COMMENT JE PROTÈGE LE REIN AU BLOC OPÉRATOIRE ET EN RÉANIMATION ?

Maxime Coutrot, Matthieu Legrand
Département d'Anesthésie-Réanimation et Centre de traitement des brûlés. Groupe Hospitalier St-Louis-Lariboisière, APHP, 75010, Paris. Université Paris 7. Inserm UMR -942, Hôpital Lariboisière. E-mail : Matthieu.legrand@aphp.fr

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale est une atteinte d'organe fréquente touchant entre 1 % et 5 % des patients hospitalisés. La réanimation et la période péri-opératoire sont des environnements particulièrement à risque de développement d'une insuffisance rénale aigue (IRA). En période péri-opératoire, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë varie de 1 % en chirurgie majeure non cardiaque à jusque 50 % en chirurgie cardiaque [1, 2, 3].

L'IRA est associée à une durée d'hospitalisation prolongée, un surcoût, une surmortalité, et une cicatrice rénale d'importance variable formant un continuum entre atteinte rénale aiguë et insuffisance rénale chronique [4, 5]. L'IRA péri-opératoire ou en réanimation résulte le plus souvent de la conjonction d'un facteur d'agression rénale (sepsis, chirurgie majeure, CEC…) sur un terrain à risque et parfois de facteurs d'agression rénale surajoutés (variations de pression artérielle et de débit cardiaque, agents néphrotoxiques…). Il n'existe à ce jour pas de thérapeutiques spécifiques disponibles pour aider à la récupération rénale lorsqu'une insuffisance rénale aiguë s'est constituée mais des actions et stratégies peuvent être misent en œuvre pour protéger le rein de ces facteurs d'agression, qui doivent donc être préalablement identifiés. Ces stratégies auront pour objectif à la fois de prévenir des épisodes d'IRA, d'en limiter les conséquences et de favoriser la récupération en limitant le risque de séquelles rénales.

1. IDENTIFICATION DES POPULATIONS À RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

La connaissance par l'anesthésiste-réanimateur des situations à risque d'insuffisance rénale aiguë est primordiale pour détecter au plus tôt les patients à haut risque, et ainsi mettre en œuvre précocement des stratégies adaptées au contexte pour protéger le rein. Les facteurs de risque d'IRA retrouvés dans la littérature sont

listés dans le tableau I. Certains scores sont proposés afin d e stratifier le risque rénal (Figure 1).

Tableau I

Facteurs de risque d'IRA liés au terrain et au contexte ou procédures

Facteurs liés au terrain	Facteurs liés au contexte/procédures
Hypovolémie/Déshydratation Age > 65 ans Insuffisance rénale chronique Insuffisance cardiaque Insuffisance hépatocellulaire Insuffisance respiratoire sévère HTA Diabète Cancer Anémie Sexe féminin Race noire	Sepsis Etat de choc/hypotension Brûlures étendues Traumatismes graves Chirurgie cardiaque avec CEC Chirurgie majeure non cardiaque* Chirurgie urgente Reprise chirurgicale Utilisation d'agents néphrotoxiques Utilisation de produits de contraste
* chirurgie intrathoracique, intrapéritonéale, vasculaire ou associée à d'importantes pertes sanguines ou variations volémiques	

2. STRATÉGIES DE PROTECTION RÉNALE

Sur la base de l'identification des procédures et situations et terrains à risque, certaines actions permettent de diminuer l'incidence de l'insuffisance rénale ou d'en accélérer la récupération en en limitant les conséquences.

2.1. OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE BASÉE SUR DES OBJECTIFS HÉMODYNAMIQUES

L'optimisation hémodynamique et le maintient d'une pression artérielle moyenne (PAM) et de perfusion rénale suffisantes sont des éléments clefs de la protection rénale. Des durées d'hypotension mêmes courtes, de quelques minutes seulement, ont été associées à une insuffisance rénale aiguë péri-opératoire [6]. De façon générale, le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigue péri-opératoire augmente avec la durée et la profondeur d'épisodes hypotensifs en peropératoire de chirurgie majeure [6], notamment chez les populations avec des facteurs de risques cardiovasculaires, l'hypertension artérielle en premier lieu [1].

En chirurgie non cardiaque, le nombre d'épisodes d'hypotension avec PAS < 80 mmHg, PAM < 60 mmHg ou diminuée de plus de 40 % a été associée à la survenue d'une insuffisance rénale chez les patients à haut risque [1]. Dans une étude rétrospective sur l'ensemble des patients à risque rénal ou non, un niveau de PAM < 60 mmHg semblait être le seuil associé à la survenue d'une insuffisance rénale aigue [6]. Le risque augmentait nettement pour des épisodes d'hypotension artérielle avec des PAM < 55 mmHg [7].

L'objectif de PAM doit tenir compte du terrain sous-jacent et notamment du risque d'élévation du seuil ou d'altération de l' autorégulation rénale du débit de filtration glomérulaire, notamment en cas d'hypertension artérielle chronique, où un objectif de PAM plus élevé semble associée à un meilleur pronostic rénal [8, 7]. Redfors et al. retrouvent chez des patients en état de choc vasoplégique en posto-

pératoire de chirurgie cardiaque un DFG et une diurèse plus élevés avec un objectif de PAM de 75 mmHg comparativement à 60 mmHg (25,3 versus 32,3 ml.min^{-1}, p < 0,01 et 1,88 versus 4,04 ml.min^{-1}, p < 0,001 respectivement), avec également une meilleure délivrance rénale en oxygène. Il n'y avait cependant pas de bénéfice à élever la PAM jusqu'à 90 mmHg. Par ailleurs, dans l'étude SEPSISPAM, qui comparait un objectif de pression haute à un objectif de pression standard chez des patients en choc septique, ceux-ci avaient au terme de l'étude dans le premier groupe une PAM de 80-85 mmHg et dans le second une PAM de 65-70 mmHg. Il n'y avait pas sur l'ensemble de la population de différence entre les deux groupes sur l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (définie par un doublement de la créatininémie). Cependant, dans le sous groupe de patients hypertendus, il existait avec un objectif de pression haute une diminution significative de l'incidence de l'insuffisance rénale aigue et du recours à l'épuration extra-rénale (EER) (31,7 % versus 42,2 %, p = 0,046 et 38,9 % versus 52 %, p = 0,02 respectivement).

La gestion des fluides, inotropes et vasopresseurs en péri-opératoire selon des objectifs hémodynamiques définis pourrait contribuer à la prévention de l'insuffisance rénale aigue en postopératoire. Une méta-analyse évaluant le bénéfice sur la fonction rénale d'une optimisation hémodynamique selon une stratégie de « goal-directed therapy », en chirurgie cardiaque et non cardiaque [9], retrouvait que cette stratégie était associée à un meilleur pronostic rénal, basé sur l'augmentation de la créatininémie et/ou le recours à l'EER (OR 0.66 ; 95 % CI [0.50 – 0.88] , p = 0,004). Cet effet était en particulier retrouvé chez les patients à haut risque (OR 0.64 ; 95 % CI [0.50 – 0.83], p = 0,0007). Une méta-analyse récente incluant les résultats d'un large essai randomisé multicentrique indiquait également une diminution des complications postopératoires en chirurgie lourde quand un protocole d'optimisation hémodynamique basé sur des objectifs était appliqué [10].

Le choix des outils pour le monitorage hémodynamique doit être adapté au risque périopératoire, d'une part lié au terrain et d'autre part lié à la procédure. Les recommandations d'experts de la SFAR [11] recommandent de monitorer le volume d'éjection systolique (VES) chez les patients à « haut risque » pour détecter une baisse de celui-ci mais également pour juger de l'efficacité des épreuves de remplissage et permettre de titrer celui-ci en se guidant par les variations de VES induites par le remplissage vasculaire. Le caractère à « haut risque » correspond à l'appréciation des risques de complications postopératoires par l'anesthésiste-réanimateur en charge du patient.

Une balance hydrosodée positive a été associée dans de nombreuses études à une augmentation de la mortalité en réanimation, y compris chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë [12]. Une balance hydrosodée positive est également corrélée à une incidence plus importante d'insuffisance rénale aiguë en réanimation et en péri-opératoire , bien que le lien de causalité ne puisse être établi [13, 14]. Des stratégies restrictives pour les apports peropératoires ou en réanimation avec une moindre positivation de la balance hydrosodée ne s'accompagnent pas d'une altération de la fonction rénale [1, 2, 15]. Des stratégies basées sur des apports en fluides adaptés aux besoins des patients selon un algorithme d'optimisation basé sur des objectifs hémodynamiques précis et non des apports larges systématiques permettent en peropératoire et postopératoire immédiat à la fois une réduction des apports excessifs, mais aussi d'éviter des épisodes d'hypovolémie, toutes deux sources d'altération de la fonction rénale. Au delà

des premières 24 h postopératoires, un contrôle de la balance hydrosodée est probablement un objectif important à atteindre.

Le rôle délétère de la congestion veineuse, de l'œdème qu'elle entraîne notamment au niveau rénal et ses conséquences sur la fonction rénale a été suggéré par des études expérimentales et cliniques [13]. Chez l'animal, un clampage de la veine rénale entraînait une altération plus importante de la fonction rénale qu'un clampage artériel ou artério-veineux, et le débit sanguin rénal restait après reperfusion plus abaissé après clampage de veine que de l'artère rénale [16] . Par ailleurs dans une étude rétrospective une relation quasi linéaire entre la PVC et le risque d'insuffisance rénale aigue chez des patients septiques était retrouvée [17], et ce même après ajustement sur la balance hydrosodée, ce qui souligne le rôle propre de la congestion veineuse dans l'altération de la fonction rénale.

Pour résumer, les protocoles d'optimisation de l'hémodynamique peropératoire guidant l'administration des solutés de remplissage, les agents inotropes et vasopresseurs améliorent le pronostic rénal des patients à risque subissant une chirurgie majeure. L'utilisation de ces protocoles guidés par des objectifs physiologiques permet d'adapter le remplissage et l'administration d'inotropes à chaque patient évitant ainsi les situations avec une hypovolémie ou une baisse du débit cardiaque, sources d'agression rénale mais aussi les apports trop libéraux de solutés pouvant mener à une positivation non souhaitée trop importante de la balance hydrosodée et à des signes congestifs (Figure 1).

2.2. CHOIX DES SOLUTÉS DE REMPLISSAGE ET DE COMPENSATION PEROPÉRATOIRE

La littérature a aujourd'hui apportée suffisamment de preuves attestant de la néphrotoxicité liée à l'usage de certains solutés. Parmi ceux-ci, les hydroxyéthylamidons (HEA) ont été dans plusieurs études et dans une méta-analyse récente associés notamment à une augmentation de la survenue d'insuffisance rénale, de recours à l'EER, et de la mortalité chez les patients hospitalisés pour sepsis en réanimation [19, 20]. Ceux-ci ne doivent plus être utilisés en première intention selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de la Santé (ANSM) chez les patients en réanimation, chez les patients septiques, brûlés et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le débat persiste quant à leur innocuité au bloc opératoire en chirurgie lourde. Une méta-analyse ne mettait pas en évidence d'augmentation du risque rénal en chirurgie [21]. Il est cependant à noter que l'effectif était faible et que les groupes contrôles recevaient souvent un autre colloïde. Dans une étude observationnelle récente, les auteurs observaient une augmentation du risque rénal en chirurgie orthopédique avec l'utilisation des HEA [22, 23].

Une attention toute particulière est actuellement portée sur la toxicité des solutés cristalloïdes riches en chlore, avec en tête de file le NaCL 0,9 % [24]. L'hyperchlorémie est fréquente en réanimation [25] et des conséquences délétères, notamment sur la fonction rénale sont suspectées. Le chlore à forte concentration entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire, une diminution du DFG et de la diurèse [24, 26, 27]. Les études cliniques observationnelles suggèrent qu'une stratégie de restriction chlorée en réanimation est associée à une moindre incidence d'insuffisance rénale et un moindre recours à l'épuration extra-rénale [28, 29]. Des études randomisées de puissance suffisante manquent cependant.

Devant le potentiel néphroprotecteur de l'alcalinisation par bicarbonate de sodium dans le cas de la néphropathie aux produits de contraste, certains auteurs se

sont intéressés à extrapoler cet effet à d'autres contextes à haut risque d'insuffisance rénale. Une étude pilote réalisée en chirurgie cardiaque retrouvait une diminution significative et importante de l'incidence de l'insuffisance rénale post opératoire après alcalinisation par bicarbonate de sodium [30]. L'alcalinisation était supposée avoir un effet protecteur tubulaire, diminu er le stress oxydant, et in fine prévenir la dégradation de la fonction rénale. Cependant, un essai multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle plus récent en chirurgie cardiaque n'a pas confirmé ces résultats, et ne retrouve pas de diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale ni

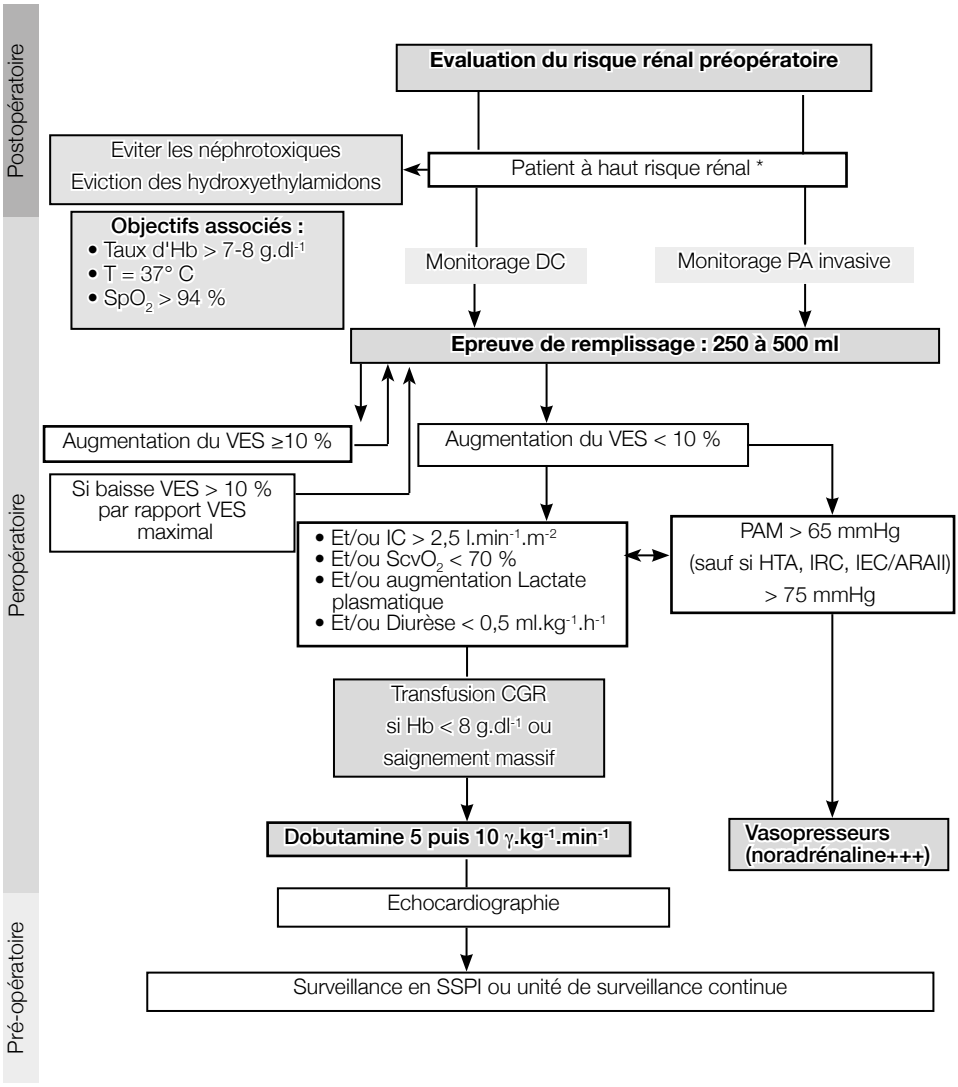

Figure 1 : *proposition d'un algorithme d'optimisation hémodynamique en péri-opératoire chez des patients à haut risque rénal en chirurgie majeure non cardiaque basée sur une revue de la littérature. * Patient considéré à haut risque rénal si présence de 3 ou plus des facteurs de risque d'IRA suivants issus de l'Acute Kidney Injury Risk Index [18] : âge ≥ 56 ans, sexe masculin, insuffisance cardiaque congestive, ascite, hypertension artérielle, procédure chirurgicale en urgence, chirurgie intrapéritonéale, insuffisance rénale chronique (créatinine plasmatique pré-opératoire ≥ 1,2 mg.dl-1 = 106 µmol.l-1), diabète (traitement oral ou insuline).*

d'effet protecteur au niveau tubulaire, voire à une surmortalité [31]. L'alcalinisation ne peut donc actuellement pas être recommandée dans le contexte péri-opératoire.

2.3. ANÉMIE, TRANSFUSION ET INSUFFISANCE RÉNALE

L'anémie pré ou peropératoire a été dans plusieurs études observationnelles en chirurgie cardiaque associée à une plus grande incidence d'insuffisance rénale [23, 32]. Une relation linéaire entre la baisse taux d'hémoglobine et la dégradation de la fonction rénale a été retrouvée en dessous de 13 $g.dl^{-1}$ [2, 23] et particulièrement en dessous de 10 $g.dl^{-1}$ [3].

Par ailleurs le recours à la transfusion sanguine est également associé à un mauvais pronostic rénal dans plusieurs études, notamment en chirurgie cardiaque, et ce avec une augmentation du risque d'insuffisance rénale avec le nombre de culots transfusés en peropératoire [33], mais aussi un risque rénal plus élevé en cas d'anémie préopératoire [32]. Le lien de causalité entre transfusion et IRA n'a pas été établi par un essai randomisé contrôlé, mais des éléments physiopathologiques tels que la libération de fer dans la circulation, pourvoyeuse de stress oxydant, ou les modifications vasomotrices et la toxicité tubulaire lié à l'hémolyse présente dans les culots globulaires pourraient expliquer l'altération de la fonction rénale après transfusion. Les données récentes en réanimation ou en chirurgie cardiaque ne montrent pas de différences entre une stratégie de transfusion libérale avec un seuil transfusionnel à 9-10 $g.dl^{-1}$ et une stratégie restrictive avec un seuil à 7-9 $g.dl^{-1}$ en termes d'incidence d'insuffisance rénale aiguë ou de recours à l'EER [34-36].

2.4. LES MÉDICAMENTS ALTÉRANT L›HÉMODYNAMIQUE INTRA-RÉNALE

Les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont des médicaments fréquemment prescrits, à visée cardioprotectrice, néphroprotectrice, ou encore anti-hypertensive. Ces médicaments altèrent l'hémodynamique intra rénale via leur action vasodilatatrice sur l'artériole glomérulaire efférente. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont quant à eux une action vasoconstrictrice sur l'artériole glomérulaire afférente. Par ailleurs le retentissement sur l'hémodynamique systémique de l'action vasodilatatrice des bloqueurs du SRAA est souvent redouté. Leur potentiel néphroprotecteur n'est pas retrouvé en péri-opératoire [37] et dans les rares études disponibles concernant l'utilisation de cette classe thérapeutique en période péri-opératoire, ils pourraient même constituer un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë péri-opératoire (OR 2,17 ; 95 % CI [1,11 - 4,24], p = 0,02) [38]. En effet, s'ils peuvent augmenter le débit sanguin rénal ils altèrent l'autorégulation du débit de filtration glomérulaire en cas de variations de la pression artérielle moyenne. Leur maintient chez un patient en chirurgie programmé doit tenir compte de la balance bénéfice cardioprotectrice s'ils sont prescrits chez l'insuffisant cardiaque et risque notamment d'hypotension peropératoire et d'altération d'autorégulation rénale en réponse à l'hypotension. Ils sont habituellement suspendus en préopératoires en cas de prescription à visée anti hypertensive sans dysfonction cardiaque associée. Concernant les AINS, ils sont parfois prescrits aux long cours lors de maladies inflammatoires, leur interruption est préférable à chaque fois que la situation le permet.

2.5. LES MÉDICAMENTS ET AGENTS NÉPHROTOXIQUES

Le sepsis est un facteur majeur d'agression rénale et le traitement efficace du sepsis (prévention du sepsis, traitement de la porte d'entrée et anti-infectieux,

optimisation hémodynamique) demeure probablement la meilleure stratégie de prévention de l'insuffisance rénale d'origine septique. Si certains antibiotiques ont une néphrotoxicicté avérée (aminoglycosides, vancomycine), le risque rénal ne doit bien sûr pas priver le patient d'un traitement efficace si celui-ci est jugé nécessaire. Il conviendra cependant d'optimiser leur administration et enfin d'en limiter la toxicité. Ainsi, pour les aminosides, une dose unique journalière et un traitement de courte durée (< 72 heures) sont probablement à conseiller, sauf contexte particulier. De même pour la vancomycine, une surveillance et adaptation des posologies aux concentrations plasmatiques et une diminution de la durée d'administration (désescalade) sont à intégrer dans la démarche de néphroprotection.

Par ailleurs, les produits de contraste notamment iodés, et particulièrement s'ils sont très hyperosmotiques et injectés par voie artérielle, exercent une toxicité directe sur le rein au niveau tubulaire et vasculaire (vasoconstriction rénale). Il est donc également important de discuter le meilleur moment pour réaliser un examen complémentaire avec injection de produit de contraste dans la période péri-opératoire et de préparer le patient par la perfusion avant l'examen de NaCl 0,9 % ou de Bicarbonate de Sodium 14/1000 si celui-ci s'avère nécessaire [39]. On peut proposer comme schéma une administration de ces cristalloïdes à un débit de 1 à 1,5 ml.kg-1.h, débutée 3 à 12 h avant l'injection du produit de contraste et maintenue 6 à 12 h après celle-ci, avec une cible de diurèse d'au moins 150 $ml.h^{-1}$.

2.6. LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Le Fenoldopam est un agoniste dopaminergique partiel des récepteurs D1 dont l'effet vasodilatateur augmente le débit sanguin rénal au niveau du cortex et de la médullaire externe. Plusieurs études et méta-analyses ont montré un bénéfice du Fenoldopam sur le rein en péri-opératoire et en réanimation avec une diminution de survenue de l'insuffisance rénale et/ou une réduction du recours à l›EER et/ou diminution de la mortalité [40-43]. Son utilisation a cependant été associé à une hypotension qui peut, elle même, compromettre la fonction rénale. Dans une étude récente, Bove et al. ne retrouvaient pas de bénéfice du Fenoldopam pour le recours à l'EER chez des patients déjà atteint d'une altération de la fonction rénale en postopératoire d'une chirurgie cardiovasculaire. Il faut noter que dans cette étude le Fenoldopam était administré tardivement, alors que la fonction rénale était déjà altérée de manière substantielle. D'autres études méthodologiquement fiables sont nécessaires pour évaluer le potentiel néphroprotecteur du Fenoldopam. Dans l'attente celui-ci ne peut être recommandé en stratégie de prévention. La Dopamine, si elle augmente le débit sanguin rénal chez le sujet sain, a quand à elle été associée une altération de l'hémodynamique rénale au cours de l'insuffisance rénale. Dans l'état actuel, son utilisation ne peut être recommandée pour la prévention ou le traitement de l'insuffisance rénale péri-opératoire ou en réanimation.

2.7. LE LEVOSIMENDAN

Les propriétés inodilatatrices du Levosimendan pourraient se révéler être un outil dans la prévention de l'insuffisance rénale aigue, notamment chez les sujets à haut risque. Dans une étude en post opératoire de chirurgie cardiaque, Bragadottir

et al. ont retrouvé versus placebo des augmentations significatives du débit sanguin rénal de 12 % et du DFG de 21 %, sans altération de l'oxygénation rénale [44]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces effets et l'intérêt potentiel du Levosimendan dans la prévention et/ou le traitement de l'insuffisance rénale aiguë en chirurgie ou réanimation.

CONCLUSION

La prévention de l'insuffisance rénale aiguë péri-opératoire passe par l'identification des patients à haut risque d'insuffisance rénale péri-opératoire et l'éviction des facteurs d'agression rénale. La prise en charge hémodynamique peropératoire optimisée permettra par exemple d'éviter les épisodes d'hypovolémie ainsi que les apports excessifs tous deux facteurs d'agression rénale.

RÉFÉRENCES BILBLIOGRAPHIQUES

[1] Kheterpal, S. et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. Anesthesiology 2007;107:892–902.
[2] Karkouti, K. et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. Circulation 2009;119:495–502.
[3] Legrand, M. et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. Crit. Care 2013;17, R220.
[4] Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L. & Palant, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in US veterans: focus on acute tubular necrosis. Kidney Int. 2009;76:1089–1097.
[5] Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A. & Kimmel, P. L. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. N. Engl. J. Med. 2014;371:58–66.
[6] Walsh, M. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology 2013;119:507–515.
[7] Redfors, B., Bragadottir, G., Sellgren, J., Swärd, K. & Ricksten, S.-E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. Intensive Care Med. 2011;37:60–67.
[8] Asfar, P. et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. N. Engl. J. Med. 2014;370:1583–1593.
[9] Brienza, N., Giglio, M. T., Marucci, M. & Fiore, T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study: Crit. Care Med. 2009;37:2079–2090.
[10] Pearse, R. M. et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA 2014;311:2181–2190.
[11] Vallet, B. et al. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. in Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2013;32:454–462.
[12] Grams, M. E. et al. Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011;6:966–973.
[13] Prowle, J. R., Echeverri, J. E., Ligabo, E. V., Ronco, C. & Bellomo, R. Fluid balance and acute kidney injury. Nat. Rev. Nephrol. 2010;6:107–115.
[14] Payen, D. et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit. Care 2008;12:R74.
[15] Matot, I. Effect of the Volume of Fluids Administered on Intraoperative Oliguria in Laparoscopic Bariatric Surgery: A Randomized Controlled Trial. Arch. Surg. 2012;147:228.
[16] Li, X. et al. Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury. AJP Ren. Physiol. 2012;302:F519–F525.
[17] Legrand, M. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. Crit Care 2013;17:11278.
[18] Kheterpal, S. et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery: Results from a National Data Set. Anesthesiology 2009;110:505–515.

[19] Perner, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N. Engl. J. Med. 2012;367:124–134.
[20] Myburgh, J. A. et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N. Engl. J. Med. 2012;367:1901–1911.
[21] Martin, C. et al. Effect of Waxy Maize-derived Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Renal Function in Surgical Patients: Anesthesiology 2013;118:387–394.
[22] Opperer, M., Poeran, J., Rasul, R., Mazumdar, M. & Memtsoudis, S. G. Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. bmj 2015;350:h1567.
[23] Annane, D. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA 2013;310:1809–1817.
[24] Yunos, N. M. et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care*: Crit. Care Med. 2011;39:2419–2424.
[25] Gunnerson, K. J., Saul, M., He, S. & Kellum, J. A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit. Care 2006;10:R22.
[26] Bullivant, E. M., Wilcox, C. S. & Welch, W. J. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. Am. J. Physiol. 256, F152–157 (1989).
[27] Wilcox, C. S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J. Clin. Invest. 1983;71:726.
[28] Yunos, N. M. et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA 2012;308:1566–1572.
[29] Yunos, N. M. et al. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. Intensive Care Med. 2015;41:257–264.
[30] Haase, M. 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.
[31] Haase, M. et al. Prophylactic Perioperative Sodium Bicarbonate to Prevent Acute Kidney Injury Following Open Heart Surgery: A Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Trial. PLoS Med. 2013;10:e1001426.
[32] Karkouti, K. et al. Influence of Erythrocyte Transfusion on the Risk of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Differs in Anemic and Nonanemic Patients: Anesthesiology 2011;115:523–530.
[33] Kulier, A. et al. Impact of Preoperative Anemia on Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Circulation 2007;116:471–479.
[34] Holst, L. B. et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. N. Engl. J. Med. 2014;371:1381–1391.
[35] Carson, J. L., Carless, P. A. & Hebert, P. C. in Cochrane Database of Systematic Reviews (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2012). at <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002042.pub3>
[36] Murphy, G. J. et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. N. Engl. J. Med. 2015;372:997–1008.
[37] Zacharias, M. et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;9:CD003590.
[38] Thakar, C. V., Kharat, V., Blanck, S. & Leonard, A. C. Acute Kidney Injury after Gastric Bypass Surgery. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007;2:426–430.
[39] Kellum, J. A. et al. Work group membership. Kidney Int 2012;2:1.
[40] Joannidis, M. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. Intensive Care Med. 2010;36:392–411.
[41] Landoni, G. 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. Off. J. Natl. Kidney Found. 2007;49:56–68.
[42] Landoni, 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.
[43] Zangrillo, A. et al. Fenoldopam and Acute Renal Failure in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2012;26:407–413.
[44] Bragadottir, G., Redfors, B. & Ricksten, S.-E. Effects of Levosimendan on Glomerular Filtration Rate, Renal Blood Flow, and Renal Oxygenation After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Placebo-Controlled Study*. Crit. Care Med. 2013;41:2328–2335.