

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**DISFUNCIÓN RENAL AGUDA EN LA SEPSIS GRAVE Y EL
SHOCK SÉPTICO| : CONTRIBUCIÓN DE LA CISTATINA C
AL DIAGNÓSTICO PRECOZ**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Francisco Ortuño Andériz

Bajo la dirección del doctor
Alberto Barrientos Guzmán

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-9537-7

©Francisco Ortuño Andériz, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



DISFUNCIÓN RENAL AGUDA EN LA SEPSIS GRAVE Y EL SHOCK SÉPTICO:
CONTRIBUCIÓN DE LA CISTATINA C AL DIAGNÓSTICO PRECOZ

TESIS DOCTORAL

FRANCISCO ORTUÑO ANDÉRIZ

MADRID 2011

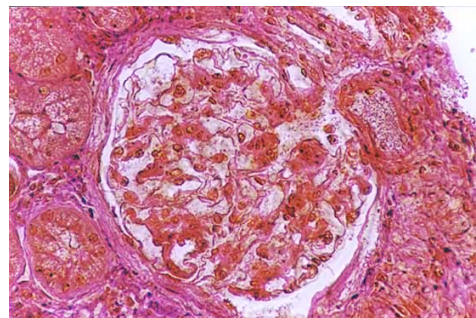
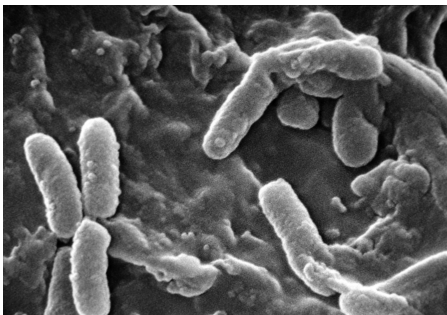


TESIS DOCTORAL

Universidad Complutense de Madrid
Departamento de Medicina
Francisco Ortuño Andériz
Director: Prof. Alberto Barrientos Guzmán

Madrid, Enero de 2011

**DISFUNCIÓN RENAL AGUDA EN LA SEPSIS GRAVE Y EL SHOCK SÉPTICO:
CONTRIBUCIÓN DE LA CISTATINA C AL DIAGNÓSTICO PRECOZ**



Agradecimientos:

Al Profesor Barrientos, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos, Tutor de esta tesis, por su orientación, disponibilidad y estímulo.

Al Dr. Miguel Sánchez, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos por su empuje desde el primer momento en que conoció el proyecto, haciéndolo suyo también.

A los Dres. Suárez, Jefe de Sección y Blesa de la Unidad de Neuropolitraumatizados del Hospital Clínico San Carlos por su ayuda en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

A las Supervisoras de enfermería de Medicina Intensiva, Reyes Merino y María Beatriz Gómez por su meticulosidad en la coordinación de los equipos de enfermería para el manejo de las muestras biológicas, muchas veces en días y horas intempestivas.

Al Dr. Cruzeiro del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos por su colaboración con las técnicas de laboratorio.

A los Dres. Martínez Sagasti y González Gallego por su contribución en la difícil tarea de seleccionar a los pacientes.

A Náyade del Prado y Laura Barreales del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos por su asesoramiento técnico en el análisis estadístico.

A todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos, médicos, personal de enfermería y auxiliares, por su paciencia a lo largo de todo el periodo de estudio.

Dedicatoria:

A mi padre, que es mi maestro también; este trabajo es tan suyo como mío.

A mi madre y hermanas.

A Julia, Jack y Jimena, que juegan a que hacen tesis porque me ven.

A la memoria de Nacho, en quien pensé mucho.

A Noemí.

*Cuando el primer pez salió del agua se llevó
un pequeño mar dentro para poder seguir viviendo*

J. Ortuño

Time is on my side

Jagger/Richards

INDICE

<u>I.- Introducción</u>	3
1.- Epidemiología	5
1.1.- Incidencia del FRA.....	5
1.2.- Gravedad: mortalidad.....	10
1.3.- Coste económico.....	13
2.- Sepsis y síndromes relacionados	15
3.- FRA y sepsis	20
3.1.- Sepsis en la UCI.....	20
3.2.- FRA en la sepsis.....	21
4.- Factores de riesgo en el FRA	29
4.1.- Generales.....	29
4.2.- En la UCI.....	31
5.- El sistema RIFLE	31
6.- Marcadores de FRA	35
6.1.- La creatinina sérica como marcador. Cinética en el FRA.....	36
6.2.- Marcadores urinarios; proteínas y enzimas tubulares.....	44
6.3.- Nuevos marcadores: cistatina C.....	46
6.4.- Cistatina C en el FRA.....	52
6.5.- Cistatina C en la orina.....	53
6.6.- Limitaciones de la cistatina C.....	53
7.- Resumen	56
<u>II.- Hipótesis y objetivos</u>	59
1.- Hipótesis	61
2.- Objetivo principal	61
3.- Objetivos secundarios	61
<u>III.- Métodos</u>	63
1.- Diseño del estudio	65
2.- Población estudiada	65
2.1.- Descripción de la UCI.....	65
2.2.- Patología atendida.....	66
2.3.- Enfermos sépticos atendidos.....	69
2.4.- Criterios de inclusión.....	69
2.5.- Criterios de exclusión.....	69
3.- Obtención de datos y métodos analíticos	70
4.- Manejo clínico del enfermo con sepsis	73
5.- Análisis estadístico	73
6.- Casos estudiados	75

<u>IV.- Resultados</u>	77
1.- Descripción de la serie.....	79
2.- FRA en pacientes con sepsis grave/shock séptico.....	89
3.- Comparación sépticos con FRA y sépticos sin FRA.....	99
4.- Mortalidad.....	109
5.- Gravedad.....	119
6.- Hemocultivos.....	120
7.- Cistatina C urinaria en sépticos versus no sépticos.....	121
<u>V.- Discusión</u>	125
1.- Consideraciones metodológicas.....	127
2.- Sepsis grave/shock séptico.....	129
3.- FRA en la sepsis grave/shock séptico.....	131
4.- Cistatina C en plasma.....	132
5.- Cistatina C en orina.....	135
6.- Histopatología.....	139
7.- Predicción de necesidad de tratamiento sustitutivo.....	142
8.- Limitaciones.....	143
<u>VI.- Conclusiones</u>	145
<u>VII.- Resumen</u>	149
<u>VIII.- Bibliografía</u>	155
<u>IX.- Apéndices: esquemas, tablas, acrónimos</u>	173

I.- INTRODUCCIÓN

1.- Epidemiología

El Fracaso Renal Agudo (FRA) es un síndrome que se caracteriza por un rápido deterioro de la filtración glomerular (FG) con fallo de la homeostasis, que se manifiesta clínicamente por un aumento brusco de urea y creatinina en sangre, y que frecuentemente se asocia a descenso de la diuresis. La incapacidad del riñón para mantener el balance hidroelectrolítico produce situaciones potencialmente letales como sobrecarga de volumen, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Dado que se trata de una entidad que va progresando en el tiempo, su reconocimiento precoz es crucial para intentar prevenir la pérdida progresiva de función renal.

Constituye un problema de considerable importancia por su frecuencia, gravedad y coste económico.

1.1.- Incidencia

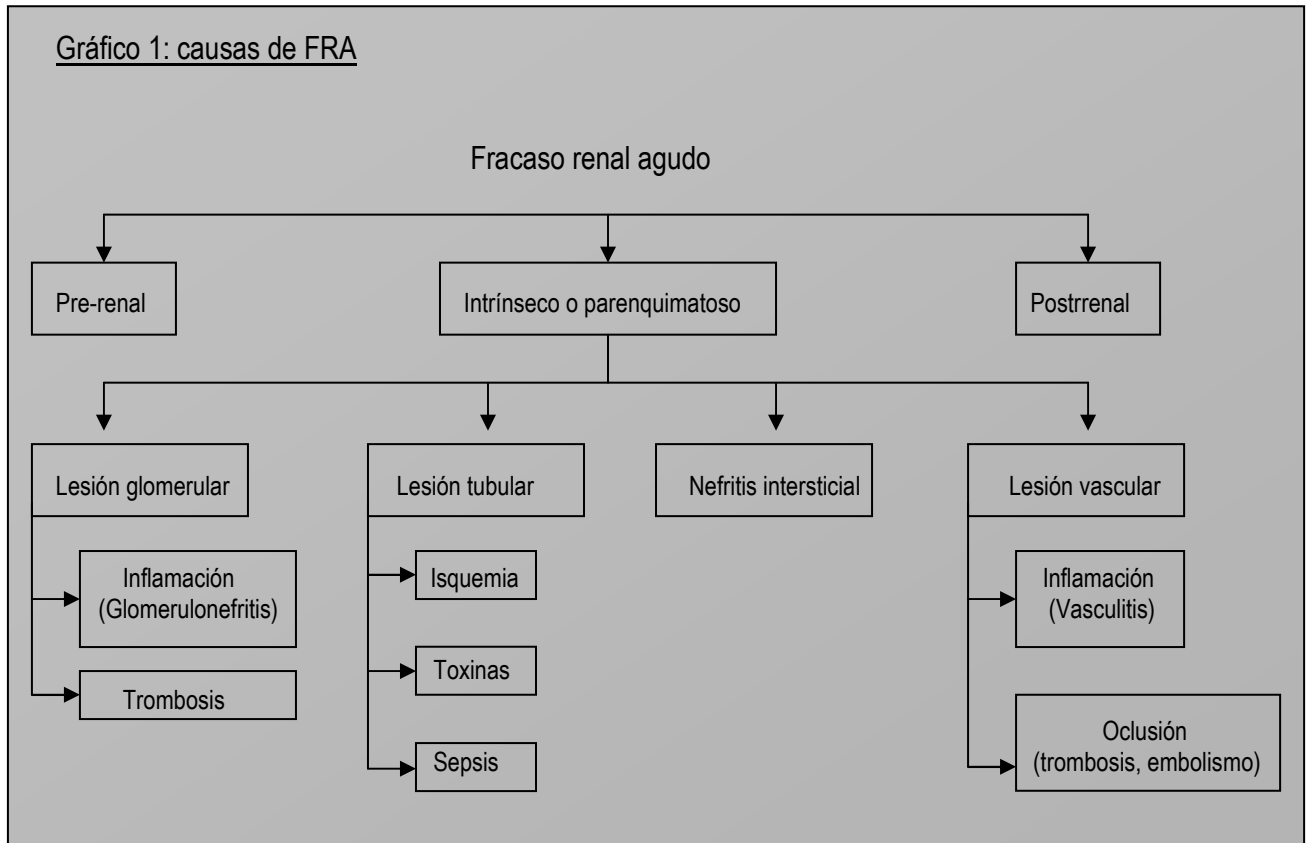
Los numerosos estudios multicéntricos desarrollados en los últimos años han aumentado nuestro conocimiento epidemiológico del síndrome y de su heterogeneidad, al estudiarse en circunstancias específicas (asociada a contratos, en la sepsis, en el postoperatorio) **(1)**. Su incidencia varía entre 172 a 620 casos por millón de adultos y año dependiendo de la definición utilizada para el diagnóstico, con una necesidad de diálisis de 22 a 131 por millón y año e incluso mayor. Las causas más frecuentes del FRA adquirido en la comunidad son las de etiología pre-renal, seguido de la uropatía obstructiva. Entre el 0,4-0,9% de los pacientes ingresados lo hacen por FRA adquirido fuera del hospital **(2-7)**. La incidencia de FRA adquirido en el hospital es 5-10 veces más alta. Y lógicamente, en pacientes críticos aumenta. Así, del 5 al 25% de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) presentan un episodio de FRA generalmente en el seno de un Fracaso Multiorgánico (FMO) **(8-12)**, y un 4-9 % precisan técnicas de depuración extracorpórea (TDE) **(10,13-15)**.

El FRA es muy frecuente en postoperados de cirugía cardiovascular por sus características especiales, alcanzando una prevalencia de hasta el 30%, con una alta necesidad de diálisis y mortalidad **(16)**.

Uchino en 2006 **(17)** analiza 6 estudios multicéntricos con más de 113.000 ingresos por FRA en la UCI. La necesidad de diálisis fue muy similar en todos los estudios, del 3,4 al 4,9%. Así, aunque cada centro tiene poblaciones e indicaciones de diálisis diferentes, la incidencia promedio de FRA grave que precisa de diálisis parece ser del 4% aproximadamente y la mortalidad hospitalaria superior al 60%.

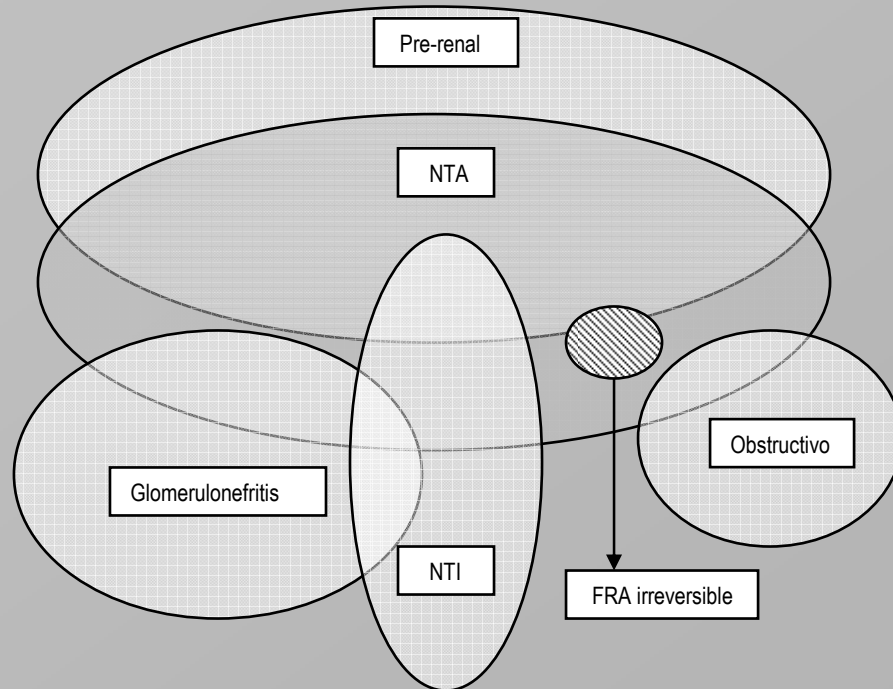
La lesión estructural y la etiología del FRA son muy variados **(GRÁFICO 1)**. La isquemia que produce uremia pre-renal mantenida es el factor que más frecuentemente predispone a Necrosis Tubular Aguda (NTA). Los términos FRA y NTA se intercambian con frecuencia de modo indebido. La NTA es una forma de FRA causada por isquemia o toxicidad de las células tubulares. La necrosis resultante o el desprendimiento del epitelio origina disfunción tubular con un patrón urinario que distingue a la NTA de otras formas de FRA. Aunque el término NTA es evidentemente histológico, lo usamos habitualmente con significado clínico para filiar los casos de FRA en los que se han excluido factores pre-renales y obstructivos, así como lesión de otras estructuras renales (glomerulares, vasculares o intersticiales). Es decir, es generalmente un diagnóstico de exclusión, en un contexto clínico sugestivo, ya que no suele basarse en la biopsia.

Gráfico 1: causas de FRA



En los pacientes de UCI polivalente la forma más frecuente de FRA es la NTA (54% isquémica, 21% formas mixtas y 8% tóxicas) seguida de causas pre-renales en el 12% de los casos (11). Sin embargo, existe dificultad en poder comparar las distintas series, no sólo determinada por la falta de consenso en la definición de FRA, sino también por las numerosas causas que producen el síndrome, y por la afectación variable de las estructuras renales, que muchas veces se solapan entre sí (GRÁFICO 2).

Gráfico 2: espectro de afectación en el FRA



NTI: nefritis túbulointersticial; NTA: necrosis tubular aguda

El FRA hospitalario es a menudo multifactorial. Se encuentran con frecuencia combinaciones de administración de aminoglucósidos en el contexto de sepsis, contrastes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en situación de insuficiencia cardíaca congestiva.

En el estudio multicéntrico español FRAMI se describe una incidencia de FRA en 43 UCIs españolas del 5,7% precisando TDE el 38%, con una mortalidad del 42,3%. Aquí, el FRA se define como una creatinina plasmática (C_{rp}) mayor de 1,9 mg/dl o una diuresis menor de 400 ml en 24 horas (en pacientes crónicos, como un aumento de creatinina del 100% excluyendo aquellos con creatinina basal mayor de 3,9 mg/dl) **(18)**.

Xue y sus colaboradores **(6)** estudiaron la evolución de la incidencia del FRA definido por el código ICD-9-CM como "función renal inadecuada de comienzo agudo y grave". El análisis del 5% de los informes de alta hospitalaria del Medicare detectó 127.614 casos de FRA, el 24% como diagnóstico principal y un 15% precisó diálisis. Entre 1992 y 2001, la incidencia aumentó un 11% anual, de 14,6 hasta 36,4 casos por cada 1.000 altas.

Otro estudio basado también en la codificación de los informes de alta **(19)** señala que entre 1988 y 2002, la incidencia de FRA aumentó más de 4 veces y la del FRA dializado más de 6 veces (de 40 a 270 casos por millón de población). No se descarta que los resultados estén artefactados por cambios en la codificación, y de hecho, se señala que en los primeros años, la mortalidad del FRA era parecida con o sin diálisis, lo que parece indicar que los casos leves no se codificaban como FRA. Pero esto no explica totalmente el aumento de incidencia, dado el análisis de sensibilidad efectuado con la codificación. Aún con las limitaciones metodológicas derivadas de la fuente de información, parece deducirse que el FRA constituye un problema de magnitud creciente.

El mayor estudio prospectivo hasta ahora publicado es el de Uchino y cols **(10)**, realizado en 54 centros de 23 países entre Septiembre de 2000 y Diciembre de 2001. En total 1.738 enfermos de 29.269 críticos (5,7%) desarrollaron FRA durante su estancia en la UCI, aunque un 30% tenían disfunción renal previa al ingreso. Más de un 60% de los pacientes precisaron ventilación mecánica, vasopresores y diálisis, lo que muestra la gravedad de los casos. La sepsis fue la causa dominante, seguido de cirugía mayor, shock cardiogénico, hipovolemia, nefrotóxicos, síndrome hepato-renal y otros factores contribuyentes. Algunas limitaciones del estudio son: 1) la participación fue voluntaria, los centros no son representativos del país (dos de ellos españoles) y puede existir sesgo de selección, 2) es un estudio observacional, no aleatorizado ni controlado; 3) la definición de FRA utilizada selecciona sólo casos graves.

Un hecho fundamental es que la epidemiología del FRA ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas **(20)** de modo que la comparación con series históricas carece de validez. La etiología, asimismo, ha sufrido profundos cambios: han desaparecido causas como las antaño frecuentes complicaciones obstétricas y las intoxicaciones con productos industriales, pero han irrumpido los medicamentos nefrotóxicos, los trasplantes de órganos y la gran cirugía agresiva como frecuentes etiologías en la actualidad

1.2.- Gravedad: mortalidad

La mortalidad del FRA permanece muy elevada y parecería que no hubiera cambiado sustancialmente en las últimas décadas pese al avance en múltiples aspectos del cuidado de los enfermos críticos. Esta apreciación es atrevida y errónea porque no se comparan situaciones análogas: el FRA aislado y el que aparece en el seno de un FMO son dos situaciones completamente diferentes. Los FRA tratados en hospitales hace 30 años eran en su mayoría atendidos fuera de las UCI, no necesitaban ventilación mecánica ni drogas vasopresoras, eran 20 ó 30 años más jóvenes y sólo se estudiaba en hospitales universitarios y de forma retrospectiva. No tiene sentido comparar su evolución con la de los datos obtenidos de forma prospectiva mediante estudios multicéntricos y multinacionales de enfermos críticos, tratados en UCI y que de modo típico se tratan con ventilación mecánica y agentes vasopresores. El análisis de Bellomo muestra que no hay una tendencia clara de la mortalidad en el periodo 1976-2005: es decir, a pesar de profundas diferencias que indican mayor gravedad en los enfermos de 2005, la mortalidad del FRA no ha aumentado, quizás ha disminuido ligeramente, y también lo ha hecho la duración del tratamiento en términos de necesidad de diálisis, estancias en UCI y hospitalarias **(21)**.

Por otro lado, la aunque la mortalidad estimada del FRA en UCI puede llegar hasta el 75%, la falta de consenso acerca de la cuantificación de deterioro renal necesario para diagnosticar el síndrome ha condicionado diferentes tasas de mortalidad en los últimos 25 años, lo que añade confusión al tema **(7,14,13,22-24)**. Bagshaw ha señalado además, que la supervivencia a largo plazo también está disminuida aunque en cuantía variable según la serie **(25)**.

En el estudio multicéntrico de Uchino y colaboradores **(10)**, la tasa de mortalidad hospitalaria varió entre un 22 y un 80%: globalmente un 52% de los enfermos con FRA murió en la UCI y otro 8% falleció en el hospital tras el alta de la misma, resultando en una mortalidad hospitalaria del 60,3%, mientras que la mortalidad prevista por el SAPS II fue del 45,6%. La mediana de estancia en la UCI fue de 10 días y la del hospital de 22. Mediante análisis multivariado se detectaron como importantes factores de riesgo para la evolución los siguientes: vasopresores, ventilación mecánica, sepsis/shock séptico, shock cardiogénico, síndrome hepato-renal, tipo de UCI y número de camas de la Unidad. Cuando sólo se consideraban los casos de FRA que precisaron diálisis, la mortalidad inter-hospitalaria fue más uniforme, siempre superior al 60%. La necesidad de diálisis empeora el pronóstico, pero, en cualquier grupo de edad, el FRA empobrece el pronóstico con un efecto profundo y específico sobre la mortalidad de los enfermos críticos **(13)**, siendo un factor de riesgo independiente sobre la mortalidad incluso en sus formas leves, como en la nefropatía por contraste **(26)**. El tópico tradicional de que un enfermo moría “en FRA” pero no “por FRA” (atribuyendo al tratamiento sustitutivo un potencial excesivo) se ha demostrado falso: aunque la mortalidad fundamental es por la enfermedad de base, los enfermos también fallecen por la disfunción renal **(26)**.

Existe, sin embargo, debate acerca del papel que pueda tener el FRA moderado (incremento de menos del 50% de la Crp basal) en la mortalidad. Algunos trabajos parecen relacionarla más con la necesidad de TDE que con el hecho de haber desarrollado FRA tras ajustar para la edad, la gravedad de la enfermedad y el centro hospitalario **(13,27,28)**. Es muy probable que el pronóstico de los enfermos

dependa, fundamentalmente, de cuatro factores: la edad, la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad basal si la hubiera, además de la intensidad de la afectación renal.

La recuperación de la función renal tras NTA que precisa TDE se produce en un 60-70% de los supervivientes a los 90 días **(25)**.

En este sentido, la revisión sistemática de la literatura entre 1956 y 2004 (80 artículos de FRA en la UCI con más de 15.000 casos) permitió comparar la mortalidad por quinquenios a Ympa IP et al **(29)**. Habida cuenta de la gravedad de la enfermedad de base, del envejecimiento y de la comorbilidad, no se puede descartar que esté disminuyendo la mortalidad por FRA. Los estudios basados en codificación de los informes de alta señalan que, en realidad disminuye la mortalidad del FRA en las últimas décadas **(6,19)**, tanto del FRA dializado como del no dializado, pese a que el grado de comorbilidad ha aumentado: el índice de Charlson de 3 ó más pasó del 16,6% en 1988 al 26,6 en 2002 ($p < 0,001$) y el FRA dializado que precisó ventilación mecánica pasó del 18 al 32% ($p < 0,001$). Puede que se haga diálisis en casos leves con más frecuencia que antes, pero la gravedad ha aumentado, no disminuido. Factores responsables de la disminución de la mortalidad podrían ser la mejoría de los cuidados generales de los enfermos, especialmente en la sepsis y en el Síndrome de Distress respiratorio agudo (SDRA), y la mejoría de las técnicas de diálisis.

Se han desarrollado numerosos índices de gravedad para la población general de la UCI (SAPS III, APACHE), pero hay pocos trabajos que los estudien específicamente en los pacientes con FRA. Además, dado que son estudios pequeños y con metodología muy variable, sus resultados difieren notablemente. Esto hace que se hayan desarrollado otros índices de riesgo específicos para el FRA, pero que imposibilita la comparación de estos pacientes con la población general de UCI, por lo que su interés es limitado. Además, la mayoría de ellos se han desarrollado en un único centro con un número pequeño de pacientes. El FRA afecta a la situación inmunitaria y a distintas vías metabólicas del

paciente, y esta compleja situación fisiopatológica es difícil de medir dado que no tiene indicadores analíticos, lo que explica la falta de utilidad de estos índices. La cuantificación matemática de riesgo resulta atrevida al incluir en la misma serie casos pre-renales, obstructivos, crónicos, deterioros funcionales dispares, momentos evolutivos diversos y enfermedades de base con comorbilidad muy heterogénea.

En resumen, se puede afirmar que el exceso de mortalidad de los pacientes con FRA en la UCI no es sólo atribuible a este fallo orgánico, sino también a que, además, estos pacientes son más propensos a desarrollar posteriormente FMO. En cualquier caso, parece que los pacientes críticos que desarrollan FRA tienen un 50% más de mortalidad que aquellos que padecen de una insuficiencia renal terminal previa al ingreso en UCI a pesar de similar valor de APACHE III.

1.3.- Coste económico

Cuantificar el gasto del FRA desarrollado durante una hospitalización es tarea imposible. En primer lugar, el análisis se enfrenta al mismo problema descrito anteriormente: donde poner el límite para considerar un deterioro de la función renal como un FRA. En segundo lugar, la gran mayoría de los FRA se desarrollan en la UCI en el seno de un FMO con coexistencia de lesión pulmonar, hepática y de otros órganos. Determinar qué parte del gasto se debe a cada uno de los deterioros orgánicos es un problema sin solución. Lo que es un hecho, es que los pacientes que desarrollan FRA, sobre todo si están ingresados en una UCI, tienen una mayor mortalidad y estancia hospitalaria, una mayor necesidad de medicación, de personal y frecuentemente de maquinaria específica (dializadores, hemofiltros) **(24)**. El FRA, per sé, además, incrementa el riesgo de desarrollar otras complicaciones y son más frecuentes los reingresos en UCI lo que aumenta el coste hospitalario **(30-33)**. Por otro lado, entre los supervivientes, la necesidad de cuidados posthospitalarios es mayor **(24)** y también la

mortalidad al año del episodio agudo **(25)**. Factores independientemente asociados con mortalidad a largo plazo tras el FRA fueron edad avanzada, mayor co-morbilidad, hepatopatía crónica, gravedad del FRA, sepsis grave/shock séptico y FRA post-cirugía cardíaca **(25)**.

Así, existe una mayor morbimortalidad y gasto hospitalario en estos pacientes tras ajustar para comorbidades asociadas y severidad de enfermedad. En EEUU se estima que hasta 1.700.0000 ingresos anuales se complican con FRA y parece que esta incidencia va en aumento ya que entre 1988 y 2002 aumentó de 61 casos por 100.000 habitantes y año a 500. Chertow y sus colaboradores determinaron que el 5% de todo el gasto hospitalario se dedica a pacientes que han desarrollado FRA. Según sus cálculos, el gasto en EEUU debido al FRA desarrollado en el hospital podría superar los 10.000.000.000 de dólares **(34)**.

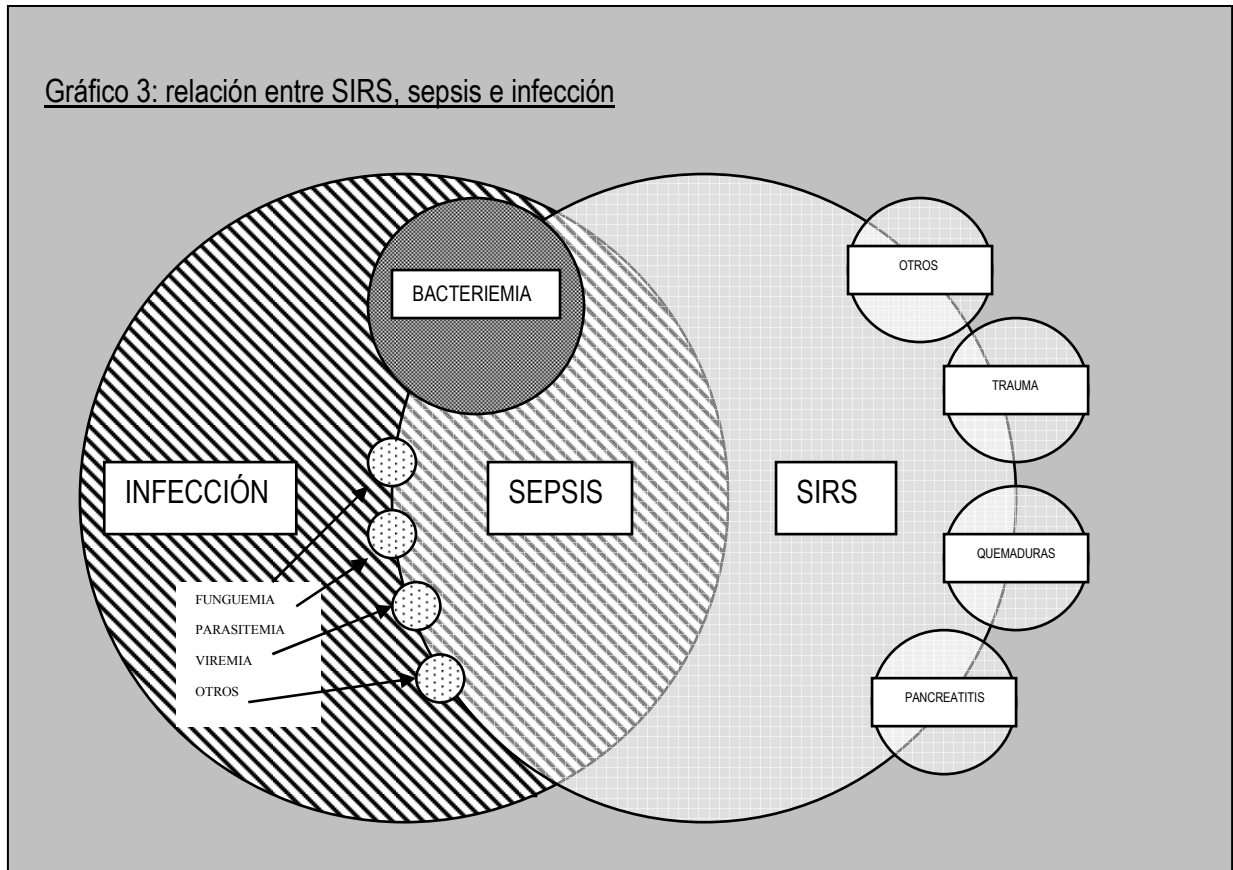
En resumen, en términos de frecuencia, gravedad y coste, el FRA es un problema de enorme magnitud y muchos propugnan que su prevención y tratamiento efectivo debería ser una prioridad sanitaria. Sin embargo, a pesar del esfuerzo realizado y del progreso alcanzado en la definición y clasificación del FRA persisten dificultades para precisar la verdadera incidencia y la significación pronóstica del FRA tanto en estudios epidemiológicos de la población general como en estudios de cohorte.

2.- Sepsis y síndromes relacionados

La sepsis, con una incidencia estimada de hasta 700.000 casos anuales en EEUU, es una enfermedad emergente con una altísima mortalidad en aumento, especialmente en pacientes añosos, críticos e inmunodeprimidos: más de 210.000 fallecimientos anuales en EEUU, representando el 10% de todas las muertes y siendo responsable de más fallecimientos que la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y muchas neoplasias **(23,35,36)**. Actualmente se considera la principal causa de muerte en pacientes críticos no coronarios **(37-41)**. El aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro con generación de resistencias, inmunosupresores y tecnología invasiva junto a cambios demográficos, hace sospechar que su incidencia seguirá aumentando en los próximos años y será cada vez más grave **(35,36,40-44)**.

La sepsis forma parte de un espectro de la reacción inflamatoria, con distintos grados de severidad, y en los que conceptos como inflamación, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), bacteriemia, septicemia, sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) pueden resultar confusos al estar íntimamente relacionados **(GRÁFICO 3)**.

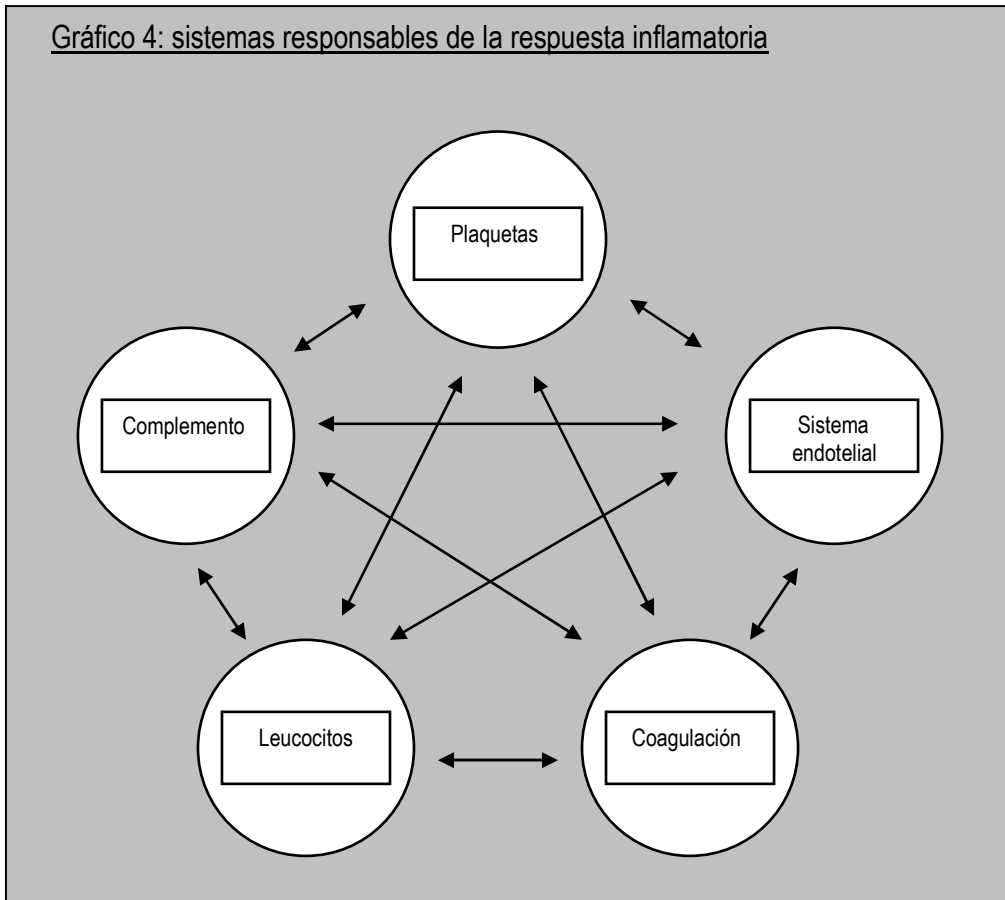
Gráfico 3: relación entre SIRS, sepsis e infección



Todos ellos forman parte de un espectro continuo de gravedad, en el que distintas situaciones infecciosas se pueden considerar estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico, cada uno con una morbimortalidad mayor que el anterior. Utilizamos la terminología y definiciones adoptadas por consenso en las diferentes conferencias (45-47).

- Inflamación: sistema de reacciones defensivas de los tejidos vascularizados del organismo a una agresión que puede tener distinta etiología. Su objetivo es eliminar la causa que lo genera y el tejido destruido, y mediante regeneración o reparación, restaurar la función y el metabolismo del órgano del que forma parte. La agresión que conduce a la inflamación puede ser biológica (microorganismos), física (traumatismos, radiación), química (venenos, ácidos), metabólica (hipoxia, malnutrición), inmunológica (enfermedades autoinmunes), neurohumoral, etc. En su desarrollo se implican cinco sistemas (GRÁFICO 4).

Gráfico 4: sistemas responsables de la respuesta inflamatoria



- Infección: respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos en tejidos normalmente estériles

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): proceso inflamatorio de alta intensidad que excede el control regulador del organismo y que no está localizado, sino diseminado. Si no se controla conduce a trastornos de la microcirculación, de la perfusión de los órganos y sistemas y finalmente a disfunción multiorgánica (SDMO) y muerte. Puede ser debido a una infección, pero también a muchas otras causas: pancreatitis, isquemia, politraumatismos, lesiones tisulares, quemaduras, hemorragias. Su prevalencia es muy alta en pacientes hospitalizados (puede llegar al 80% de los pacientes de UCI) aunque menos de la tercera parte son de causa infecciosa (48-51).

- Bacteriemia: presencia de bacterias en la sangre. En pacientes sépticos, los hemocultivos son positivos en no más del 30-40%, e incluso pueden serlo en pacientes sin infección activa, lo que indicaría colonización o contaminación sin relevancia fisiopatológica (52).

- Sepsis: SIRS de causa infecciosa.

- Septicemia: nombre en desuso que describe la presencia de microorganismos o sus toxinas en la sangre.

- Sepsis severa: sepsis con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión incluye, entre otros, acidosis láctica, alteración del estado mental y oliguria. Se asocia a activación de la cascada de la coagulación e inflamación, lo que representa una respuesta adaptativa del huésped a la infección. Aunque estos mecanismos generalmente son localizados y transitorios, ocasionalmente escapan al control regulador del organismo y se generalizan, manteniéndose en el tiempo, y desarrollando sepsis severa.

- Hipotensión asociada a la sepsis: sepsis con tensión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg o un descenso mayor de 40 mm de Hg sobre la basal y en ausencia de otras causas de hipotensión.

- Shock séptico: hipotensión asociada a la sepsis que persiste a pesar de resucitación con líquidos y acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis láctica, alteración del estado mental, hiperlactacidemia, acidosis metabólica), disfunción de órganos, ó necesidad de soporte vasoactivo para mantener la tensión arterial.

- Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO): disfunción aguda de los órganos en la que no se puede mantener la homeostasis sin intervención. Puede desencadenarse en ausencia de infección

(53,54), y se ha reproducido experimentalmente en el laboratorio infundiendo mediadores de la inflamación (55).

Cuando se desarrolla un SIRS de causa infecciosa, éste puede autolimitarse o progresar a sepsis severa o shock séptico. Es un proceso continuo en el tiempo, teniendo cada una de las entidades mayor mortalidad que la anterior y diferente pronóstico (56), en el que la bacteriemia y la hipotensión pueden existir como parte del proceso (57) y en el que se desarrollan las alteraciones fisiopatológicas que desencadenarán el FMO por SDMO si no se remedia antes: depleción de volumen intravascular, vasodilatación periférica, depresión miocárdica e incremento del metabolismo celular, existiendo un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno a las células, lo que resulta en hipoxia celular y shock. Es esta hipoxia celular la que indefectiblemente conduce, si no se corrige, al desarrollo de SDMO y muerte. Se ha demostrado que en las fases iniciales del cuadro (las denominadas horas de oro) un tratamiento específico y guiado por objetivos disminuye la progresión de la enfermedad (46,58). En el 35% de las sepsis, el cuadro no se puede demostrar microbiológicamente a pesar de la existencia de signos clínicos o la sospecha de un foco infeccioso (59), hecho que ha motivado la búsqueda de un nuevo marcador precoz del cuadro (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Procalcitonina, Proteína C reactiva, endotoxinas, adrenomodulinas, péptidos natriuréticos, neoptinas, etc) (60).

El avance en los conocimientos etiopatogénicos de la sepsis ha motivado la creación de numerosos índices de gravedad que tienen en cuenta el número y la intensidad de los sistemas afectados (LODS, SDMO), siendo en la actualidad el más aceptado el SOFA ("Sepsis-related Organ Failure Assessment" o "Sequential Organ Failure Assessment") que permite no sólo cuantificar la gravedad sino hacer repetidas evaluaciones a lo largo de la evolución del paciente (61,62).

En resumen en la sepsis existe una situación inflamatoria excesiva que resulta perjudicial para el organismo, y que si no se soluciona, evoluciona a FMO con deterioro funcional de varios órganos y sistemas, afectándose el riñón de manera muy característica, lo que se asocia de manera independiente con la mortalidad.

3.- FRA y sepsis

3.1.- Sepsis en la UCI

La sepsis es la principal causa de FRA y mortalidad en la UCI **(8,63,64)** y generalmente se desarrolla como consecuencia de una respuesta del huésped a una infección. Actualmente se considera como un SIRS secundario a los efectos locales y sistémicos de mediadores proinflamatorios circulantes en el seno de un proceso infeccioso. Así, algunos componentes de bacterias Gram negativas del tipo de los polisacáridos, desencadenan una respuesta global que involucra a las vías celular y humoral motivando la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios (citoquinas, factor de activación plaquetario, leucotrienos y tromboxanos, factores activados del complemento C3 y C5). Se implican, además moléculas de adhesión, quininas, trombina y beta-endorfinas. En condiciones normales existe un equilibrio entre todos estos mediadores, dado que su actividad biológica está bajo el control de inhibidores específicos que actúan a distintos niveles **(65)**. En el SIRS, y por tanto en la sepsis, este equilibrio está alterado, produciéndose un desbalance entre los mediadores pro y los antiinflamatorios en el huésped. Es característica la ausencia de respuesta efectiva de los monocitos, produciéndose una elevación de Interleucina 10 y Prostaglandina E2, que deberían inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias **(66)**. Por eso, se han acuñado los términos de inmunoparálisis, desactivación de los monocitos y de hiporrespuesta celular para designar al síndrome. En resumen, en la sepsis existe una

respuesta inflamatoria incontrolada del organismo a una agresión infecciosa, pero existiendo variaciones individuales en esta respuesta, en las que influye la virulencia del organismo causante de la infección, la cantidad de inóculo, las patologías previas del paciente, su edad y el polimorfismo en los genes de las citoquinas.

Dada la alta prevalencia y la mortalidad de la sepsis, así como el importante uso de recursos sanitarios que genera, el interés en el tema ha aumentado notablemente en los últimos años como lo demuestra la Conferencia Consenso de la ACCP/SCCM (**APÉNDICE I (45,47)**) y las guías de tratamiento que se publican periódicamente (**46**).

Constituye un problema general en las grandes UCI conocer con precisión la epidemiología de la sepsis. Las carencias en los sistemas informáticos y la variabilidad en la recogida de los datos conducen más a una estimación clínica de la prevalencia de la sepsis grave/shock séptico que a datos exactos (**34,35**).

3.2.- FRA en la sepsis

La incidencia de FRA en la sepsis alcanza el 21%, con una prevalencia del 3,1%, siendo la causa más frecuente de FRA en la UCI (**67-69**). Esta incidencia aumenta hasta el 23 y el 51% si existe sepsis grave o shock séptico con hemocultivos positivos respectivamente (**23**). La mortalidad se relaciona más con la existencia de FRA, que con la disfunción de otros órganos, manteniéndose como un factor de riesgo independiente de muerte tras ajustar para el APACHE II y la edad (**6**).

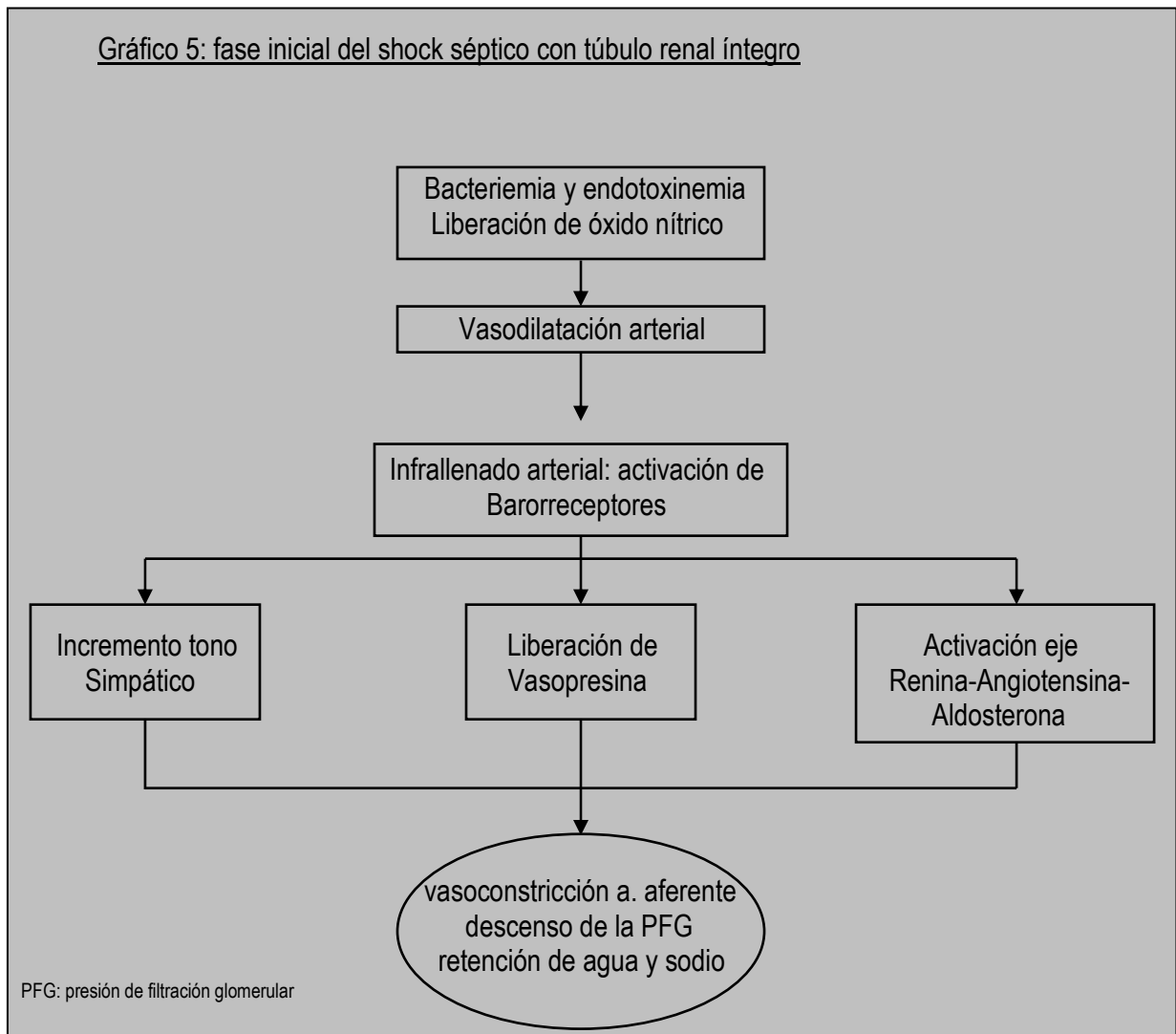
Algunos autores dudan de la existencia de un sustrato histopatológico para hablar del FRA séptico (**70**). El conocimiento limitado que tenemos de su fisiopatología se debe a la falta de información histológica,

aunque tradicionalmente se ha interpretado como una NTA secundaria a hipoperfusión renal con todas sus características patogénicas (23,71,72).

Pero la situación de bajo gasto cardíaco en la sepsis es relativamente poco frecuente en las UCI, por lo que la hipoperfusión renal no es probablemente su mecanismo etiológico. Existen modelos animales que cuestionan el hecho de que exista isquemia renal durante el estado hiperdinámico de la sepsis, porque el deterioro renal se desarrolla en situación de normotensión. Dado que la situación fisiopatológica más frecuente en la sepsis es la hiperdinámica, el FRA séptico podría constituir una forma única de FRA: el FRA normotensivo (o hiperémico), dado que una vez establecida la situación hiperdinámica de la sepsis, la isquemia renal no es la norma (73-75). En este modelo de FRA, se da mucha importancia al hecho de que el FG depende fundamentalmente de la presión de filtración glomerular (PFG), dependiente a su vez de la relación entre las presiones de las arteriolas aferente y eferente.

En la sepsis grave y el shock séptico, los barorreceptores detectan el bajo relleno vascular secundario a la vasodilatación arterial sistémica inducida por la liberación de óxido nítrico que se genera por la presencia de bacterias y/o toxinas en sangre, lo que produce un aumento del tono simpático, un incremento del gasto cardíaco y la liberación de arginina-vasopresina. Habitualmente, la isquemia con disminución del flujo sanguíneo renal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona lo que incrementa la reabsorción de sodio y agua por los túbulos intactos con una Excreción Fraccional de Sodio (EF Na) menor del 1 % intentando reponer la volemia efectiva. Además la angiotensina produce una vasoconstricción de la arteriola eferente en un intento de mantener la PFG. Aunque no está del todo aclarado, en el caso de la sepsis, en contraste con la vasodilatación sistémica, quizás en la fase precoz del FRA del cuadro infeccioso exista vasoconstricción de la arteriola aferente con parénquima renal íntegro en una situación que demanda lo contrario, generando un descenso de la PFG y por tanto

del FG. Esta vasoconstricción de la arteriola aferente renal sería secundaria a la liberación de endotelina mediada por Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), al incremento del estímulo simpático y a la liberación de arginina-vasopresina (23,76) (GRÁFICO 5).



Sin embargo, existe la posibilidad de que en la sepsis exista no sólo vasodilatación vascular sistémica sino también vasodilatación arteriolar glomerular **(76)**. Pero si la vasodilatación de la arteriola eferente es de mayor intensidad que la de la aferente, también disminuirían notablemente la PFG y el FG. Y esto es lo que otros autores suponen que sucede en la sepsis **(68,74)**.

Pero es poco lo que se conoce sobre el flujo sanguíneo renal en humanos por falta de estudios **(77)**. En numerosos trabajos animales, éste flujo sanguíneo renal disminuye tras la inducción de sepsis o endotoxemia, lo que resulta no sólo en un descenso del FG sino también en muerte celular y NTA con FRA. Sin embargo existen resultados contradictorios, señalando otros autores lo contrario: el aumento del flujo sanguíneo al riñón **(77-80)**. Los estudios animales experimentales se han basado fundamentalmente en modelos de isquemia-reperfusión y modelos de lesión tóxica, que probablemente no tengan mucho que ver con la realidad clínica del FRA de etiología séptica.

Es posible que a pesar de que el flujo sanguíneo renal esté conservado o aumentado, en la sepsis hiperdinámica exista, además, una maldistribución del flujo por vasoconstricción intra-renal que favorezca la corteza en detrimento de la médula **(76)**.

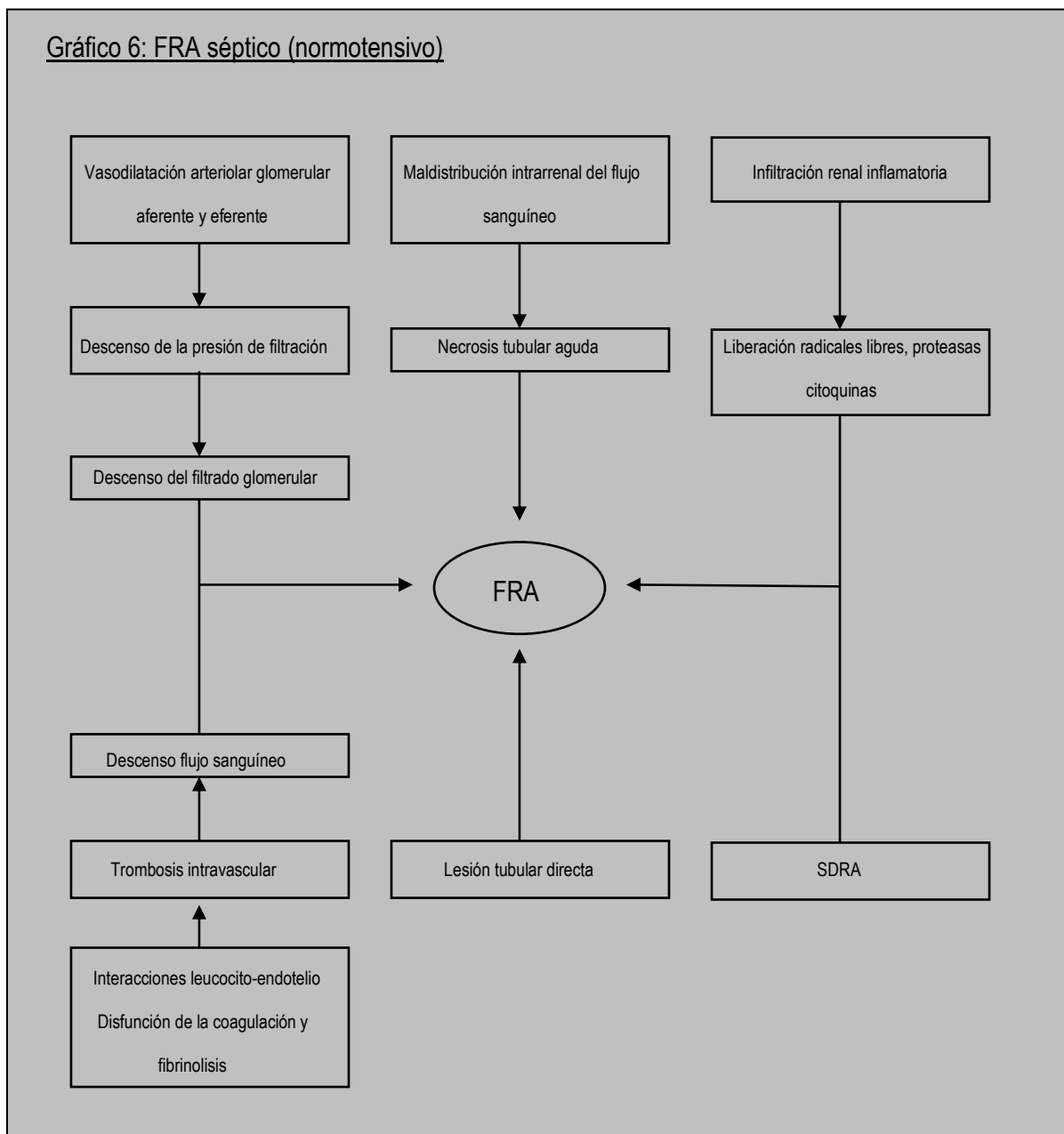
Sin embargo, ni los cambios hemodinámicos sistémicos ni los vasculares intra-renales explican el síndrome en su totalidad. Otros factores que podrían influir serían los inmunológicos ó tóxicos. La sepsis se caracteriza por la liberación de numerosas citoquinas inflamatorias, metabolitos del ácido araquidónico, agentes trombogénicos y sustancias vasoactivas **(81)**. Existe infiltración renal por células inflamatorias, que a su vez producen daño local al liberar radicales libres, proteasas y citoquinas. Además, las interacciones leucocitos-endotelio que se desencadenan en la sepsis, existen también a nivel vascular renal disminuyendo el flujo sanguíneo, a lo que contribuye la microtrombosis intravascular por la disfunción de la coagulación y la fibrinólisis. Por último, existe lesión tubular directa por la sepsis,

que produce descamación a la luz de células muertas, generando un aumento de presión que facilita el paso del ultrafiltrado al intersticio renal **(82,83)**.

Otros factores que influirían en el desarrollo del FRA en un cuadro séptico serían la fuga capilar típica del síndrome por la liberación de las endotelinas coincidiendo con la endotoxemia y la distribución anormal y aumentada de albúmina en el espacio intersticial, favoreciendo la expansión del volumen a ese nivel y la disminución del volumen plasmático **(23,37,84-88)**.

Por otro lado, es conocida la interrelación fisiopatológica de los órganos en la sepsis del paciente crítico. Así, el tratamiento con estrategias protectoras de ventilación mecánica en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) durante una sepsis disminuye notablemente la incidencia de FRA, que es una de sus complicaciones más frecuentes **(89) (GRÁFICO 6)**.

Gráfico 6: FRA séptico (normotensivo)



En la UCI, hasta el 30-50% de los FRA pueden atribuirse a sepsis, sobre todo en el seno de un FMO (sólo en una minoría de casos el FRA en pacientes críticos es aislado) (8,27,90-92). Este FRA tiene peor pronóstico que el FRA debido a otra causa y se suele asociar a fallo hemodinámico y respiratorio. Su mortalidad oscila entre el 57-89% (6,93,94) y suele aparecer en las primeras 24 horas del ingreso en UCI (95). Es más frecuentemente oligoanúrico, y probablemente se agrave por la mayor necesidad de

administración de agentes nefrotóxicos, técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas y disfunción miocárdica **(94)**. Provoca, además un incremento importante del gasto hospitalario. En los pacientes cuyo FRA es secundario a sepsis, la necesidad de ventilación mecánica y la alta mortalidad son los factores que presentan diferencias más significativas con respecto a aquellos en los que el FRA no es secundario a un cuadro infeccioso (70% versus 47% y 74,5% versus 45,2% respectivamente) **(93)**. Factores asociados al desarrollo de FRA en pacientes sépticos en la UCI son la edad, la presión venosa central, la creatinina y la urea sérica al ingreso en la unidad y la presencia de fallo hepático **(95,96)**. Es más frecuente en pacientes médicos o quirúrgicos urgentes **(95)**. En su mortalidad influyen la comorbilidad, el desarrollo tardío del FRA, la necesidad de ventilación mecánica y la severidad del cuadro al ingreso en la UCI (APACHE II, SAPS) **(93)**.

En general, los pacientes con FRA secundario a sepsis, en comparación con aquellos con FRA de otra etiología, presentan unos índices de gravedad peores y mayor mortalidad. La combinación de FRA y sepsis se asocia con una mortalidad de hasta el 70% en comparación con el 45% de mortalidad de los pacientes con FRA aislado **(23,93)**. Requieren en mayor medida administración de inotropos y ventilación mecánica y presentan mayores alteraciones analíticas. El deterioro de la función renal sucede de manera característica en las fases iniciales del cuadro séptico, pero sin embargo presentan una mejor recuperación posterior de la función renal una vez superado el cuadro, independientemente del grado de disfunción renal alcanzado. Estas características peculiares del FRA secundario a sepsis podrían explicar, según algunos autores, el porqué las TDE se inician más tarde en estos pacientes que en el resto de los FRA desarrollados en la UCI, lo que podría influir en su mayor mortalidad **(94) (Tabla 1)**.

Tabla 1: diferencias clínicas más importantes entre el FRA secundario a sepsis con respecto al secundario a otra etiología (23,93)

- Etiología más frecuente de FRA en la UCI
- Más grave
- Mayor mortalidad
- Mayor estancia hospitalaria y consumo de recursos
- Asociado a disfunción de otros órganos
- Requieren inotropos y ventilación mecánica con más frecuencia
- Más frecuente oligoanúrico
- Mayores alteraciones analíticas
- Deterioro renal en las fases iniciales de la sepsis
- Requieren TDE con más frecuencia
- Inicio tardío de las TDE
- Mejor recuperación posterior, independientemente del grado de lesión

4.- Factores de riesgo del FRA

4.1.- Generales

Las circunstancias que se asocian al desarrollo de FRA son muy variadas geográficamente: así, situaciones excepcionales en nuestro medio, son las causas más frecuentes en otros países: enfermedades tropicales o picaduras de serpientes en Africa, India, sudeste asiático y Latinoamérica; lesiones por aplastamiento en zonas proclives a terremotos; politraumatismos en zonas de guerra; exposición a numerosos agentes nefrotóxicos ya sean ambientales o terapéuticos. Ya en nuestro entorno, los factores de riesgo clásicos que se asocian a FRA son edad avanzada, insuficiencia renal previa, hipovolemia, sepsis, neoplasias, uso de agentes nefrotóxicos, cirugía o traumatismos previos y lisis tumoral **(6,12) (Tabla 2)**.

Tabla 2: FRA desarrollado en el hospital

Riesgos basales	Situaciones clínicas agudas	Agentes nefrotóxicos
Edad avanzada	Sepsis	Contrastes
Diabetes	Hipotensión/shock	Antibióticos
Insuficiencia renal crónica (IRC)	Depleción volumen	Quimioterápicos
Insuficiencia cardíaca	Rabdomiolisis	AINE
Insuficiencia hepática	Trasplante no renal	
Raza y genética	Sd. Compartimental abdominal	
Arteriopatía		

Leblanc y cols. Current Opin Crit Care 2005 **(97)**

Con el desarrollo del concepto de FRA normotensivo, a los factores clásicos de riesgo, hay que añadir otros, que incrementan la susceptibilidad renal a la hipoperfusión (8,61) aún manteniendo una tensión arterial dentro de rangos aceptables (Tabla 3).

Tabla 3: factores que incrementan la susceptibilidad renal a la hipoperfusión

Fracaso en el descenso de la resistencia arteriolar:

- Cambios estructurales en las arteriolas renales y pequeñas arterias

Edad
Arterioesclerosis
Hipertensión arterial crónica
Enfermedad renal crónica
Hipertensión arterial maligna

- Disminución de Prostaglandinas vasodilatadoras

Antiinflamatorios no esteroideos
Inhibidores de la ciclo-oxigenasa

- Vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente

Sepsis
Hipercalcemia
Síndrome hepato-renal
Radiocontrastes

Fracaso en el aumento de la resistencia de la arteriola glomerular eferente:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina

- Bloqueantes de los receptores de la Angiotensina

Estenosis de la arteria renal

En cualquier caso, parece que es la sepsis el factor que más predispone a desarrollar FRA (7).

4.2.- En la UCI

En el estudio de prevalencia de FRA en UCI de de Mendonca y colaboradores, el 50% de los casos ocurrían en pacientes que habían ingresado en la UCI por causa médica. El FRA se definía como un valor de creatinina sérica mayor de 3,5 mg/dl u oliguria. El 25% de ellos se desarrollaban en un postoperatorio o tras un traumatismo. Se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de FRA la edad (más de 65 años), infección en el momento del ingreso, fallo cardíaco, cirrosis hepática, fallo respiratorio, insuficiencia cardíaca crónica y linfoma/leucemia **(9)**. Entre los indicadores que se asocian al desarrollo de FRA en los pacientes sépticos, se encuentran una Crp mayor de 1 mg/dl y un pH sanguíneo menor de 7,3 en el momento del ingreso **(90)**.

El tiempo que pasa desde que se produce el insulto renal y la detección del FRA, está, según algunos autores, aumentado en los pacientes ingresados en la UCI. Se postula que el retraso en avisar al Nefrólogo es un factor de riesgo frecuente en estos pacientes, al relajarse el intensivista, sobre todo si la diuresis está conservada **(98)**.

5.- El sistema RIFLE (ADQI)

Son muchas las definiciones de FRA que pueden encontrarse pero todas tienen en común el carácter brusco del cuadro, las múltiples etiologías, el deterioro del FG y la consiguiente retención de productos nitrogenados y su frecuente asociación con oliguria.

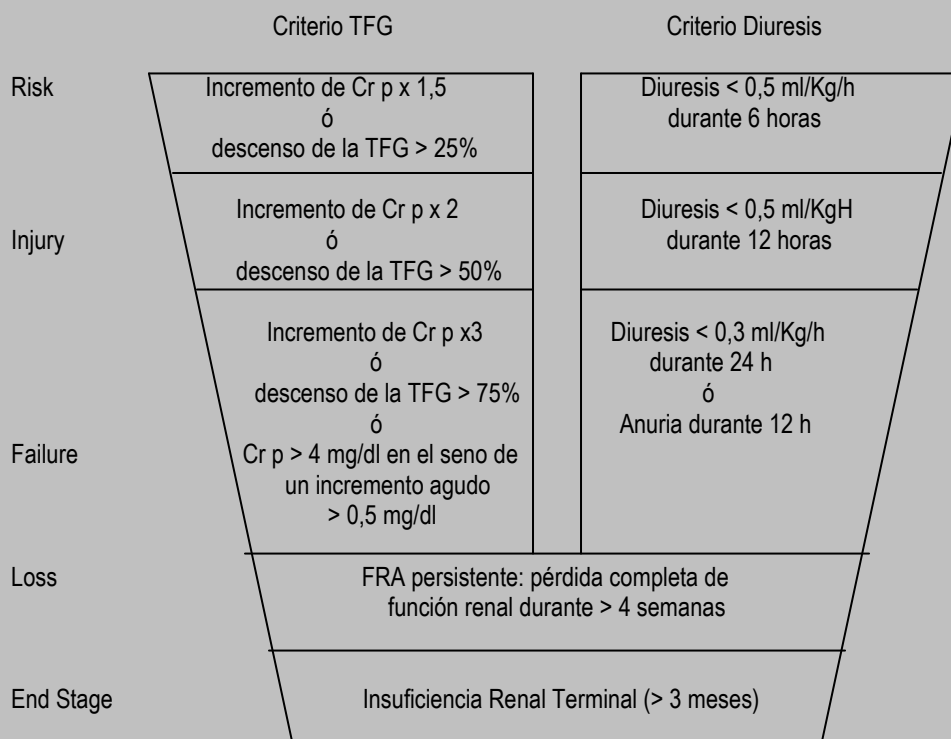
En los últimos años, diferentes grupos, conscientes de las limitaciones de la definición y las clasificaciones existentes de FRA han estado trabajando en un intento de homogeneizar conceptos. El

término AKI (Acute Kidney Injury) se ha propuesto para definir el espectro del deterioro de la función renal, limitando el término de FRA a los estadios más avanzados del mismo, si bien términos como FRA, AKI, insuficiencia renal aguda, fallo o deterioro renal agudo siguen usándose indistintamente.

El grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ha desarrollado un nuevo modelo para definir el FRA **(99-103)**, basado en una clasificación en distintos niveles de severidad en los que un amplio espectro de la enfermedad puede ser incluido. La citada clasificación se denomina RIFLE, acrónimo que indica Risk/Riesgo de disfunción renal, Injury/Lesión, Failure/Fallo, Loss/pérdida de función renal y End stage Kidney disease/insuficiencia renal terminal. Esta nueva clasificación ha sido aprobada por numerosos Intensivistas y Nefrólogos y empieza a ser de uso habitual en numerosas Unidades para evaluar a los pacientes con FRA.

Se han publicado numerosos trabajos que evalúan la sensibilidad y la especificidad de la clasificación RIFLE en pacientes con FRA en pacientes hospitalizados en una UCI general así como su capacidad de predecir la mortalidad incluso en análisis multivariantes **(7,101,104-111)**. La clasificación RIFLE se considera actualmente una herramienta útil para definir el FRA. Según ella hasta dos tercios de los pacientes ingresados en UCI lo desarrollan. Además las clases I (Injury/Lesión) y F (Failure/Fallo) son factores independientes de mortalidad hospitalaria. Asimismo la clase R (Risk/Riesgo) tiene mayor probabilidad de evolucionar a clases de mayor gravedad y por tanto mayor riesgo de fallecer **(107)**. Con estos criterios, aumenta notablemente el número de falsos positivos para el FRA, pero existe consenso entre los especialistas en la necesidad de incluir el máximo número de pacientes para homogeneizar conceptos **(67) (GRÁFICO 7)**.

Gráfico 7: esquema de clasificación RIFLE para el Fracaso Renal Agudo (99)



* Debe usarse el criterio (diuresis vs Crp) que indique peor función renal

* Se puede clasificar a un paciente en estadio F (Failure/Fallo renal) aunque el incremento de Crp esté por debajo de 3 veces la Crp basal, siempre que la Crp sea mayor de 4 mg/dl. En este caso los autores recomiendan la nomenclatura de RIFLE-Fc (Acute on chronic disease/Insuficiencia Renal Crónica reagudizada).

* Cuando se obtiene la clasificación RIFLE-F mediante el criterio de la diuresis se debe denominar RIFLE-Fo para indicar oliguria.

* Loss/Pérdida de función renal: definida como la necesidad de técnicas de depuración extracorpórea durante más de 4 semanas.

* End stage Kidney disease/Insuficiencia Renal terminal: definida como la necesidad de Diálisis durante más de 3 meses.

La inclusión de la diuresis como criterio diagnóstico se debe a que los pacientes críticos desarrollan frecuentemente oliguria/anuria antes que elevación de la creatinina sérica. Sin embargo, muchos autores no han considerado a la diuresis lo suficientemente específica, dado que está muy influenciada por el estado de hidratación de los pacientes, la administración de diuréticos o la presencia de obstrucción en la vía urinaria (67,112).

Basándose en que la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) calculada sólo es válida cuando la cifra de Crp se encuentra en equilibrio, lo que no sucede en el FRA, se han propuesto otros sistemas de clasificación como la AKIN (113,114), que es una modificación de la anterior pero que no tiene en cuenta el FG, sino únicamente la creatinina sérica (112). En cualquier caso, ambas clasificaciones están pendientes de ser validadas en la población general de forma prospectiva (115) (Tabla 4).

Tabla 4: comparación entre los criterios RIFLE y AKIN de severidad del FRA

Estadio RIFLE	Criterio RIFLE	Estadio AKIN	Criterio AKIN
R	incremento \geq 150% en la creatinina sérica o descenso $>$ 25% en el FG	I	incremento \geq 150% ó \geq 0,3 mg/dl en la creatinina sérica
I	incremento $>$ 200% en la creatinina sérica o descenso $>$ 50% en el FG	II	incremento $>$ 200% en la creatinina sérica
F	incremento $>$ 300% en la creatinina sérica o \geq 4 mg/dl en el seno de un aumento \geq 0,5 mg/dl o descenso $>$ 75% en el FG	III	incremento $>$ 300% en la creatinina sérica o \geq 4 mg/dl en el seno de un aumento \geq 0,5 mg/dl

Los incrementos de la creatinina sérica son sobre la creatinina basal de cada paciente

6.- Marcadores de FRA

En Cuidados Intensivos existe la experiencia clínica del infarto agudo de miocardio, que ha experimentado una importante mejoría en su pronóstico en los últimos años, hecho atribuido a la creación de Unidades Coronarias, al uso de trombolíticos, antiagregantes, betabloquantes y más recientemente, a la generalización del uso de las técnicas de repermeabilización coronaria percutánea. Y sin duda, y asociado a todo este progreso, está la generalización del uso de marcadores de necrosis miocárdica (creatinfosfoquinasa, troponina) que ha permitido, no sólo un diagnóstico precoz de la enfermedad, sino su asociación temporal y evolutiva con el cuadro. Sin embargo, en el FRA, y con la generalización de las TDE no se ha observado una variación significativa en su mortalidad porque no sólo carecemos de un tratamiento específico para el FRA, sino que el marcador considerado “patrón oro” para su diagnóstico, la Crp, es tardío. Este hecho cobra especial importancia si asumimos, como se intuye, que la mejoría de la morbimortalidad del FRA, sobre todo en la sepsis, va a depender fundamentalmente de un diagnóstico precoz, para instaurar de manera temprana el tratamiento e intentar evitar la progresión del cuadro, limitando la pérdida de nefronas. En las guías de la “Sepsis Surviving Campaign” (46), se hace especial hincapié en la necesidad del reconocimiento precoz del cuadro séptico para iniciar cuanto antes la terapéutica, en un intento de evitar la progresión del mismo y la aparición de complicaciones (como el FRA). Por otro lado, la implantación de medidas de TDE en el FRA de los pacientes sépticos siempre es más tardía que en el FRA de otras etiologías. Queda la duda de cómo sería la evolución en el caso de que dispusiéramos de un marcador más precoz que el tradicional, para identificar el FRA y justificar la utilización temprana de las técnicas sustitutivas renales. Asimismo, no hay un indicador claro, ni clínico ni analítico, que nos permita la retirada con suficientes garantías de éxito del dializador o del hemofiltro. Si como pasa con los marcadores de necrosis miocárdica, dispusiéramos de un marcador evolutivo bien correlacionado con el grado de FRA,

podríamos basarnos en él para retirar las TDE con éxito y minimizar las complicaciones, muchas de ellas graves, que llevan aparejadas.

El marcador ideal de FG sería endógeno, con una tasa de producción y niveles circulantes estables, y con nula asociación a proteínas circulantes. Se filtraría libremente por el glomérulo, y no presentaría fenómenos de reabsorción o secreción tubular. Hasta la fecha ese marcador no se ha identificado.

6.1.- La creatinina sérica como marcador. Cinética en el FRA

El aclaramiento se define como el volumen de plasma que es liberado de una sustancia por los riñones en la unidad de tiempo. El aclaramiento de inulina o de iothalamato son ideales para medir el FG, pero son técnicas engorrosas, caras y consumen mucho tiempo, y además precisan de la administración de sustancias exógenas. Por eso, en la clínica se estima la TFG midiendo sustancias endógenas y la creatinina es habitualmente utilizada. Así, el ClCr y las ecuaciones de Cockcroft-Gault y la de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MRDR) que utilizan la Crp, son los métodos más usados en la práctica clínica. Con función renal estable, la semisuma de los Aclaramientos de urea y de creatinina también es fiel reflejo del aclaramiento de inulina (**APÉNDICE II**). Sin embargo el cálculo del aclaramiento implica concentración estable de la sustancia en plasma, lo que evidentemente no ocurre en el FRA. Por eso, en la práctica clínica y más en la UCI, los aclaramientos no sirven; más importante es detectar precozmente el deterioro de la función renal o saber si es estable o se está modificando (ya sea mejorando o empeorando). La determinación de la creatinina y la urea plasmática son los indicadores clásicos. Sin embargo son tardíos, por lo que cuando aparecen elevados en sangre suele existir una capacidad renal muy deteriorada y se reducen las posibilidades terapéuticas. Además, factores como la masa muscular, la edad y la ingesta proteica con la dieta pueden modificarla (**116,117**).

La urea fue la primera sustancia que se estudió; presenta el inconveniente de que hasta el 40-70% es reabsorbido por los túbulos renales, por lo que su concentración infraestima el FG en las situaciones de hipoperfusión renal.

En los últimos 40 años la Crp se ha convertido en el marcador más usado para estimar el FG. Es un derivado del metabolismo muscular de la creatina y la fosfocreatina, por lo que su aparición en la sangre depende de la masa muscular, siendo, por tanto, su variación intraindividual baja. Circula por el plasma sin unir a proteínas y se filtra libremente por el glomérulo. No sufre procesos de reabsorción, pero del 10-40% es secretada por el túbulo, lo que le confiere una considerable variación interindividual. A medida que se incrementa la Crp aumenta su secreción, lo que conduce a una infraestimación del deterioro moderado-severo de la función renal **(104)** (se ha intentado precisar el cálculo del FG inhibiendo su secreción tubular con la administración de cimetidina) **(26)**. Además, dado que no existe una relación lineal entre el FG y la Crp, no se considera un buen indicador del deterioro leve de la función renal **(Tabla 5)**.

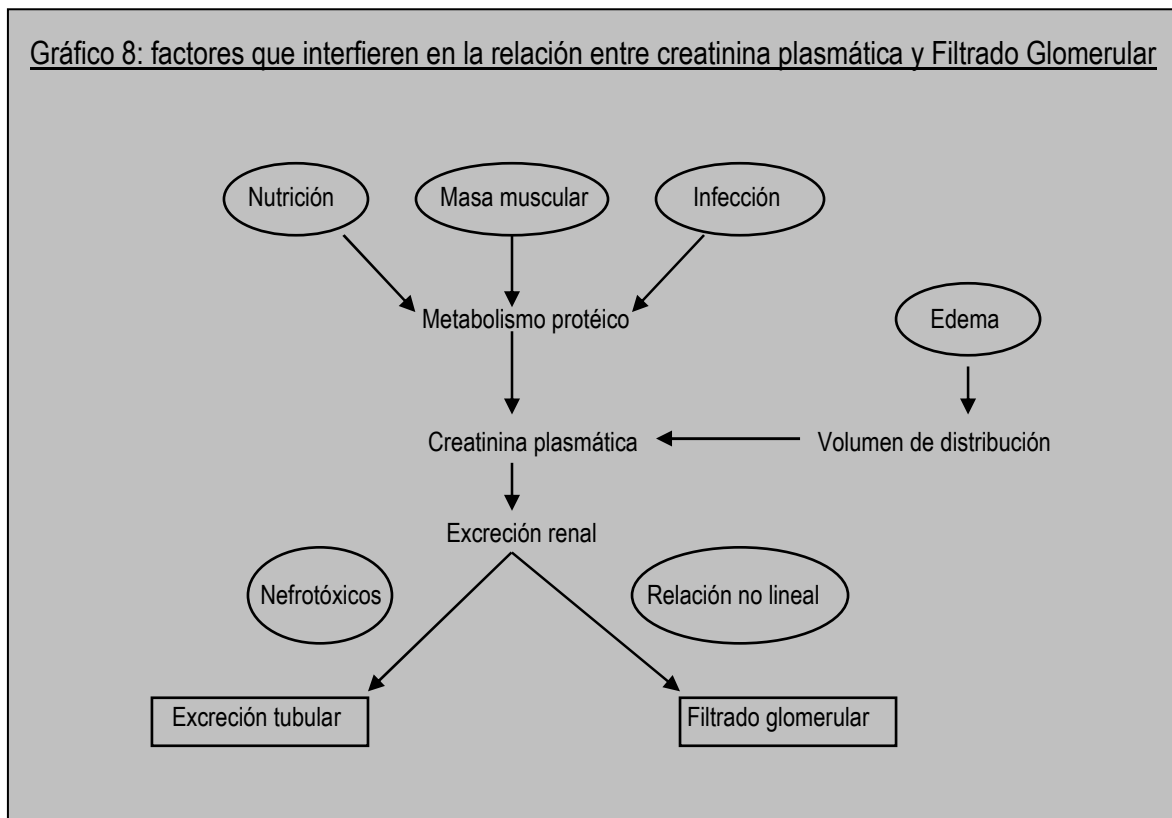
Tabla 5: principales inconvenientes en el uso de la creatinina plasmática como marcador de función renal

- Producción y liberación al plasma variables
- Variabilidad según sexo, raza, masa muscular, dieta
- Situaciones como la rhabdmiolisis pueden aumentar la Cr p
- Eliminación de hasta el 40% por secreción tubular
- Secreción artefactuada por drogas (cimetidina, trimeptroprim)
- Determinaciones fálidamente aumentadas con la reacción de Jaffe en cetoacidosis diabética (interferencia con el acetoacetato aumentado en sangre) y con el uso de cefoxitina

La interrupción abrupta y mantenida del flujo sanguíneo al riñón se complica con frecuencia con una disminución brusca y profunda de la función excretora renal conocida como FRA isquémico. Mediante determinaciones seriadas del aclaramiento de inulina se distinguen dos fases : la primera, fase de mantenimiento, dura 1-2 semanas y el aclaramiento de inulina desciende a un 5-15 % del valor normal; la segunda, fase de recuperación, se caracteriza por una mejoría progresiva del aclaramiento de inulina aunque pueden necesitarse 8 semanas para recuperar por completo una función normal **(118,119)**. El aclaramiento de inulina refleja mejor el FG durante la fase de recuperación que durante la fase de mantenimiento, porque, en ésta, una parte de la inulina filtrada retrodifunde a través del epitelio lesionado y entra en el intersticio, y otra parte permanece secuestrada en la luz de los túbulos obstruidos. Por consiguiente, en la fase de mantenimiento el aclaramiento de inulina caracteriza una disfunción más compleja de toda la nefrona y no sólo la glomerular **(118,120)**.

Dado que la creatinina es el soluto endógeno que, de forma indirecta, mejor estima el FG su medición diaria permite monitorizar tanto la fase de mantenimiento (elevación progresiva) como la de recuperación (descenso espontáneo continuado) **(119)**. Pero la fiabilidad de la Crp para monitorizar el curso del daño renal en el FRA se ve limitada por factores extra-renales, fundamentalmente su tasa de producción y su volumen de distribución **(121) (GRÁFICO 8)**.

Gráfico 8: factores que interfieren en la relación entre creatinina plasmática y Filtrado Glomerular



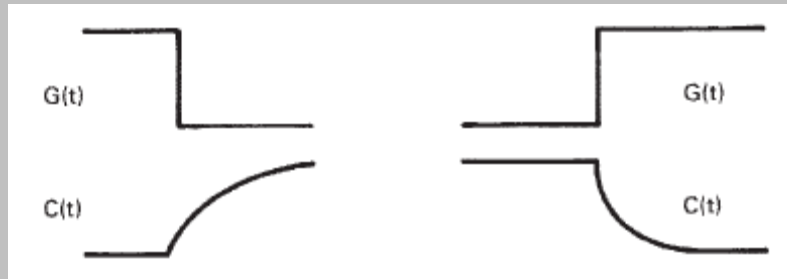
La correlación de la Crp y el CICr sólo puede establecerse si se contrarrestan esos factores extra-renales. La elaboración de modelos matemáticos para el conocimiento de la cinética de la creatinina supone una aproximación. Moran y Myers elaboraron el suyo tras estudiar enfermos con FRA isquémico tras cirugía cardíaca o aórtica abdominal (122) (GRÁFICO 9). La comparación de los valores calculados con los realmente medidos en 35 episodios de FRA en 27 enfermos desveló tres patrones de disminución del aclaramiento de creatinina tras el insulto isquémico, es decir, tres tipos de FRA desde el punto de vista de la cinética de la creatinina. El tipo I se caracteriza por un descenso brusco (caída vertical) del CICr tras un episodio isquémico aislado de minutos u horas de duración (9 pacientes). La recuperación del aclaramiento se produjo en todos los casos en forma de pendiente muy inclinada hacia arriba. Los índices urinarios durante el periodo de azotemia creciente fueron análogos a los de la fase de resolución del FRA. Los tipos II (n = 15) y III (n = 11) se asociaron a isquemia renal

persistente de larga duración (días a semanas) y se caracterizaron respectivamente por una pendiente prolongada o descenso exponencial del CICr. El aumento simultáneo de la Crp se asoció con índices urinarios típicos de la fase de mantenimiento del FRA. El CICr se recuperó solamente en dos tercios de los casos tipos II y III y el incremento adoptó la forma en pendiente o exponencial. La concentración de creatinina por sí sola no permite identificar estos patrones debido a que tanto el CICr como el agua corporal total cambian muy rápidamente en el FRA. Por el contrario, el curso y pronóstico del caso individual de FRA pueden esclarecerse usando su modelo matemático (122), junto con determinaciones diarias de creatinina y peso corporal y mediciones ocasionales del aclaramiento.

El patrón I (disminución brusca, en picado, del FG) se diferenció del II (descenso en pendiente) y del III (descenso exponencial) en la intensidad de la disfunción: en el primero el aclaramiento de inulina fue tres veces superior y la capacidad para concentrar la orina estaba relativamente preservada. La EFNa fue más baja, el cociente inulina orina/plasma más alto y las fracciones reabsorbidas de agua y sodio filtrados fueron también mayores en el tipo I de FRA. Por consiguiente, existe una llamativa similitud de los índices urinarios en el tipo I con los de la fase de recuperación de los tipos II y III. Tradicionalmente, estos hallazgos se han usado para el diagnóstico diferencial del llamado FRA pre-renal y del FRA intrínseco, en el que se pierde la capacidad para concentrar la orina y la de conservar el sodio. El comportamiento cinético de la Crp demuestra que su concentración sigue aumentando varios días después de iniciarse la mejoría funcional. Es fácil, por tanto, confundir el FRA pre-renal con la fase de recuperación del tipo I en un contexto clínico de isquemia renal reciente. La cinética de la creatinina permite distinguir estas dos entidades. Si se establece el diagnóstico de los tipos II y III es necesario intensificar las medidas para estabilizar la perfusión renal y evitar el empleo de sustancias nefrotóxicas.

Gráfico 9: variaciones en el tiempo del aclaramiento de creatinina $G(t)$ y de la creatinina plasmática $C(t)$

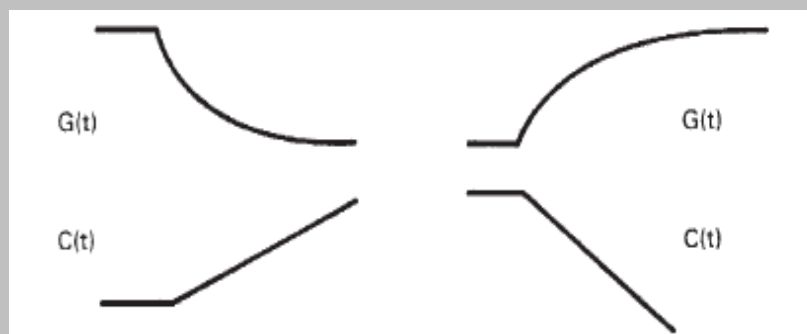
Tipo I



Tipo II



Tipo III



La disminución del $G(t)$ en los distintos tipos de FRA se representa a la izquierda y el incremento a la derecha.

Reproducido de Moran y cols. *Kidney International* 1985 (122)

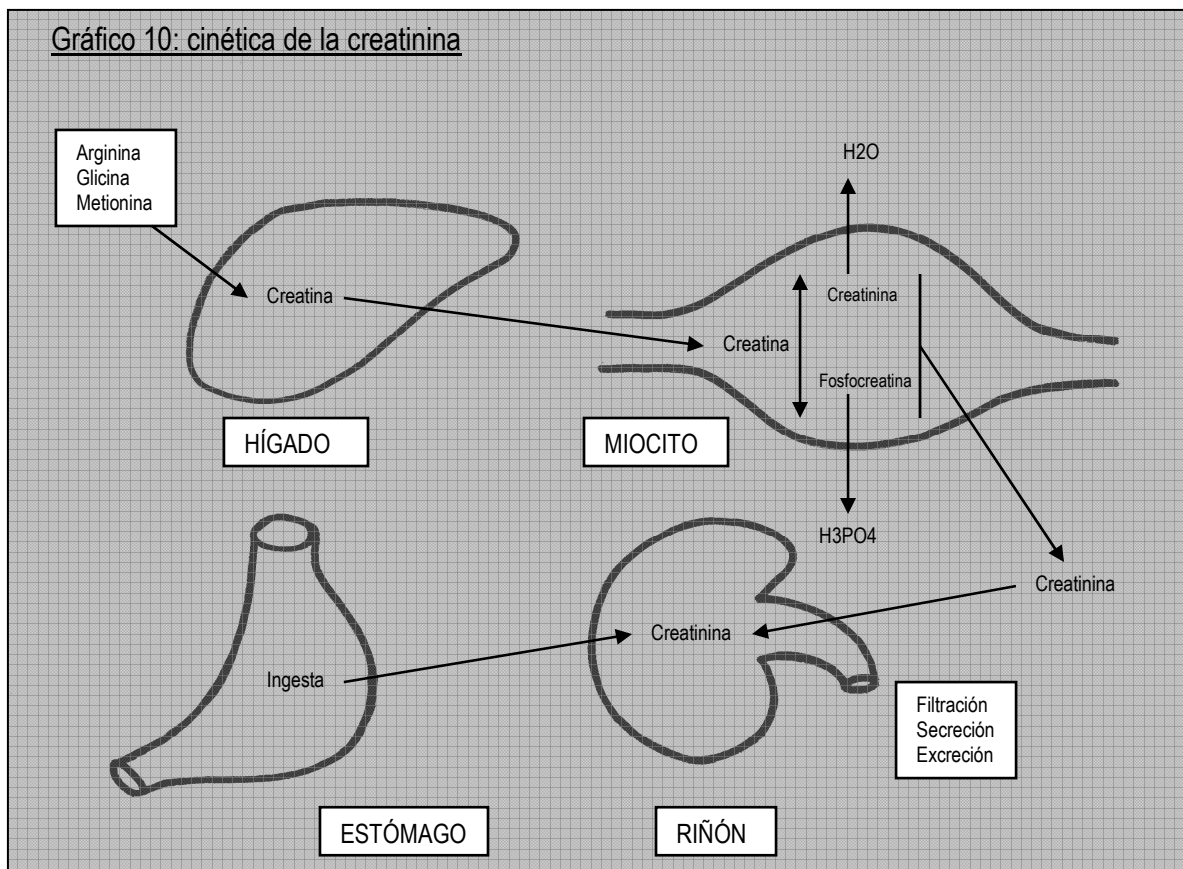
Independientemente de la improbable generalización en la práctica clínica, los modelos matemáticos han clarificado la cinética de la creatinina, han liberado la medición de la función de factores extrarrenales y han roto la hasta ahora asociación entre cambios en la función y cambios en la concentración plasmática de creatinina. Paralelamente, este progreso del conocimiento resalta las insuficiencias del valor aislado de la Crp para monitorizar los cambios en la función renal.

Por otro lado el grado de lesión renal no puede ser determinado con exactitud hasta que no se alcance una función renal estable (“steady state”), es decir que la creatinina se haya estabilizado, lo que suele precisar de una semana. El aumento progresivo de la Crp no significa que la función renal esté empeorando, sino que una situación estable todavía no se ha alcanzado.

Además, la determinación analítica de Crp no está exenta de problemas; puede hacerse mediante la reacción colorimétrica de Jaffe, por métodos enzimáticos, cromatografía o por el método “patrón oro” que es la espectrometría. Pero es el método de Jaffe el más usado, fundamentalmente por ser el más barato. Su determinación puede interferirse por la bilirrubina, cuerpos cetónicos, glucosa, ácido úrico, proteínas y cefalosporinas **(123)**.

En resumen, la Crp refleja pobremente la verdadera situación funcional del riñón por tres motivos: en primer lugar, una gran cantidad de parénquima renal puede estar dañado sin que necesariamente se refleje en la creatinina en sangre (concepto que se describe como reserva glomerular, y que se constata clásicamente en la invariabilidad de la misma en donantes vivos de riñón en los que se elimina el 50% de las nefronas funcionantes. No obstante, Barrientos y cols **(124)** demostraron que la situación de hiperfiltración puede inducir posteriormente una lesión renal característica, la hialinosis focal y segmentaria). En segundo lugar, la cinética de la creatinina en cada paciente con FRA depende tanto de la conversión en músculo esquelético de creatina y fosfocreatina en creatinina, como de su

liberación a la sangre y su transporte, filtración y excreción en la orina; es decir, la elevación de la creatinina en plasma se retrasa por el tiempo que pasa desde su liberación de los músculos hasta su acúmulo en la sangre (**GRÁFICO 10**). Finalmente, la creatinina sérica se afecta por numerosos factores como la edad, peso y volumen corporal, sexo, raza, ingesta proteica y uso de fármacos (**20,26,117,125-130**).



Sin embargo, la Crp sigue siendo el parámetro más utilizado para evaluar la progresión, estabilidad o mejoría del FRA por varias razones: existe experiencia en su uso, está incluida en las definiciones, es de producción endógena, se excreta por el riñón, su utilización es universal y su determinación rutinaria, su coste es bajo, permite determinar el CICr y estimar el FG, y en los principales indicadores de gravedad viene reseñada (APACHE II, SAPS II, MPM II) **(131)**. Además sirve de referencia histórica.

6.2.- Marcadores urinarios: proteínas y enzimas tubulares

Como la mayoría de los FRA que ocurren en la UCI son debidos a NTA, más que a disfunción glomerular, la determinación de proteínas y enzimas tubulares en la orina es ahora motivo de numerosos estudios que intentan correlacionar su excreción por el túbulo dañado, con el grado de lesión del mismo. Estas determinaciones empiezan a ser de utilidad en el estudio tanto del FRA como de la IRC. Además, añaden información sobre la localización y la extensión de la lesión, dependiendo del origen ultraestructural de la proteína (citoplasmático, lisosomal o membranoso).

Un marcador urinario ideal debería ayudar a los clínicos a diagnosticar de forma precoz y precisa la NTA, la forma más frecuente de FRA en pacientes hospitalizados. Así, podría reflejar inflamación tubular, o cambios en la excreción de proteínas que normalmente son eliminadas por la orina, o disfunciones tubulares reales, al aparecer en orina sustancias que normalmente son reabsorbidas por las nefronas y metabolizadas por completo. Además debería discriminar entre disfunción renal aguda y crónica, identificar la zona lesionada (túbulo proximal o distal) y la causa (isquemia, nefrotoxinas). Por último, debería estratificar a los pacientes con FRA, prediciendo la necesidad de TDE, el tiempo de ingreso y la mortalidad **(125)**.

Se ha intentado correlacionar la intensidad del FRA con numerosas enzimas: **(132-137) (Tabla 6)**. Sin embargo se cuestiona su valor como marcadores porque con frecuencia se elevan en pacientes con factores de riesgo para desarrollar FRA pero que posteriormente no lo hacen. Probablemente sea debido a que el daño renal que, casi con toda probabilidad presentan estos pacientes, no es lo suficientemente intenso como para desarrollar una elevación de Crp significativa o presentar clínica. Así, en un estudio realizado en pacientes en el postoperatorio de revascularización coronaria, todos presentaban elevación urinaria de NAG y de Proteína ligada a la adenosin deaminasa, sin que ninguno desarrollara FRA posteriormente **(133)**.

En una reciente revisión de biomarcadores urinarios de FRA se concluye que la IL-18 y la KIM-1 son los marcadores más útiles para el diagnóstico diferencial del FRA establecido; NGAL, IL-18 y α y π -Glutation-S-transferasa para el diagnóstico precoz y NAG, IL-18 y KIM-1 los mejores predictores de mortalidad **(138)**. Además, un incremento en la excreción urinaria de cistatina C y α 1-microglobulina se relaciona con un mal pronóstico del FRA (necesidad de TDE) cuando éste todavía está en fase no oligúrica **(139)**.

Enzima	Localización
α y π glutation-S-transferasa	citoplasmática de túbulo proximal y distal
N-acetil-glucosaminidasa	lisosomal en túbulo proximal
Fosfatasa alcalina γ -glutamyl-transpeptidasa Ala-aminopeptidasa	borde en cepillo de la membrana celular
β 2-microglobulina Proteína ligada al retinol	no localizadas en las células tubulares, pero reabsorción reducida en la NTA

Son pocos y pequeños los estudios de marcadores urinarios que han incluido pacientes sépticos (140-142) (Tabla 7).

Proteínas de bajo peso molecular	β2-microglobulinas α1-microglobulinas Proteína ligada a la ADA Proteína ligada al retinol Cistatina C Antígeno 1 epitelial tubular
Enzimas	N-acetil-β-glucosaminidasa Alanino-aminopeptidasa Fosfatasa alcalina Lactato-deshidrogenasa α y π Glutation-S-transferasas γ-glutamyl-transpeptidasas
Citoquinas	Factor activador plaquetario (PAF) IL-18
Otros	Molécula de daño renal KIM-1 Isoforma 3 del intercambiador Na/H

6.3.- Nuevos marcadores: cistatina C

La medición del FG con la mayor fiabilidad se realiza con métodos engorrosos (CICr, isótopos), no aplicables en la práctica clínica de manera rutinaria. La estimación directa del FG mediante CICr exige la recogida exacta de orina durante un tiempo también preciso, lo que constituye una fuente de error con frecuencia. De ahí que se propongan fórmulas más sencillas para la estimación del FG mediante ecuaciones y algoritmos basados en la concentración plasmática de Crp. La precisión de estas estimaciones no es óptima y la correlación entre Crp y FG se pierde en determinadas circunstancias (Tabla 8).

Tabla 8: Situaciones que aumentan la imprecisión de los métodos que estiman el FG basandose en la creatinina plasmática

- Niños
- Ancianos
- Enfermedades neurológicas o musculares
- Amputados
- Insuficiencia hepática
- Síndrome nefrótico
- Trasplantados renales

Conscientes los clínicos y la industria farmacéutica del impacto humano y económico del FRA, en los últimos años investigan marcadores del síndrome más sensibles y específicos tanto en plasma como en orina (inmunoglobulina G, proteína de Tamm-Horsfall, microglobulinas, lisozima, N-acetylglucosaminidasa, fosfatasa alcalina, IL-18, KIM-1, glutamil-transpeptidasas, aminopeptidasas, cistatina C) (126,132-134,143). El objetivo es conseguir marcadores secuenciales, para determinar el momento exacto del insulto renal, la duración del FRA y la morbimortalidad estimada, así como predecir la necesidad de TDE. Asimismo se pretende distinguir entre los distintos tipos etiopatogénicos de FRA, para aplicar de forma precoz el tratamiento específico, hecho que en la práctica clínica puede ser muy difícil. La Tabla 9 resume las características de un biomarcador ideal.

Tabla 9: características de un biomarcador ideal y de uso rutinario en el FRA

- Endógeno, no tóxico con una determinación, fácil, rápida y barata
- Debe filtrarse libremente por el glomérulo, y excretarse sin modificar por la orina
- No debe afectarse por sustancias endógenas
- Mínima asociación a proteínas plasmáticas
- Diferenciar entre los distintos tipos fisiopatológicos
- Identificar la etiología del FRA, diferenciando el FRA de otras enfermedades renales agudas
- Predecir la severidad del FRA
- Monitorizar el curso del FRA y la respuesta al tratamiento
- No debe sustituir a los marcadores ya existentes, sino incluirse en un panel nefrológico que aumente la sensibilidad y la especificidad que hasta ahora tienen los marcadores tradicionales en el diagnóstico del FRA

La cistatina C es una proteína no glicosilada compuesta por 122 aminoácidos y que pertenece al grupo de los inhibidores de las proteasas de la cisteína. Se codifica por el gen CST3 en el cromosoma 20p11,2, y se produce a un ritmo constante por las células nucleadas. Se encuentra en altas concentraciones en muchos fluidos corporales (127,144-146). Su peso molecular es bajo (13,3 kDa) y su carga es positiva, por lo que a pH adecuado se filtra por el glomérulo con facilidad. Se reabsorbe y se metaboliza casi por completo en el túbulo proximal, por lo que no vuelve a la circulación ni se secreta salvo en pacientes hipertensos según algunos (147), sin que se pueda descartar una imprecisión analítica (148). Su concentración sérica constante es determinada por la TFG y no está condicionada

por infecciones, masa muscular, edad, respuestas inflamatorias, ingesta proteica o hepatopatías **(149-154)**.

Fue aislada por primera vez en líquido cefalorraquídeo en 1961 por Jorgen Clausen (inicialmente se llamó γ -CSF), y desde entonces se ha encontrado en orina, plasma, semen, leche, líquido ascítico y líquido pleural. Su genoma se determinó en 1981 por Grubb y Lofberg **(155)**. La superfamilia de los inhibidores de la cistein-proteasa se subdivide en tres familias: las cistatinas tipo I (que incluye los subtipos A y B y son fundamentalmente intracelulares), las tipo II (que incluye las cistatinas C, D, E/M, F, G, S, SN y SA que son extracelulares) y las tipo III (que incluye quinínógenos y proteínas intravasculares) **(156)**.

No tiene ritmo circadiano y su función parece ser la protección del tejido conectivo de la destrucción por enzimas intracelulares del tipo de las proteasas de cisteína que se liberan como resultado de una agresión, además de cierta actividad antibacteriana y antivírica **(157,158)**.

Durante las primeras semanas de vida, las concentraciones plasmáticas de cistatina C se elevan hasta el doble de los valores normales para posteriormente descender hasta concentraciones estables de 0,95 mg/L durante el segundo mes, aunque los valores de cistatina C son mayores en el primer año de vida, normalizándose posteriormente **(146,159)**.

Su concentración plasmática no se ve afectada por la edad, el sexo, la raza o la masa muscular y no se detecta en orina en ausencia de tubulopatía. Además, el test que permite su determinación en minutos, empieza a estar ampliamente comercializado y extendido **(144,145,149-154,160,161)**.

Existen dos test de inmunoensayo para la determinación de la cistatina C; uno está basado en la turbidimetría (PETIA) y el otro en la nefelometría (PENIA) **(162)**. Actualmente, el más usado es un test de inmunoensayo automatizado para la cuantificación de cistatina C en un Nefelómetro BN ProSpec, de Dade Behring S.A. que utiliza como reactivo partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos frente a la proteína. Estas partículas se aglutinan cuando son mezcladas con muestras que contienen cistatina C y dispersan la luz con una intensidad proporcional a su concentración **(163)**.

Los rangos de referencia para valores de cistatina C se han publicado para adultos con mínimas diferencias entre hombres y mujeres; el rango normal de cistatina C en suero de adultos es de 0,51-0,98 mg/L. La variación intraindividual de la cistatina C alcanza el 13,3% (en comparación con el 4,7% de la creatinina). Sin embargo, la variación interindividual para la cistatina C es mucho más baja que la de la Crp. El cociente entre la variación intraindividual y la interindividual para la cistatina C es de 1,64 (en comparación con 0,47 para la creatinina) **(146,164-166)**. Por eso, algunos señalan que la cistatina C es más útil para el diagnóstico inicial del deterioro renal y la creatinina para el seguimiento del mismo individuo.

Dado que la cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y que se reabsorbe en los túbulos donde se metaboliza casi por completo, la cantidad de sustancia que se elimina por orina debe ser mínima con los túbulos integros, por lo que se considera a la cistatina C urinaria como un buen marcador de tubulopatía (como la NTA del FRA) incluso con FG normal **(167)**.

El FG es el principal condicionante de la concentración plasmática de cistatina C pero hoy se acepta que también influyen otros muchos factores extrarrenales: edad, sexo, obesidad, tabaco, inflamación, corticoides, asma, alteraciones tiroideas, hepatopatías y tumores malignos **(168)**.

Son numerosos los trabajos publicados en los últimos años acerca de la utilidad de la cistatina C en distintas poblaciones

El uso de cistatina C para monitorizar y evaluar el FG está documentado y se considera más fiable que la Crp en numerosas situaciones clínicas **(123,157,160,161,163,169-183)**, aunque la relación entre la cistatina C y el FG en estadios avanzados de insuficiencia renal de momento es desconocida, ya que la mayoría de los estudios no incluyen a pacientes con FG menor de 20 ml/min, situación en la que, al igual que sucede con la creatinina, presenta una gran dispersión **(184)**.

Numerosos trabajos comparan los niveles plasmáticos de cistatina C con la TFG derivada de alguna de las ecuaciones clásicas de Cockcroft-Gault y MDRD o con el FG real medido, encontrando la mayoría que el nivel absoluto de cistatina C, o su recíproco, es superior, o al menos equivalente a la Crp para la detección de un empeoramiento de la función renal, y que además es un marcador más sensible para detectar pequeñas variaciones de la misma. Existen algunos meta-análisis que lo corroboran **(185-187)**.

Se han propuesto varias ecuaciones para estimar el FG basándose en la cistatina C plasmática y se ha comprobado su validez y superioridad en niños, hepatópatas, trasplantados renales y uninefrectomizados (donantes de riñón) **(188-191)**. Pero, en situaciones de insuficiencia renal crónica avanzada, la superioridad de la Cistatina C sobre la creatinina desaparece **(183,184)**.

Como estimación indirecta del FG, la Cistatina C sérica sería un marcador más sensible y específico que la creatinina plasmática dada su presunta independencia de edad, sexo o masa muscular, su dependencia de la filtración glomerular y la posibilidad de medirse de forma precisa mediante turbidimetría o nefelometría **(162,192)**. La sensibilidad de la Cistatina C plasmática para detectar disminuciones leves de la función renal (FG de 60-80 ml/min/1,73) es mayor que la de la creatinina

plasmática **(162,193)** pero esta superioridad deviene menos significativa al ajustar la Crp con fórmulas como la Cockcroft-Gault o la MDRD **(194)**.

6.4.- Cistatina C en el FRA

Una de las ventajas teóricas de la cistatina C sobre la creatinina es el incremento precoz de su concentración plasmática en el FRA. En sujetos sanos sometidos a nefrectomía para donación, se observa un incremento de cistatina C 35 horas antes del ascenso de la creatinina **(191)**. Resultados similares se han observado en pacientes críticos **(195,196)** y en exposición a nefrotóxicos del tipo contrastes radiológicos **(139)**. Herget-Rosenthal y colaboradores realizaron 2 determinaciones diarias a 85 pacientes en riesgo de desarrollar FRA (44 de los cuales lo hicieron según la clasificación RIFLE), constatando que la cistatina C plasmática precedía en 1 ó 2 días a la Crp, con un alto valor diagnóstico (área bajo la curva COR de 0,82 y 0,97 en los dos días previos al diagnóstico del FRA RIFLE-R con una sensibilidad y especificidad del 55 y 82% respectivamente). No detectaron interferencias en la determinación analítica en los estados de déficit glucocorticoideo o alteraciones tiroideas **(197)**.

El desarrollo de FRA tras circulación extracorpórea también se puede detectar antes usando la cistatina C (a las 12 horas tras la intervención ya es un predictor independiente para desarrollo de FRA) **(198)**.

Villa y colaboradores de la UCI del Hospital de La Paz de Madrid encontraron una buena asociación entre la cistatina C plasmática y el ClCr ($r = 0,832$ con $p < 0,001$), con una mayor utilidad diagnóstica que la cifra de creatinina en plasma para detectar el FRA (área bajo la curva de 0,927 vs 0,694) **(195)**.

Los trabajos relacionados con el FRA de etiología séptica son escasos, y no unánimes sobre la precocidad de la cistatina C para detectar pequeños cambios en el FG **(140,199,200)**.

6.5.- Cistatina C en la orina

Los marcadores urinarios tradicionales (proteínas de alto peso molecular, proteínas tubulares, enzimas) carecen de especificidad y no se han ensayado en estudios bien diseñados para detectar el FRA **(201)**.

La excreción urinaria de cistatina C se ha propuesto como marcador de daño renal (en condiciones normales debe ser nula por su reabsorción y catabolización tubular). La aparición de cistatina C en orina, aún con FG normal, indica la existencia de daño túbulointersticial **(137,202-204)**. La excreción urinaria de cistatina C parece predecir la necesidad de requerir TDE en pacientes con FRA establecido con un área bajo la curva COR de 0,75 **(205)**.

6.6.- Limitaciones de la cistatina C

El uso de la cistatina C plasmática como marcador de FG y la urinaria como marcador de lesión tubular proximal presentan las siguientes limitaciones:

A.- La edad avanzada, el peso y la talla elevadas, el tabaquismo y el sexo masculino pueden asociarse a valores aumentados de cistatina C plasmática **(168,206,207)**. Esto ha sido negado en otros estudios **(174)**. En alguno de estos trabajos no se usaron métodos definidos como “patrón oro” para medir el FG, sino el C_{ICr}, lo que podría explicar la alteración **(168)**.

B.- Las alteraciones tiroideas afectan a la concentración de cistatina C en plasma (también a la creatinina) independientemente de la función renal, pero al contrario que con la creatinina, la concentración de cistatina C plasmática disminuye en el hipotiroidismo y aumenta con el hipertiroidismo, aunque éste sea subclínico **(208,209)**. Dado que el paciente crítico presenta cambios en el metabolismo de la tri-Iodo-Thyronina es posible que la cistatina C no sea un buen indicador de la TFG en este subgrupo de enfermos **(210)**. Una marcada discrepancia entre los niveles de cistatina C y la Crp en un mismo paciente debe hacernos sospechar una alteración tiroidea. Algunos autores recomiendan la determinación concomitante de TSH junto a la cistatina para descartar desórdenes tiroideos primarios, sobre todo en poblaciones con una alta incidencia de los mismos.

C.- El uso de corticoides parece incrementar los niveles de cistatina C, hecho que se ha comprobado en pacientes trasplantados y asmáticos en tratamiento broncodilatador, aunque sin haberse encontrado significación estadística **(211,212)**.

D.- La asociación entre tumores y cistatina C ha sido mencionada en algunos artículos, aunque como en trabajos anteriores, la TFG se estimó mediante el C_{ICr} en lugar de usar algún método más exacto **(213,214)**.

E.- La cistatina C se comporta como un biomarcador de inflamación, con buena correlación con la Proteína C reactiva **(194,206)** por lo que un incremento de su valor podría ser secundario a SIRS.

F.- Al parecer, la cistatina C también se eleva en hepatopatías, y lo hace de forma proporcional al grado de lesión hepática (hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma) y a la elevación de otros marcadores de severidad de la enfermedad (bilirrubina, albúmina, plaquetas) **(215)**.

En resumen, aunque la cistatina C puede ser un marcador de función renal mejor que los tradicionales (más precoz y con mejor correlación con el FG) (185,186), su determinación no se ha introducido en la práctica clínica rutinaria, probablemente debido a varias razones (Tabla 10).

Tabla 10: factores por los que no se ha introducido la determinación de la cistatina C en la práctica clínica

- Familiaridad de los clínicos con la creatinina
- Dudas acerca de que su determinación modifique el acto médico
- Falta de datos definitivos sobre interferencias: cortisol, hormona tiroidea, neoplasias, etc
- Distintos rangos de normalidad publicados
- Algunas discrepancias en su correlación con el FG
- Coste

En cualquier caso, parece más sensible que la Crp para detectar la insuficiencia renal leve, sobre todo en pacientes en los que existe una reducción de la masa muscular. Su incremento precoz puede ser una ventaja en el FRA, pero la gran variabilidad intraindividual, la influencia de factores extrarrenales y su precio son inconvenientes.

En cuanto a la cistatina C urinaria, su presencia parece asociarse a un trastorno funcional (proteinuria importante) o estructural tubular (enfermedad túbulointersticial), independientemente del FG.

7.- Resumen

La sepsis va a ser mucho más frecuente en los próximos años de lo que es actualmente, y cada vez tendrá mayor morbi-mortalidad. Consumirá cuantiosos recursos. Además, cada vez más pacientes evolucionarán a SDMO. El FRA está claramente relacionado con la morbimortalidad de estos pacientes, mucho más que el fracaso de cualquier otro órgano o sistema.

El tratamiento actual del FRA, pasa por una detección precoz del mismo, para intentar limitar la pérdida de funcionalidad y por la instauración de medidas de soporte. Con la aplicación de guías terapéuticas guiadas por objetivos, muchos clínicos tenemos la impresión subjetiva, de que consiguiendo una estabilidad hemodinámica en los estadios precoces de la sepsis y del shock séptico, disminuimos la incidencia del FRA.

El FRA de etiología séptica es probablemente el más frecuente y posee unas características clínicas, evolutivas y fisiopatológicas distintas. Los escasos estudios histopatológicos orientan a una manifestación renal de un proceso inflamatorio sistémico como causante del mismo, al que probablemente se añaden componentes pre-renales y de NTA isquémica por el cuadro de deshidratación y de shock que acompañan a las infecciones graves.

No existe un tratamiento específico para el FRA, ni tampoco un marcador fiel de la función renal, aunque en las últimas décadas se busca afanosamente, para así instaurar las medidas terapéuticas de manera precoz.

La cistatina C sérica podría ser ese marcador, aunque todavía no existen estudios amplios y prospectivos, y menos aún en el subgrupo de pacientes sépticos. Este trabajo pretende arrojar algo de

luz en la utilidad de la cistatina C para la detección de forma precoz (subclínica o antes de la elevación de los marcadores analíticos clásicos) del FRA de los pacientes sépticos en la UCI.

II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- Hipótesis

La cistatina C es mejor que la creatinina como marcador de FRA en enfermos con sepsis grave/shock séptico.

2.- Objetivo principal

Establecer la aportación de la cistatina C plasmática al diagnóstico precoz del FRA en enfermos con sepsis grave/shock séptico y a su pronóstico.

3.- Objetivos secundarios

- 3.1.- Conocer la incidencia del FRA en la sepsis grave/shock séptico y su significación clínica.
- 3.2.- Correlacionar la cistatina C y la creatinina plasmáticas en las diferentes clases del sistema RIFLE.
- 3.3.- Depurar si la cistatina C puede ser útil como marcador de daño tubular en estos pacientes.

III.- MÉTODOS

1.- Diseño del estudio: serie de casos prospectiva de pacientes ingresados en UCI con sepsis grave/shock séptico. Grupo control de pacientes ingresados en UCI sin sepsis grave/shock séptico.

2.- Población estudiada

2.1.- Descripción de la UCI

Se trata de una UCI polivalente de 18 camas (2 de ellas de aislamiento) del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos (Hospital de tercer nivel de 1193 camas y que presta servicio al Area VII de Madrid). Se nutre de pacientes procedentes tanto del servicio de Urgencias, como de hospitalización, quirófanos (cirugías programadas y urgentes) y de otras UCIs del hospital por falta de camas (postoperatorio cardíaco y neurolitraumatizados). Ocasionalmente también acepta pacientes de otros hospitales en caso de necesidad.

2.2.- Patología atendida

Resumida a continuación (Tablas 11 a 15):

Tabla 11: casuística de la UCI Polivalente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid en los últimos 5 años I

Año	2005	2006	2007	2008	2009
Altas	1653	1530	1547	1247	1446
Edad	62,3 ±16,9 (66: 52;75)	61,2 ± 17 (66: 50-75)	62,5 ± 16,8 (66: 51-75)	62,7 ±16,9 (66: 52-76)	62,8±16,8 (66:14-98)
APACHE II	12 ± 8 (10: 6-16)	12,2 ± 8 (10: 7-16)	12 ± 7,7 (10: 7-16)	12,3 ± 8,2 (10: 7-17)	12,2 ± 8,1 (10:0-50)
Médicos	461 (28%)	447 (29,2%)	434 (27,2%)	367 (29,4%)	404 (27,9)
Quirúrgicos	1174 (71%)	1054 (68,9%)	1093 (68,6%)	858 (68,8%)	1022 (70,7)
Politrauma	18 (1%)	29 (1,8%)	20 (1,2%)	22 (1,7%)	20 (1,4)
Reingresos	131 (7,9%)	101 (6,6%)	105 (6,5%)	62 (4,9%)	68 (4,7)
VM	526 (31,8%)	519 (33,9%)	501 (31,4%)	412 (33%)	483 (33,4)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana: percentil 25; percentil 75)

Edad expresada en años y APACHE II en puntos

VM: pacientes que han precisado ventilación mecánica en algún momento durante su estancia

Fuente: elaboración propia

Tabla 12: casuística de la UCI Polivalente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid en los últimos 5 años II

	Altas	TDE	Mortalidad general	Mortalidad si TDE	Estancia	Estancia si TDE
Año 2005	1653	52 (3,1%)	150 (9%)	21 (40,3%)	4,4 ± 9,1	18,2 ± 21,2
Año 2006	1530	66 (4,3%)	150 (9,8%)	25 (37,8%)	4 ± 9	21 ± 24,5
Año 2007	1547	71 (4,4%)	133 (8,3%)	28 (39,4%)	4,2 ± 9,3	14 ± 19
Año 2008	1247	75 (6%)	129 (10,3%)	31 (41,3%)	4,6 ± 11,7	16 ± 17,6
Año 2009	1446	82 (5,7%)	125 (8,6%)	37 (45,2%)	4,7 ± 10,7	15 ± 22

TDE: técnicas de depuración extracorpórea. Estancia en días.
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar

Fuente elaboración propia

Tabla 13: procedencia ingresos año 2009

Cirugía general: 464
Urgencias: 266
Cirugía Torácica: 132
Traumatología: 111
Urología: 100
Nefrología: 67
ORL: 57
Medicina Interna: 53
Neurocirugía: 37
Otro Hospital: 22
Otros: 138

Tabla 14: clase diagnóstica ingresos año 2009

Digestivo: 505
Respiratorio: 273
Nefrourológico: 173
Neurológico: 122
Traumatológico: 105
ORL: 60
Endocrinometabólico: 50
Cardiovascular: 46
Tóxico: 32
Cardiopatía isquémica: 20
Otros: 60

Tabla 15: diagnósticos sindrómicos año 2009

Control postoperatorio: 1021
Insuficiencia respiratoria: 158
Otros: 267

2.3.- Enfermos sépticos atendidos

Es difícil conocer con exactitud la prevalencia de la sepsis grave/shock séptico en nuestra Unidad. Así, es frecuente que un paciente con insuficiencia respiratoria, leucocitosis, hipotensión y fiebre sea diagnosticado de neumonía, sin precisar posteriormente si ha desarrollado sepsis grave ó shock séptico. En cualquier caso parece un problema común a la mayoría de las grandes UCIs de este país, donde probablemente los datos publicados sean más bien estimaciones, dado el insuficiente rigor con que se recogen los datos epidemiológicos.

2.4.- Criterios de inclusión

Pacientes que ingresan en la UCI por sepsis grave/shock séptico, o que la desarrollan durante su estancia en la Unidad tras ingresar por otro motivo, según los criterios de la Conferencia Consenso de la ACCP/SCCM (45-47) (APÉNDICE I) y con una cifra de Crp menor de 2 mg/dl. El paciente o sus familiares fueron informados del estudio según lo recomendado por el Comité de ensayos clínicos de nuestro Hospital, sin ser necesario consentimiento escrito, dado que las pruebas a realizar son rutinarias en los pacientes críticos y no suponían extracciones analíticas suplementarias.

2.5.- Criterios de exclusión

Pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica, trasplantados renales, pacientes con FRA en los últimos 3 meses.

3.- Obtención de datos y métodos analíticos

En todos los casos, tras la comprobación de los criterios de inclusión y descartar los criterios de exclusión, se procedió a incluir al paciente en el estudio y a la extracción de las analíticas según el organigrama adjunto (**Tabla 16**).

Tabla 16: organigrama de trabajo

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Desarrolla FRA RIFLE-F	Precisa HFVVC	Día 28
Historia clínica	X								
Exploración	X	X	X	X	X	X	Diaria	Diaria	X
Hemograma	X	X	X	X	X	X	Diaria	Diaria	X
Bioquímica	X	X	X	X	X	X	Diaria	Diaria	X
Coagulación	X	X	X	X	X	X	Diaria	Diaria	X
Gasometría	X	X	X	X	X	X	Diaria	Diaria	X
Análisis orina	X								
Sedimento orina	X								X
Cistatina C sangre	X	X	X	X	X	X	Bisemanal	Bisemanal	X
Cistatina C orina	X	X	X	X	X	X	Bisemanal	Bisemanal	X
Hormonas tiroideas	X								
Cortisol basal	X								

Se hizo un seguimiento clínico y analítico diario del paciente durante su estancia en UCI desde el diagnóstico de sepsis grave/shock séptico hasta 5 días más tarde (tiempo en el que la mayoría de los FRA de los pacientes en shock séptico ya se debían haber desarrollado). Si desarrollaba FRA en esos primeros 5 días se realizaba posteriormente un seguimiento analítico dos veces por semana hasta que se iniciara la recuperación de la función renal (Crp en descenso en dos determinaciones diarias consecutivas). Si el paciente alcanzaba un nivel de FRA de RIFLE-F (incremento de creatinina plasmática x 3, creatinina plasmática mayor de 4 mg/dl) en cualquier momento del estudio o si se instauraban TDE se mantenía la determinación analítica bisemanal y en el caso de hemofiltración veno-

venosa continúa el análisis se hizo tanto de la vía arterial del circuito extracorpóreo como de la línea venosa. En cualquiera de los casos se finalizaba el estudio a los 28 días del diagnóstico inicial, o bien en el momento del alta de la Unidad o fallecimiento del paciente. Se congelaron muestras de sangre y orina debidamente codificadas para posibles análisis posteriores. Se usó el valor de Crp deducido de la ecuación de la MRDR como su Crp basal según se recomienda por el grupo ADQI asumiendo un Filtrado Glomerular de 75 ml/min **(99)**. Se estimaron el CICr y la TFG según las fórmulas descritas en el **APÉNDICE II**. El nivel RIFLE al que se asignaron los pacientes que desarrollaron FRA se determinó según las modificaciones de los valores que se tomaron como basales tras determinar la Crp. La asignación al nivel RIFLE correspondiente se hizo únicamente según la Crp, descartando la diuresis como criterio, dada la dificultad de su interpretación, de forma similar a estudios previos publicados.

Al ingreso del paciente en UCI se determinaron gasometría, hemograma, bioquímica general (que incluía determinaciones plasmáticas de sodio, potasio, urea, creatinina, glucosa, transaminasas, bilirrubina), gasometría, coagulación, sedimento y análisis de orina, perfil tiroideo, cortisol basal, cistatina C plasmática y cistatina C urinaria y sedimento de orina. Las determinaciones de Crp, urea plasmática y cistatina C plasmática y urinaria se hicieron en los días posteriores a las 6 horas según el protocolo habitual de extracción de analíticas de la UCI mientras el paciente permaneció en el estudio. Las pruebas complementarias, radiología, cultivos y tratamiento fueron los que los médicos encargados del paciente estimaron oportuno según las indicaciones de la guía para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico de la “Surviving Sepsis Campaign” **(46)**.

Se recogieron datos clínicos, analíticos y epidemiológicos **(APÉNDICE III)** y de su diagnóstico, evolución, tratamiento y pruebas complementarias relevantes así como otras incidencias que ocurrieron durante su estancia en la UCI.

En el caso de existir varias determinaciones analíticas en un mismo día se seleccionó la más patológica (**APÉNDICE IV**). Se siguió el mismo procedimiento con los valores hemodinámicos (presión venosa central, presión de enclavamiento pulmonar, gasto e índice cardíacos, saturación venosa mixta) y las dosis de los inotropos, eligiendo los valores más patológicos y las dosis más altas de cada día. La determinación de la cistatina C se hizo en los laboratorios del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

En todos los pacientes se obtuvieron muestras de sangre y orina de acuerdo al protocolo del estudio. El procesamiento de las muestras de sangre se realizó según lo indicado, en cuanto a tiempos y materiales en el correspondiente kit comercial para la determinación de cistatina C (Dade Behring ®, Liedrebach, Alemania). Fue necesario centrifugar y conservar muestras congeladas para análisis posteriores, para ajustarse al horario de laboratorio del hospital. Además se almacenaron muestras congeladas de sangre y orina debidamente etiquetadas y codificadas para análisis posteriores, protegiendo la identidad del paciente.

Se determinaron los valores de SOFA, SAPS III y APACHE II usando los peores valores en las primeras 24 horas de estancia en UCI (**APÉNDICES V, VI y VII**).

Los datos se recogieron debidamente codificados en un formulario y en una base de datos en el programa Microsoft Office Access 2003 diseñadas al efecto (**APÉNDICE VIII**).

Los valores de referencia del laboratorio se muestran en el **APÉNDICE IV**

4.- Manejo clínico del enfermo con sepsis

El tratamiento, las pautas de ventilación mecánica y destete, y las pruebas y exploraciones complementarias se realizaron a indicación del médico (intensivista) responsable, guiándose por las guías clínicas de sepsis y shock séptico (46). Los tratamientos antibióticos se instauraron empíricamente y fueron modificados según los cultivos positivos obtenidos. La indicación y programa de HFVVC fue del intensivista responsable. La indicación de HD fue del nefrólogo, al que consultó el médico responsable.

5.- Análisis estadístico

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entraron en el análisis como numéricas en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1 = si y 2 = no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (Percentil 25 – Percentil 75) en caso de presentar demasiada dispersión.

Se comprobó la distribución normal o no de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se determinó la asociación entre las variables cuantitativas mediante correlación lineal de Pearson en caso de distribuciones normales o de Spearman en caso contrario.

La asociación entre las variables independientes cualitativas y cada una de las variables dependientes consideradas se evaluó con el test de χ^2 o con la prueba exacta de Fischer en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Para variables independientes cuantitativas con distribución normal se usó el test de T de Student. En caso de no seguir una distribución normal se usaron los test de Kruskal Wallis y el test de la mediana.

Mediante una curva COR se determinó el punto de corte de cistatina C y creatinina en el día 1 que con más alta especificidad y sensibilidad determinaron el diagnóstico de FRA y la evolución a disfunción renal severa (RIFLE-F). Se calcularon los valores predictivos y los cocientes de probabilidad para dicho punto de corte. Las diferencias entre las curvas COR se determinaron mediante el test de Chi cuadrado para la diferencia de curvas.

Se ajustó un modelo de regresión logística explicativo para evaluar el grado de asociación de los niveles de cistatina C con la mortalidad en la UCI y hospitalaria, ajustando el efecto por todas aquellas variables que en el análisis univariado hubieron mostrado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,10$) o clínicamente relevantes con el diagnóstico de FRA o con la mortalidad hospitalaria respectivamente. La existencia de interacciones se estudió introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística, manteniéndose en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan- Meier y se compararon con el test de log-rank de Mantel - Haenszel.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó con los paquetes informáticos SPSS 15.0, Epidat 3.1 y Microsoft Office Excell 2003.

6.- Casos estudiados

Inicialmente 54 pacientes, aunque en un análisis posterior se descartaron 4 de ellos por no cumplir estrictamente los criterios de inclusión (criterios de shock séptico y sepsis grave). El primer paciente se incluyó el 23 de Abril de 2008 y el último el 7 de Diciembre de 2009. Al detectar niveles aumentados de cistatina C urinaria en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, desarrollaran posteriormente FRA o no, se decidió comparar estos pacientes (casos) con otro grupo sin infección de 43 pacientes (controles) de un corte epidemiológico realizado en dos días separados 7 meses entre sí, para el estudio de la prevalencia del FRA en las UCI de España patrocinado por el Grupo Nefrológico de la SEMICYUC (Sociedad española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) pendiente de publicar (corte COFRADE: corte de prevalencia del Fracaso Renal Agudo y técnicas de depuración en pacientes de Medicina Intensiva). A este grupo se añadieron los datos analíticos de los 4 pacientes que fueron descartados del grupo de sepsis grave/shock séptico. Los datos analíticos y epidemiológicos de los pacientes que en ese corte estaban en situación de sepsis grave o shock séptico fueron incluidos en el grupo de pacientes sépticos (casos). En total se realizaron 232 determinaciones de cistatina C en plasma y 292 en orina.

IV.- RESULTADOS

1.- Descripción de la serie

Pacientes con sepsis grave/shock séptico

N	50
Hombres / Mujeres	29 (58) / 21 (42)
Ingresos programados	2 (4)
Ingresos Urgentes	48 (96)
Médicos	28 (56)
Quirúrgicos	20 (40)
Traumáticos	2 (4)
Edad	61,3 ± 16,7 (65) (23-94) (48,7;73,2)
Índice Charlson modificado	3,2 ± 2,6 (3) (0-11) (1;5)
APACHE II	16,3 ± 6 (16) (8-35) (12;19)
SOFA	7,5 ± 3 (7) (1-15) (5,7;9,2)
SAPS III	64,7 ± 10,5 (66,5) (41-81) (58;72,2)
Estancia en UCI	17 ± 16,9 (11) (1-81) (5,7;24,5)
Estancia hospitalaria	43,1 ± 35,2 (32) (2-153) (15,5;62,2)
Ventilación mecánica	40 (80)
Duración de la ventilación mecánica	16,6 ± 16,9 (11) (1-69) (4;25,5)
Exitus	18 (36)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar (mediana) (rango) (Percentil 25; Percentil 75)

Edad en años

Estancias y duración de ventilación mecánica en días

Clase diagnóstica al ingreso

Digestivo	21 (42)
Respiratorio	15 (30)
Nefrourológico	5 (10)
Neurológico	3 (6)
Otros	3 (6)
Cardiovascular	2 (4)
Ginecológico	1 (2)

Procedencia

Cirugía general	20 (40)
Urgencias	19 (38)
Urología	3 (6)
Medicina Interna	3 (6)
Endocrinología	1 (2)
Ginecología	1 (2)
Neurocirugía	1 (2)
Neurología	1 (2)
Otro hospital	1 (2)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

La mayoría de los pacientes de la serie ingresan en UCI con carácter urgente y con unos índices de gravedad altos (APACHE II, SOFA, SAPS III) lo que condiciona una alta mortalidad (36%). Además muchos de los enfermos precisan ventilación mecánica (80%) que es de larga duración ($16,6 \pm 16,9$ días) lo que motiva un ingreso en UCI prolongado ($17 \pm 16,9$ días).

Los sistemas orgánicos disfuncionantes que motivan el ingreso en UCI son el digestivo y el respiratorio fundamentalmente.

Los enfermos proceden sobre todo de los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Urgencias.

Síndrome séptico: etiología

Sepsis grave: 6 (12)	
Shock séptico: 44 (88)	
Foco de la sepsis:	Digestivo 22 (44)
	Respiratorio 17 (34)
	Nefrourológico 4 (8)
	Partes blandas 2 (4)
	Desconocido 2 (4)
	Catéter 1 (2)
	Neurológico 1 (2)
	Cardiológico 1 (2)

La mayoría de los pacientes cumplen criterios de shock séptico (88%), siendo los focos identificados de infección más frecuentes el digestivo (44%) y el respiratorio (17%). En 2 enfermos no se identificó el foco de la sepsis en relación con bacteriemia primaria.

Cultivos positivos:

Hemocultivos

Enterobacter sp	5 (16,7)
Staphylococcus epidermidis	5 (16,7)
Staphylococcus no aureus ni epidermidis	4 (13,3)
Staphylococcus aureus metilín resistente	3 (10)
Proteus sp	3 (10)
Klebsiella sp	3 (10)
Escherichia coli	2 (6,7)
Candida sp	1 (3,3)
Clostridium sp	1 (3,3)
Enterococcus sp	1 (3,3)
Pseudomonas aeruginosa	1 (3,3)
Pseudomonas aeruginosa multi-resistente	1 (3,3)
Total	30 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Broncoaspirado

Candida sp	25 (41)
Staphylococcus epidermidis	6 (9,8)
Acinetobacter sp	3 (4,9)
Staphylococcus aureus metilín resistente	3 (4,9)
Stenotrophomonas maltophilia	3 (4,9)
Klebsiella sp	3 (4,9)
Pseudomonas aeruginosa	3 (4,9)
Pseudomonas aeruginosa multi-resistente	3 (4,9)
Escherichia coli	2 (3,3)
Enterobacter sp	2 (3,3)
Proteus sp	2 (3,3)
Aspergillus sp	1 (1,6)
Staphylococcus aureus	1 (1,6)
Streptococcus sp	1 (1,6)
Haemophilus influenzae	1 (1,6)
Morganella morganii	1 (1,6)
Serratia sp	1 (1,6)
Total	61 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Cultivo líquido abdominal

Enterococcus sp	8 (22,2)
Escherichia coli	7 (19,4)
Candida sp	4 (11,1)
Proteus sp	4 (11,1)
Streptococcus sp	3 (8,3)
Bacteroides fragilis	2 (5,6)
Acinetobacter sp	1 (2,8)
Anaerobios gram negativos	1 (2,8)
Citrobacter sp	1 (2,8)
Clostridium sp	1 (2,8)
Enterobacter sp	1 (2,8)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (2,8)
Morganella sp	1 (2,8)
Pseudomonas aeruginosa multi-resistente	1 (2,8)
Total	36 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Cultivo exudado de herida quirúrgica

Candida sp	3 (21,4)
Bacteroides sp	2 (14,3)
Enterobacter sp	2 (14,3)
Klebsiella sp	2 (14,3)
Anaerobios gram negativos	1 (7,1)
Escherichia coli	1 (7,1)
Enterococcus sp	1 (7,1)
Streptococcus sp	1 (7,1)
Pseudomonas aeruginosa multi-resistente	1 (7,1)
Total	14 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Cultivo de punta de catéter vascular

Staphylococcus no epidermidis	4 (19)
Candida sp	3 (14,3)
Enterobacter sp	3 (14,3)
Enterococcus sp	3 (14,3)
Pseudomonas aeruginosa	3 (14,3)
Staphylococcus epidermidis	1 (4,8)
Streptococcus sp	1 (4,8)
Klebsiella sp	1 (4,8)
Proteus sp	1 (4,8)
Acinetobacter sp	1 (4,8)
Total	21 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Urocultivo

Candida sp	4 (36,4)
Escherichia coli	3 (27,3)
Staphylococcus aureus meticilín resistente	1 (9,1)
Proteus sp	1 (9,1)
Pseudomonas aeruginosa	1 (9,1)
Pseudomonas aeruginosa multi-resistente	1 (9,1)
Total	11 (100)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Cultivos de otras localizaciones

Líquido pleural	3 (23)	Streptococcus sp (x 2), Bacteroides sp
Abceso cutáneo	2 (15,3)	Escherichia coli, Bacteroides sp
Abceso inguinal	2 (15,3)	Proteus sp, Streptococcus sp
Espuito	2 (15,3)	Escherichia coli, Klebsiella sp
Abceso testicular	1 (7,6)	Pseudomonas aeruginosa
Biopsia ganglionar	1 (7,6)	Enterococcus sp
Biopsia pulmonar	1 (7,6)	Streptococcus sp
Cable de marcapasos	1 (7,6)	Staphylococcus sp
Total	13 (100)	

Excluidos aquellos cultivos positivos que fueron considerados colonizaciones o contaminación de las muestras biológicas
 Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Antibióticos usados

Vancomicina	17 (9,2)	Anfotericina B liposomal	2 (1,1)
Piperacilina-Tazobactam	17 (9,2)	Amoxicilina-clavulánico	2 (1,1)
Meropenem	16 (8,7)	Cefazolina	2 (1,1)
Linezolid	15 (8,2)	Clindamicina	2 (1,1)
Levofloxacino	12 (6,5)	Colistina	2 (1,1)
Amikacina	12 (6,5)	Doripenem	2 (1,1)
Imipenem	12 (6,5)	Doxicilina	2 (1,1)
Fluconazol	7 (3,8)	Ganciclovir	2 (1,1)
Metronidazol	6 (3,3)	Gentamicina	2 (1,1)
Tigeciclina	6 (3,3)	Tobramicina	2 (1,1)
Caspofungina	6 (3,3)	Aciclovir	1 (0,5)
Cefotaxima	5 (2,7)	Anfotericina B convencional	1 (0,5)
Ceftriaxona	5 (2,7)	Cefepime	1 (0,5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	5 (2,7)	Cefminox	1 (0,5)
Ceftacídima	4 (2,2)	Claritromicina	1 (0,5)
Ciprofloxacino	4 (2,2)	Cloxaciclina	1 (0,5)
Daptomicina	4 (2,2)	Isoniacida	1 (0,5)
Rifampicina	3 (1,6)	Voriconazol	1 (0,5)
		Total	184 (100)

No se incluyen los antibióticos usados en la profilaxis quirúrgica
 Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Analítica día 1:

	Media	Mediana	Desviación estandar	Mínimo	Máximo	Percentil 25 -75
Leucocitos	17671	16350	10055	1300	40000	9575 – 23375
Plaquetas	258243	184000	195967	8700	869000	121250 – 361000
pH	7,32	7,32	0,08	7,15	7,51	7,26 – 7,39
Bicarbonato	21,6	20,6	4,4	13	36	18,9 – 23,7
Lactato	2,1	1,6	1,6	0,4	6,4	1 – 2,6
pO2/FiO2	202	156	185	67	1139	123 – 206
INR	1,3	1,3	0,3	1,1	3,2	1,2 – 1,5
TSH	1,2	0,9	1,5	0,04	9	0,4 - 1,3
T4	10,4	9	6,6	3,2	43,5	6,9 - 10,6
Cortisol basal	47,8	32,4	47,8	1,5	260	22,2 - 54

Leucocitos en células/microlitro, Plaquetas en células/microlitro, Bicarbonato en mmol/L, Lactato en mmol/L
TSH en IU/ml; T4 en pg/ml; Cortisol basal en mcg/dl

	Media	Mediana	Desviación estandar	Mínimo	Máximo	Percentil 25 -75
Cr p	1,3	1,2	0,3	0,5	1,9	1 – 1,6
Urea p	68	55	39,6	22	224	41 – 83
Cist C p	1,2	1	0,7	0,6	4,3	0,8 - 1,5
Cist C u / Cr u	5,8	1,2	9,6	0,006	36,3	0,12 – 5,7
EF Urea	32	32	15	1	68	19 – 42,3

Cr p: creatinina plasmática en mg/dl; Urea p: urea plasmática en mg/dl; Cist C p: cistatina C plasmática en mg/L; Cist C u/Cr u: cistatina C urinaria indexada a la excreción de creatinina urinaria en miligramos de cistatina C urinaria por gramo de creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%);

Análisis y sedimento de orina en día 1:

Proteínas en orina (mg/dl)	101,9 ± 70 (148) (0 – 100) (45;112,5)
Glucosa en orina (mg/dl)	11,5 ± 29,5 (0) (0 – 150); (0;0)
Hemoglobina en orina (eritrocitos / microlitro)	91,3 ± 106,8 (30) (0 – 300); (0;150)

Cilindros granulosos	Abundantes 1 (2)
	Moderados 1 (2)
	Escasos 8 (16)
Cilindros hialino-granulosos	Moderados 4 (8)
	Escasos 8 (16)
Cilindros hialinos	Escasos 3 (6)
Cilindros leucocitarios	Escasos 1 (2)

Datos cuantitativos en media ± desviación estandar (mediana (rango) (P25;P75)

Datos cualitativos en n (%)

Cilindros en orina abundantes: > 3 por microlitro; moderados: 1- 3 por microlitro; escasos: < 1 por microlitro

Parámetros hemodinámicos en día 1

	Media	Mediana	Desviación estandar	Mínimo	Máximo	Percentil 25 -75
PVC	11,9	12	3,4	5	21	9,5 – 14,5
Diuresis	1914	1775	1122	55	5380	1101 – 2436
Balance	2621	2317	2014	- 2751	8577	1251 – 4118
NA en gammas	0,6	0,5	2,7	1,2	9,4	2,6 – 7
Dopa en gammas	4,8	4,1	2,7	1,2	9,4	2,6 – 7
Dobuta en gammas	2,6	1,9	2,2	0,8	5,1	0,7 – 5,1

PVC: presión venosa central en cms de H2O; diuresis en ml/día; balance hídrico en ml/día; NA (noradrenalina), Dopa (dopamina) y Dobuta (dobutamina) en mcg/Kg/min

No se incluye la tensión arterial en los parámetros hemodinámicos en el día 1 (día de la inclusión en el estudio), ya que se trata de un valor que puede inducir a error por la resucitación previa a que se someten los pacientes con sepsis grave / shock séptico generalmente en el servicio de procedencia antes de ingresar en UCI, y que incluye expansión de volumen intravascular con cristaloides, coloides y/o hemoderivados y administración de fármacos inotropos o vasoactivos. En cualquier caso, todos los enfermos incluidos cumplen los criterios de sepsis grave /shock séptico que precisa de deterioro de la tensión arterial (**APÉNDICE I**).

2.- FRA en pacientes con sepsis grave / shock séptico

Fracaso Renal Agudo:

Desarrollan FRA: 20 (40)	RIFLE-R: 8 (16)
	RIFLE-I: 5 (10)
	RIFLE-F: 7 (14)
Precisan HFVVC: 7 (14)	
Precisan HD: 3 (6)	

Todos los RIFLE-F precisaron TDE en algún momento

Creatinina a los 30 días del episodio séptico:

- si no desarrollaron FRA: $0,83 \pm 0,22$ (0,82)
- si desarrollaron FRA: $1,04 \pm 0,52$ (0,94)
- $p = 0,112$

Creatinina plasmática en mg/dl
Datos cuantitativos expresados en media \pm desviación estandar (mediana)
Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

La incidencia de FRA en la sepsis grave/shock séptico es alta, con un elevado porcentaje de disfunciones renales severas (RIFLE-F). La totalidad de los FRA de etiología séptica que alcanzan un deterioro funcional RIFLE-F precisan de TDE en algún momento de su estancia en UCI, aunque la falta de consenso acerca de cuando y como iniciar la HD o la HFVVC hace que no se puedan extraer conclusiones sólidas, ya que su indicación y programación queda a juicio del médico.

Una vez superado el episodio infeccioso, la creatinina plasmática a los 30 días en los supervivientes es igual, independientemente de si han desarrollado previamente FRA.

Marcadores en cada uno de los estadios de FRA

	Sin FRA	RIFLE-R	RIFLE-I	RIFLE-F
Creatinina plasmática	0,97 ± 0,25 (0,97)	1,57 ± 0,14 (1,57)	2,04 ± 0,3 (2,05)	3,02 ± 0,95 (2,68)
Urea plasmática	62,9 ± 32,74 (56,5)	94,88 ± 47,85 (94)	141,95 ± 51,82 (145)	127,4 ± 23,62(136)
Cistatina C plasmática	1,05 ± 0,39 (0,95)	1,61 ± 0,86 (1,5)	2,1 ± 1,02 (2,36)	2,13 ± 0,76 (2,13)
Cistatina C urinaria	4,69 ± 8,27 (1,09)	9,92 ± 10,55 (5,48)	6,91 ± 10,21 (3,24)	0,74 ± 1,17 (0,12)

Escala RIFLE según creatinina plasmática

Excluidos de RIFLE F las analíticas de pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con TDE;

creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana)

La cistatina C plasmática parece seguir un curso paralelo a la creatinina plasmática en caso de ausencia de lesión renal o estadios bajos RIFLE. En RIFLE-F se pierde esta correlación; es decir, parece que a deterioros severos de la función renal, la cistatina C plasmática no es un buen marcador de la TFG. La cistatina C urinaria sigue un patrón anárquico en los pacientes sépticos, pero está claramente elevada en todos los pacientes tengan o no deterioro de la función renal. Aunque hubiera sido de utilidad, no se determinó de rutina la natriuria al constatar que a la mayoría de los pacientes se les administraba furosemida cuando debutaban con oliguria en el servicio de procedencia, antes del ingreso en UCI.

Evolución de parámetros renales en los primeros 5 días de estancia en UCI tras el diagnóstico de shock séptico / sepsis grave

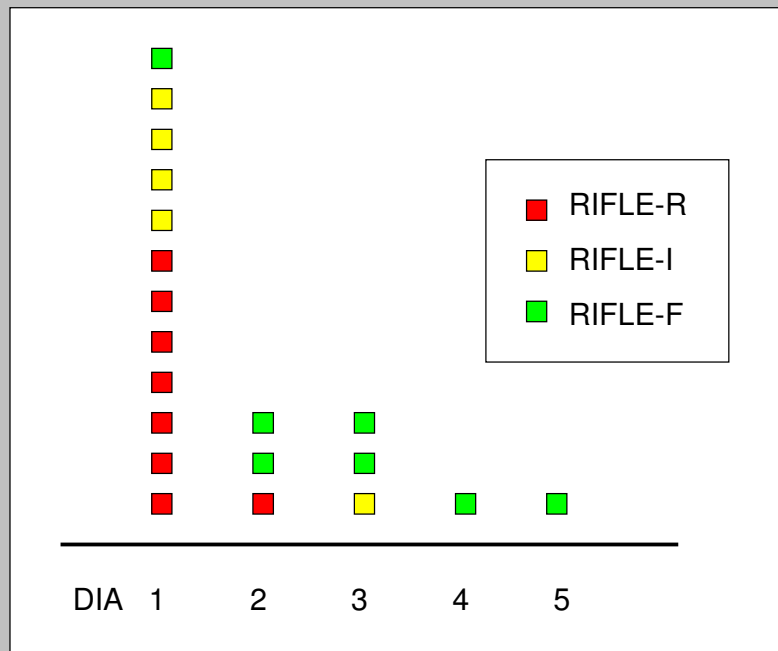
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Cr p	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,7	1 ± 0,5
Urea p	68 ± 39	72 ± 42	71 ± 45	74 ± 40	82 ± 43
Cist C p	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5
Cist C u / Cr u	5,8 ± 9,6	6,1 ± 8,2	5,1 ± 8,9	4,2 ± 7,9	4,9 ± 9,2
EF Urea	32 ± 15	41 ± 16	46 ± 26	45 ± 16	45 ± 15

Día 1: día del diagnóstico de shock séptico / sepsis grave

Cr p: creatinina plasmática en mg/dl; Urea p: urea plasmática en mg/dl; Cist C p: cistatina C plasmática en mg/L; Cist C u/Cr u: cistatina C urinaria indexada a la excreción de creatinina urinaria en miligramos de cistatina C urinaria por gramo de creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%)

Aunque la tabla anterior no discrimina entre los pacientes que desarrollan o no FRA en su evolución, llama la atención la excreción aumentada de cistatina C por orina en todos ellos durante los primeros cinco días, sin que existan variaciones importantes en las cifras de los marcadores de función renal tradicionales (creatinina y urea plasmáticas).

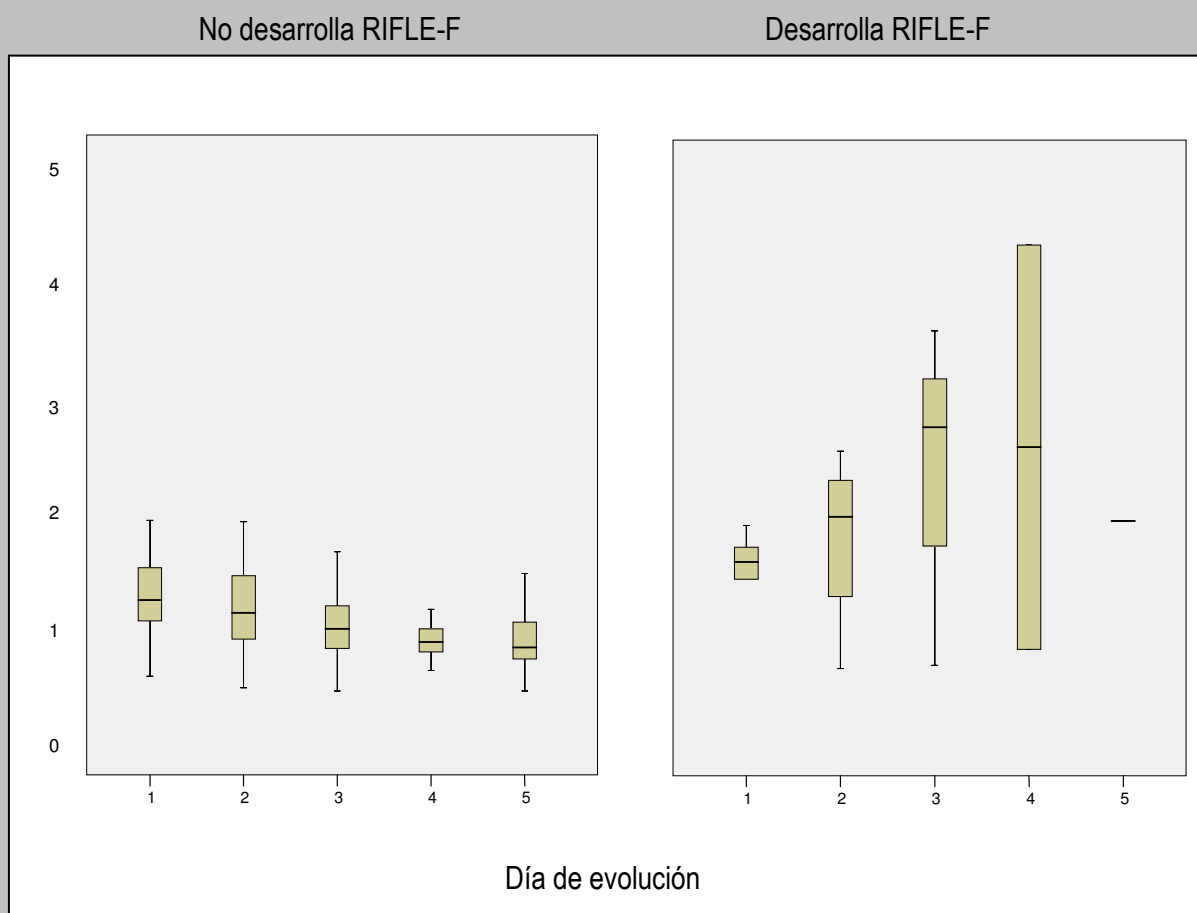
Momento evolutivo en que se alcanza el RIFLE máximo:



Día 1: día en que se realiza el diagnóstico de shock séptico/sepsis grave

La mayoría de los FRA de etiología séptica ocurren en los 3 primeros días. Además un elevado número de pacientes ya tienen cierto grado de deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico de sepsis grave ó shock séptico.

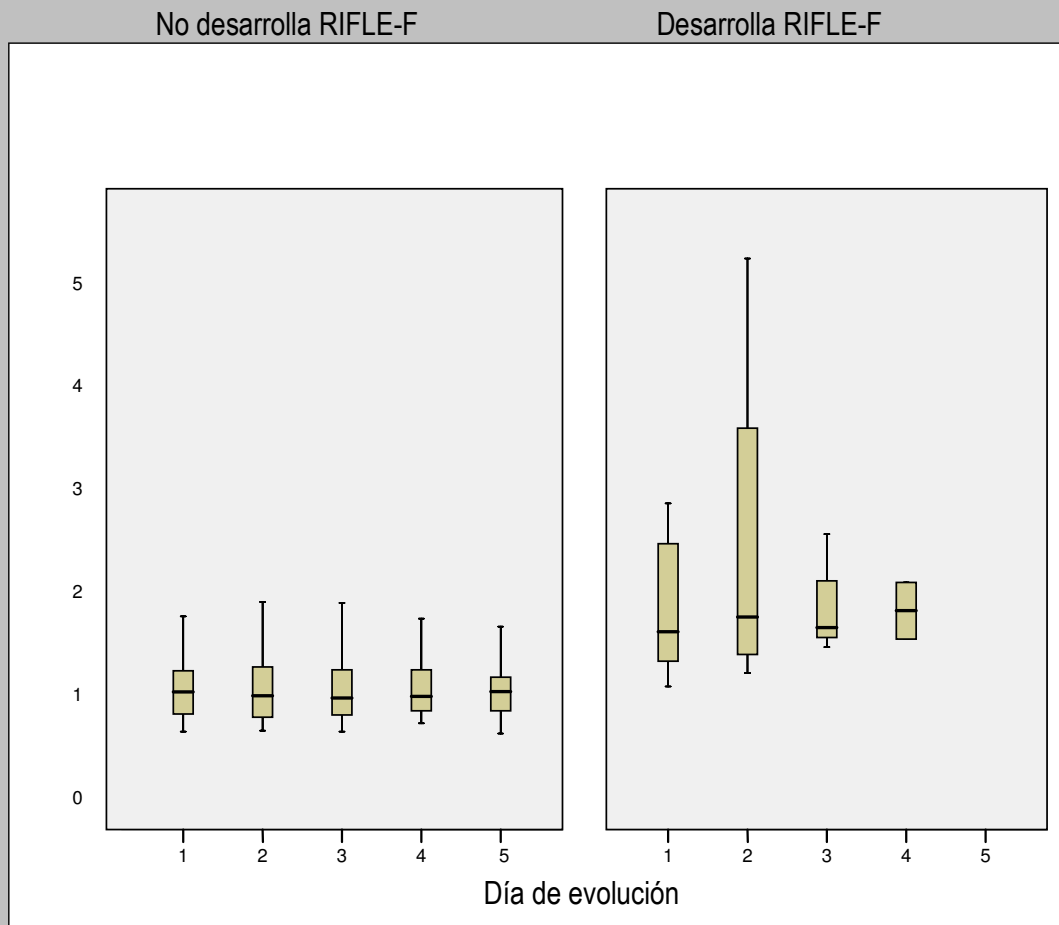
Evolución de la creatinina plasmática en los primeros días:



Creatinina plasmática en mg/d
Descartados pacientes en TDE

La creatinina plasmática en el día 1 de los enfermos con sepsis grave / shock séptico que van a desarrollar FRA RIFLE-F ya está discretamente aumentada. La gran dispersión que se observa en la creatinina plasmática de estos enfermos se debe a que existen valores que ya de por sí definen RIFLE-F (incremento de 3 veces sus valores basales) junto a determinaciones normales pero que preceden al RIFLE-F porque se van a instaurar TDE.

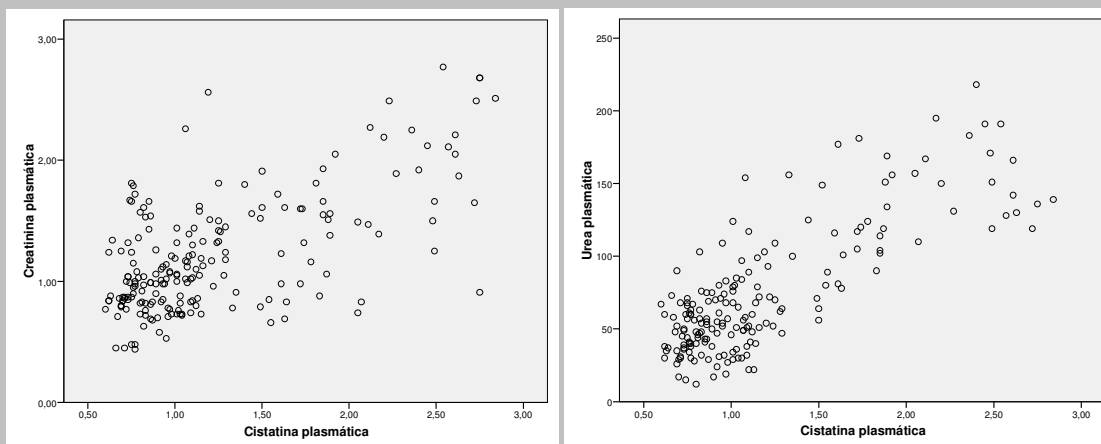
Evolución de la cistatina C plasmática en los primeros días:



Cistatina C plasmática en mg/L
Descartados pacientes en TDE

Tanto la creatinina como la cistatina C plasmáticas de los pacientes con sepsis grave/shock séptico que van a desarrollar FRA RIFLE-F en su evolución están aumentadas en el momento del diagnóstico del cuadro infeccioso.

Correlación cistatina C plasmática y creatinina y urea plasmáticas (pacientes sin TDE):



Creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl, cistatina C plasmática en mg/L; eliminados pacientes en TDE;

Correlación cistatina C plasmática y otros marcadores de función renal (pacientes sin TDE):

	N	Spearman	p
Cist C p y Cr p	201	0,501	0,001
Cist C p y Urea p	201	0,695	0,001
Cist C p y Cist C u	201	0,164	0,022
Cist C p y EF Urea	189	- 0,294	0,001

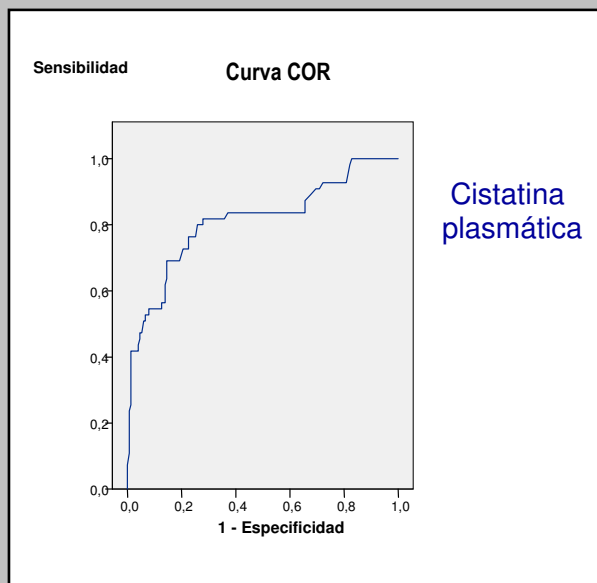
Cist C p: cistatina C plasmática; Cr p: creatinina plasmática; Urea p: urea plasmática; Cist C u: cistatina C urinaria indexada a la excreción de creatinina urinaria; EF Urea: excreción fraccional de urea

Correlación cistatina C plasmática y creatinina plasmática según grado de deterioro de función renal (pacientes sin TDE):

	N	Spearman	p
Sin FRA	144	0,246	0,003
RIFLE-R	22	0,113	0,617
RIFLE-I	19	0,171	0,484
RIFLE-F	4	- 0,800	0,200

Existe correlación significativa ($p < 0,05$) entre las cifras de creatinina y cistatina C plasmáticas, si bien la correlación no es buena ($r = 0,501$) y desaparece por completo en cualquier grado de la escala RIFLE. La correlación es mejor con la cifra de urea plasmática (0,695). (Eliminadas determinaciones de pacientes en ese momento en TDE).

Curva COR para cistatina C plasmáticas y FRA sin TDE



	Observados	Area	Error St	IC 95%
Creatinina plasmática	49	0,9491	0,0483	0,85451 – 1,00000
Cistatina C plasmática	49	0,7655	0,0748	0,61892 – 0,91212

La cifra de creatinina plasmática es el patrón oro en este trabajo para el diagnóstico de FRA

Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FRA de la la creatinina y la cistatina C plasmáticas:

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasifican adecuadamente	VP (+)	VP (-)
Creatinina plasmática	> 1,44	90 %	96,67, %	94 %	27	0,1034
Cistatina C plasmática	> 0,82	90 %	31,03 %	55,1 %	1,3050	0,3222
Cistatina C plasmática	> 1	75 %	51,72 %	61,22 %	1,5536	0,4833

La evaluación de la sensibilidad y la especificidad de la cistatina C plasmática para la detección de FRA mediante curva COR es buena (área bajo la curva ABC: 0,765). El patrón oro en este trabajo para detectar el FRA ha sido la creatinina plasmática. Sin embargo su ABC no es exactamente de 1, porque la asignación a cada nivel RIFLE se realiza según un incremento porcentual de la creatinina basal de cada paciente, por lo que varias determinaciones distintas en un mismo paciente pueden asignarse a un mismo nivel RIFLE, e igualmente, dos determinaciones iguales de creatinina plasmática, pero en pacientes diferentes, cada uno con una creatinina plasmática basal distinta, pueden suponer dos estadios RIFLE distintos.

Dado que usamos la clasificación RIFLE para el diagnóstico de FRA, un valor de creatinina de 1,44 mg/dl tiene una sensibilidad del 90% para detectar disfunción renal aguda con una altísima especificidad (mayor del 96%). Además se muestra la sensibilidad y especificidad para los valores de cistatina C plasmática con la misma sensibilidad y para valores mayores de 1 mg/L (valor que nuestro laboratorio ya considera patológico).

3.- Comparación de sépticos con FRA y sépticos sin FRA

Características según evolución a RIFLE-F (analítica del día 1)

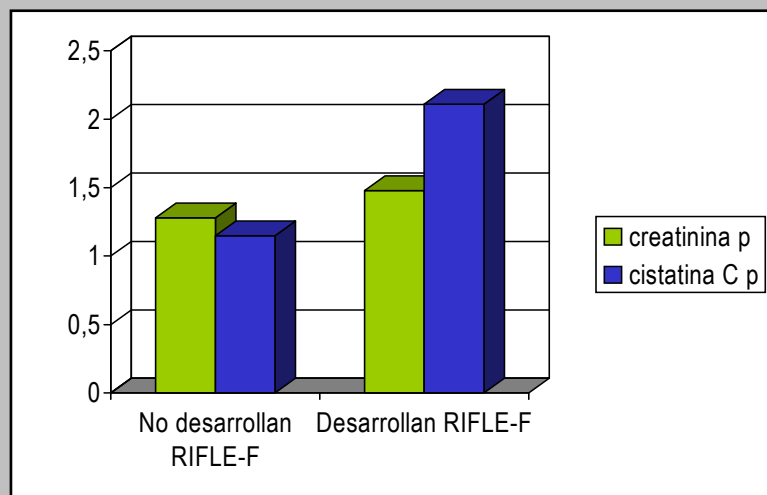
	Media ± DE		p
	Evoluciona a RIFLE-F	NO (n = 43)	
Estancia hospitalaria	41,6 ± 35,2	52,1 ± 36,3	0,473
Estancia en UCI	15,5 ± 15,9	25,8 ± 21,2	0,157
Indice de Charlson	3,3 ± 2,8	3 ± 1,2	0,622
APACHE II	15,5 ± 5,7	21,2 ± 5,8	0,019
SAPS III	63,9 ± 10,8	69,5 ± 7,3	0,190
SOFA	7 ± 2,8	10,2 ± 2,8	0,008
Duración ventilación mecánica	15,1 ± 15,2	23,2 ± 22,4	0,248
Leucocitos	18007 ± 10307	13457 ± 7385	0,269
Plaquetas	271295 ± 201840	158428 ± 83965	0,154
pH	7,33 ± 0,07	7,27 ± 0,1	0,084
Bicarbonato	21,7 ± 4,1	22 ± 5,9	0,884
INR	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,1	0,371
PVC	11,7 ± 3,4	12,8 ± 3,6	0,448
NA gammas	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,6	0,211
Diuresis	2091 ± 1088	825 ± 618	0,04
Balance	2369 ± 1890	4167 ± 2205	0,027
Cortisol	49,1 ± 50,2	37,9 ± 11,5	0,987
TSH	1,3 ± 1,6	0,78 ± 0,46	0,681
T4	10,6 ± 6,9	9 ± 3	0,870
Lactato	2 ± 1,4	3,6 ± 2,1	0,021
Pa/Fi	213 ± 195	138 ± 39	0,408

Tiempo en días; Leucocitos en células/microlitro; Plaquetas en células/microlitro; Bicarbonato en mmol/L; PVC: presión venosa central en cms de H₂O; NA (noradrenalina) en mcg/Kg/min; diuresis en ml/día; balance en ml/día; Cortisol basal en mcg/dl; TSH en UI/ml; T4 en pg/ml; Lactato en mmol/L; EF Urea en %

De las múltiples variables estudiadas al día 1, sólo las señaladas difieren entre el subgrupo de pacientes que va a desarrollar una disfunción renal severa (RIFLE-F) de los que no. Así, aquellos en los que el FRA alcanzará en los días posteriores mayor severidad, presentan unos índices de gravedad mayores (APACHE II, SOFA), están más oligúricos, precisan mayor expansión plasmática para la estabilización y sus cifras de lactato en sangre son mayores. Curiosamente, no hay diferencias en la estancia en UCI y hospitalaria, ni en otras disfunciones orgánicas (respiratoria, hemodinámica, coagulopatía o trombopenia).

Marcadores de función renal en día 1 en pacientes con creatinina plasmática < 2 y evolución posterior a FRA RIFLE-F

Creatinina plasmática	No desarrollan RIFLE-F (43)	1,28 ± 0,32 (1,24)	p = 0,2055
	Desarrollan RIFLE-F (5)	1,48 ± 0,44 (1,59)	
Urea plasmática	No desarrollan RIFLE-F (43)	67,41 ± 40,35 (54)	p = 0,57
	Desarrollan RIFLE-F (4)	78,75 ± 32,97 (79)	
Cistatina C plasmática	No desarrollan RIFLE-F (42)	1,15 ± 0,57 (1)	p = 0,041
	Desarrollan RIFLE-F (5)	2,11 ± 1,27 (1,59)	
Cistatina C urinaria	No desarrollan RIFLE-F (43)	5,27 ± 9,08 (1,13)	p = 1
	Desarrollan RIFLE-F (3)	13,64 ± 16,23 (9,28)	
EF Urea	No desarrollan RIFLE-F (43)	33,16 ± 15,79 (33,15)	p = 0,489
	Desarrollan RIFLE-F (2)	16,64 ± 15,74 (16,64)	

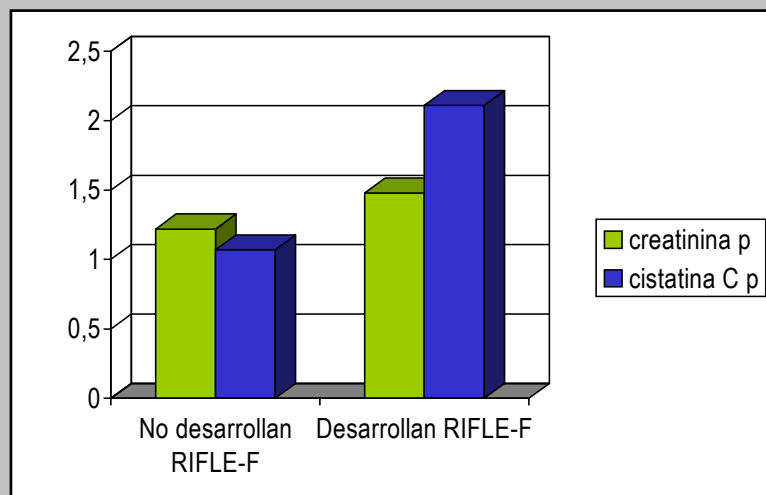


Entre paréntesis (n); creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%)
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana)

Sólo la cistatina C plasmática detecta a los pacientes con sepsis o shock séptico que ingresan en UCI con creatinina plasmática menor de 2 y que posteriormente van a desarrollar FRA RIFLE-F. Desataca la excreción alta de cistatina C por orina en los pacientes que posteriormente desarrollarán disfunción renal aguda grave en la evolución de su cuadro séptico, pero dado que presenta una elevada dispersión con una importante desviación estandar, la diferencia no es significativa. En cualquier caso, aunque menor, la excreción de cistatina C urinaria también es anormalmente alta en los pacientes que no evolucionan a RIFLE-F.

Marcadores día 1 sin FRA + RIFLE-R y evolución posterior a RIFLE-F

Creatinina plasmática	No desarrollan RIFLE-F (39)	1,22 ± 0,28 (1,22)	p = 0,1117
	Desarrollan RIFLE-F (5)	1,48 ± 0,44 (1,59)	
Urea plasmática	No desarrollan RIFLE-F (39)	62,53 ± 31,73 (54)	p = 0,566
	Desarrollan RIFLE-F (4)	78,75 ± 32,97 (79)	
Cistatina C plasmática	No desarrollan RIFLE-F (38)	1,07 ± 0,42 (0,98)	p = 0,05
	Desarrollan RIFLE-F (5)	2,11 ± 1,27 (1,59)	
Cistatina C urinaria	No desarrollan RIFLE-F (39)	5,73 ± 9,41 (1,26)	p = 1
	Desarrollan RIFLE-F (3)	13,64 ± 16,23 (9,28)	
EF Urea	No desarrollan RIFLE-F (39)	34,71 ± 15,70 (34,8)	p = 0,49
	Desarrollan RIFLE-F (2)	16,64 ± 15,74 (16,64)	



Entre paréntesis (n); creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%)
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana)

Sucede lo mismo si sólo seleccionamos a los pacientes con sepsis grave o shock séptico que ingresan en la UCI con función renal normal o en estadio RIFLE-R. En ambas situaciones, no sólo la cistatina C plasmática detecta antes a los pacientes que posteriormente desarrollarán FRA RIFLE-F, sino que proporcionalmente, el incremento de sus cifras es mayor que el de la creatinina.

Marcadores día 1 sin FRA + RIFLE-R y necesidad posterior de TDE

Creatinina plasmática	No precisa TDE (39)	1,22 ± 0,28 (1,22)	p = 0,1117
	Precisa TDE (5)	1,48 ± 0,44 (1,59)	
Urea plasmática	No precisa TDE (39)	62,53 ± 31,73 (54)	p = 0,566
	Precisa TDE (4)	78,75 ± 32,97 (79)	
Cistatina C plasmática	No precisa TDE (38)	1,07 ± 0,42 (0,98)	p = 0,05
	Precisa TDE (5)	2,11 ± 1,27 (1,59)	
Cistatina C urinaria	No precisa TDE (39)	5,73 ± 9,41 (1,26)	p = 1
	Precisa TDE (3)	13,64 ± 16,23 (9,28)	
EF Urea	No precisa TDE (39)	34,71 ± 15,7 (34,8)	p = 0,49
	Precisa TDE (2)	16,64 ± 15,74 (16,64)	

Entre paréntesis (n); creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); EF urea: excreción fraccional de urea en (%)
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana)

La cistatina C plasmática de pacientes con sepsis grave o shock séptico sin FRA o en RIFLE-R al ingreso en UCI podría detectar aquellos que en su evolución van a precisar TDE. Es llamativa la diferencia entre los valores de cistatina C urinaria entre los grupos de pacientes que van a necesitar TDE en su evolución, y aquellos que no lo harán de modo similar a trabajos previos; sin embargo esta diferencia no alcanza significación estadística. El análisis es el mismo que con el objetivo de alcanzar RIFLE-F, dado que todos los RIFLE-F se trataron con TDE en algún momento.

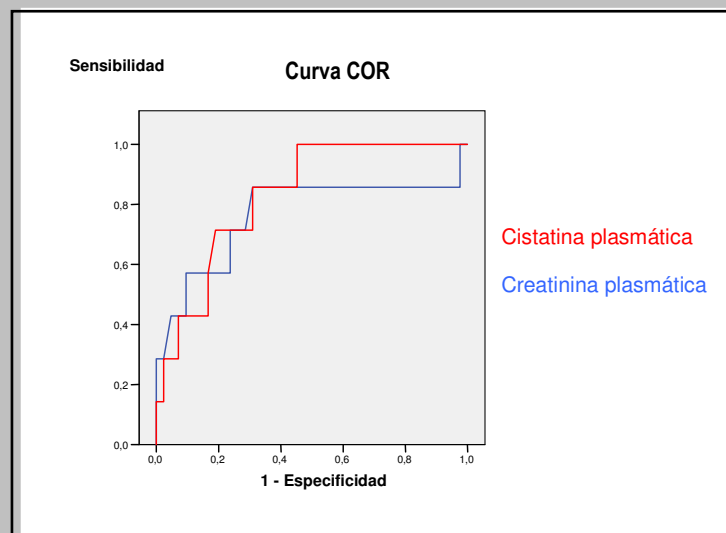
Analítica del día 1 (todos los pacientes sin FRA + RIFLE-R) y empeoramiento de la función renal:

Creatinina plasmática	No empeora RIFLE (37)	1,20 ± 0,26 (1,21)	p = 0,0191
	Empeora RIFLE (7)	1,53 ± 0,40 (1,59)	
Urea plasmática	No empeora (37)	59,48 ± 29,39 (52)	p = 0,0167
	Empeora RIFLE (6)	92,17 ± 34,27 (99)	
Cistatina C plasmática	No empeora RIFLE (36)	1,03 ± 0,39 (0,94)	p = 0,011
	Empeora RIFLE (7)	2,04 ± 1,05 (1,95)	
Cistatina C urinaria	No empeora RIFLE (37)	5,73 ± 9,59 (1,26)	p = 1
	Empeora RIFLE (5)	10,46 ± 12,84 (9,28)	
EF Urea	No empeora RIFLE (37)	35 ± 16,07 (35,15)	p = 0,126
	Empeora RIFLE (4)	23,03 ± 11,94 (27,15)	

Entre paréntesis (n); creatinina plasmática en mg/dl; urea plasmática en mg/dl; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%)
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana)

En pacientes con síndrome séptico que ingresan en la UCI sin ningún grado de deterioro de la función renal o deterioro leve, la cifra de cistatina C plasmática identifica mejor que la creatinina y la urea plasmática a los que posteriormente van a presentar un deterioro de su función renal (de cualquier grado de la escala RIFLE).

Curvas COR de marcadores de día 1 y evolución posterior a RIFLE-F



	Observados	Area	Error St	IC 95%
Creatinina plasmática	49	0,7653	0,1337	0,50323 – 1,00000
Cistatina C plasmática	49	0,8282	0,0723	0,68646 – 0,97000

Chi cuadrado para diferencia de curvas: 0,7008

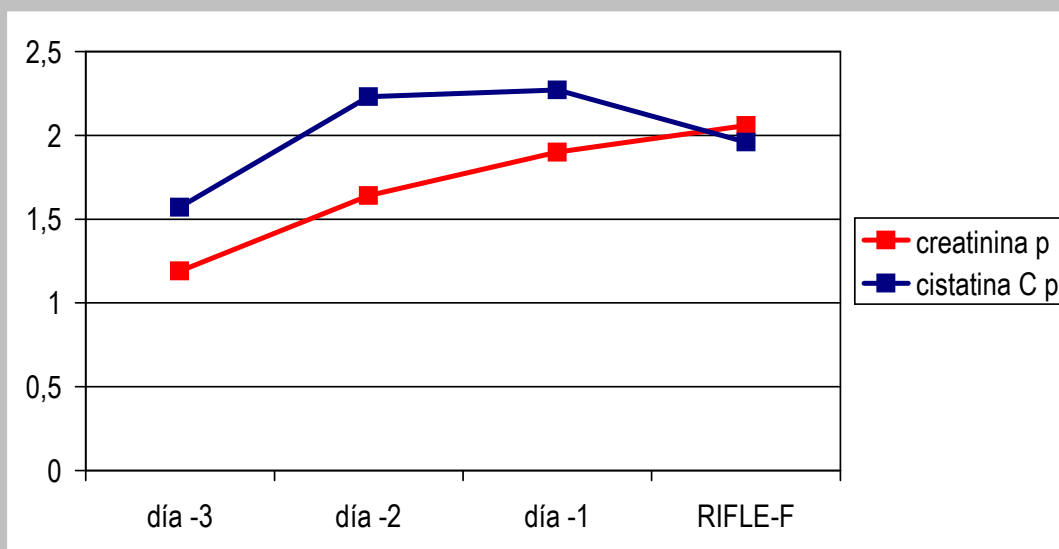
	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasifican adecuadamente	VP (+)	VP (-)
Cistatina C plasmática	> 1	100 %	47,62 %	55,1 %	1,9091	0,0000
Creatinina plasmática	> 0,74	100 %	2,33 %	16 %	1,0238	0,0000
Cistatina C plasmática	> 1,11	85,71 %	69,05 %	71,43 %	2,7692	0,2069
Creatinina plasmática	> 1,44	85,71 %	69,77 %	72 %	2,8352	0,2048

La curva COR para evaluar la sensibilidad y la especificidad de la determinación de cistatina C plasmática como marcador de evolución posterior a FRA RIFLE-F tiene un ABC mayor que la de la creatinina plasmática. Sin embargo no hay diferencias significativas entre ambas curvas.

Valores de cistatina C plasmática superiores a 1,11 mg/L tienen una sensibilidad del 85% para detectar evolución a RIFLE-F con una especificidad del 69%. A mismo nivel de especificidad, la creatinina plasmática superior a 1,44 mg/dl posee la misma especificidad.

El laboratorio de nuestro hospital considera valores anormales de cistatina C en sangre aquellos mayores de 1 mg/L. Con valores superiores, la sensibilidad aumenta hasta el 100%, con una especificidad del 42% (la especificidad de la creatinina para la misma sensibilidad es notablemente inferior, porque sería para un valor de creatinina mayor de 0,74, que es normal).

Evolución de marcadores en días previos al FRA RIFLE-F (día - 3 a día 0)

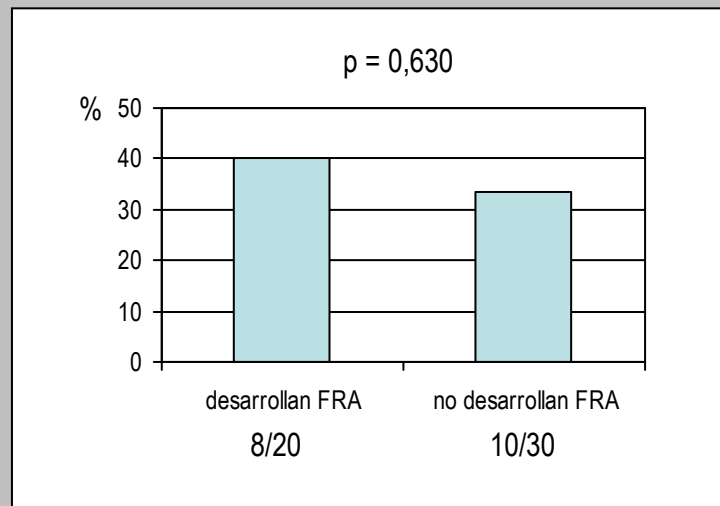


Valores medios de creatinina en mg/dl y cistatina C en mg/L; RIFLE-F definido por incremento de creatinina plasmática basal x 3 o por instauración de TDE

La elevación de cistatina C plasmática en los pacientes que en su evolución posterior van a desarrollar FRA RIFLE-F no sólo es proporcionalmente mayor que la de la creatinina, sino que sucede antes (al menos 24 - 48 horas).

4.- Mortalidad

Mortalidad general en la serie según desarrollo de FRA:



En nuestra serie no existe diferencia en la mortalidad de los pacientes sépticos que desarrollan FRA y los que mantienen función renal normal. Es más, muchos de ellos fallecen con cifras de Crp normal, fundamentalmente por problemas respiratorios y hemodinámicos (SDRA y shock refractarios). Es probable que alguno de los pacientes que fallecen en situación de shock refractario presenten disfunción renal aguda en el momento del fallecimiento pero que éste todavía no se ha manifestado en la cifra de Crp. No se pueden descartar interferencias debidas a procesos de limitación de esfuerzo terapéutico. Dado que se evalúa la mortalidad a lo largo de todo el proceso hospitalario, no se discrimina entre mortalidad intraUCI o fuera de ella.

Análisis univariado: variables demográficas cuantitativas

	Vivos a los 30 días (n = 35)	Exitus a los 30 días (n = 15)	p
Edad	56,6 ± 15	72,3 ± 15,5	0,002
Estancia en UCI	13,4 ± 10	18,5 ± 19	0,783
Estancia hospitalaria	52,4 ± 38	22,7 ± 14,4	0,001
Indice Charlson	2,4 ± 2	5,3 ± 2,7	0,001
APACHE II	15,2 ± 5,3	19,1 ± 6,7	0,001
SAPS III	61,63 ± 10,4	71,8 ± 6,9	0,001
SOFA	7,4 ± 3,2	7,8 ± 2,3	0,620
Duración de la Vent. Mec.	18,1 ± 19,5	13,6 ± 9,1	0,324

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar
Tiempo en días

Análisis univariado: variables demográficas cualitativas

	Vivos a los 30 días (n = 35)	Exitus a los 30 días (n = 15)	p
Ventilación mecánica	13 (37,1)	6 (40)	0,849
Hemocultivos positivos	16 (45,7)	10 (66,6)	0,174
APACHE II > 15	26 (74,2)	14 (93,3)	0,123

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

Análisis univariado: variables cuantitativas relacionadas con la sepsis grave/ shock séptico

	Vivos a los 30 días (n = 35)	Exitus a los 30 días (n = 15)	p
Leucocitos	15669 ± 9921	21340 ± 9372	0,066
Plaquetas	230477 ± 166371	313866 ± 241415	0,164
pH	7,33 ± 0,08	7,28 ± 0,07	0,055
HCO3	22 ± 4,4	21,3 ± 4,3	0,642
Lactato	2,3 ± 1,7	2 ± 1,6	0,467
APTT	30,8 ± 4,8	32,6 ± 7,7	0,326
T. Prot	60,3 ± 14,3	64 ± 10,7	0,377
INR	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1821	0,287
TSH	1,37 ± 1,74	0,89 ± 0,83	0,315
T4	10,3 ± 4,6	10,7 ± 9,8	0,223
Cortisol	38,9 ± 21,4	51,3 ± 54,2	0,983
Pa/Fi	221 ± 201	167 ± 143	0,049
PVC	12,5 ± 3,6	10,8 ± 2,7	0,121
Noradrenalina	0,5 ± 0,2	0,8 ± 0,5	0,015

Leucocitos en células/microlitro; Plaquetas en células/microlitro; Bicarbonato en mmol/L; Lactato en mmol/L; APTT en segundos; T.Prot (tasa de protrombina) en %; TSH en IU/ml; T4 en pg/ml; Cortisol basal en mcg/dl; Pa/Fi: presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado; PVC: presión venosa central en cms. de agua; Noradrenalina en mcg/Kg/min
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar

Existe mayor mortalidad a los 30 días en los pacientes más añosos y con unos índices de Charlson y de gravedad al ingreso (APACHE II y SAPS III) más altos, si bien todos los pacientes presentan valores de APACHE II elevados ($15,2 \pm 5,3$ versus $19,1 \pm 6,7$ en pacientes vivos a los 30 días versus fallecidos a los 30 días respectivamente). El gradiente alveolo-arterial de oxígeno (pa/Fi) y la necesidad de noradrenalina también son mayores en los pacientes que fallecen a los 30 días del diagnóstico del cuadro infeccioso, lo que indica una mayor afectación orgánica de la infección.

El número de pacientes ventilados artificialmente y la duración de la técnica a pesar de ser altas no discrimina entre ambos grupos. Tampoco lo hace la existencia de hemocultivos positivos.

Los datos de estancia media intraUCI y hospitalaria parecen indicar que en caso de fallecimiento éste ocurre en una fase precoz (antes de 30 días).

Análisis univariado: variables cuantitativas día 1 relacionadas con la función renal

	Vivos a los 30 días (n = 35)	Exitus a los 30 días (n = 15)	p
Creatinina plasmática	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,643
Urea plasmática	66,2 ± 41,6	79,8 ± 35,5	0,288
Sodio	140 ± 6,6	141,4 ± 5,9	0,664
Potasio	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,8	0,228
Cistatina C plasmática	1,1 ± 0,07	1,5 ± 0,6	0,009
Cistatina C urinaria	4,43 ± 8,7	8,4 ± 10,6	0,107
EF Urea	31,7 ± 15,3	31,8 ± 18,4	0,983
Diuresis	1830 ± 980	2210 ± 1419	0,425
Balance	2510 ± 1441	2880 ± 3007	0,557

Cr p: creatinina plasmática en mg/dl; Urea p: urea plasmática en mg/dl; Sodio y Potasio en mmol/L; Cist C p: cistatina C plasmática en mg/L; Cist C u/Cr u: cistatina C urinaria indexada a la excreción de creatinina urinaria en miligramos de cistatina C urinaria por gramo de creatinina urinaria (mg/g); EF Urea: excreción fraccional de urea en (%); Diuresis y balance en ml/día
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar

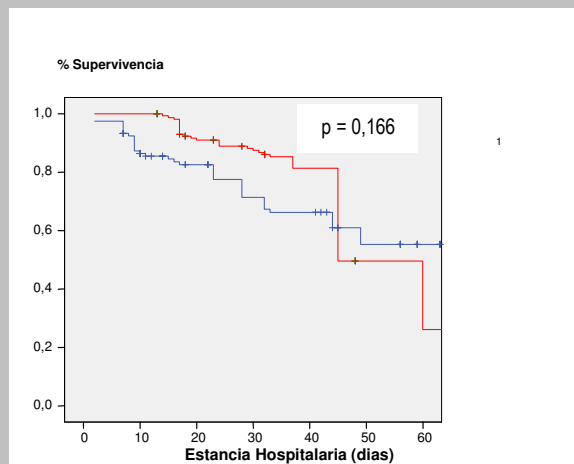
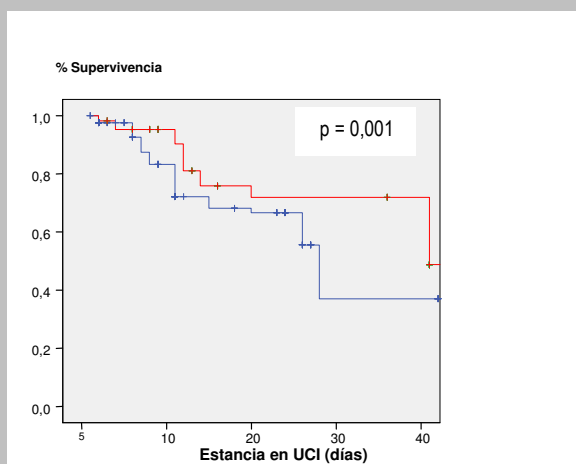
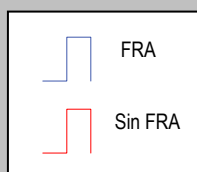
Análisis univariado: variables cualitativas relacionadas con la función renal

	Vivos a los 30 días (n = 35)	Exitus a los 30 días (n = 15)	p
Desarrolla FRA	14 (40)	6 (40)	1
Empeora el RIFLE	5 (14,2)	2 (13,3)	0,929
Alcanza RIFLE-F	4 (11,4)	4 (26,6)	0,178
Precisa TDE	5 (14,2)	2 (13,3)	0,929

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

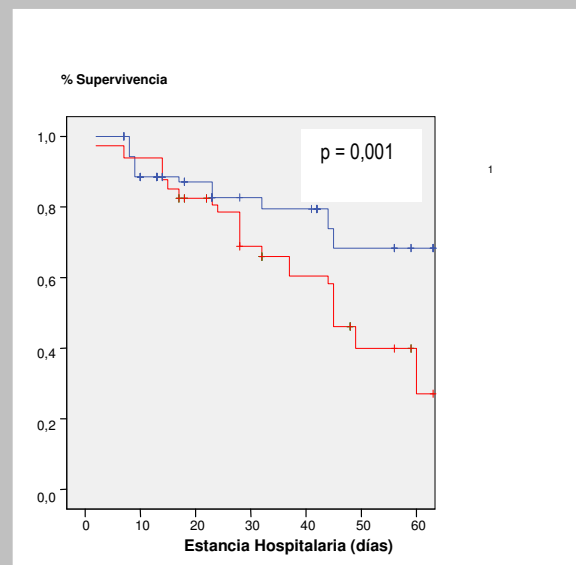
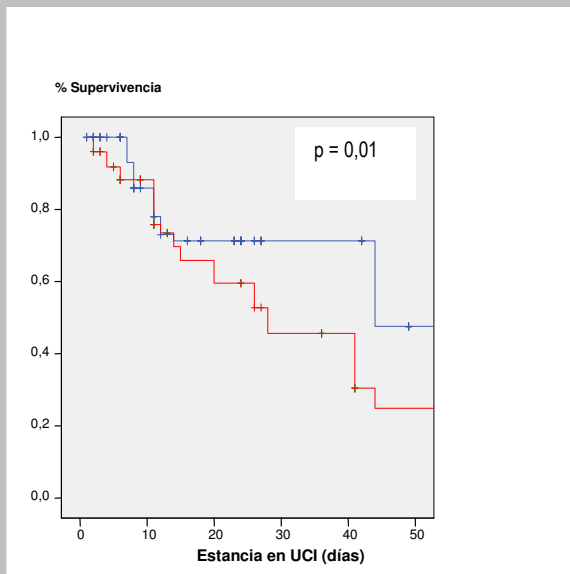
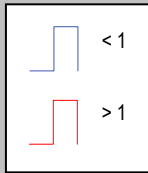
En nuestra serie ninguno de los parámetros estudiados relacionados con la función renal (creatinina y urea plasmáticas al ingreso, excreción fraccional de urea, diuresis y balance hídrico en las primeras 24 horas) discriminan entre los enfermos que fallecen antes de los 30 días y los que no lo hacen. Tampoco el desarrollo posterior de FRA los diferencia. La cistatina C plasmática, sin embargo, si está significativamente más elevada en el primer grupo lo que parece conferirle valor como biomarcador de gravedad en la sepsis grave / shock séptico. La cistatina C urinaria tampoco los discrimina, pero de nuevo se constata su aumento en todos los pacientes.

Influencia del desarrollo de FRA en la sepsis grave/shock séptico. Curvas de supervivencia



Aunque el desarrollo de FRA en la evolución de la sepsis grave / shock séptico no selecciona a los pacientes que sobreviven a los 30 días del ingreso, si se asocia a una menor supervivencia durante la estancia en UCI, aunque no en la estancia hospitalaria global. Se interpreta el resultado como consecuencia de que en los procesos sépticos, el FRA se desarrolla de forma temprana, incrementando la mortalidad precoz, pero una vez superado el cuadro, se iguala la probabilidad de fallecimiento. En el análisis univariado realizado para evaluar la influencia del desarrollo de FRA en la mortalidad a los 30 días, no encontramos diferencias significativas, lo que probablemente indica que si se desarrolla FRA la mortalidad precoz está aumentada, pero si sobreviven al evento agudo, los pacientes que fallecen lo hacen por otro motivo (SDRA refractario, reinfección).

Influencia de la cistatina C plasmática > 1 mg /L en la mortalidad. Curvas de supervivencia.



Los valores de cistatina C plasmática superiores a 1 mg/L en cualquier momento se asocian a una menor supervivencia tanto durante el ingreso en UCI como en el tiempo hospitalario global.

Análisis de regresión logística

Se realiza un análisis de regresión logística para determinar el efecto sobre la mortalidad a los 30 días de las variables que en el análisis bivariado muestran significación estadística ($p < 0,05$), aquellas que sugirieren un cierto efecto ($p < 0,1$) y aquellas que en la literatura se han relacionan con la mortalidad.

Modelo inicial; variables incluidas

Variable
Edad
Estancia Hospitalaria
Indice Charlson modificado
APACHE II
SAPS III
Cistatina C plasmática
Cistatina C urinaria / Creatinina urinaria
Dosis de noradrenalina
Pa/Fi
Leucocitos
pH

Modelo final; variables significativas

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Estancia hospitalaria	0,021	1,158	1,023	1,312
Cistatina C plasmática	0,031	0,167	0,033	0,851

Tanto la estancia hospitalaria como la cistatina C plasmática muestran asociación independiente con la mortalidad a los 30 días de los pacientes con sepsis grave / shock séptico. Como era de esperar, la estancia hospitalaria es mayor en los pacientes que sobreviven, lo que refleja el hecho conocido y ya mencionado de que la mayoría de los pacientes fallecen en las fases precoces del cuadro. En contraposición, los valores elevados de cistatina C plasmática al ingreso se asocian en el análisis multivariado a un incremento de la mortalidad.

5.- Gravedad

Asociación marcadores de función renal con gravedad en Casos día 1

	APACHE II > 15		p
	No (n = 24)	Si (n = 26)	
Cr p	1,23 ± 0,23	1,44 ± 0,47	0,049
EF Urea	32,67 ± 14,29	30,87 ± 17,97	NS
Cistatina C p	1 ± 0,26	1,5 ± 0,92	NS
Cistatina C u	4,87 ± 8,79	6,47 ± 10,18	NS
Diuresis	2007 ± 1064	1828 ± 1187	NS
Balance	2774 ± 1782	2480 ± 2232	NS

Crp y Urea p (creatinina y urea plasmáticas) en mg/dl; EF Urea (excreción fraccional de urea) en %; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); diuresis y balance en ml/día
Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar
NS: no significativo

No existen diferencias en los parámetros reseñados entre los pacientes más graves y las formas más benignas de la enfermedad con excepción de la creatinina plasmática. La cifra de creatinina es uno de los parámetros que más peso tienen en el valor de APACHE II, lo que podría explicar este hallazgo, ya que hemos definido a los pacientes graves como aquellos con APACHE II mayor de 15

6.- Hemocultivos

Asociación marcadores de función renal con hemocultivos positivos en Casos día 1

	Hemocultivos positivos		p
	No (n = 31)	Si (n = 19)	
Cr p	1,29 ± 0,31	1,41 ± 0,49	NS
EF Urea	30,65 ± 14,40	33,69 ± 19,10	NS
Cistatina C p	1,16 ± 0,72	1,48 ± 0,74	NS
Cistatina C u	4,39 ± 8,63	8,06 ± 10,70	NS
Diuresis	1911 ± 1064	1920 ± 1240	NS
Balance	2730 ± 1922	2443 ± 2196	NS

Crp y Urea p (creatinina y urea plasmáticas) en mg/dl; EF Urea (excreción fraccional de urea) en %; cistatina C plasmática en mg/L; cistatina C urinaria indexada a la creatinina urinaria (mg/g); diuresis y balance en ml/día
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar
 NS: no significativo

La existencia de hemocultivos positivos no discrimina a los pacientes que presentan mayor deterioro de la función renal según los parámetros reseñados, si bien la excreción de cistatina C por orina es claramente mayor en los pacientes con cultivos de sangre positivos aunque no alcanza significación estadística, probablemente por la gran dispersión que presenta.

7.- Cistatina C urinaria en sépticos versus no sépticos

Descripción de Casos y Controles día 1:

	Casos	Controles	p
N	53	44	
Edad	52 ± 17,8	61,1 ± 15,9	NS
Hombres / Mujeres	32 (60,3) / 21 (39,6)	27 (61,4) / 17 (38,6)	NS
Médicos	29 (54,7)	16 (36,3)	NS
Quirúrgicos	22 (41,5)	26 (59,1)	NS
Exitus	19 (35,8)	10 (22,7)	NS
Índice Charlson	3,2 ± 2,5	5,5 ± 13,3	NS
APACHE II	16,5 ± 6,1	12,8 ± 7,7	0,011
SOFA	7,8 ± 3,1	3,5 ± 2,7	0,001
Estancia UCI	24,1 ± 30,2	17,2 ± 17,1	NS
Estancia Hospitalaria	51,3 ± 46,9	43,3 ± 34,4	NS
Leucocitos	17152 ± 10094	10719 ± 4654	0,001

	Casos	Controles	p
Plaquetas	249401 ± 193969	229068 ± 114332	NS
Sodio	141,9 ± 6,7	140,7 ± 5	NS
Potasio	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,5	NS
APTT	30,5 ± 5,9	32,4 ± 9,3	NS
T. Protombina	65 ± 15,5	77,2 ± 17,4	0,001
INR	1,3 ± 0,3	1,15 ± 0,1	0,001
Cr p	1,3 ± 0,4	1 ± 0,4	0,001
Urea p	78,28 ± 47,1	55,6 ± 39,2	0,003
Balance	2251 ± 2226	234,9 ± 1728	0,001
NA	50 (84,7)	9 (20,5)	0,001
Dopa	8 (13,6)	1 (2,3)	0,044
Dobuta	4 (6,8)	2 (4,5)	NS

Edad en años; Tiempos en días; Leucocitos en células/microlitro; Plaquetas en células/microlitro; Sodio y potasio en mmol/L; APTT en segundos; T. Prot en %; Crp y Urea p (creatinina y urea plasmáticas) en mg/dl; diuresis y balance en ml/día; NA: Noradrenalina; Dopa: Dopamina; Dobuta: Dobutamina;
 Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar
 Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)
 NS: no significativo

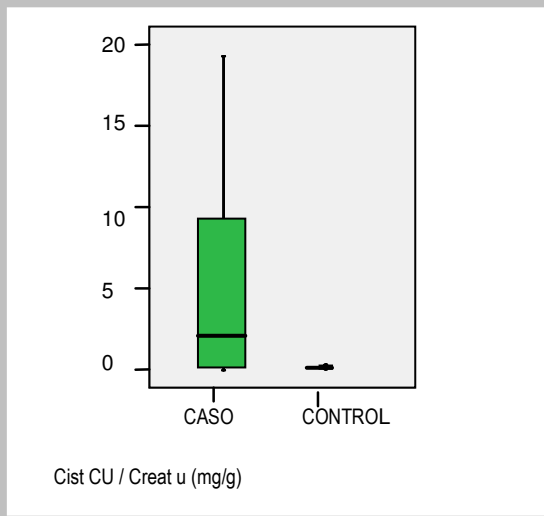
Los pacientes de los casos y los controles son comparables en cuanto a la edad, el tipo de ingreso, la estancia en UCI y hospitalaria y la mortalidad. Existen diferencias significativas propias de la definición de caso y de control; así, la cifra de leucocitos y la necesidad de drogas vasoactivas son más altas en el grupo de los pacientes sépticos (casos) y el APACHE II y el SOFA son mayores. Además, en los casos, las cifras de creatinina y urea plasmáticas son discretamente más elevadas sin que exista deterioro renal según la escala RIFLE a pesar de un índice de Charlson similar entre ambos grupos.

El balance hídrico en las primeras 24 horas es mucho mayor en los pacientes con sepsis grave / shock séptico en relación con la resucitación precoz a que se someten estos pacientes.

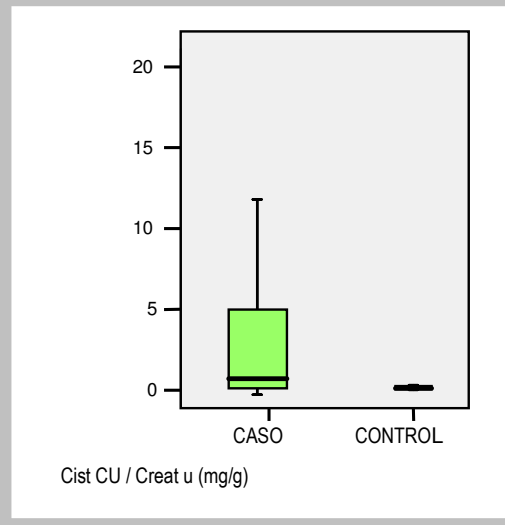
Las alteraciones de la coagulación detectadas en los casos son secundarias a la afectación sistémica propia de la sepsis grave / shock séptico.

Excreción de cistatina C urinaria en el día 1 de casos (pacientes sépticos) y controles (sin sepsis)

Todos los pacientes



Pacientes que no desarrollan FRA



Cociente cistatina C urinaria (en mg/L) y creatinina urinaria (en g/L) según sean pacientes con cuadro séptico o no (casos vs controles):

Serie general	Control (56)	0,60 ± 2,49 (0,081)	p = 0,001
	Caso (213)	5,92 ± 9,25 (1,49)	
Pacientes sin FRA	Control (42)	0,34 ± 0,97 (0,091)	p = 0,001
	Caso (147)	4,69 ± 8,24 (1,09)	
Día 1 con Cr p < 2	Control (43)	0,76 ± 2,82 (0,10)	p = 0,001
	Caso (50)	6,17 ± 9,92 (1,73)	
Día 1 sin FRA + RIFLE-R	Control (41)	0,36 ± 0,98 (0,10)	p = 0,001
	Caso (46)	6,64 ± 10,22 (2,03)	
Día 1 y sin FRA posterior	Control (39)	0,82 ± 2,93 (0,10)	p = 0,003
	Caso (30)	5,89 ± 10,4 (0,86)	

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estandar (mediana). Entre paréntesis número de determinaciones realizadas.

La cifra de cistatina C urinaria detecta a los pacientes con un cuadro séptico aún sin FRA. Existe un aumento de la eliminación de cistatina C urinaria en los pacientes con sepsis grave o shock séptico aunque no exista deterioro de la función renal, según la cifra de creatinina plasmática. Debe existir un daño tubular tóxico o inflamatorio por el estado séptico, pero que no llega a ocasionar deterioro de la función renal detectable con los marcadores tradicionales.

V.- DISCUSIÓN

1.- Consideraciones metodológicas

Cualquier estudio relacionado con el FRA como éste, se enfrenta a varios problemas: 1.- El FRA carece de una definición clara y útil. La clasificación RIFLE es prometedora pero está pendiente de validar de forma prospectiva en distintos subgrupos. 2.- El FRA puede ser secundario a muchas situaciones clínicas distintas. Así, no es correcto comparar pacientes con FRA sin tener en cuenta su etiología. No es lo mismo clínicamente la nefropatía por contraste que el FRA de causa infecciosa. 3.- No existe un marcador preciso para su detección precoz y para monitorizar su evolución. 4.- En muchos FRA no es posible determinar exactamente el momento del insulto renal a partir del cual se desarrolla la disfunción orgánica, con lo que la cinética de los biomarcadores queda interferida al momento en que el investigador detecta el “momento 0”.

En los últimos años se está avanzando en estos terrenos, intentando definir el síndrome de una manera exacta y precisa que ayude a su diagnóstico, y que permita comparar incidencia y prevalencia con criterios homogéneos en diversas poblaciones. Además, cada vez hay más consciencia de las diferencias entre los distintos tipos de FRA, sobre todo en el secundario a sepsis, que parece tener unas características clínicas e histopatológicas diferentes. La búsqueda de marcadores más precisos y precoces pretende instaurar de forma temprana el tratamiento adecuado, única posibilidad de evitar la progresión del síndrome.

En esta tesis, el inicio del estudio (día 1) se definió como el día en que el paciente es diagnosticado de sepsis grave/shock séptico por el intensivista con lo que sin duda muchos enfermos han sido incluidos en el trabajo con cierto grado de disfunción renal, aunque no se manifieste por los marcadores analíticos. Su inclusión en la escala RIFLE se hizo en relación a los cambios en su creatinina basal estimada prescindiendo de la diuresis. Así, muchos pacientes han sido diagnosticados de disfunción

renal aguda a pesar de leves y transitorias variaciones en su creatinina plasmática basal. En cualquier caso, la muestra es homogénea, dado que todos los pacientes presentan un cuadro infeccioso grave. La principal dificultad a la hora de reclutar pacientes ha sido hacerlo antes de que la disfunción renal sea avanzada.

Al establecer como requisito creatinina plasmática inferior a 2 mg/dl se descarta disfunción renal grave prévia pero con toda probabilidad se incluyen casos de disfunción leve-moderada ya instaurada. En cualquier caso, ningún estudio en la literatura (escasos por otro lado) logra una población más homogénea ni su metodología mejora la utilizada en éste.

La mayoría de estudios, en ausencia de valores basales de creatinina previos al proceso agudo que origina la hospitalización, hacen asunciones sobre la creatinina basal. Cuando la primera creatinina disponible ya está elevada se ha propuesto un FG basal normal (por ejemplo 75 ml/min/1,73) **(99)** pero este enfoque ignora la existencia de enfermedad renal crónica en un porcentaje significativo de enfermos con deterioro agudo de la función renal. En estudios de cohorte en pacientes hospitalizados, en los que la instauración de disfunción renal acontece en momentos variables, adoptar una medida de función renal basal suele ser más problemático que cuando la agresión es concreta (FRA secundario a angiografía coronaria o cirugía por ejemplo). En estas circunstancias, caben tres posibles enfoques: 1) usar el valor más bajo obtenido durante la hospitalización; 2) utilizar el primer valor obtenido tras el ingreso; y 3) usar un valor pre-hospitalización **(216)**. La utilización de un valor nadir tiene la ventaja de que se obtiene con facilidad del registro del laboratorio. Pero tiene la desventaja de que, en caso de hospitalizaciones prolongadas o enfermedades graves complicadas con pérdida de masa muscular, y en pacientes que reciben grandes volúmenes de líquidos intravenosos o diálisis pueden mostrar cambios en la creatinina sérica que inducen a una clasificación incorrecta con respecto a la existencia o gravedad del FRA. Como la evolución de tales enfermos suele ser mala, los errores de clasificación

producen dos efectos indeseables: sobre la incidencia y sobre la significación pronóstica de la disfunción renal (ambas exageradas).

La utilización del valor de creatinina obtenido a la admisión del enfermo puede superar alguno de estos inconvenientes. Pero este enfoque no tiene en cuenta el FRA instaurado antes de la hospitalización, lo que origina una infra-estimación de su incidencia y también es probable que algunos pacientes con disfunción renal aguda sean considerados como enfermos crónicos. Por consiguiente las determinaciones previas al ingreso hospitalario son muy útiles para determinar la función renal basal. Esta metodología sería el preferible para estimar la función renal antes del proceso agudo que conduce a la hospitalización. Lamentablemente, estos valiosos elementos de juicio no están disponibles en muchas ocasiones, y más en patología infecciosa aguda; frecuentemente los pacientes no presentan ingresos previos que permitan conocer Crp anteriores. Se ha intentado minimizar este sesgo descartando pacientes con nefropatías crónicas y valores de Crp en el día 1 superiores a 2 mg/dl, usando como valor basal el estimado según la ecuación de la Dieta Modificada en Insuficiencia Renal **(APÉNDICE II)**.

2.- Sepsis grave / Shock séptico

La población seleccionada para este trabajo muestra que los pacientes que ingresan en UCI por un cuadro infeccioso grave presentan unos marcadores de gravedad y una estancia media en UCI y hospitalaria global elevadas.

Un elevado número de pacientes están conectados a un respirador artificial y durante más tiempo que en el resto de pacientes ventilados artificialmente de la Unidad.

La mortalidad de estos pacientes es mayor que la global de la UCI. Los pacientes sépticos que fallecen son más añosos y tiene valores más altos de Índice de Charlson, APACHE II y SAPS III. Sin embargo, el uso de la ventilación mecánica no es diferente en los pacientes sépticos que fallecen que en los que sobreviven, lo que sugiere su amplia utilización en este grupo de enfermos y la seguridad que han alcanzado los intensivistas en la técnica. La necesidad de dosis altas de Noradrenalina y la existencia de un gradiente alveolo-arterial de oxígeno elevado al ingreso se asocian con una mayor mortalidad a los 30 días, lo que manifiesta una afectación orgánica más severa en los pacientes que posteriormente fallecen. La determinación al ingreso de un perfil tiroideo y de un cortisol basal no ayuda a detectar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad (si bien no se han recogido datos del test de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal relativa que se ha realizado a muchos pacientes en shock séptico). El foco de la infección es fundamentalmente digestivo y respiratorio y la presencia de hemocultivos positivos no parece correlacionarse con la mortalidad a los 30 días.

La mayoría de los pacientes provienen de quirófanos tras cirugías abdominales urgentes y del servicio de urgencias, generalmente por una infección respiratoria. Es llamativo el amplio abanico de antibióticos y antifúngicos usados y la gran heterogeneidad en los hallazgos microbiológicos, aunque los gérmenes predominantes son los bacilos Gram negativos y los Cocos gram positivos. Se aísla con frecuencia *Cándida* en broncoaspirado, probablemente más en relación con colonización que con una verdadera infección pulmonar.

3.- FRA en la sepsis grave /shock séptico

Muchos de los hallazgos epidemiológicos del presente trabajo son concordantes con los reseñados en la bibliografía. Sin embargo la mayoría de las series y de los meta-análisis publicados no discriminan entre los distintos tipos de FRA (1,2,7,14,17,20,24,28), con lo que las comparaciones con nuestro estudio, que analiza solamente pacientes sépticos es difícil. El FRA es frecuente en nuestros enfermos en el seno de un cuadro infeccioso diseminado y grave, y sucede generalmente en la fase precoz del cuadro séptico, reafirmando que la sepsis es probablemente la causa de FRA más frecuente (8-11,18,21). La mayoría de los pacientes que ingresan en UCI por una sepsis grave o un shock séptico lo hacen ya con cierto grado de deterioro de la función renal, hecho que ha dificultado notablemente la inclusión de pacientes en el estudio. Las estancias en UCI y hospitalarias y la duración de la ventilación mecánica son mayores en el grupo de FRA aunque no de forma significativa. La mortalidad en la UCI si aumenta de forma significativa en caso de desarrollarse disfunción renal, pero no así la global hospitalaria, lo que indica que el FRA en el seno de una sepsis, se produce en la fase temprana del cuadro infeccioso, que es cuando mayor mortalidad existe, igualándose posteriormente la mortalidad hospitalaria en caso de sobrevivir a la fase aguda del proceso infeccioso. Por eso, en caso de superarse el episodio, la función renal se restituye completamente. La mortalidad temprana está probablemente condicionada por la gravedad del cuadro séptico, siendo el FRA una expresión orgánica del mismo. La mortalidad tardía está probablemente más relacionada con otros fallos orgánicos (shock refractario, SDRA, reinfección). Según trabajos previos, la mortalidad del FRA probablemente está disminuyendo de manera global (19,29,36), pero a diferencia de lo encontrado en este trabajo, la mortalidad a largo plazo también está aumentada (25,26).

Los pacientes que evolucionan a formas más severas de deterioro de la función renal (RIFLE-F) presentan valores más elevados de APACHE II y SOFA, presentan una menor diuresis ya al ingreso, y precisan de mayor expansión de volumen en la resucitación inicial. A todos ellos se les aplicó TDE en el tratamiento, pero este hecho debe considerarse con cautela porque la instauración de la técnica ya clasifica a la disfunción renal en RIFLE-F independientemente del valor de su Crp o de la diuresis **(99)** y muchos intensivistas intentan “adelantarse” al deterioro severo de la función renal indicándola de forma precoz. Además cada vez hay más estudios que justifican el uso precoz de las TDE en la sepsis grave/shock séptico por su papel eliminador de mediadores de la inflamación, independientemente de la función renal **(206)**. El lactato como marcador de isquemia tisular y la EF urea al detectar el cuadro séptico, también clasifican a los pacientes que posteriormente desarrollarán FRA RIFLE-F.

4.- Cistatina C en plasma

Son muy escasos los estudios realizados con la cistatina C en situación de FRA. El hallazgo más significativo sería la precocidad con que aumenta respecto a la creatinina sérica permitiendo un diagnóstico más temprano y la instauración de medidas terapéuticas antes de que se consolide el daño renal. Así, en donantes vivos la cistatina C aumenta como media unas 35 horas antes que la creatinina **(191)** y se ha encontrado la misma anticipación en pacientes críticos **(195)**, en casos de nefrotoxicidad por contraste **(218)** y en el rechazo agudo del injerto **(172)**. En el caso del donante vivo y en el de la nefrotoxicidad se trata de situaciones muy concretas con un momento perfectamente conocido de la agresión renal en los que la utilización de la creatinina sérica para definir el FRA no ofrece especiales problemas ya que disponemos de cifras basales y un control preciso de su incremento diario tras el insulto. En el paciente crítico, el inicio del FRA puede ser impreciso, como en otras muchas situaciones

clínicas en las que la utilización de criterios diagnósticos de FRA basados en la creatinina sérica o en el FG es un método imperfecto.

La precocidad diagnóstica ha de establecerse sobre bases firmes del propio diagnóstico, lo que, como vemos, no es tan fácil en la práctica clínica. Y la contribución de la cistatina C a ese diagnóstico precoz tiene que superar el obstáculo inherente a la gran variabilidad intraindividual de la determinación de laboratorio (164), lo que dificulta detectar cambios significativos en su concentración plasmática, aspecto fundamental en la definición de FRA.

A esto hay que añadir, la heterogeneidad etiológica del FRA (es preciso utilizar poblaciones homogéneas). Por último la contribución de la cistatina C al diagnóstico temprano ha de superar el obstáculo de la variabilidad de su determinación.

Aunque la cistatina C plasmática parece elevarse más y con anterioridad a la creatinina en los pacientes que desarrollan FRA, su cinética en los pacientes sépticos no ha sido estudiada en profundidad. Según este trabajo, su utilidad vendría dada por la precocidad, aunque una vez superada la fase inicial del FRA, su valor absoluto no parece guardar relación con el FG. Es decir, parece detectar de forma precoz pequeñas disminuciones del FG identificando a los pacientes que en el curso evolutivo de su cuadro séptico desarrollarán posteriormente formas más graves de FRA (RIFLE-F), pero una vez que el FG está muy deteriorado, su valor no parece correlacionarse con la función renal, lo que concuerda con los hechos anteriormente expuestos. La correlación de la cistatina C sérica parece mejor con la urea que con la creatinina plasmática.

La cistatina C plasmática en el momento del diagnóstico del cuadro infeccioso diferencia a los pacientes con sepsis o shock séptico que evolutivamente desarrollarán FRA severo (RIFLE-F), tanto de forma

global como por subgrupos: pacientes con creatinina plasmática al ingreso menor de 2 y pacientes sin FRA o con disfunción renal moderada (RIFLE-R).

Además, aunque la muestra es pequeña, parece predecir la necesidad de TDE en la evolución, aunque esta afirmación está sujeta a la variabilidad que existe en la decisión de su implantación por parte de los clínicos.

La valores de cistatina C superiores a 1 mg/L en el momento del diagnóstico (valor que nuestro laboratorio considera el rango superior de la normalidad) también se asocian de manera independiente con la mortalidad, asociación que se mantiene tras ajustar para distintas variables que pueden interferir (edad, Índice de Charlson, APACHE II, SAPS III, dosis de Noradrenalina, gradiente alveolo-arterial, cifra de leucocitos y pH) detectando a los pacientes más graves. Sin embargo y como se ha mencionado anteriormente, ni el FRA ni los marcadores clásicos de función renal en el día 1 (Crp y urea) detectan los pacientes que posteriormente van a fallecer. Sin duda, no sólo influiría en este hallazgo la supuesta precocidad de la cistatina C plasmática sobre la creatinina en el caso de desarrollarse FRA, sino que probablemente la cistatina C se comporta como un biomarcador de severidad del cuadro infeccioso, independientemente del grado de deterioro renal que nosotros detectemos usando la escala RIFLE. No existe asociación entre la mortalidad y la presencia de hemocultivos positivos.

Algunos autores ya han estudiado en una serie de pocos pacientes la predicción de desarrollo de FRA en pacientes sépticos de una UCI con la cistatina C con resultados poco concluyentes **(198)**.

5.- Cistatina C en orina

El uso de marcadores urinarios analíticos o microscópicos se ha propuesto como útil en la identificación, clasificación y pronóstico del FRA en el paciente séptico, aunque como se ha demostrado en un meta-análisis de Bellomo et al **(141)**, su valor es incierto porque presentan varias limitaciones: la ausencia de un índice urinario definido como patrón oro de FRA hace que las conclusiones en cuanto a sensibilidad y especificidad de nuevos marcadores sea difícil. Además, hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado que su uso modifique el curso evolutivo del síndrome. Por otro lado, la administración de diuréticos, muy frecuente en el FRA, puede artefactar el valor de estos índices. Finalmente, los estudios se basan en la aplicación de estos índices en un momento relativamente tardío del curso del FRA, que es dinámico en su naturaleza.

La determinación de marcadores urinarios en modelos de FRA séptico presenta dificultades añadidas: en los estudios animales experimentales es muy difícil conseguir una homogeneidad en los casos porque existen diferentes formas de inducir la sepsis (infusión de toxinas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* o *Salmonella enteritidis*, ligadura cecal con posterior perforación, etc) **(70,73,74,76,79,219)**. En estudios en humanos también hay una importante variabilidad en los resultados en relación con el diseño de los estudios, la inclusión de pacientes no sépticos en las series y los numerosos factores de confusión (como la administración concomitante de diuréticos, aminoglucósidos, contrastes, fallo hepático asociado) **(220)**. Por eso los resultados se consideran inconsistentes e inadecuados. Sin embargo, la mayoría de los autores piensan que pueden tener alguna utilidad **(221)**.

En las fases iniciales del FRA séptico existe retención de sodio que indicaría una función reabsortiva tubular normal, lo que unido a los escasos hallazgos histopatológicos en la estructura renal, apuntarían

más un estado funcional de respuesta a la sepsis. En estos estudios experimentales, se menciona que en el FRA séptico existe un estado hiperdinámico con oliguria precoz, deterioro del FG y retención de sodio (detectado por sodio urinario menor de 20 mmol/L con EF Na menor del 1%). Estos datos sugieren una capacidad reabsortiva tubular intacta, lo que coincidiría con una histología normal o casi normal, con preservación de los depósitos de adenosina trifosfato. Sin embargo en fases tardías existiría un incremento de la EF Na, en probable relación con cambios tubulares tiempo-dependientes. Así, dependiendo del momento evolutivo de la sepsis en que determinemos la composición urinaria, obtendremos distintos parámetros, lo que añade confusión al tema **(141)**. Sería un proceso análogo al observado en el FRA isquémico habitual en el enfermo no séptico, en el que es posible detectar una transición gradual desde un estado plenamente funcional y reversible a uno orgánico y establecido.

A los marcadores urinarios tradicionales, se han unido recientemente otros dos: la determinación urinaria de enzimas normalmente localizadas en el borde en cepillo de los distintos segmentos de la nefrona (fosfatasa alcalinas, N-acetil-glucosaminidasas, alanino-aminopeptidasas) y la de proteínas de bajo peso molecular que en condiciones normales se filtran libremente por el glomérulo pero se reabsorben completamente en los túbulos (β 2-microglobulinas, amilasas, lisozimas, proteínas ligadas al retinol, α 1-macroglobulinas). Su presencia en orina indicaría daño tubular, con descenso de la capacidad reabsortiva y aumento de su excreción. Hasta el momento, su utilidad en cuanto a diferenciar las distintas formas de FRA es escasa **(68,125,140,141,219)**.

La cistatina C no suele aparecer en orina en sujetos sanos y circunstancias normales. Su existencia puede ser consecuencia, en teoría, de tres mecanismos: 1) - un mecanismo de inhibición competitiva con otra proteína (como cuando existe albuminuria) que compite por la reabsorción tubular. 2) - un mecanismo no competitivo por daño tubular directo de la sepsis, ya sea tóxico o inflamatorio. 3) - un

aumento de la filtración de cistatina C por el glomérulo que imposibilite su reabsorción completa por sobrecarga proximal.

El hecho de que exista cistatina C urinaria aumentada en pacientes sépticos con valores de creatinina normales en plasma, probablemente descarta la existencia de nefropatía parenquimatosa orgánica capaz de producir albuminuria. Aunque no se ha determinado de rutina la albuminuria, la proteinuria en el día 1 debe ser considerada con cautela; la albuminuria es frecuente en pacientes críticos e incluso se considera predictor de mortalidad y de larga estancia en UCI (222). Además la disfunción endotelial de la sepsis se manifiesta en el riñón como un incremento de la permeabilidad glomerular que motiva pérdida urinaria de albúmina (223). Por otro lado la existencia de proteinuria en el FRA está bien documentada (205).

La elevación de cistatina C plasmática en los pacientes sépticos podría sugerirse como la causa de la proteinuria de cistatina C al producirse un aumento de su filtrado y por tanto, sobrecarga tubular de la misma. Sin embargo, aunque no se ha determinado la cistatina C plasmática en todos los pacientes del grupo control (pacientes sin sepsis), no parece que ésta sea la causa, ya que algunos pacientes sépticos (casos) tienen niveles normales de cistatina C en plasma y una importante excreción urinaria de la misma. Además, no existe una buena correlación entre la cistatina C plasmática y la urinaria en pacientes sépticos en los distintos grados de deterioro de la función renal. Se intuye así, que la excreción de cistatina C por orina no depende en los pacientes sépticos de una sobrecarga a la nefrona de dicha molécula.

La hipotética acción que podría tener la furosemida sobre la excreción urinaria de cistatina C quedaría descartada por varios motivos. En primer lugar, la reabsorción de la cistatina C es fundamentalmente proximal, por lo que es de suponer escasa acción del diurético a ese nivel. En segundo lugar a

numerosos pacientes del grupo control (no sépticos) también se les administra furosemida durante su estancia en UCI para conseguir diuresis ante una oliguria transitoria y no se evidencia un aumento de cistatina C en orina. Por último, a los pacientes del grupo casos (sépticos), una vez ingresados en la UCI se les restringe la administración de furosemida en concordancia con las medidas de resucitación de los pacientes con sepsis grave / shock séptico, y sin embargo mantienen una excreción aumentada de cistatina C por orina al menos los primeros 5 días.

Tanto la proteinuria tubular como el FRA en la sepsis quedarían por tanto explicados por un daño en el túbulo proximal o enfermedad túbulointersticial (68). La presencia de cistatina C urinaria elevada, aunque posteriormente no aumente la creatinina plasmática (o la cistatina C plasmática) correspondería a un daño estructural renal a ese nivel, pudiendo posteriormente manifestarse clínica o analíticamente como un deterioro en el FG. La asociación de la excreción urinaria elevada de cistatina C urinaria en procesos infecciosos graves y deterioro renal posterior, posiblemente sea debida a que estamos detectando la afectación tubular de forma precoz, antes de que produzca el descenso del FG.

Los resultados de este trabajo en relación con la cistatina C urinaria están sin duda influenciados por la gran dispersión que presenta. Probablemente esta sea la causa de que a pesar de diferencias muy importantes en los valores entre los grupos de sépticos con FRA y sépticos sin FRA, éstas no sean estadísticamente significativas por presentar una importante desviación estandar.

Y lo mismo se podría decir de las diferencias que existen para los pacientes que posteriormente van a precisar TDE, los que presentan mayor gravedad y los de mayor mortalidad.

Por otro lado, y como se ha mencionado anteriormente, pacientes sépticos cuya creatinina todavía no ha alcanzado un valor tan alto como para diagnosticarlos de FRA, pueden presentar lesión túbulo-intersticial en el seno de su proceso infeccioso con aumento de la excreción de cistatina C por orina.

Así, existe una importante diferencia significativa entre la excreción aumentada de cistatina C por orina en pacientes sépticos (casos) en comparación con un grupo control (pacientes ingresados en UCI sin datos de sepsis). Independientemente de que en la evolución posterior los pacientes de cualquiera de los dos grupos desarrollen o no un FRA, la excreción urinaria de cistatina C está aumentada en los pacientes sépticos. Es decir, la cistatina C urinaria sería otro biomarcador de sepsis. El grado de excreción de cistatina C en orina podría servir no sólo para el diagnóstico precoz del cuadro, sino como guía del tratamiento, del mismo modo que el lactato sérico en la resucitación inicial de la sepsis.

6.- Histopatología

Las dudas en la fisiopatología del FRA de causa séptica se explican por la falta de conclusiones histopatológicas sólidas a lo que hay que añadir que dado que la creatinina y la urea como marcadores clásicos se elevan tardíamente en el curso de la enfermedad, probablemente muchos FRA queden enmascarados y no se detecten, o se haga tardíamente, con lo que el estudio del síndrome en su fase precoz es difícil.

Hasta hace pocos años el FRA en la UCI se interpretaba como la consecuencia de un bajo flujo sanguíneo renal, ya sea por un shock cardiogénico o por un shock distributivo (séptico) cuya histología debía corresponder, por tanto, a una lesión tubular isquémica. Pero el concepto de NTA en la sepsis explica sólo parcialmente lo que realmente sucede en este tipo de disfunción renal, a pesar de que en los últimos años se ha interpretado el cuadro como secundario a isquemia renal **(23,71,72,77,83,224)**.

Desde comienzos de esta década, algunos estudios en animales no encontraron alteraciones en el flujo sanguíneo cortical y medular renal, e incluso éste podía estar aumentado en los modelos de sepsis **(68,75,76,225)**. Pero los modelos animales que se han usado son deficientes, porque no pueden reproducir la situación hemodinámica propia de la sepsis: alto gasto cardíaco y resistencias vasculares bajas. Además, estos modelos experimentales inducen la NTA mediante modelos de isquemia-reperusión (clampaje de la arteria renal), lo que probablemente tenga poco que ver con lo que realmente sucede en el FRA séptico.

Los estudios histopatológicos renales en la sepsis grave son muy escasos y, generalmente, post-mortem, en pacientes fallecidos en el seno de un fallo multiorgánico. Por eso tiene gran interés un estudio basado en biopsias renales **(69)** con el propósito de demostrar que en el FRA del paciente séptico no sólo existe NTA. Los autores estudiaron retrospectivamente 332 pacientes con sepsis grave, de los cuales 107 (32%) desarrollaron FRA. Biopsiaron a 40 de éstos a los 6-7 días del diagnóstico y encontraron NTA en 20 (50%), lesión glomerular y tubular en 11 (27,5%) y lesión glomerular y vascular en 9 (22,5%). Por consiguiente, efectivamente, como suponían, el sustrato histopatológico del FRA era muy variado. El estudio, sin embargo, supone una aportación modesta porque el nexo de unión de la población estudiada fue la existencia de peritonitis como causa de la sepsis, pero se incluyen tanto apendicitis agudas perforadas (60%) como pancreatitis agudas (10%). No es extraño, por tanto, el hallazgo histológico de Necrosis cortical en un número indeterminado de casos. Por otro lado, la única lesión glomerular especificada fue la existencia de trombos intracapilares en algún caso lo que hace sospechar CID en el seno de FMO. Curiosamente, la mortalidad fue superior en los casos no dializados (supuestamente con FRA más leve) que en los dializados. Por consiguiente, se trata de un trabajo interesante por disponer de una amplia muestra de biopsias pero se ve limitado por la heterogeneidad

del cuadro séptico, por la imprecisión de los hallazgos y por la inexistencia de una correlación clínico-patológica.

En cualquier caso, parece que el FRA séptico se caracteriza por una patofisiología distinta del FRA isquémico o tóxico, por lo que el panel de biomarcadores plasmáticos y urinarios podría cambiar; por eso, el uso de los marcadores tradicionales y el análisis microscópico de la orina podrían no ser suficientes para detectarlo.

Los escasos estudios histopatológicos en FRA de etiología séptica sugieren que la NTA es poco común **(70)**, existiendo una gran variabilidad en los hallazgos, desde la completa normalidad histológica hasta la NTA severa, lo que es concordante con la sepsis como condición clínica heterogénea. Además, en la mayoría de los estudios existen pocos datos acerca de la situación hemodinámica real. Algunos de estos modelos experimentales se caracterizan por una situación de shock hipodinámico con bajo gasto cardíaco que podría ser el resultante de una combinación de shock cardiogénico y séptico. Esta situación hemodinámica no es concordante con el patrón clásico del shock séptico en humanos, caracterizado por un estado hiperdinámico, siendo probablemente la situación hipodinámica un factor de confusión en los modelos experimentales de sepsis. Los escasos modelos hiperdinámicos demuestran incrementos significativos de flujo sanguíneo renal y descenso de las resistencias vasculares renales con mantenimiento de los niveles de Adenosin trifosfato (ATP) **(219,225)**. Además, a pesar del incremento en la perfusión renal, la excreción fraccional de sodio y de urea, y la excreción de sodio urinario disminuyen significativamente, por lo que probablemente estos marcadores analíticos no son útiles en el FRA séptico, indicando una falsa hipoperfusión renal **(219)**.

En la actualidad se interpreta el FRA séptico como un estado inmunológico o tóxico más que una simple consecuencia de un estado hemodinámico, en el que característicamente pueden existir

fenómenos de apoptosis tubular, infiltración vascular leucocitaria y en menor medida trombosis microvascular. Tanto es así, que algunos han propuesto el término Apoptosis tubular aguda para referirse al FRA de etiología séptica. Estos hallazgos se han detectado en algunos trabajos que incluían biopsias renales de fallecidos por shock séptico con FRA. Si estas lesiones histopatológicas son secundarias a la sepsis o son características de todas las situaciones inflamatorias con FMO independientemente de su etiología queda por dilucidar **(224,226,227)**.

El concepto de apoptosis empieza a cobrar importancia y parece acorde con los escasos hallazgos histológicos obtenidos lo que explicaría que el FRA séptico parece ser más un estado inmunológico o tóxico que una condición hemodinámica. Todos estos hallazgos anatomopatológicos serían concordantes con una excreción aumentada de cistatina C en pacientes sépticos.

7.- Predicción de necesidad de tratamiento sustitutivo

La implantación de las TDE en el FRA de un paciente séptico presenta mucha variabilidad en su momento de instauración y dosis según las distintas escuelas, a pesar de que existen intentos de homogeneizar la terapéutica **(228)**.

Aunque el uso de un biomarcador para predecir la necesidad de instaurar TDE suena prometedor, quizás no tenga una amplia utilidad clínica práctica, dado que su indicación queda a criterio del médico según la clínica general del enfermo, su estado hemodinámico y su situación hidroelectrolítica y ácido-base. Probablemente la posibilidad de detectar precozmente el FRA no aumente la frecuencia de uso de TDE o motive que se instaure antes.

No se ha demostrado en nuestros pacientes que la excreción urinaria de cistatina C prediga la necesidad de TDE en pacientes con FRA establecido como se ha señalado (205). Como hemos comentado anteriormente, existe mucha diferencia entre los valores de cistatina C urinaria de los pacientes que posteriormente van a precisar TDE y los que no, pero ésta no es estadísticamente significativa por la gran dispersión que tiene la muestra. Sin embargo en este trabajo es la cistatina C plasmática la que diferencia a este grupo de enfermos. Esto se explica por el hecho de que parece que ésta se eleva antes y más que la creatinina plasmática, pero sobre todo, porque a todos los pacientes que desarrollaron una disfunción renal avanzada (RIFLE-F) se les aplicaron TDE.

8.- Limitaciones

La mayoría de ellas ya han sido mencionadas anteriormente: se trata de un trabajo en un único Centro de tamaño limitado. El diagnóstico y estratificación del FRA se basa en la escala RIFLE que está pendiente de validar en distintos subgrupos de forma prospectiva. Existe dificultad en detectar al paciente con sepsis grave/shock séptico en el momento exacto del insulto infeccioso, lo que ha condicionado el pequeño tamaño muestral, al igual que en trabajos previos (229). Por otro lado pueden coexistir múltiples factores además de la sepsis (uso de nefrotóxicos, ventilación mecánica, desnutrición calórico-proteica) y comorbilidades asociadas, que pueden alterar la función renal. El papel que la albuminuria y la proteinuria, frecuentes en pacientes con SIRS, pueda tener en la inhibición competitiva de la reabsorción tubular de la cistatina C y su excreción por orina queda por dilucidar.

Pero conviene destacar que quizás la limitación más importante de este trabajo y de la mayoría de los que se han hecho relacionados es que la Crp es el marcador de FG que se ha usado como “patrón

oro". Dado que el FRA séptico es algo más que un cambio en el FG, darle un valor de 1 en el área bajo la curva COR es darle más importancia de la que realmente tiene.

La validez de los nuevos biomarcadores se detecta tras 4 pasos: experimentación in vitro, demostración de la asociación con el evento en estudios preclínicos, estudios prospectivos en humanos y validación en estudios multicéntricos **(230)**. Pero en el caso de este trabajo (y en muchos de los relacionados con el FRA), la asociación del marcador con el evento (desarrollo de FRA) viene determinada por la consideración de la Crp como "patrón oro" lo que resulta paradójico, dado que se trata de una variable que no refleja fielmente el daño renal sino su funcionamiento y de una manera poco precisa, sobre todo en el FRA. Además los análisis estadísticos de variables continuas (como la Crp) son complejos. En cualquier caso, los intentos de sustituir un biomarcador defectuoso pero que define el evento por otro más preciso forman parte de la dificultad de gran parte de los estudios clínicos del FRA **(231)**.

VI.- CONCLUSIONES

En los pacientes con sepsis grave/shock séptico:

1.- La cistatina C:

1.1.- Se eleva antes y más intensamente que la creatinina en caso de FRA.

1.2.- Es un predictor de disfunción renal grave (RIFLE-F), necesidad de TDE y exitus.

1.3.- Aumenta su excreción urinaria independientemente de la función renal o del desarrollo posterior de FRA, por probable tubulopatía no detectable por los parámetros analíticos habituales.

2.- La correlación de cistatina C con creatinina y urea es pobre y desaparece cuando se instaura disfunción renal.

3.- Se desarrolla con frecuencia FRA temprano, lo que aumenta la mortalidad en la UCI. Si se supera el episodio, la recuperación de la función renal suele ser completa.

VII.- RESUMEN

Se ha estudiado de forma prospectiva y en una cohorte homogénea la utilidad de la cistatina C plasmática y urinaria en el diagnóstico y pronóstico de la disfunción renal en enfermos con sepsis grave/shock séptico, procesos en los que se supone que desde el primer momento existe lesión renal, de igual manera que existe lesión pulmonar.

Los hallazgos de este estudio podrían sugerir la necesidad de estratificar a los pacientes según la etiología del FRA, a la hora de sacar conclusiones acerca de la utilidad de la cistatina C, pudiendo éstos indicar tubulopatía séptica sin que todavía se haya desarrollado FRA.

Probablemente el diagnóstico de FRA en el futuro pase por la utilización de un panel de varios biomarcadores. La cistatina C plasmática y urinaria todavía tienen que definir su utilidad, pero la presencia en orina de una excreción aumentada de dicho marcador es un hallazgo interesante, sobre todo porque clasifica adecuadamente a los pacientes con sepsis o shock séptico, desarrollen o no FRA.

En cualquier caso queda por dilucidar si el diagnóstico temprano de la sepsis o shock séptico y la precocidad en su tratamiento evitan la progresión a FRA, aunque la falta de un tratamiento específico para el deterioro renal hacen que éste sea el camino en los próximos años.

Dado que la determinación de cistatina C en plasma y orina se hace de forma rápida, precisa y simple, promete ser un biomarcador de considerable potencial a tener en cuenta en el futuro.

Hospital Clínico San Carlos y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid



VIII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. **Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury.** Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 844-61
- 2.- Feest TG, Round A, Hamad S. **Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study.** BMJ 1993; 306: 481-83
- 3.- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM on behalf of the Scottish Renal Registry. **Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome.** Q J Med 2002; 95: 579-83
- 4.- Hilton R. **Acute renal failure.** BMJ 2006; 333: 786-90
- 5.- Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS. **Community-based incidence of acute renal failure.** Kidney Int 2007; 72: 208-12
- 6.- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. **Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001.** J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1135-42
- 7.- Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Towned J, Smith W, MacLeod A. **Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study.** J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1292-98
- 8.- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. **Acute renal failure in intensive care units: causes, outcomes, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study.** Crit Care Med 1996; 24 (2): 192-98
- 9.- de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Tácala J, Sprug C, Cantraine F. **Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score.** Intensive Care Med 2000; 26: 915-21
- 10.- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. **Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study.** JAMA 2005; 294: 813-18
- 11.- Joannidis M, Metnitz P. **Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU.** Crit Care Clin 2005; 239-249
- 12.- Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. **The evolution of acute renal failure, 1956-1988.** Q J Med 1990; 74: 83-104
- 13.- Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Call JR, Druml W. **Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients.** Crit Care Med 2002; 30 (9): 2051-58
- 14.- Liaño F, Pascual J. **Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study.** Kidney Int 1996; 50: 811-18

- 15.- Hoste EA, Schurgers M. **Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem?** Crit Care Med. 2008; 36(4 Suppl): S146-51.
- 16.- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. **Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery.** Am J Med 1998; 104: 343-8
- 17.- Uchino S. **The epidemiology of acute renal failure in the world.** Current Opin Crit Care 2006; 12 (6): 538-543
- 18.- Herrera Gutierrez ME, Seller Pérez G, Maynar Moliner J, Sánchez-Izquierdo Riera JA; grupo de trabajo "estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI". **Estudio "FRAMI"**. Med Intensiva 2006; 30 (6): 260-7
- 19.- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. **Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002.** J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1143-1150
- 20.- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. **Acute renal failure.** Lancet 2005; 365: 417-430
- 21.- Bellomo R. **The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005.** Current Opin Crit Care 2006; 12: 557-60
- 22.- Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. **Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes.** Kidney Int 2002; 62 (3): 986-996
- 23.- Schrier RW, Wang W. **Acute renal failure and sepsis.** N Engl J Med 2004; 351: 159-69
- 24.- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price I, Pereira BJ, Jaber BL. **Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey.** Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 43-51
- 25.- Bagshaw SM. **The long-term outcome after acute renal failure.** Current Opin Crit Care 2006; 12: 561-66
- 26.- Star RA. **Treatment of acute renal failure.** Kidney Int 1998; 54: 1817-1831
- 27.- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; **Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience.** Kidney Int 2004; 66 (4): 1613-1621
- 28.- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. **Hospital-acquired renal insufficiency.** Am J Kidney Dis 2002; 39 (5): 930-6
- 29.- Ympa PY, Sakr YS, Reinhart K, Vincent JL. **Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature.** Am J Med 2005; 118: 827-832
- 30.- Chung DA, Sharples LD, Nashef SAM. **A case-control analysis of readmissions to the cardiac surgical intensive care unit.** Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22(2): 282-286
- 31.- Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. **Predictors of ARF after Cardiac Surgical Procedures.** Am J Kidney Dis 2003; 41(1): 76-83

- 32.- Eriksen BQ, Hoff KRS, Solberg S. **Prediction of ARF after Cardiac Surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm.** Nephrol Dial Transplant 2003; 18(1): 77-81
- 33.- Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. **Predicting ARF after coronary by-pass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms.** Kidney Int 2000; 57(6): 2594-602
- 34.- Chertow GM, Budick E, Honour M, Bonventure JV, Bates D. **Acute Kidney Injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients.** J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3365-3370
- 35.- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. **Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.** Crit Care Med 2001, 29 (7): 1303-10
- 36.- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. **EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units.** Intensive Care Med 2004; 30 (4): 580-8
- 37.- Hotchkiss RS, Karl IE. **The pathophysiology and treatment of sepsis.** N Engl J Med 2003; 348: 138-50
- 38.- Balk RA, Bone RC. **The septic syndrome: definition and clinical implications.** Crit Care Clin 1989, 5: 1-8
- 39.- Manship L, McMillin RD, Brown JJ. **The influence of sepsis and multisystem organ failure on mortality in the surgical intensive care unit.** Am Surg 1984; 50: 94-101
- 40.- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Seffredini AM, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. **Septic Shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy.** Ann Intern Med 1990; 113: 227-42
- 41.- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. **Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland.** Crit Care Med 2003; 31: 2332-38
- 42.- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. **The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.** N Engl J Med 2003; 348 (16): 1546-54
- 43.- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B for the CUB-Rea-Network. **Current epidemiology of septic shock.** Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 165-72
- 44.- Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. **Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003.** Crit Care Med 2007; 35 (5): 1244-50
- 45.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. **Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** Crit Care Med 1992; 20: 864-874

- 46.- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock**. Crit Care Med 2008; 36 (1): 296-327
- 47.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. Interventional Sepsis Conference. **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference**. Intensive Care Med 2003; 29: 530-38
- 48.- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. **The natural history of the systematic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study**. JAMA 1995; 272 (2): 117-23
- 49.- Brun-Buisson C. **The epidemiology of the systemic inflammatory response**. Intensive Care Med 2000; 26: S64-S74
- 50.- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR, European Sepsis Group. **Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients**. Am J Respir Crit Care 2003; 168: 77-84
- 51.- Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González del Castillo J, Ortuño F, Martín J, Moneo A, Candel I. **Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina. Análisis de 24 horas en un hospital general**. An Med Interna 2008; 25 (5): 205-208.
- 52.- Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. **Update on detection of bacteremia and fungemia**. Clin Microbiol Rev 1997;10:444-65
- 53.- Goris RJA, Boekhorst TAP, Nuytinck JKS, Gimbrere JSF. **Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation?** Arch Surg 1985, 120: 1109-15
- 54.- Marshall JC, Christou NV, Horn H, Meakins JL. **The microbiology of multiple organ failure: the proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens**. Arch Surg 1988; 123: 309-15
- 55.- Sculier JP, Bron D, Verboven N, Klastersky J. **Multiple organ failure during interleukin-2 and LAK cell infusion**. Intensive Care Med 1988; 14: 666-67
- 56.- Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB and The Veterans Administration systemic sepsis cooperative study group. **Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome**. Crit Care Med 1990; 18: 801-6

- 57.- Bone RC, Fischer CJ Jr, Clemmer TP, Terry P, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. **Sepsis syndrome: a valid clinical entity.** Crit Care Med 1989; 17: 389-93
- 58.- Rivers M, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M for the Early Goal-directed therapy collaborative group. **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** N Engl J Med 2001; 345 (19): 1368-77
- 59.- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel PR. **The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study.** JAMA 1995; 273:117-23
- 60.- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. **Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful?** Crit Care Clin 2006; 22: 503-519
- 61.- Vincent JL, DeMendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Working group on "sepsis related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study.** Crit Care Med 1998; 26: 1793-1800
- 62.- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. **Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.** JAMA 2001; 286: 1754-58
- 63.- Beaman M, Turney JH, Rodger RSC, McGonigle RJS, Adu D, Michael J. **Changing pattern of acute renal failure.** Q J Med 1987; 273: 15-23
- 64.- Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. **Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care.** Intensive Care Med 1991; 17: 19-24
- 65.- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. **Septic shock: Pathogenesis.** Lancet. 1991; 338: 732-736
- 66.- Astiz M, Saha D, Lustrader D, Lin R, Rackow E. **Monocyte response to bacterial toxins, expresión of cell surface receptors and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis.** J Lab Clin Med 1996; 128: 594-600
- 67.- Ricci Zaccaria, Ronco C. **Kidney diseases beyond nephrology: intensive care.** Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1-7
- 68.- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. **Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know?.** Crit Care Med 2008; 36 (4): S198-S203
- 69.- Díaz de León M, Moreno SA, González Díaz DJ, Briones GJ. **Sepsis severa como causa de falla renal aguda.** Nefrología 2006; 26 (4): 439-44
- 70.- Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. **The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review.** Critical Care 2008; 12: R38 (doi: 10.1186/cc6823)
- 71.- Thijs A, Thijs LG. **Pathogenesis of renal failure in sepsis.** Kidney Int Suppl 1998; 66: S34-7

- 72.- Groeneveld AB. **Pathogenesis of acute renal failure during sepsis.** Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (S4): 47-51
- 73.- Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S . **Renal blood flow in sepsis.**Crit Care Med 2005; 9: R363-R374
- 74.- Langenberg C, Wan L, Egi M, May C, Bellomo R. **Renal blood flow in experimental septic acute renal failure.** Kidney Int 2006; 69: 1996-2002
- 75.- Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. **Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis.** Chest 2003; 124: 1053-1059
- 76.- Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. **Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: effect of norepinephrine.** Crit Care Med 2003; 31: 2509-2513
- 77.- Langenberg C, Bellomo R, May C, Egi M, Wan L, Morgera S. **Renal vascular resistance in sepsis.** Nephron Physiol 2006; 104: 1-11
- 78.- Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. **Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure.** Kidney Int 1986; 30: 474-480
- 79.- Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ. **Endotoxemic acute renal failure in awake rats.** Am J Physiol 1986; 250: F1098-F1106
- 80.- Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredeni AF, Parrillo JE. **Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter.** Chest 1990; 98: 170-9
- 81.- Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fischer CJ, Faist E, Reinhart K. **Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000.** Crit Care Med 2003; 31: 1560-7
- 82.- Khan RZ, Badr KF. **Endotoxin and renal function: perspectives to the understanding of septic acute renal failure and toxic shock.** Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 814-18
- 83.- Abuelo JG. **Normotensive ischemic acute renal failure.** N Engl J Med 2007; 357: 797-905
- 84.- Landry DW, Oliver JA. **The pathogenesis of vasodilatory shock.** N Engl J Med 2001; 345: 588-95
- 85.- Kon V, Badr KF. **Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney.** Kidney Int 1991; 40: 1-12
- 86.- Filep JG. **Role for endogenous endothelin in the regulation of plasma volume and albumin escape during endotoxin shock in conscious rats.** Br J Pharmacol 2000; 129: 975-83
- 87.- Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. **Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis.** Crit Care Med 2002; 30: S302-S12

- 88.- Schwartz D, Mendonca M, Schwartz I, Xia Y, Satriano J, Wilson CB, Blantz RC. **Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats.** J Clin Invest 1997; 100: 439-48
- 89.- Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwardas V, Cutz e, Liu M, Keshavjee S, Martín TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. **Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome.** JAM 2003; 289: 2104-2112
- 90.- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. **Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome.** J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1022-30
- 91.- Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. **A prospective multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in “closed” system.** Am J Respr Crit Care Med 2000; 162: 191-96
- 92.- Breen D, Bihari D. **Acute renal failure as a part of a multiple organ failure: the slippery slope of critical illness.** Kidney Int 1998; 66: S25-S33
- 93.- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat Ph, Landais P and the French Study Group on Acute Renal Failure. **Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on acute renal failure.** Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 293-299
- 94.- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. **Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes.** Clin Am Soc Nephrol 2007; 2: 431-439
- 95.- Bagshaw SM, George C, Bellomo R for the ANZICS Database Management Comittee. **Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation.** Crit Care Med 2008; 12 (2) R47: doi:10.1186/cc6863
- 96.- Yenega I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F, Lameire N. **Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study.** Am J Kidney Dis 2004; 5: 817-24
- 97.- Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. **Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks.** Current Opin Crit Care 2005; 11(6): 533-6
- 98.- Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual M, Zhuang S, Kaplan RM, Chertow GM. **Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter?** Am J Med 2002; 113: 456-61
- 99.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, and the ADQI Workgroup. **Acute Renal Failure, definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of the Acute Diálisis Quality Initiative (ADQI) Group.** Crit Care Med 2004; 8: R204-R212

- 100.- Metha RL, Chertow GM. **Acute renal failure definition and classification: Time for change?** J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2178-2187
- 101.- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Rusell J, El Nahas M. **The outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability.** Am J Kidney Dis 2005; Vol 46, (6): 1038-048
- 102.- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. **Developing a consensus classification system for acute renal failure.** Curr Opin Crit Care 2002; 8: 509-514
- 103.- Kellum JA. **Defining and classifying AKI: one set of criteria.** Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1471-1472
- 104.- Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. **Acute Renal Failure after Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification.** Ann Thorac Surg 2006; 81: 542-6
- 105.- Hoste EAJ, Kellum JA. **RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality.** Crit Care Med 2006 Vol. 34 (7): 2016-2017
- 106.- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. **An assesment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients.** Crit Care Med 2006; 34 (7): 1913-1917
- 107.- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus D, De Bacquer D, Kellum JA. **RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis.** Crit Care Med 2006; 10 (3) R 73 doi:10.1186/cc4915
- 108.- Bagshaw SM, George C, Dinu, Bellomo R. **A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients.** Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1203–1210
- 109.- Ostermann M, Chang RW. **Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE.** Crit Care Med 2007; 35 (8):1837-43
- 110.- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. **Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria.** Intensive Care Med 2007; 33: 409–413
- 111.- Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. **Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria.** Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 354-60
- 112.- Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network. **Acute Kidney Injury Network: a report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.** Crit Care Med 2007; 11: R31 doi:10.1186/cc5713
- 113.- Pickering JW, Endre ZH. **GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury.** Lancet 2009; 373: 1318-9
- 114.- Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes E, Prata MM. **Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary análisis.** Int J Infect Dis 2009; 13 (2): 176-81

- 115.-** Bagshaw SM, George C, Bellomo r for the ANZICS Database Management Committee. **A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients.** Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1569–1574
- 116.-** Levey AS, Perrone RD, Madias NE. **Serum creatinine and renal function.** Annu Rev Med 1988; 39: 465-490
- 117.-** Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. **Limitations of creatinine as filtration marker in glomerulopathic patients.** Kidney Int 1985; 28: 830-836
- 118.-** Finn WF, Chevalier AL. **Recovery from postischemic acute renal failure in the rat.** Kidney Int 1979; 16: 113-123
- 119.-** Myers BD, Carrie BJ, Yee RR, Hilberman M. Michaels AS. **Pathophysiology of hemodynamically mediated acute renal failure in man.** Kidney Int 1980; 18: 495-504
- 120.-** Donohoe JF, Venkatacalam MA, Bernard DB, Levinsky NG. **Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structural functional correlations.** Kidney Int 1978; 13: 208-222
- 121.-** Bjornsson TD. **Use of creatinine concentrations to determine renal function.** Clin Pharm 1979; 4: 200-222
- 122.-** Moran SM, Myers BD. **Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics.** Kidney Int 1985; 27: 928-937
- 123.-** Bagshaw SM, Gibney TN. **Conventional markers of kidney function.** Crit Care Med 2008; 36 (4): S:152-S158
- 124.-** Barrientos A, Portolés J, Herrero JA, Torralbo A, Prats D, Gutierrez-Millet V, Blanco J. **Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection.** Transplantation 1994; 57(5):753-6.
- 125.-** Coca SG, Parikh CR. **Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation.** Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 481-490
- 126.-** Nguyen MT, Devarajan P. **Biomarkers for the early detection of acute kidney injury.** Pediatr Nephrol 2008; 23: 2151-2157
- 127.-** Perrone RD, Madias NE, Levey AS. **Serum creatinine as an index of function renal: new insights into old concepts.** Clin Chem 1992; 38: 1933-1053
- 128.-** Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. **Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal.** Br Med J 1969; 4: 11-14
- 129.-** Waikar SS, Bonventre JV. **Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury.** J Am Soc Nephrol 2009; 20: 672–679
- 130.-** Miller BF, Leaf A, Mamby AR, Miller Z. **Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney.** J Clin Invest 31 (3) 1952; 309-13

- 131.- Fiaccadori E, Maggiori U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A. **Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems.** *Kidney Int* 2000; 58: 283-92
- 132.- Dehne MG, Sablotzki A, Mühling J, Papke G, Kuntzsch U, Hempelmann G. **Acute Kidney failure. Non-invasive diagnosis of acute kidney failure in operative intensive care patients.** *Anaesthesist* 1998; 47(3): 193-201
- 133.- Rabb H. **Evaluation of urinary markers in acute renal failure.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7(6): 681-5
- 134.- Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. **Measurement of tubular enzyuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543-551
- 135.- Guder WG, Hofman W. **Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions.** *Clin Nephrol* 1992; 38 (1): S3-S7
- 136.- Han WK, Wagener†G, Zhu Y, Wang‡S, Lee HT. **Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4: 873-882
- 137.- Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanadam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Dejaravan P, Murray PT. **Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery.** *Kidney Int* 2008; 74 (8): 1059-69
- 138.- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. **Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review.** *Kidney Int* 2008; 73: 1008-1016
- 139.- Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP. **Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media.** *Clin Nephrol* 2004; 61: 98-102
- 140.- Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. **Urinary biomarkers in septic acute kidney injury.** *Intensive Care Med* 2007; 33 (7): 1285-96
- 141.- Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. **A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure.** *Crit Care Med* 2007; 35 (6): 1592-8
- 142.- Bagshaw SM, Bennet M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Glodsmith D, Bellomo R. **Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness.** *Intensive Care Med* 2009; DOI 10-1007/s00134-009-1724-9
- 143.- Parikh CR, Devarajan PM. **New biomarkers of acute kidney injury.** *Crit Care Med* 2008; 36 (4): S 159-165
- 144.- Abrahamsom M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulsvack M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. **Structure and expression of the human cystatine C gene.** *Biochem J* 1990; 268: 287-294

- 145.- Abrahason M, Barret AJ, Salveson G, Grubb A. **Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine.** J Biol Chem 1986; 261: 11282-11289
- 146.- Chew JSC, Saleem M, Florkowsky CM, George PM. **Cystatin C: a paradigm of evidence based laboratory medicine.** Clin Biochem 2008; 29: 47-62
- 147.- van Rossum LK, Zietse R, Vulto AG, de Rijke YB. **Renal extraction of cystatin C vs 125I-iothalamate in hypertensive patientes.** Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1253-6
- 148.- Ix JH. **Utility of cystatin C measurement - recision or secretion?** Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3614
- 149.- Grubb A. **Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids.** Clin Nephrol 1992; S20-S27
- 150.- Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Auckland K. **Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat.** Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 409-414
- 151.- Nilsson-Ehe P, Grubb A. **New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration.** Kidney Int 1994; 47: S17-S19
- 152.- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle , Lindstrom V, Grubb A. **Serum cystatin C, determined by a rapid automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate.** Clin Chem 1994; 40: 1921-1926
- 153.- Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. **Initial evaluation of cystatin C measurements by particle-enhanced immunonephelometry on Behring nephelometer system (BNA, BN II).** Clin Chem 1997; 43: 1016-1022
- 154.- Pergande M , Jung K. **Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies.** Clin Chem 1993; 39: 1885-1890
- 155.- Grubb A, Lofberg H. **Human γ -trace, a basic microprotein: Amino acid sequence and presence in the adenohypophysis.** Proc NatL Acad Sci 1982; 79: 3024-3027
- 156.- Abrahamson M, Alvarez-Fernández M, Nathanson CM. **Cystatins.** Biochem Soc Symp 2003; 70: 179-99
- 157.- Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altamann P, Taylor RP, Levy JC. **Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes.** Diabetes care 2002; 25 (11): 2004-9
- 158.- Brguljan PM, Cimerman N. **Human cystatin C.** Turk J Biochem 2007; 32 (3): 95-103
- 159.- Randers E, Krue S, Erlandsen EI, Danielsen H, Hansen LG. **Reference interval for serum cystatin C in children.** Clin Chem 1999; 45: 1856-58
- 160.- Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. **Cystatin C. Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate.** Am J Nephrol 2000; 20: 97-102

- 161.- Jung K, Jaumg M. **Cystatin: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine.** Nephron 1995; 70: 370-371
- 162.- Laterza OF, Price CP, Scott MG. **Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?** Clinical Chemistry 2002; 48 (5): 699-707
- 163.- Martínez KH, Simón DJ. **Cistatina C como marcador de función renal.** An Med Asoc Hosp. ABC 2003; 48 (4) 216-22
- 164.- Keevil BG, Kilpatric ES, Nichols SP, Maylor PW. **Biological variation of cystatin C: implications for the assesment of glomerular filtration rate.** Clin chem 1998; 44: 1535-39
- 165.- Gowans E, Fraser CG. **Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care.** Ann Clin Biochem 1988; 25: 259-63
- 166.- Risch L, Blumberg A, Huber A. **A rapid and accurate assesment of glomerular filtration rate in patients with renal transplant using serum cystatin C.** Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1991-96
- 167.- Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, Eschwege P, Loric S. **Urinary Cistatine C as a especific marker of tubular dysfunction.** Clin Chem Lab Med 2006; 44 (3): 288-91
- 168.- Knight EL, Verhace JC, Spigelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. **Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement.** Kidney Int 2004; 65: 1416-21
- 169.- Newan DJ, Thakkar H, Hedward RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. **Serum cystatin C measured by automated inmunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine.** Kidney Int 1995; 47: 312-318
- 170.- Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. **Correlation of plasma concentrations of cystatine C and creatinine to inulin clearance in pediatric population.** Clin Chem 1998; 44: 1334-1338
- 171.- Risch L, Blumberg A, Huber AR. **Asessment of renal function in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates.** Ren Fail 2001; 23: 439-448
- 172.- Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Lgendre C, Elrich D. **Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults.** Clin Chem 1999; 45: 2243-2249
- 173.- Randres E, Erlandsen EJ. **Serum cystatin C as an endogenous marker or the renal function.** Clin Chem Lab Med 1999; 37: 389-395
- 174.- Finney H, Newman DJ, Price CP. **Adult reference for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance.** Ann Clin Biochem 2000; 37: 49-59

- 175.- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, van Lente F, Bruce III RD, Zhang YL, Greene T, Levey AS. **Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD.** Am J Kidney Dis 2008; 51: 395-406
- 176.- Wasen E, Suominen P, Isohalo R, Mattila K, Virtanen A, Kivelä SL, Irjala K. **Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population.** Clinical Chemistry 2002; 48 (7): 1138-40
- 177.- El-Agroudy AE, Sabry AA, Ghanem HA, E-Baz A, Fakhry A, Gad H, Sheashaa HA, Abdel-Hamid M, Youssef M, Mokhtar AA. **Serum cystatin C: a good marker for evaluation of glomerular filtration rate in hepatorenal syndrome.** Eur J Gen Med 2004; 1 (4): 29-35
- 178.- Nitta K, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, Itabashi M, Yumura W, Nihei H. **Serum cystatin C concentrations as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases.** Internal Medicine 2002; 41 (11): 931-35
- 179.- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. **Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine.** Kidney Int 1995; 47: 1921-26
- 180.- Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, Asano Y. **Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases.** Clin Nephrol 1997; 48: 104-108
- 181.- Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo MC, Nosadini R, Plebani M. **Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients.** Kidney Int 2002; 61: 1453-1461
- 182.- Riveiro Cruz A, Represa Veiga S, Cordal Martínez T, Louro Carballeira MO, Tutor Valcarce JC. **Consideraciones prácticas respecto al uso de cistatina C como marcador de filtrado glomerular.** Rev Clin Esp 1999; 199 (4): 193-7
- 183.- Christensson AG, Grubb AD, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. **Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy.** J Intern Med 2004; 256: 510-18
- 184.- Martín MV, Barroso S, Herráez O, de Sande F, Caravaca F. **Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica.** Nefrología 2006; 26 (4): 433-38
- 185.- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. **Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis.** Am J Kidney Dis 2002; 40: 221-6
- 186.- Roos JF, Doust J, Tett SE, Kilpatrick CM. **Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a meta-analysis.** Clin Biochem 2007; 40: 383-91
- 187.- Hoek FJ, Kempeman AWF, Krediet T. **A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate.** Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2024-31

- 188.- Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Stemer G, Christensson A. **Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barrat prediction equations for children.** Clin Chem 2005; 51: 1420-1431
- 189.- Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. **Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients.** Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 660-664
- 190.- White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA. **Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin-based methods.** J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3763-3770
- 191.- Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. **Serum Cystatin C: a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine.** Clin Nephrol 2005; 64: 41-46
- 192.- Newman DJ. **Cystatin C.** Ann Clin Biochem 2002; 39: 89-104
- 193.- Dhamidharka VR, Kwon CCh, Stevens G. **Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function : a meta-analysis.** Am J Kidney Dis 2002; 40: 221-226
- 194.- Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. **Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations.** Kidney Int 2006; 69: 399-405
- 195.- Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. **Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients.** Crit Care Med 2005; 9: R139-R143
- 196.- Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. **Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates.** Clin Chem Lab Med 2005; 43 (9): 953-957
- 197.- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. **Early detection of acute renal failure by serum cystatin C.** Kidney Int 2004; 66: 1115-22
- 198.- VandeVoorde RG, Kaltman TI, Ma Q, Kelly C, Mishra J, Dent CA, Mitsnefes MM, Devarajan P. **Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury.** J Am Soc Nephrol 2006; 17: 404A
- 199.- Bagshaw SM, Bellomo R. **Early diagnosis of acute kidney injury.** Curr Opin Crit Care 2007; 13 (6): 638-44
- 200.- Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, Antoljak N, Beslin M, Heitzler V, Siranovic M, Krizmanic-Dekanac A, Klinger R. **Proatrial natriuretic peptide (1-98), but not cystatin C, is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients.** Nephron Clin Pract 2004; 97 (3): 103-7
- 201.- Han WK, Bonventre JV. **Biologic markers for the early detection of acute kidney injury.** Curr Opin Crit Care 2004; 10: 476-82

- 202.- Herget-Rosenthal S, van Wijk JAE, Bröcker-Preuss M, Bökenkamp A. **Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate.** *Clinical Biochem* 40; 2007: 946-951
- 203.- Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. **Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: Precision, interferences, stability and reference range.** *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 111-8
- 204.- Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. **The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detecting decreased GFR.** *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 521-5
- 205.- Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husnig J, Marggraf G, Pietruck F, Jacob HG, Phillip T, Kribben A. **Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis.** *Clin Chem* 2004; 50 (3): 552-58
- 206.- Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehrman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L. **Cystatin C and inflammatory markers in the ambulatory elderly.** *Am J Med* 2005; 118: 1416
- 207.- Galteau MM, Guyon M, Guegeun R, Siet G. **Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values.** *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 850-7
- 208.- Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. **Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C.** *Kidney Int* 2003; 63: 1944-7
- 209.- Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. **Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function.** *Clin Chim Acta* 2003; 338: 87-90
- 210.- Wulkan R, den Hollander J, Berghout A. **Cystatin C: unsuited to use as a marker of kidney function in the intensive care unit.** *Crit Care Med* 2005; 9 (5): 531-532
- 211.- Poge U, Gerhardt T, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. **Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period-influence of corticosteroids.** *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2858-63
- 212.- Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. **Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients.** *Clin Chim Acta* 2000; 300: 83-95
- 213.- Kos J, Stabuc B, Cimermann N, Brünner N. **Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression.** *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7
- 214.- Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. **Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia.** *Clin Biochem* 2006; 39: 115-8
- 215.- Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Hayakawa T. **Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 951-55
- 216.- James M, Pannu N. **Methodological considerations for observational studies of acute kidney injury using existing data sources.** *J Nephrol* 2009; 22: 295-305

- 217.- Romero CM, Downey P, Hernández G. **Hemofiltración de alto volumen en el shock séptico.** Medicina Intensiva 2010; 34 (5); 345-52
- 218.- Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, Riesen W, Wuthrich RP. **Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media.** Clin Nephrol 2004; 61: 98-102
- 219.- Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. **Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure.** Nephrol Dial Transplant 2006; 21(12):3389-97
- 220.- Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. **Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: A systematic review.** Am J Kidney Dis 2006; 48: 695-705
- 221.- Schrier RW. **Urinary indices and microscopy in sepsis-related acute renal failure.** Am J Kidney Dis 2006; 48: 838-41
- 222.- Thorevska N, Sabahi R, Upadya A, Manthous C, Amoateng-Adjepong Y. **Microalbuminuria in critically ill medical patients: prevalence, predictors, and prognostic significance.** Crit Care Med 2003; 31 (4):1075-81.
- 223.- Basu S, Bhattacharya M, Chatterjee TK, Chaudhuri S, Todi S, Majumdar A. **Microalbuminuria: A novel biomarker of sepsis.** Indian J Crit Care Med 2010; 14: 22-8
- 224.- Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C **The pathogenesis of septic acute renal failure.** Current Opin Crit Care 2003; 9 (6): 496-502
- 225.- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. **Renal blood flow and function recovery from experimental septic acute kidney injury.** Intensive Care Med 2007; 33: 1614-8
- 226.- Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G. **Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration.** Intensive Care Med 2009; DOI 10.1007/s00134-009-1723-30
- 227.- Joannes-Boyau O, Honoré PM, Boer W, Rose T. **Septic acute kidney injury and tubular apoptosis: never a Lone Ranger.** Intensive Care Med 2009; DOI 1.1007/s00134-009-1725-8
- 228.- Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C for the ADQI Work group. **The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy.** Kidney Int 2002; 62: 1855-1863
- 229.- Bouman CSC, Forni LG, Joannidis M. **Biomarkers and acute kidney injury: dining with the Fisher King?** Intensive Care Med 2009; DOI 10.1007/s00134-009-1733-8
- 230.- Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. **Biomarkers and Surrogate End Points for Fit-for-Purpose Development and Regulatory Evaluation of New Drugs.** Clin Pharmacol Ther 2007; 81(1):104-7
- 231.- Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. **Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies?** Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3263–3265

IX.- APÉNDICES: ESQUEMAS, TABLAS, ACRÓNIMOS

APÉNDICE I: definiciones (44):

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS):

- Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto
- Taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto) o pCO₂ menor de 32 mm de Hg o necesidad de ventilación artificial
- Cifra de leucocitos en sangre mayor de 12000 /mm³ ó menor de 4000/mm³ o más de 10% de formas inmaduras

SEPSIS:

- SIRS de causa infecciosa documentada clínica o biológicamente

SEPSIS GRAVE:

- Sepsis con disfunción de órganos, hipotensión arterial o déficit de perfusión

SHOCK SÉPTICO:

- Hipotensión secundaria a la Sepsis (Tensión Arterial sistólica menor de 90 mm de Hg ó descenso de la Tensión Arterial sistólica en 40 mm de Hg ó más con respecto a valores basales y sin otras causas de hipotensión) que persiste a pesar de líquidos y acompañada de alteraciones de la perfusión (hiperlactacidemia o Acidosis Metabólica), ó disfunción de órganos, ó necesidad de soporte vasoactivo para mantener la Tensión Arterial

APÉNDICE II: cálculos del Aclaramiento de creatinina (ClCr) y de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG):

Ecuación de Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento del creatinina (ClCr) (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Creatinina (mg/dl)} \times 72} \times 0,85 \text{ (en mujeres)}$$

$$\text{ClCr corregido / ml/min/1,73 m}^2 = \text{ClCr} \times (\text{Superficie corporal} / 1,73 \text{ m}^2)$$

$$\text{TFG estimada de la ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min/1,73 m}^2) = 0,84 \times \text{ClCr corregido}$$

Ecuación de la Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MRDR):

$$\text{TFG (ml/min para 1,73 m}^2) = 170 \times (\text{creatinina (mg/dl)} \exp [-0,999] \times \text{edad} \exp [-0,176] \times \text{BUN (mg/dl)} \exp [-0,170] \times \text{Alb (g/dl)} \exp [0,318] \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$$

Semisumas de Aclaramientos de urea y de creatinina para el cálculo de la Tasa de Filtración Glomerular:

$$\text{TFG} = \frac{\text{Cl Urea} + \text{Cl Cr}}{2}$$

Aclaramiento de creatinina según cistatina C plasmática:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = 69,3 \times \text{cistatina C (mg/l)}$$

Estimación de la TFG mediante la ecuación de la Dieta Modificada en Insuficiencia Renal abreviada (para 1,73 m²):

$$\text{TFG} = 186 \times \text{Crp (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{edad (años)}^{-0,203} \times (0,742 \text{ en mujeres}) \times (1,212 \text{ en raza negra})$$

Estimación de la creatinina basal según la ecuación de la Dieta Modificada en Insuficiencia Renal (95):

Edad (años)	Hombres Negros (mg/dl)	Mujeres Negras (mg/dl)	Hombres de otras razas (mg/dl)	Mujeres de otras razas (mg/dl)
20-24	1,5	1,2	1,3	1,0
25-29	1,5	1,1	1,2	1,0
30-39	1,4	1,1	1,2	0,9
40-54	1,3	1,0	1,1	0,9
55-65	1,3	1,0	1,1	0,8
> 65	1,2	0,9	1,0	0,8

FÓRMULAS USADAS EN EL TRABAJO:

Excreción fraccional de urea (EF Urea):

$$\text{EF Urea} = [\text{Urea u} \times \text{Crp} \times 100] / [\text{Urea p} \times \text{Cru}]$$

Usamos la EF Urea mejor que la EF Na porque es más sensible y específica en el caso de usar diuréticos, hecho muy frecuente en la oliguria inicial de los pacientes sépticos. Valores de EF Urea < 35% se correlacionan con una situación funcional (pre-renal) de FRA.

APÉNDICE III: Índice de Charlson modificado

1 PUNTO

Enfermedad coronaria
Insuficiencia Cardíaca
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad vascular cerebral
Demencia
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad tejido conectivo
Úlcera péptica
Enfermedad hepática leve
Diabetes sin fallo orgánico y con tratamiento

2 PUNTOS

Hemiplejía
Insuficiencia Renal moderada o grave
Diabetes con fallo orgánico (retinopatía, neuropatía, nefropatía)
Tumor sin metástasis (< 5 años desde el diagnóstico)
Leucemia
Linfoma

3 PUNTOS

Enfermedad hepática moderada o severa (ascitis, cirrosis)

6 PUNTOS

Tumor metastásico sólido
SIDA

1 PUNTO POR CADA DÉCADA A PARTIR DE 40 AÑOS (50-59 años: 1 punto; 60-69 años: 2 puntos; 70-79 años: 3 puntos; 80-89 años: 4 puntos)

Definiciones para el Índice de Charlson:

Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.

Insuficiencia cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm. de diámetro

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por úlcus (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejía: Evidencia de hemiplejía o paraplejía por cualquier causa.

Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatinina > 3mg/dl de forma repetida.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

Hepatopatía crónica moderada/severa: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.

Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldstrom y mieloma.

SIDA definido: No incluye portadores asintomáticos.

Interpretación de la puntuación:

En general, se considera **ausencia de comorbilidad:** 0-1 puntos, **comorbilidad baja:** 2 puntos y **alta** > 3 puntos.

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años):

Puntuación Mortalidad/Año

0 12%

1-2 26%

3-4 52%

>5 85%

Predicción de mortalidad en seguimientos prolongados (> 5 años):

La predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos.

APÉNDICE IV: valores de referencia del laboratorio del Hospital Clínico San Carlos

Albúmina	3,5-5 g/dl	Creatinina suero	0,1-1,35 mg/dl
ALT/AST	5-40 U/L	Fosfatasa alcalina	57 U/L
Bilirrubina Total	0,2-1,2 mg/dl	Proteínas	6,5-8,5 g/dl
Cistatina C suero	0,1 – 1 mg/L	T4 libre	5,8-16,4 pg/ml
Cistatina C orina	10 – 100 mcg/L	TSH	0,34-5,6 uIU/ml
Cortisol suero	5-25 mcg/dl	Urea suero	15-50 mg/dl

APÉNDICE V: sistema SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) de disfunción orgánica en la sepsis (59)

	0	1	2	3	4
Respiratorio PO ₂ /FiO ₂	< 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Renal Creatinina/diuresis	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 3,4	3,5 – 4,9 ó < 500 ml/día	≥ 5 ó < 200 ml/día
Hepático Bilirrubina	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 5,9	6 – 11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	Dopamina ≤ 5 ó Dobutamina	Dopamina > 5 ó Noradrenalina/Adrenalina ≤ 5	Dopamina > 15 ó Noradrenalina/Adrenalina > 0,1
Hematológico Plaquetas	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico GCS	15	13 - 14	10 – 12	6 - 9	< 6

PO₂/FiO₂ x 100 en mm de Hg
 * se aplica sólo si soporte ventilatorio
 creatinina en mg/dl; bilirrubina en mg/dl
 TAM: tensión arterial media
 Dosis de fármacos vasoactivos en microgramos/kg/min durante más de 1 hora (Dobutamina a cualquier dosis)
 GCS: Glasgow Coma Score

APÉNDICE VI: Calculador SPAS III "on-line": http://saps3.org/software/saps3_admscore.xls

APÉNDICE VII: escala de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

PUNTUACIÓN APACHE II: A + B + C

A.- puntos de EDAD

Edad	< 45	45-54	55-64	65-74	> 74
Puntos	0	2	3	5	6

B.- Puntos de FISIOLÓGÍA AGUDA

VARIABLES	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	> 40,9	40,9-39		38,9-38,5	38,4-36	35,9-34	33,9-32	31,9-30	< 30
Presión arterial media	> 159	159-130	129-110		109-70		69-50		
Frecuencia cardíaca	> 179	179-140	139-110		109-70		69-55	54-40	< 40
Frecuencia respiratoria	> 49	49-35		34-25	24-12	11-10	9-6		
Aa DO2 (FiO2 > 0,49)	> 499	499-350	349-200		<200				
PaO2 (FiO2 > 0,5)					>70	70-61		60-55	<55
pH arterial	> 7,69	7,69-7,60		7,59-7,5	7,490-7,33		7,32-7,25	7,24-7,15	<7,15
Sodio	> 179	179-160	159-155	154-150	149-130		129-120	119-110	< 110
Potasio	> 6,9	6,9-6		5,9-5,5	5,4-3,5	3,4-3	2,9-2,5		
Creatinina *	> 3,4	3,4-2	1,9-1,5		1,4-0,6				
Hematocrito	> 59		59,9-50	49,9-46	45,9-30		29,9-20		<20
Leucocitos	> 39,9		39,9-20	19,9-15	14,9-3		2,9-1		< 1
Conciencia	15 – Escala de Glasgow								
Bicarbonato (si no pH)	> 51,9	51,9-41		40,9-32	31,9-22		21,9-18	17,9-15	< 15

(*) multiplicar x 2 en caso de insuficiencia renal aguda

C.- Puntos de INSUFICIENCIA ORGÁNICA CRÓNICA (IOC)

No IOC: 0 puntos

Si IOC en postoperado programado: 2 puntos

Si IOC en postoperado urgente o paciente médico: 5 puntos

DEFINICIÓN DE IOC: **Hepática/gastrointestinal:** cirrosis documentada en biopsia o hipertensión portal. Episodios de hemorragia digestiva alta secundarios a hipertensión portal. Episodios previos de fallo hepático como encefalopatía hepática. **Cardiovascular:** angina o síntomas presentes en reposo o con mínimos esfuerzos (NYHA IV). Cardiopatía isquémica o miocardiopatía o valvulopatía graves. **Respiratorio:** enfermedad crónica restrictiva u obstructiva o vascular que produzca limitación grave para realizar ejercicio físico (incapacidad para subir escaleras o realizar labores domésticas). Hipoxemia crónica o hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (mayor de 40 mm de Hg): Dependencia el respirador. **Renal:** sometido a programa crónico de diálisis. **Inmune:** tras recibir inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia, dosis altas de esteroides de forma aguda o crónica, leucemia, linfoma, SIDA.

APÉNDICE VIII: CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS:

INGRESO: SEPSIS GRAVE SHOCK SÉPTICO

NÚMERO:
CAMA:
EDAD:
SEXO:
PESO:
TALLA:

PEGATINA

F. Ingreso Hospital:
F. Ingreso en UCI:
F. Alta de UCI:
F. Alta hospital:

Procedencia:
Procedencia:
Destino:
Destino:

Diagnóstico:
Diagnóstico:

ANTECEDENTES PERSONALES (Índice de Charlson modificado):

TOTAL PUNTOS:

1 PUNTO

Enfermedad coronaria
Insuficiencia Cardíaca
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad vascular cerebral
Demencia
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad tejido conectivo
Úlcera péptica
Enfermedad hepática leve
Diabetes sin fallo orgánico y con tratamiento

2 PUNTOS

Hemiplejía
Insuficiencia Renal moderada o grave
Diabetes con fallo orgánico (retinopatía, neuropatía, nefropatía)
Tumor sin metástasis (< 5 años desde el diagnóstico)
Leucemia
Linfoma

3 PUNTOS

Enfermedad hepática moderada o severa (ascitis, cirrosis)

6 PUNTOS

Tumor metastásico sólido
SIDA

1 PUNTO POR CADA DÉCADA A PARTIR DE 40 AÑOS (50-59 años: 1 punto; 60-69 años: 2 puntos;
70-79 años: 3 puntos; 80-89 años: 4 puntos)

HTA

Tabaco

Hipercolesterolemia

Otros:

INGRESO EN UCI

Cr p BASAL: APACHE II: SAPS 3: SOFA:
Tipo: URGENTE PROGRAMADO
Clasificación: MEDICO QUIRÚRGICO TRAUMA
Clase: CI DIGESTIVO TOXICO GINECOBSTÉTRICO INFECCIOSO CV TRAUMA NEUROLÓGICO ORL OTROS RESPIRATORIO ENDOCRINOMETABÓLICO NEFROUROLÓGICO HEMATOLÓGICO

EVOLUCIÓN:

EXITUS: FECHA CAUSA FDMENTAL: _____
CIRUGÍA: FECHA TIPO: _____

VENTILACIÓN MECÁNICA: FECHA INICIO DURACIÓN
HEMODIÁLISIS INTERMITENTE: FECHA INICIO DURACIÓN
TÉCNICAS CONTÍNUAS: FECHA INICIO DURACIÓN

FRA: PRERRENAL POSTRENAL PARENQUIMATOSO
NTIA NTA Médico Nefrotóxico Quirúrgico Multifactorial Séptico

CLASIFICACIÓN RIFLE AL ALTA DE UCI: SEGÚN

CRP MÁS ELEVADA FECHA: _____
MENOR DIURESIS FECHA: _____

OTROS:

<input type="checkbox"/> Traqueotomía	<input type="checkbox"/> Coma	<input type="checkbox"/> Fracaso Hepático	<input type="checkbox"/> IAM	<input type="checkbox"/> Nutrición Artificial
<input type="checkbox"/> SDRA	<input type="checkbox"/> ACVa	<input type="checkbox"/> Coagulopatía	<input type="checkbox"/> Arritmia	<input type="checkbox"/> Anafilaxia
<input type="checkbox"/> Infec.resp.	<input type="checkbox"/> Crisis	<input type="checkbox"/> Trombopenia	<input type="checkbox"/> PCR	<input type="checkbox"/> FMO
<input type="checkbox"/> Broncoespasmo		<input type="checkbox"/> Hemorragia	<input type="checkbox"/> EAP	<input type="checkbox"/> Otros

EVOLUCIÓN:

Día 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

Fecha/hora: _____

Leucocitos											
Plaquetas											
Cr p / Cr u											
Urea p / Urea u											
Na / K											
Cistatina C p											
Cistatina C u											
Orina muestra											
Tiempo muestra											
PH / HCO3											
Lactato											
APTT / T. Prot											
INR											
GOT / GPT											
Brb / P. Alcalina											
TSH / T 4											
Cortisol basal											
Diuresis											
Balance											
PVC / PCP											
GC / IC											
Pa / FiO2											
NA											
Dopamina											
Dobutamina											
PCR / Prot T											
Alb / Prealb											

ACRÓNIMOS:

ABC: area bajo la curva COR
ADQI: Acute Diálisis Quality Initiative
AINE: antiinflamatorio no esteroideo
AKI: acute kidney injury
AKIN: Acute Kidney Injury Network
ANZICS: Australian and New Zeland Intensive Care Society
APACHE: acute physiology and chronic health evaluation
BEST: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney Investigators
BUN: nitrógeno ureico plasmático
Cl Cr: aclaramiento de creatinina
Crp: creatinina plasmática
Cl Urea: aclaramiento de urea
COR: curva de característica operativa relativa
EF Na: excreción fraccional de sodio
EF Urea: excreción fraccional de urea
FG: filtración glomerular
FMO: fracaso multiorgánico
FRA: fracaso renal agudo
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IL: interleucina
IRC: insuficiencia renal crónica
KIM-1: molécula de lesión renal tipo I
MRDR: ecuación de la dieta modificada en Enfermedad Renal
PFG: presión de filtración glomerular
RIFLE: risk of renal failure, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function and end-stage kidney disease
SAPS: simplified acute physiology score
SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assesment de disfunción orgánica en la sepsis
TDE: técnicas de depuración extracorpórea
TFG: tasa de filtración glomerular
TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α
UCI: unidad de cuidados intensivos