

Estimación de la función renal para la dosificación de drogas

LUIS E. ROJAS^{1,2}, JUAN PABLO HUIDOBRO E.³

Estimation of kidney function to adjust drug dosing

Drug dosing according to renal function is a globally accepted practice whose main purpose is to avoid drug associated toxicity when renal clearance is decreased. Renal function is usually estimated based on creatinine clearance or an estimated glomerular filtration rate (GFR) obtained from one of the available equations based on serum biomarkers. In this review we will analyze the different available methods to adjust the dose of drugs based on GFR, with emphasis on their comparative performance for this objective. Based on this, we will provide some recommendations for drug dosing in chronic and acute renal dysfunction.

(Rev Med Chile 2022; 150: 924-929)

Key words: Biomarkers; Glomerular Filtration Rate; Kidney Function Tests.

¹Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Programa de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de enero de 2022, aceptado el 6 de junio de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Huidobro
Diagonal Paraguay 362 4to piso,
Santiago, Chile.
jpablohuidobro@gmail.com.

Uno de los elementos centrales del uso racional de medicamentos es la prescripción personalizada, la cual considera el uso de las dosis adecuadas a las características de cada paciente¹, siendo la función renal uno de los elementos más influyentes.

La dosificación de los medicamentos acorde a la función renal tiene como objetivo principal evitar sobredosis, y por ende la acumulación del fármaco o sus metabolitos y sus potenciales efectos tóxicos. Un objetivo menos considerado, pero también relevante es evitar la dosificación insuficiente y la consiguiente futilidad terapéutica cuando se subestima el aclaramiento renal².

La importancia epidemiológica de esta práctica es relevante. Alrededor de dos tercios de los fármacos utilizados habitualmente son aclarados por el riñón y se ha reportado que hasta 30% a 40% de los pacientes con disfunción renal reciben dosis inadecuadas³. Los ingresos hospitalarios secundarios a errores de dosificación son también un problema frecuente, particularmente en los adultos mayores, en quienes pueden corresponder hasta un 10%⁴. Estas cifras se explican, en parte, por la creciente

prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC), cuyas cifras corresponden alrededor de 10% de la población⁵ y por una alta frecuencia de eventos de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes hospitalizados⁶. A lo anterior se suma la escasa representatividad de pacientes con falla renal en los estudios clínicos pivotaes de los diferentes medicamentos.

En este artículo revisaremos brevemente los diferentes métodos para estimar la función renal a través de la velocidad de filtración glomerular en población adulta, la evidencia existente para su utilización en el ajuste de fármacos en pacientes con disfunción renal aguda y crónica, para finalmente entregar recomendaciones para guiar la prescripción farmacológica en este escenario.

Estimación de la función renal

La tasa o velocidad de filtración glomerular (VFG) es considerada la mejor aproximación a la función renal global, es decir, al total de nefrones funcionales, ya que el valor numérico de la VFG

se aproxima razonablemente bien a las diferentes funciones de los riñones: depuración, funciones endocrinas, mantención del equilibrio del medio interno, volúmenes corporales y la presión arterial⁷.

Si bien la mayor parte del aclaramiento de los fármacos eliminados por el riñón depende de la secreción tubular⁸, es aceptado que la disminución de la VFG y las funciones tubulares ocurre en paralelo, lo que, sumado a la imposibilidad de medir la secreción tubular en la práctica clínica, hace que confiemos en la VFG para la dosificación de fármacos.

La medición de la VFG por métodos de referencia es engorrosa y poco disponible en la práctica clínica, por lo que habitualmente es estimada (eVFG) a través de biomarcadores cuya concentración plasmática depende principalmente de la VFG⁷, siendo los más conocidos y disponibles la creatinina y la cistatina C^{9,10}. Las características y limitaciones de ambos biomarcadores pueden visualizarse en la Tabla 1.

La VFG no está determinada solo por los valores absolutos de estos biomarcadores, sino también por factores que condicionan su concentración plasmática, independiente de la VFG. Estos factores han sido incorporados en las ecuaciones para estimar VFG.

La creatinina, al ser eliminada en la orina, permite además estimar la VFG mediante el cálculo de su aclaramiento o *clearance*; esto es, la relación entre la cantidad de creatinina excretada (volumen urinario por concentración de creatinina en la orina) y la concentración de creatinina plasmática. El volumen obtenido debe dividirse por la

unidad de tiempo en que fue recolectado, con lo que se obtiene el *clearance* de creatinina, el que además puede ajustarse a una superficie corporal estándar (habitualmente 1,73m²)⁹. El *clearance* de la creatinina considera la creatinina eliminada por filtración glomerular y la secretada a nivel tubular proximal, por lo que su valor podría correlacionarse adecuadamente con drogas que siguen este patrón de aclaramiento renal¹¹. Sin embargo, esta situación no es ampliamente extrapolable, ya que depende de las características físico-químicas de cada fármaco, además que la caída de la filtración glomerular y la secreción tubular no siempre ocurre de manera sincrónica¹².

A continuación, analizaremos las ecuaciones más conocidas para estimar la VFG:

Cockcroft-Gault (C-G)¹³

Se formuló a partir de los valores de creatinuria de 24 h de 249 hombres entre 18 y 92 años y se validó contra el *clearance* de creatinina de 236 pacientes, de los cuales 226 eran hombres. Al ser comparada contra *clearance* de creatinina, esta fórmula estima este parámetro y no la VFG, lo que en sí es un defecto, ya que el *clearance* de creatinina siempre sobreestima la VFG real. Otras limitaciones de este estudio son que fue realizado en tiempos en que los ensayos para medición de creatinina no eran estandarizados, se basa en el peso como representante de la masa muscular (por lo que la validez externa estaría limitada en amputados, pacientes con distrofias musculares y en poblaciones en que el peso pudiera estar influido en un mayor porcentaje por la masa grasa) y establece arbitrariamente que la masa muscular de

Tabla 1. Características de los biomarcadores más utilizados para estimar la VFG

	Creatinina	Cistatina C
Propiedades		
- Generación	Músculo estriado	Células nucleadas
- Tamaño	113 Da	13359 KDa
- Metabolismo renal	Filtración y secreción	Filtración y catabolización
Limitaciones		
- Composición corporal	Disminuye en sarcopenia o amputados, aumenta en desarrollo muscular alto	Aumenta en obesidad
- Dieta	Aumenta con alto consumo de proteína animal	No influye
- Fármacos	Aumenta con bloqueadores de secreción tubular (trimetropin, fibratos, dolutegravir, inhibidores de tirosin kinasa)	Aumenta con corticoides

las mujeres es 85% de la de los hombres, lo que no necesariamente es cierto. El uso de esta ecuación para el desarrollo de fármacos se difundió cuando la guía de la FDA de 1998 sobre farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal recomendó el uso de categorías de ajuste de dosis renal derivadas del uso de ésta¹⁴. Esto se potenció por su simpleza matemática y su gran difusión. Sin embargo, desde publicación de la guía de la FDA de 1998, se han desarrollado varios métodos mejorados para estimar la VFG.

MDRD

Publicada en 1999, fue desarrollada en 1.628 pacientes del estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal. Se crearon dos fórmulas de estimación de la VFG a partir de datos de creatinina y otras variables para comparar con VFG medida con clearance de ¹²⁵I-iotalamato en 1.070 pacientes con enfermedad renal¹⁵. Estas fórmulas incluyeron otras variables como nitrógeno ureico, albúmina, género y raza, y luego se validaron en una muestra de 558 pacientes de la misma base de datos. Tanto la fórmula de 4 variables (MDRD-4) como la de 6 (MDRD-6) tuvieron mejor rendimiento que la fórmula de C-G en relación al *gold standard*.

En 2006 esta fórmula fue corregida para métodos trazables de medición de la creatinina (estandarizados contra método de referencia)¹⁶.

Algunas limitaciones de esta fórmula es que fue desarrollada exclusivamente en pacientes con enfermedad renal, por lo que su rendimiento en pacientes con VFG normal es menor. Además, excluyó en su fase de formulación a menores de 18 y mayores de 70 años, diabéticos tipo 1, diabéticos insulino-requiere, embarazadas y trasplantados. Si bien ha sido validada en algunos de estos grupos, su principal limitación parece estar dada para la estimación de la VFG en pacientes con función renal normal.

CKD-EPI

En 2009 se publicó la fórmula del grupo colaborativo CKD-EPI, formado por varios de los autores de la fórmula MDRD¹⁷. Esta fórmula se creó en base a los datos de 8254 pacientes de 10 estudios y se validó en 3896 pacientes de otros 16 estudios. Todas las creatininas fueron medidas por método enzimático en un solo laboratorio y se incluyó pacientes con y sin enfermedad renal (VFG promedio fue de 88 ml/min/1,73m²). La

fórmula creada se comparó con clearance de iotalamato y mostró mejor rendimiento que MDRD para valores de VFG mayor a 60 ml/min/1,73m² y similar rendimiento para los pacientes con VFG menor a 60 ml/min/1,73m².

Pese a que desde su publicación ha sido considerada la mejor manera de estimar la VFG basada en creatinina, la fórmula CKD-EPI tiene algunas limitaciones: para poder aplicarse se debe contar con un método trazable de medición de creatinina. Además, 87% de los pacientes en el grupo de formulación eran menores de 65 años, por lo que su rendimiento en población adulta mayor pudiese ser limitado.

En 2012 el grupo colaborativo CKD-EPI publicó dos nuevas fórmulas: una basada exclusivamente en cistatina C y otra que combinaba cistatina C y creatinina para la estimación de la VFG¹⁸. Las fórmulas se desarrollaron a partir de los datos de 5352 pacientes de 13 estudios y fueron validadas en 1.119 pacientes de otros 5 estudios. El error de estas dos ecuaciones fue similar a la de CKD-EPI basada en creatinina para los diferentes niveles de VFG, pero la ecuación combinada fue más precisa y exacta, sobre todo a niveles más altos de VFG. De esta manera, la ecuación combinada permitió reclasificar correctamente a 16,9% de los pacientes con VFG > 60 mL/min/1,73 m² que habían sido categorizados en el grupo de VFG de 45-59 mL/min/1,73m² con la fórmula basada en creatinina.

En 2021, luego de múltiples controversias por la inclusión de un factor de corrección racial en las ecuaciones que incorporaban la creatinina, el grupo CKD-EPI reformuló las ecuaciones basadas en creatinina y la combinada con cistatina C para no incluir la raza dentro de los determinantes de la VFG¹⁹.

BIS (Berlin Initiative Study)

El año 2012, Schaeffner y colaboradores publicaron las ecuaciones BIS-1 y BIS-2, especialmente diseñadas para adultos mayores²⁰. La primera considera la creatinina, edad y sexo, mientras que la segunda incluye además la cistatina C. La desarrollaron y validaron en 570 pacientes blancos mayores a 70 años en Alemania, portadores de ERC leve o moderada. La eVFG obtenida con las ecuaciones BIS-1 y BIS-2 presentó un rendimiento superior en comparación a las ecuaciones MDRD y CKD-EPI al compararla con la VFG medida con iohexol.

Estrategias para ajustar medicamentos según función renal

Existen 2 situaciones potencialmente complejas relacionadas al ajuste de fármacos según función renal: cuando existe una disfunción renal crónica estable y cuando hay variación aguda de la filtración glomerular. Las analizaremos por separado.

Enfermedad renal crónica

La ERC determina complejidades farmacocinéticas que escapan al mero aclaramiento renal de los fármacos, ya que dependiendo del tipo y grado de afectación renal también puede afectar la absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas y metabolismo de estos¹². Lamentablemente, ante la ausencia de métodos factibles de ser aplicados rutinariamente en la clínica para cuantificar el impacto de la ERC en cada uno de estos parámetros, el ajuste de fármacos debe ser realizado basado en una estimación de la VFG.

En 2009, previo a la publicación de las ecuaciones del grupo CKD-EPI, Stevens y colaboradores evaluaron la concordancia en el ajuste de fármacos con criterios propuestos por la FDA para 5504 pacientes según si ésta era realizada en base a ecuación MDRD o C-G con peso real o ideal, comparada con el ajuste realizado con VFG medida con método de referencia. Este trabajo demostró mayores porcentajes de concordancia del ajuste basado en ecuación MDRD²¹. En mayo de 2010, la organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) convocó a una conferencia de controversias a la cual asistieron académicos y representantes de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) en la cual se concluyó, en base a la evidencia disponible hasta ese momento, que el ajuste de fármacos debía realizarse según la manera más fidedigna de evaluar la VFG, que para la mayor parte de los pacientes correspondía a la ecuación CKD-EPI, con la consideración de eliminar la normalización de la superficie corporal a 1,73m² entregada por la mayoría de las ecuaciones²².

Un estudio australiano evaluó la dosificación teórica de 31 medicamentos de excreción renal en 2.163 pacientes según las diferentes ecuaciones disponibles hasta 2017 sin normalización por superficie corporal. Encontraron que la concordancia en la recomendación de dosificación era

mayor al usar las ecuaciones de C-G o CKD-EPI en comparación a MDRD, y que tanto MDRD como CKD-EPI mejoraban su concordancia con C-G al remover la normalización por superficie corporal²³. Un estudio realizado en 399 pacientes críticos con función renal estable demostró que el uso de un algoritmo de dosificación de vancomicina fundamentado en eVFG por CKD-EPI basada en creatinina y cistatina para la dosificación, permitió obtener niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico con mayor frecuencia que un algoritmo basado en eVFG por C-G²⁴. En 2018, una revisión sistemática realizada por Barreto y colaboradores demostró que, en general, la estimación de la VFG por ecuación CKD-EPI basada en cistatina C tenía una mejor predicción de niveles plasmáticos y *clearance* urinario de drogas que las diferentes ecuaciones basadas en creatinina²⁵. Un estudio que evaluó la ocurrencia de IRA en 5.274 pacientes oncológicos tratados con cisplatino concluyó que el ajuste de dosis en base a la estimación de la VFG con CKD-EPI se asoció a menor ocurrencia de IRA en comparación a la estimación con C-G o MDRD²⁶.

Se debe tener una consideración especial a lo antes descrito para los pacientes obesos y adultos mayores. En el primer grupo parece ser de particular importancia remover el ajuste por superficie corporal estándar entregado por todas las ecuaciones (salvo C-G) para estimar la VFG²⁷. En los adultos mayores, en tanto, se ha visto que la eVFG tiene mayor concordancia con la VFG medida al utilizar ecuaciones que utilicen la combinación de creatinina y cistatina C²⁸, por lo cual se deben preferir las ecuaciones CKD-EPI o BIS-2. Si bien esta información entrega algunas luces acerca de la mejor práctica para el ajuste de fármacos según VFG estimada, la información proveniente de estudios que comparen el uso de diferentes ecuaciones y su impacto en el cumplimiento de niveles plasmáticos, efectos terapéuticos, toxicidad y eventos adversos, es aún muy limitada.

En base a esta información, nos permitimos entregar algunas recomendaciones generales para la prescripción en ERC²⁹:

- Elegir medicamentos con amplio margen terapéutico sobre aquellos con rangos estrechos.
- Utilizar la mejor ecuación de estimación de la VFG para cada paciente en particular, lo que en la mayoría de los casos debiera ser con ecuación CKD-EPI basada en creatinina y cistatina C.

- Ajustar las eVFG a la superficie corporal de los pacientes.
- Dosificar los fármacos considerando la gravedad del paciente (necesidad terapéutica) y el perfil de riesgo para la ocurrencia de toxicidad o efectos adversos.
- De ser posible, medir niveles plasmáticos del fármaco.
- Monitorización frecuente del efecto terapéutico, de toxicidad y efectos adversos.

Variación aguda de la filtración glomerular

La IRA ofrece, además de complejidades farmacocinéticas, la dificultad de que ninguna ecuación de las revisadas en este artículo permite estimar la VFG cuando hay variación aguda del biomarcador en que está basada. Si bien existen ecuaciones cinéticas que intentan predecir la VFG cuando la creatinina está cambiando^{30,31}, éstas no han sido validadas para dosificación de fármacos, por tanto, su utilidad para prevenir complicaciones asociadas a errores en la dosificación de medicamentos es aún algo teórico³². Un estudio que comparó las dosis recomendadas en base a la eVFG por ecuaciones cinéticas demostró que estas eran mayores que aquellas determinadas por MDRD o C-G³³.

Una aproximación inicial a la eVFG puede realizarse con *clearance* de creatinina acortados, con posterior dosificación del fármaco basado en niveles plasmáticos o, en su defecto, mediante la monitorización intensiva de efectos terapéuticos y adversos^{22,34}.

Conclusiones

La dosificación de medicamentos según función renal es parte de la práctica habitual y representa un importante desafío a fin de evitar efectos adversos y toxicidad derivados del tratamiento, terapias insuficientes y los costos asociados a estos.

El ajuste en situaciones de disfunción renal crónica se realiza en base a la VFG estimada, para lo cual existen diferentes ecuaciones, siendo la más recomendada para la mayoría de los pacientes la del grupo CKD-EPI basada en creatinina y cistatina C, ajustando por superficie corporal real del paciente. En la presencia de disfunción aguda la dosificación debe basarse en criterios clínicos e

idealmente niveles plasmáticos del medicamento, pudiendo considerarse la medición de *clearance* de creatinina acortado como punto de partida.

Referencias

1. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs (1985: Nairobi, Kenya) & World Health Organization. Action Programme on Essential Drugs and Vaccines (1985). The Rational use of drugs: review of major issues. World Health Organization.
2. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of kidney pharmacotherapy for the nephrologist: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 (3): 442-58.
3. Van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijttbosch M, De Smet PAGM. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1254-60.
4. Gómez-Pavón J, Gálvez Barrón C, Baztán Cortés JJ, RUIPÉREZ Cantera I. Comparación del uso de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular renal en personas de 75 años o más sin enfermedad renal conocida. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 346-9.
5. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021; 398: 786-802.
6. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2: 364-77.
7. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: Core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021; 78: 736-49.
8. Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, Xu L, Giacomini KM. Renal transporters in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013; 53: 503-29.
9. Huidobro E JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chil*. 2018; 146: 344-50.
10. Huidobro E JP, Guzmán AM, Tagle R. Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular. *Rev Med Chil*. 2021; 149: 98-102.
11. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinetics* 1976; 1: 126-234.
12. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of kidney pharmacotherapy for the nephrologist: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021; 78: 442-58.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
14. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 1998.

15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145 (4): 247-54.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-12.
18. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367: 20-9.
19. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C- based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1737-49.
20. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jacob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 471-81.
21. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 33-42.
22. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease- a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2011; 80: 1122-37.
23. Khanal A, Peterson GM, Jose MD, Castelino RL. Comparison of equations for dosing of medications in renal impairment. *Nephrology* 2017; 22: 470-7.
24. Frazee E, Rule AD, Lieske JC, Kashani KB, Barreto JN, Virk A, et al. Cystatin C-guided vancomycin dosing in critically ill patients: a quality improvement project. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69:658-66.
25. Barreto EF, Rule AD, Murad H, Kashani KB, Lieske JC, Erwin PJ, et al. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 500-14.
26. Motwani SS, Choueiri TK, Partridge AH, Hu J, Kaymakcalan MD, Waikar SS, et al. Comparison of equations to estimate glomerular filtration rate and their impact on frequency of cisplatin-associated acute kidney injury. *Kidney360* 2021; 2: 205-14.
27. Hudson JQ, Nolin TD. Pragmatic use of kidney function estimates for drug dosing: the tide is turning. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25:14-20.
28. Vega J, Huidobro EJP. Evaluación de la función renal en adultos mayores. *Rev Med Chil.* 2021; 149: 409-21.
29. Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1738-46.
30. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 877-88.
31. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol.* 2002; 22: 320-4.
32. Kwong YD, Chen S, Bouajram R, Li F, Matthay MA, Mehta KM, et al. The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury. *PLoS One* 2019; 14: e0225601.
33. Awdishu L, Connor AI, Bouchard J, Macedo E, Chertow GM, et al. Use of Estimating Equations for Dosing Antimicrobials in Patients with Acute Kidney Injury Not Receiving Renal Replacement Therapy. *J Clin Med.* 2018; 7: 211.
34. Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, et al. Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 936-403.