

LA CRÉATININE EN ANESTHÉSIE RÉANIMATION : UNE FAUSSE AMIE !

Arthur Neuschwander, Didier Journois

Service d'Anesthésie-Réanimation, Université Paris-Descartes, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc 75908 Paris Cedex.
E-mail : d.journois@invivo.edu

INTRODUCTION

Chacun a pu constater qu'au lit du malade en anesthésie et en réanimation, la « fonction rénale » a souvent pour synonyme la créatininémie. Cette opinion largement répandue est à l'origine d'une sous-estimation extrêmement fréquente de l'atteinte rénale, laquelle n'est pas rare. Il résulte de cette méprise de nombreux effets indésirables potentiels ou avérés : surdosages médicamenteux, expositions malvenues à des toxiques rénaux, troubles électrolytiques iatrogènes, etc... Avant même de suivre la mode et d'invoquer de nouveaux biomarqueurs de la fonction rénale, il est possible, par la compréhension de la physiologie de la créatinine, d'en cerner les limites et donc d'en optimiser l'usage.

1. RAPPELS

L'intérêt de la créatinine est de servir de marqueur de la filtration glomérulaire et plus précisément d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). On peut d'emblée remarquer que la fonction rénale ne se limite pas à la seule filtration glomérulaire, bien que cette dernière soit essentielle, car indispensable au rôle épuratif du rein, et que les fonctions tubulaires et métaboliques ne sont que très approximativement renseignées par l'estimation du DFG. Le choix de la créatinine, qui au départ n'a pas grand-chose à voir avec le rein, repose simplement sur son comportement à l'égard du DFG : elle est sécrétée de façon à peu près constante (de l'ordre de $0,2 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et n'est à peu près éliminée de l'organisme que par le DFG. La créatinine est le produit physiologique terminal du catabolisme de la créatine musculaire. Sa production dépend essentiellement de la masse musculaire qui, elle, est très variable d'un individu à l'autre. Il est admis que les autres principaux facteurs influençant sa production sont l'âge, l'état nutritionnel, le sexe et l'ethnie [1]. Il existe de meilleurs marqueurs du DFG qu'elle, en particulier la cystatine (endogène) ou l'inuline (exogène). Leur meilleure performance comme marqueur tient alors à une meilleure régularité de sécrétion, une absence de réabsorption ou de sécrétion non glomérulaire.

2. LA CRÉATININÉMIE

2.1. LA RELATION ENTRE CRÉATININÉMIE ET DFG

On conçoit que plus le DFG est élevé et plus basse est la créatininémie et inversement. Cette évidence est à l'origine d'un premier piège tendu au clinicien qui a spontanément tendance à considérer cette relation comme linéaire. Il n'en est rien, car le débit d'élimination d'une substance depuis un compartiment et sa concentration dans ce même compartiment est mathématiquement hyperbolique. C'est ce qu'exprime de façon claire le fameux schéma reproduit ci-dessous, issu d'une étude clinique bien que totalement prévisible par le seul calcul [2].

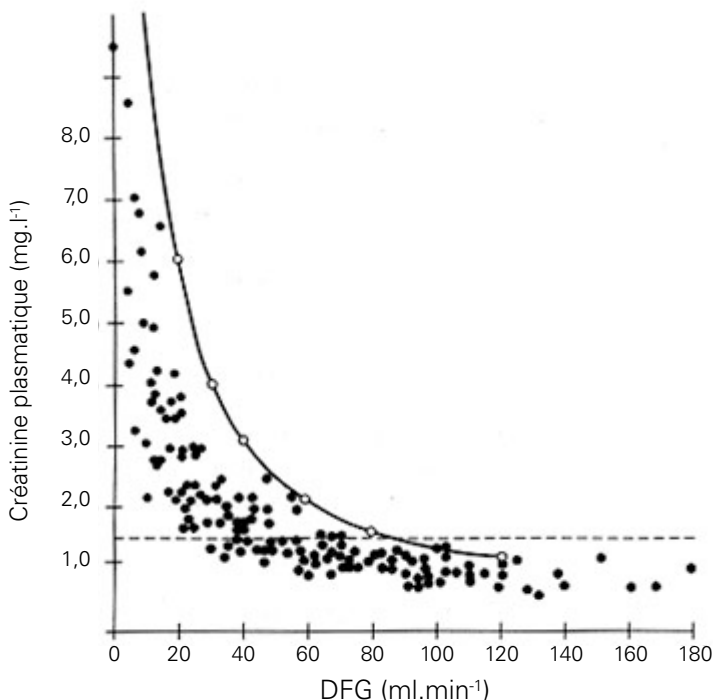


Figure 1 : Relation entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de la créatinine plasmatique. D'après [2]

Ce schéma est très démonstratif. En premier lieu on y confirme deux notions attendues : un haut DFG est associé à une créatininémie basse et une créatininémie élevée est associée à un DFG faible. Cela dit, comme on peut le voir, peu de patients sont en réalité concernés par ces situations évidentes. La nette majorité des patients se situent dans une zone intermédiaire où la relation entre créatininémie et DFG est moins marquée. On peut même y trouver des patients qui à DGF constant présentent une créatininémie soit basse soit plus élevée.

2.2. LA CRÉATININÉMIE EN RÉANIMATION

Comme si ce lien peu évident entre créatininémie et DFG n'était pas suffisant pour nous décourager de raisonner sur la base de la valeur de la créatininémie, les situations rencontrées au cours de l'anesthésie et encore davantage en réanimation rendent l'interprétation de la créatininémie encore plus délicate. Deux facteurs, fréquemment rencontrés, et souvent associés y contribuent : les questions de volume de distribution et les variations de production de créatinine.

2.2.1. VARIATIONS (RELATIVES) DU VOLUME DE DISTRIBUTION

La créatinine ne se distribue pas dans le seul volume plasmatique, mais accompagne plus largement toute l'eau corporelle. Son espace de dilution est donc très important, environ 60 % du poids du corps. Or la majorité des malades admis en réanimation sont l'objet de variations aiguës de l'hydratation corporelle : beaucoup de patients bénéficient d'une expansion volémique dont l'effet secondaire le plus fréquent est une surcharge hydrique corporelle. C'est en particulier le cas quand les apports hydriques ne sont pas exactement compensés, et à la même vitesse, par une perte des volumes administrés. Cette situation se rencontre par exemple au cours des états septiques ou des hyperhydratations destinées à « relancer la fonction rénale » comme à l'occasion des rhabdomyolyses ou des apports importants de produits de contraste iodés. Dans ces situations la créatininémie s'élève peu même réduite. Le clinicien non avisé en conclura que la « fonction rénale n'est heureusement pas altérée » ou « qu'elle s'améliore » alors qu'il n'en est rien. Il est par exemple noté une diminution initiale de la créatininémie chez les patients en choc hémorragique pourtant devenus anuriques lors des premières heures, qui pourrait être interprétée à tort comme une augmentation du débit de filtration glomérulaire !

De façon symétrique le patient déshydraté (jeun hospitalier ou préopératoire, occlusion intestinale, brûlures, diurétiques, etc.) voit son volume hydrique corporel réduit et, à production constante, sa créatininémie s'élève plus rapidement que d'habitude. Le dosage répété de la créatininémie va faire penser que la « fonction rénale » est plus altérée qu'elle ne l'est en réalité. Cette situation est moins grave puisqu'elle accroît la sensibilité diagnostique, même au prix d'une erreur, mais incite donc à rectifier rapidement le point de vue acquis. C'est en particulier un signal très utile pour déterminer le moment où l'apport de diurétiques doit être interrompu, car il a été déjà trop prolongé.

2.2.2. ACCROISSEMENT ABSOLU DU VOLUME DE DISTRIBUTION

On conçoit que cet accroissement rapide du volume de distribution fausse l'interprétation d'une variation de la créatininémie, mais il ne faut pas non plus perdre de vue que même en l'absence de variation rapide la dilution corporelle va, elle aussi, en gêner l'interprétation. En effet le temps nécessaire pour que la créatininémie s'élève, à réduction du DFG constante, va s'accroître avec le volume d'eau c'est-à-dire avec la prise de poids du patient. La formule suivante a été proposée pour « corriger » la créatininémie en fonction de celle qui est mesurée et de la prise de poids corporel.

$$P_{creat_corr} = P_{creat_mesuree} \times \left(1 + \frac{\Delta P}{0,60 \times Pds}\right)$$

En pratique cette formule est peu utile du fait des multiples autres limites à l'interprétation de la valeur de la créatininémie détaillées ici, mais elle permet de bien comprendre le principe de la dilution de la créatininémie. En particulier, elle illustre le fait que, même en cas d'insuffisance rénale très importante, la créatininémie ne va s'élever que lentement, empêchant ainsi le clinicien de s'inquiéter au moment où une action thérapeutique serait potentiellement encore efficace. Par exemple, en cas d'anéphrie complète la créatininémie ne s'élèvera pas davantage que de 200 à 300 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ au cours des premières 24 heures. Même s'il est improbable que cela passe inaperçu, il est possible

que le diagnostic d'absence totale de fonction rénale soit posé. Ou plutôt si ! Grâce à l'anurie concomitante ! On conçoit l'intérêt diagnostique d'une approche telle que celle de la classification RIFLE (cf. plus bas) qui consiste à coupler la valeur des variations de créatininémie à d'autres variables cliniques comme le simple débit de diurèse.

2.2.3. VARIATIONS DE PRODUCTION

Un deuxième facteur compliquant l'interprétation de la valeur de la créatininémie est la variation de production de créatinine induite par la réanimation. Certains facteurs sont à l'origine d'une hyperproduction comme un traumatisme, en particulier musculaire, la fièvre ou une immobilisation prolongée. D'autres peuvent diminuer la production, ce qui est le cas de l'insuffisance hépatique, et de la diminution de la masse musculaire induite par le séjour en réanimation.

Compte tenu de toutes ces limites envisagées on conçoit que la valeur de la créatininémie n'ait un intérêt que très restreint en anesthésie et en réanimation. Tout au plus peut-on interpréter ses variations à condition que les conditions de sa production soient stables et que l'état d'hydratation du patient soit stationnaire entre les deux mesures. Autant dire que cette situation est plutôt rare et seules des variations importantes à quelques heures d'intervalle sans changement évident de l'hydratation peuvent être interprétés directement. Dans les autres situations la créatininémie ne peut servir directement avec une fiabilité convenable et son utilisation doit alors être limitée à l'évaluation de la clairance de la créatinine.

3. EVALUER LE DFG AVEC LA CRÉATININÉMIE

Comme envisagé plus haut, même à l'état stationnaire, la créatininémie reste un marqueur difficile à interpréter du DFG. On peut évidemment améliorer grandement cette estimation en mesurant, plutôt qu'en l'estimant, sa clairance selon la formule classique :

$$Cl_{creat} = \frac{U.V}{P}$$

Où U est la concentration urinaire de créatinine et V le volume d'urine recueilli. P étant la créatininémie.

Cependant cette mesure requiert un recueil prolongé d'urine ce qui ne la rend pas réalisable aisément comme en consultation d'anesthésie et contraignante en réanimation. Pour cette raison des modèles successifs ont été développés en utilisant pour réduire les écarts à la théorie des variables faciles à recueillir. La plus connue et la plus ancienne de ces formules est sans doute la formule de Cockcroft et Gault [3] :

$$DFG_{estim.} = a(140 - age) \times \frac{Pds(kg)}{Creat(\mu mol/L)}$$

Avec a = 1,05 chez la femme et a = 1,25 chez l'homme

On peut, au passage, constater la relation hyperbolique qui lie le DFG estimé et la créatininémie qui figure au dénominateur d'une fraction à numérateur constant. Cette formule, établie en 1976 sur la base d'un collectif de 279 patients a eu le mérite d'introduire les notions d'âge, de sexe et de corpulence dans

l'estimation de la clairance de la créatinine, mais néglige, du fait de l'échantillon étudié, d'autres facteurs propres à la réanimation (l'inflation hydrique en particulier). Des erreurs importantes et fréquentes découlent de son emploi en réanimation [4, 5]. Elle reste néanmoins appropriée chez la plupart des patients en période préopératoire de chirurgie réglée (consultation d'anesthésie). D'autres modèles proposés ne sont pas davantage appropriés aux patients de réanimation pour des raisons identiques. La formule MDRD (Modification in Diet in Renal Disease) intègre plus de facteurs d'ajustement [6]. Elle est complexe à calculer à la main - ce qui ne pose plus de problème à l'époque du smartphone - mais elle a l'avantage de ne pas nécessiter de connaître le poids du patient. Le MDRD a connu deux versions dont la plus récente s'exprime ainsi :

$$MDRD = [186.3.Creat^{-1.154}.age^{-0.203}].0.742(\text{si femme})$$

Bien entendu le MDRD dans sa forme originale ou simplifiée, développée chez les patients insuffisants rénaux chroniques en état stable conduit à des valeurs toutes aussi erronées chez les patients de réanimation du fait des limites envisagées plus haut [4]. A l'heure actuelle l'actualité néphrologique se porte sur une alternative : le CKD-EPI qui utilise les mêmes variables mais avec deux équations au sein d'un même modèle [7] (Figure 2) :

$$GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159[\text{if black}]$$

$$\kappa = 0.7 \text{ if female}$$

$$\kappa = 0.9 \text{ if male}$$

$$\alpha = -0.329 \text{ if female}$$

$$\alpha = -0.411 \text{ if male}$$

min = The minimum of Scr/ κ or 1

max = The maximum of Scr/ κ or 1

Figure 2 : Formule du CKD-EPI d'après [7]

Il s'agit vraisemblablement pour le moment de la meilleure formule mais nous disposons de très peu d'évaluation de cette approche en Anesthésie-Réanimation. Il serait cependant encore une fois surprenant qu'elle fonctionne dans ce contexte, car les facteurs de variabilité qu'on y rencontre, évoqués plus haut, n'ont pas été pris en considération dans sa construction à partir de patients très différents de ceux de notre discipline. On peut pousser le raisonnement plus loin et prédire que nous ne disposerons jamais de formule permettant d'évaluer le DFG à partir de la créatininémie et de variables simples en réanimation du simple fait que la variabilité du remplissage vasculaire ou de la production de créatinine chez un patient de réanimation est bien plus importante que ne l'est celle liée à l'âge ou au sexe. Les modèles nécessaires devraient alors inclure de très nombreux patients et faire appel à des variables correctives plus difficiles à obtenir qu'une mesure réelle de la clairance de la créatinine. Quoi qu'il en soit ces formules peuvent et doivent être employées lorsque le patient se présente à nous à l'état stable comme par exemple en consultation d'anesthésie en vue

d'une chirurgie réglée. Elles permettent alors de déceler les atteintes rénales à minima et de mettre en avant que la prise en charge péri-opératoire devra porter attention à ne pas exposer le patient à un risque rénal accru.

4. MESURER LE DFG AVEC LA CRÉATININÉMIE

Finalement la méthode de référence issue des laboratoires de physiologie rénale est une mesure (et non un calcul) de la clairance de la créatinine. Elle est réalisée par un recueil des urines des 24 heures et la réalisation de ionogrammes sanguin et urinaire selon la formule suivante :

$$\text{Clairance} = \text{Diurèse de 24 h} * [\text{créatinine}] \text{ urinaire} / [\text{créatinine}] \text{ plasmatique}$$

Cette méthode est délicate à mettre en œuvre en réanimation pour diverses raisons dont sa durée, le risque de perdre des urines, les variations pouvant survenir au cours d'une même journée. Pour cette raison différents auteurs se sont penchés sur la possibilité de réduire la durée de recueil des urines. Depuis les travaux de Herrera- Gutiérrez, cette méthode est validée sur une durée de recueil d'environ 2 heures [8]. Cela reste à l'heure actuelle la méthode présentant le meilleur rapport faisabilité/précision. Des différences apparaissent en faveur de la méthode de référence mais seulement pour les valeurs normales ou élevées de clairance ce qui n'a bien entendu pas d'incidence sur la prise en charge thérapeutique des patients.

TO	TO + environ 120 minutes
<ul style="list-style-type: none"> • Vidange complète du recueil de la sonde urinaire. • Ionogramme sanguin. • Départ chronomètre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure précise du volume d'urine des 2 h. • Homogénéisation du recueil. • Ionogramme urinaire sur ce recueil. • (notez l'heure exacte du recueil. Il n'est pas très important que la période de mesure soit précisément de 120 min, en revanche il faut précisément en connaître la durée).

Il est très important d'expliquer au personnel infirmier que la durée est « d'environ » deux heures, peut importe la durée de recueil pourvu qu'elle soit relevée avec précision. Le ionogramme sanguin est pratiqué au départ des deux heures et le ionogramme urinaire sur le prélèvement d'urine à la fin des deux heures (Figure ci-dessus).

5. LA DIFFÉRENCE ENTRE L'AGRESSION ET L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÛ

On a vu plus haut que certaines limites de la créatininémie pour apprécier la fonction rénale tiennent à ses défauts de traceur de filtration et d'autres à l'instabilité du modèle requis pour l'emploi d'une méthode basée sur un traceur de dilution [9]. Il faut néanmoins reconnaître que parmi tous ces défauts la clairance de la créatinine assure sa mission d'exploration du DFG c'est-à-dire d'exploration de la dimension principale de la fonction rénale. Si cette exploration de fonction est utile en particulier pour suivre la dégradation ou la récupération de la fonction rénale, il faut reconnaître qu'elle ne concerne que l'un des aspects de la prise en charge du patient et des marqueurs d'agression rénale seraient très utiles. Ils permettraient de signaler l'agression rénale bien avant que ne

surviennent une défaillance rénale. A titre de comparaison la troponine I permet de détecter très précocement la souffrance myocardique bien avant que ne survienne l'insuffisance circulatoire !

6. INTÉRÊT DU SCORE RIFLE

C'est dans cet esprit que la classification RIFLE a été développée au début des années 2000 à l'initiative du groupe ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) (Figure 3) [10]. L'objectif était double :

- Disposer d'une classification simple et reproductible des défaillances rénales pour faciliter la réalisation et l'interprétation des études cliniques futures.
- Accroître la sensibilité du diagnostic de défaillance rénale.

Score RIFLE

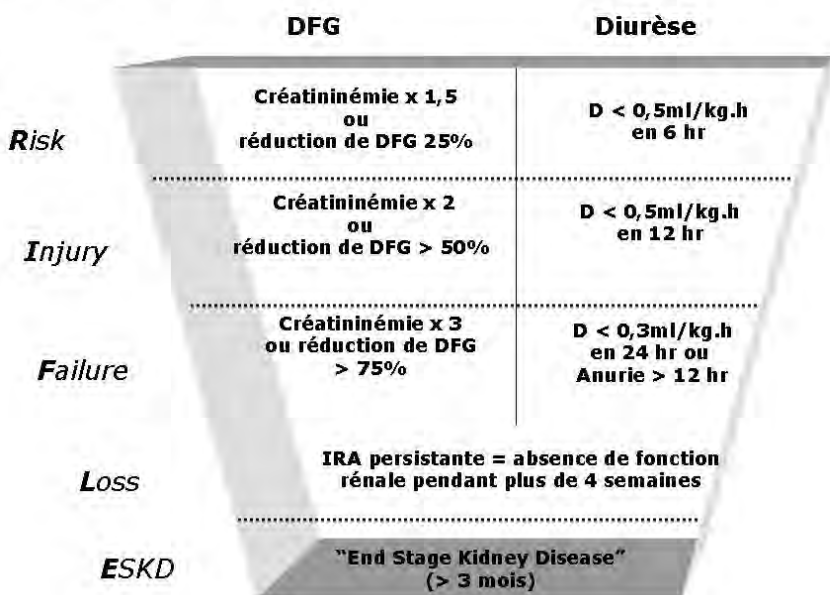


Figure 3 : Score RIFLE.

Cette classification est clinique et biologique. Elle se base sur l'intensité et sur la durée de la réduction du débit urinaire ainsi que sur l'élévation de la créatinine plasmatique. Elle a donc pour principal avantage de révéler les atteintes rénales à créatinémie constante ou diminuée qui ont été évoquées plus haut. Alors que bien peu d'utilisations de ce score dans l'objectif de sa création ont été rapportées, un large emploi en est fait pour classer les atteintes rénales au sein des études en permettant de créer des groupes de patients homogènes au regard de la défaillance rénale. Ceci correspond à une autre problématique générée par la multiplicité des définitions de l'insuffisance rénale aiguë [11]. De fait il est devenu courant dans les publications les plus récentes de simplement substituer le terme « insuffisance rénale aiguë » (ARF) par celui « d'agression rénale aiguë » (AKI). On conçoit qu'il n'y ait généralement pas d'insuffisance sans agression et que ce phénomène de mode n'est donc pas une erreur mais a pour inconvénient de ne pas suffisamment souligner l'importance de la détection

précoce de l'agression rénale, à un stade où la prise en charge clinique peut encore éviter la survenue d'une insuffisance rénale.

L'existence d'une corrélation entre le score RIFLE et la mortalité hospitalière a été observée sur d'importants collectifs de patients [10]. Cette liaison statistique n'a rien d'une surprise dans la mesure où, comme évoqué plus haut, les patients atteints de défaillances sévères présentent une mortalité accrue et fréquemment une IRA et enfin, car l'IRA est possiblement elle-même à l'origine d'un surcroît de mortalité. D'autres auteurs ont confirmé l'existence de ce lien entre la mortalité et le score RIFLE au cours de diverses circonstances : réanimation [12] ou lors de la réanimation de chirurgie cardiaque ou le RIFLE apparaît plus prédictif que l'Euroscore [13].

Cette approche, bien qu'elle fasse couler beaucoup d'encre, ne correspond pas à une approche rationnelle, car elle détourne ce score de son utilité première : déceler précocement les patients à risque rénal. De fait plusieurs auteurs contestent la valeur pronostic du score RIFLE sur la base d'études simples qui parviennent à mettre ce score en difficulté dans une fonction qui n'est pas celle pour laquelle il a été conçu. Il est probable qu'un score de gravité construit pour prédire la mortalité soit plus efficace qu'un score construit pour évaluer l'intensité d'une agression rénale ! Le score AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Figure 4) issu d'un groupe de travail dérivé du groupe concepteur de RIFLE est un peu plus simple avec seulement trois classes, elles aussi basées sur les variations de créatininémie et/ou un débit maintenu d'oligurie [14, 15].

	Cr Criteria	Urine output (UO) criteria
Stage 1	Increased Cr x 1,5 or $\geq 0,3 \text{ mg.dl}^{-1}$	UO $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ x 6 h
Stage 2	Increased Cr x 2	UO $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ x 12 h
Stage 3	Increased Cr x 3 or Cr $\geq 4 \text{ mg.dl}^{-1}$ (with acute rise of $\geq 0,5 \text{ mg.dl}^{-1}$)	UO $< 0,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ x 24 h or anuria x 12 h

Figure 4 : Le score AKIN [15]

Si la diurèse reste indexée au poids on voit que la notion de clairance mesurée a disparu par rapport au système RIFLE. En revanche les variations de créatininémie sont prises en considération soit par rapport à la valeur de base soit par l'intermédiaire d'une variation absolue.

7. ALTERNATIVES À LA CRÉATININÉMIE

7.1. LA CYSTATINE C

Le dosage de la cystatine C a été proposé comme solution de remplacement de la mesure de la clairance de la créatinine du fait de caractéristiques métaboliques la rendant plus propice à représenter la filtration glomérulaire.

Sa production est constante et est indépendante de la masse musculaire, elle souffre néanmoins des mêmes limitations (relation hyperbolique entre DFG et concentration plasmatique en particulier) et ne présente pas une alternative avantageuse [16]. En revanche son intérêt pourrait être la précocité de son altération en comparaison avec celle de la créatinine plasmatique tel qu'il est évoqué dans l'étude rapportée par Herget-Rosenthal et al. où le diagnostic de défaillance rénale est réalisé 48 heures plus tôt avec la cystatine C qu'avec la créatinine plasmatique [17]. Ces données requièrent confirmation sur des collectifs de patients non sélectionnés mais, de toutes les façons, l'intérêt d'un marqueur exclusif du DFG s'estompe avec l'arrivée de biomarqueurs d'agression rénale.

7.2. AUTRES BIOMARQUEURS

En effet, la place de la créatininémie et de la mesure du DFG, qu'elle permet d'évaluer plus ou moins correctement, mérite d'être précisée par rapport aux biomarqueurs modernes. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence des biomarqueurs de l'agression rénale aiguë, issus de travaux de biologie moléculaire sur biopsies rénales de patients en agression rénale aiguë. La NGAL (neutrophil gelatine associated lipocaine), la KIM-1 (Kidney Injury Molécule) et l'IL-18 sont les principaux marqueurs ainsi sélectionnés. Il apparaît d'ores et déjà que ces nouveaux marqueurs permettent le diagnostic précoce d'atteinte rénale et plus précisément d'agression rénale qu'il y ait ou pas encore d'insuffisance rénale. Si leur « validation » s'attache essentiellement à en faire des marqueurs précoces de l'insuffisance rénale, leur apport potentiel est beaucoup plus large puisqu'ils sont en théorie liés aux capacités de régénération tubulaire rénale [18].

CONCLUSION

Le dosage de la créatininémie fait partie des variables cliniques mesurées quotidiennement. De nombreuses limites, insuffisamment connues des cliniciens, la rendent peu efficace dans la détection et l'évaluation de l'agression rénale aiguë. La mesure de la clairance de la créatinine sur des durées de deux heures permet d'évaluer avec beaucoup plus de précision la fonction rénale des patients. Les situations d'agression rénale précoce sont assez facilement détectables en utilisant en routine un score comme AKIN ou RIFLE. Leur emploi doit se répandre de façon systématique afin de permettre la mise en œuvre précoce de mesures limitant l'agression rénale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12
- [2] Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985 Nov;28(5):830-8
- [3] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41

- [4] Hoste EAJ, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005 Apr;20(4):747–53
- [5] Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):242–52
- [6] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994 Mar 31;330(13):877–84
- [7] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12
- [8] Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* 2007 Nov;33(11):1900–6
- [9] Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med.* 2008 Jan;38(1):32–46
- [10] Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006 Jul;34(7):1913–7
- [11] Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Medicine.* 2007;33(3):409–13
- [12] Hoste EAJ, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit. Care Med.* 2006 Jul;34(7):2016–7
- [13] Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann. Thorac. Surg.* 2006 Feb;81(2):542–6
- [14] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31
- [15] Ronco C, Levin A, Warnock DG, Mehta R, Kellum JA, Shah S, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. *Int J Artif Organs.* 2007 May;30(5):373–6
- [16] Grubb AO. Cystatin C—properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63–99
- [17] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1115–22
- [18] Bataille A, Abbas S, Semoun O, Bourgeois É, Marie O, Bonnet F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation.* 2011 Nov 15;92(9):1024–30