologiques tubulaires. La dichotomie entre IRA fonctionnelle et organique reste cependant artificielle, car il existe une progression entre ces deux extrêmes [27]. De plus, l'idée qu'en l'absence de lésions histologiques rénales l'impact d'une IRA soit négligeable est infirmée par les données épidémiologiques actuelles [28]. Il apparaît également pertinent de pouvoir détecter précocement une agression rénale, idéalement avant installation des lésions anatomopathologiques, et ce, afin d'adapter la prise en charge du patient.

Si l'apparition de définitions consensuelles est un apport indispensable à la recherche, plusieurs limites méritent d'être soulignées quant à la terminologie employée et à leur utilisation. Ces définitions reposent sur des marqueurs fonctionnels plutôt que lésionnels, ce qui ne permet de préjuger ni du mécanisme de l'agression ni d'éventuelles lésions histologiques rénales. Il existe un continuum entre la survenue de l'agression, la mise en place de mécanismes d'adaptation à celle-ci, la baisse du DFG potentiellement réversible et l'apparition de lésions tissulaires. Arriver à appréhender le mécanisme et la sévérité de l'agression en pratique clinique permettrait d'affiner sa prise en charge.

Diagnostic

Malgré les avancées récentes vers une définition consensuelle de l'IRA, les outils d'évaluation de la fonction rénale à notre disposition restent soit inapplicables en pratique

Tableau 1 Définition consensuelle de l'AKIN [26]

Classification	Créatinine ou clairance	Diurèse
1	↑ Créatinine > 26,4 $\mu\text{mol/l}$ ou créatinine \times 1,5	< 0,5 ml/kg par heure pendant 6 heures
2	↑ Créatinine \times 2	< 0,5 ml/kg par heure pendant 12 heures
3	↑ Créatinine > 354 $\mu\text{mol/l}$ ou créatinine \times 3	< 0,3 ml/kg par heure pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures

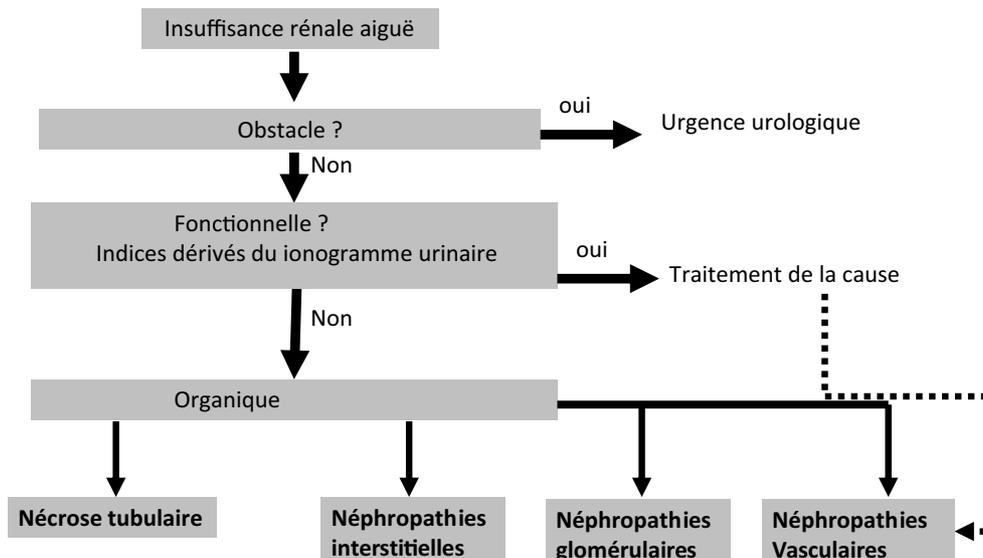


Fig. 1 Arbre décisionnel face à une insuffisance rénale aiguë

quotidienne, soit très imparfaits. Une mesure fiable du DFG nécessite l'évaluation de la clairance d'un marqueur exogène, qui ne soit ni sécrété ni réabsorbé par le tubule (inuline, isotope [Cr^{51} -EDTA ou ^{125}I -iothalamate] ou produit de contraste iodé [iohexol]), ainsi que des prélèvements multiples. Ces méthodes ne sont pas applicables en clinique en réanimation. La créatinine plasmatique reste donc le moyen le plus simple d'approcher le DFG. Cependant, plusieurs limites doivent être connues.

Le fait de définir l'insuffisance rénale par une baisse du DFG aboutit à ne détecter que les conséquences fonctionnelles tardives de l'agression rénale. Si l'oligurie ou l'anurie peuvent survenir rapidement, elles témoignent aussi bien d'une adaptation rénale à une hypovolémie que de la présence de lésions ischémiques sévères. De plus, les diurétiques peuvent masquer la baisse du débit urinaire [13]. La créatinine plasmatique est, quant à elle, un marqueur des variations du DFG qui n'est ni sensible ni spécifique. D'une part, les modèles expérimentaux ont démontré qu'une augmentation de la créatinine plasmatique ne survient que pour des réductions néphroniques supérieures à 30 % (notion de « réserve rénale ») [14]. D'autre part, bien que théoriquement uniquement filtrée, elle est en fait sécrétée par le tube contourné distal, sécrétion pouvant atteindre jusqu'à 50 % de la fraction filtrée en cas d'insuffisance rénale [29,30]. Enfin, de nombreuses molécules interagissent avec la mesure de la créatinine. Ces molécules peuvent être endogènes (protides, corps cétoniques, glucose, bilirubine, acides gras, acide urique, paraglobulines) ou exogènes (céphalosporines, penems, 5-fluoro-cytosine, alcools toxiques, gadolinium) [31,32]. Ces interactions avec la mesure par la méthode de Jaffé peuvent faire varier la créatininémie de 5 à 10 $\mu\text{mol/l}$ [32,33]. Enfin, cimétidine,

probénécide, triméthoprime et pyrimétamine inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine [29,33]. Elles augmentent ainsi la créatinine plasmatique de 20 à 30 %, sans pour autant modifier le DFG (133–137).

En dehors de la réanimation, plusieurs formules ont été proposées afin d'évaluer la filtration glomérulaire à partir de la créatinine plasmatique, de l'âge, et parfois du poids, du sexe ou de l'origine ethnique (138–140). Elles nécessitent cependant d'utiliser un chiffre de créatininémie à l'équilibre, ce qui n'est que rarement le cas en réanimation [34]. Cela explique probablement la très faible corrélation entre clairance de la créatinine estimée par les formules précédentes et clairance mesurée par le rapport ($[\text{créatinine urinaire} \times \text{volume}]/\text{créatinine plasmatique}$), même si ce dernier n'est pas exempt de limites (mesure du temps de recueil, variabilités de la fonction rénale au cours du nyctémère) [16]. Enfin, même si la définition la plus récente de l'AKIN a choisi d'inclure une élévation minimale de créatininémie comme marqueur d'IRA, le temps nécessaire pour observer une élévation de celle-ci reste important et variable d'un patient à l'autre [14]. Les modèles mathématiques de cinétique de créatinine plasmatique montrent qu'une augmentation de 24 $\mu\text{mol/l}$ peut nécessiter de 5 à plus de 100 heures [14]. Ce délai varie en fonction de l'importance de la réduction du DFG, du taux de production de créatinine, de son volume de distribution ou de la réserve fonctionnelle rénale du patient [14].

Les limites à l'utilisation de la créatininémie pour l'évaluation du DFG concernent plus particulièrement le patient de réanimation. Dans cette population, il a été suggéré que si le DFG reste stable, la créatininémie doit baisser, une augmentation modérée étant probablement le reflet d'une baisse profonde du DFG avec un impact sur la mortalité [14].

En effet, la fonte musculaire obligatoire liée à l'immobilisation modifie fortement la production de la créatinine, et son volume de distribution est augmenté par l'augmentation de l'eau corporelle totale fréquente en situation critique (remplissage, œdème...).

L'ensemble de ces limites explique la nécessité de disposer en pratique clinique de marqueurs plus précoces et plus fiables permettant de détecter l'existence d'une agression rénale et sa réponse avant de pouvoir détecter une baisse du DFG par la créatinine.

Facteurs de risque

Du fait de la gravité des pathologies observées et des traitements nécessaires, les patients de réanimation sont particulièrement exposés au risque d'agression rénale. Les deux grands cadres en sont les anomalies de la perfusion et l'exposition aux agents toxiques d'origine médicamenteuse ou par la libération endogène de substances toxiques produites à partir d'une lyse cellulaire. Il existe en général une interaction additive de ces différentes agressions et un rôle tout à fait net du terrain sur lequel elles surviennent.

L'inflammation systémique et l'insuffisance circulatoire aiguë sont les facteurs d'agression majoritairement présents en réanimation et précéderaient le développement d'une IRA dans deux tiers des cas [3,4,7,8,19,35]. Le facteur hémodynamique systémique le plus fréquemment incriminé dans les mécanismes de l'agression rénale est sans doute l'hypovolémie réelle ou relative [3,4,7,8,19,35].

Les données récentes au cours du sepsis apportent plusieurs informations concernant les mécanismes physiopathologiques de ce qui est habituellement appelé « hypoperfusion rénale ». En effet, en fonction des modèles utilisés, la perfusion rénale évaluée en termes de débit sanguin rénal dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires rénales [36]. Elle n'est donc pas toujours diminuée. Dans un modèle de sepsis, on retrouve volontiers une baisse du DFG, alors que le débit sanguin rénal reste élevé [37]. De façon intéressante, dans ce même modèle, le remplissage vasculaire améliore le DFG, sans modification du débit sanguin rénal, suggérant des mécanismes d'agression bien plus complexes qu'une simple variation du débit sanguin rénal. Une baisse des apports en O₂ médullaire peut en effet survenir du fait de la dysrégulation des perfusions locales, aussi bien corticales que médullaires [38,39]. De plus, du fait de lésions endothéliales vasculaires, des anomalies de la microcirculation rénale ont été décrites. Beaucoup de pathologies et de thérapeutiques utilisées en réanimation peuvent altérer le fonctionnement normal du rein. L'insuffisance respiratoire aiguë et les conséquences de la ventilation mécanique constituent d'autres mécanismes d'agression rénale [40]. Ainsi, les patients soumis à une ventilation mécanique en

pression positive sont particulièrement à risque de développer une IRA [9,41]. Cette interaction entre l'insuffisance respiratoire aiguë et le rein est illustrée par la prévalence élevée de l'IRA au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë et le rôle potentiel des réglages de la ventilation artificielle dans la survenue d'une dysfonction rénale [42–44]. La ventilation en pression positive peut ainsi modifier l'hémodynamique systémique, associant diminution du débit cardiaque et du débit sanguin rénal [40,45,46]. De plus, les conséquences humorales de la ventilation artificielle, à savoir l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'inhibition du facteur atrionatriurétique, vont aussi participer aux modifications de la perfusion rénale [47]. Certains réglages de la ventilation artificielle peuvent représenter une source d'agression rénale. Par exemple, dans un modèle murin, l'induction de lésions inflammatoires pulmonaires par l'utilisation d'un volume courant élevé est associée à des phénomènes d'apoptose des cellules épithéliales tubulaires avec baisse du DFG [48]. De plus, les modifications de PaO₂ ou de PaCO₂ peuvent induire des variations des résistances vasculaires rénales et du métabolisme de l'eau et du sel [49–51].

Enfin, compte tenu des multiples agressions rénales survenant lors des interventions chirurgicales (en particulier hypovolémie ou instabilité hémodynamique), le contexte périopératoire est un facteur de risque constamment retrouvé. Cela explique l'incidence élevée de l'IRA chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie lourde ou d'une chirurgie cardiovasculaire [6,7,52,53].

Le terrain sur lequel survient l'agression semble jouer un rôle déterminant dans le développement d'une IRA. Ainsi, l'âge [3,8,19,20,54], l'existence d'une pathologie cardiovasculaire sous-jacente ou d'un diabète [7,8,20,55], d'une insuffisance rénale chronique [8,20,55] et d'une maladie tumorale [20,56] sont considérés comme des facteurs de risque de développement d'une IRA. L'hypoxie médullaire et l'altération des mécanismes de protection préexistant à l'agression jouent un rôle déterminant [57].

Conclusion

L'IRA est une défaillance viscérale fréquente en réanimation. Elle est définie par l'accumulation de déchets azotés (créatinine plasmatique) ou l'apparition d'une oligurie. Ces critères ne sont cependant ni sensibles ni spécifiques. L'élévation de la créatinine plasmatique est tardive et témoigne d'une baisse profonde et prolongée du DFG. De même, l'oligurie peut, théoriquement, survenir en l'absence d'insuffisance rénale dans le cadre de l'adaptation du milieu intérieur. L'IRA est associée à une mortalité élevée en raison de ses conséquences métaboliques, mais aussi, et surtout, en raison de son impact sur le fonctionnement des autres

organes. Une fois le diagnostic d'IRA posé, reste la question du mécanisme de cette dernière. Il est usuel de distinguer les IRA sur obstacle, les IRA fonctionnelles et les IRA par atteinte du parenchyme rénal (organiques). En réanimation, les mécanismes conduisant à la survenue d'une IRA sont cependant multiples.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154–63
- Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40:275–9
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ (1996) Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24:192–8
- Guerin C, Girard R, Selli JM, et al (2000) Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:872–9
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051–2058
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343–8
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–8
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365–70
- Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, et al (2010) Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock* 34 (2):109–16
- Kramer AA, Postler G, Salhab KF, et al (1999) Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 55:2362–7
- Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al (2008) Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 19:1360–70
- Rabb H, Chamoun F, Hotchkiss J (2001) Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol* 41–52
- Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV (2009) Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 24:3263–5
- Waikar SS, Bonventre JV (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20:672–9
- Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al (2001) Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med* 29:1544–50
- Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, et al (2005) Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 20:747–53
- Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5–14
- Star RA (1998) Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54:1817–31
- Liano F, Pascual J (1996) Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50:811–8
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9: R700–9
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 12:R47
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35:871–81
- Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 78:143–9
- Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001) Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27:1685–8
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al (2004) 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* 8:R204–R12
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
- Reineck HJ, O'Connor GJ, Lifschitz MD, Stein JH (1980) Sequential studies on the pathophysiology of glycerol-induced acute renal failure. *J Lab Clin Med* 96:356–62
- Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D (2010) Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:1833–9
- Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA (1991) Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 40:1171–6
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (1985) Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28: 830–8
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–36
- Haylor J, Vickers ME, Morcos SK (2009) Interference of gadolinium-based contrast agents with the measurement of serum creatinine by the Jaffé reaction. *Br J Radiol* 82:438–9
- Roy MT, First MR, Myre SA, Cacini W (1982) Effect of co-trimoxazole and sulfamethoxazole on serum creatinine in normal subjects. *Ther Drug Monit* 4:77–9
- Freedberg DE (2009) To eGFR or not to eGFR: here is an intern's answer. *Kidney Int* 76:129–30
- Rasmussen HH, Ibels LS (1982) Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73:211–8
- Langenberg C, Bellomo R, May C, et al (2005) Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 9:R363–R74
- Langenberg C, Wan L, Egi M, et al (2007) Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33:1614–8
- Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647–55

39. Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–69
40. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB (2005) Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 33:1408–15
41. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 70:199–203
42. No authors listed] (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–8
43. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS (2000) Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 284:43–4
44. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
45. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J (1974) Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 41:452–61
46. Murdaugh HV, Jr, Sieker HO, Manfredi F (1959) Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 38:834–42
47. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, et al (1983) Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 58:136–41
48. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104–12
49. Baudouin SV, Bott J, Ward A, et al (1992) Short-term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Thorax* 47:550–4
50. Sharkey RA, Mulloy EM, O’Neill SJ (1998) Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects. *Eur Respir J* 12:653–7
51. Sharkey RA, Mulloy EM, O’Neill SJ (1999) The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest* 115:1588–92
52. Hilton R (2006) Acute renal failure. *BMJ* 333:786–90
53. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, et al (2005) A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 16:162–8
54. Feest TG, Round A, Hamad S (1993) Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 306:481–3
55. Jochimsen F, Schafer JH, Maurer A, Distler A (1990) Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. *Crit Care Med* 18:480–5
56. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, et al (2007) Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 33:765–72
57. Nangaku M (2006) Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17:17–25