



## REVISIÓN

# Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis

T. Regueira<sup>a,\*</sup>, M. Andresen<sup>a</sup>, M. Mercado<sup>a</sup> y P. Downey<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Nefrología, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 9 de diciembre de 2010; aceptado el 24 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Sepsis;  
Insuficiencia renal  
aguda;  
Flujo sanguíneo renal

**Resumen** La insuficiencia renal aguda (IRA) es un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad durante la sepsis. Definiciones de consenso recientes han permitido estandarizar los trabajos de investigación en el tema. La comprensión de la fisiopatología de la IRA durante la sepsis está limitada por la escasez de estudios histológicos y por la imposibilidad de medir los flujos microcirculatorios renales. Históricamente se ha considerado a la IRA séptica como una patología dependiente de la caída del flujo sanguíneo renal (FSR). Efectivamente, en las etapas precoces de la sepsis o en la sepsis acompañada de shock cardiogénico existe compromiso del FSR; sin embargo, estudios recientes han demostrado que en la sepsis reanimada, aquella en que característicamente se observa un gasto cardíaco normal o alto y vasodilatación sistémica, el FSR es normal o incluso aumentado y no existe evidencia histológica significativa de necrosis tubular. Otros factores, distintos al puramente hemodinámico, participan en la génesis de la IRA en la sepsis. Entre éstos están la apoptosis celular, los trastornos microcirculatorios glomerulares y medulares, los cambios celulares en respuestas a la cascada proinflamatoria propia de la sepsis, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el daño a distancia inducido por ventilación mecánica, entre otros. En la actualidad, el tratamiento de la IRA en la sepsis es de soporte. En general, las terapias de reemplazo renal pueden ser clasificadas como intermitentes o continuas, y en las que buscan primariamente el reemplazo de la función renal deteriorada, frente a aquellas cuyo objetivo principal es lograr la estabilidad hemodinámica de los pacientes mediante la remoción de mediadores proinflamatorios.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Sepsis;  
Acute renal failure;  
Renal blood flow

### Physiopathology of acute renal failure during sepsis

**Abstract** Acute renal failure (ARF) is an independent risk factor associated with increased mortality during sepsis. Recent consensus definitions have allowed the standardization of research on the subject. The understanding of the physiopathology of ARF during sepsis is limited by the scarcity of histological studies and the inability to measure renal microcirculatory flows. Historically, ARF during sepsis has been considered to be a consequence of diminished renal blood

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [regueira@med.puc.cl](mailto:regueira@med.puc.cl) (T. Regueira).

flow (RBF). Indeed, in early stages of sepsis or in sepsis associated to cardiogenic shock, RBF may decrease. However, recent studies have shown that in resuscitated sepsis, in which cardiac output is characteristically normal or even elevated and there is systemic vasodilatation, RBF is normal or even increased, with no associated histological evidence of significant tubular necrosis. Thus, other factors may participate in the genesis of ARF in sepsis. These include apoptosis, glomerular and medullary microcirculatory disorders, cell changes in response to the pro-inflammatory cascade characteristic of sepsis, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and damage induced by mechanical ventilation, among others. Sepsis associated ARF treatment is supportive. In general, renal replacement therapies can be grouped as intermittent or continuous, and as those whose primary objective is the replacement of impaired renal function, versus those whose main objective is to secure hemodynamic stability through the clearing of pro-inflammatory mediators.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Epidemiología

La incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) en los pacientes críticos es variable según la definición utilizada y la población estudiada, pero oscila entre el 35 y el 50%<sup>1</sup>. La sepsis y su forma más severa, el shock séptico, son las principales causas de IRA en las unidades de cuidados intensivos (UCI), correspondiéndoles hasta el 50% de los casos<sup>2</sup>. La mortalidad de la sepsis sigue siendo alta, particularmente cuando se asocia a disfunción de órganos, como la IRA, donde alcanza valores del 20 al 35%, o en presencia de compromiso hemodinámico, con una mortalidad promedio del 60%. El desarrollo de IRA durante la sepsis es un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad<sup>2</sup>; de hecho, el estudio FRAMI, realizado en 43 UCI españolas, mostró que la aparición de IRA en paciente críticos se asocia en forma independiente a mayor mortalidad, con un OR de 2,51<sup>3</sup>.

## Definición

Hasta hace poco no existía claridad en una definición de consenso para la IRA en la sepsis. Recientemente el grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) propuso una clasificación diagnóstica de consenso que ha sido favorablemente recibida por los clínicos y ha permitido estandarizar los trabajos de investigación en el tema<sup>4</sup>, y dicha clasificación recibe el acrónimo de RIFLE (del inglés Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney failure) (tabla 1). Los pacientes se clasifican de acuerdo a la pérdida de filtración glomerular (FG) (respecto al basal de cada paciente) y/o de flujo urinario (FU) normal en cinco categorías (eligiendo el criterio que arroje la peor clasificación): riesgo (R), lesión o injuria (I), falla (F), pérdida (L) o insuficiencia renal terminal (E). La IRA propia de la sepsis se diagnostica en todo paciente que cumpla los criterios de sepsis<sup>5</sup>, cumpla alguno de los criterios RIFLE y no tenga otras causas establecidas para explicar la IRA, como uso de medio de contraste o nefrotóxicos.

La clasificación RIFLE ha sido validada en varios estudios. En un estudio realizado en 20.126 pacientes ingresados a un hospital universitario, el 10% de éstos alcanzó el máximo R en la clasificación RIFLE, el 5%, I, y el 3,5%, F. La mortalidad de los pacientes aumentó en forma lineal con el aumento en la severidad por RIFLE, permitiendo predecir en forma independiente su mortalidad<sup>6</sup>. Otro estudio realizado en 41.972

pacientes ingresados en UCI mostró un 35,8% de incidencia de IRA. La mortalidad del grupo sin IRA fue del 8,4%, mientras que en aquellos con IRA clase R, I y F fue del 20,9, del 45,6 y del 56,8%, respectivamente. La presencia de IRA de cualquier clase fue un factor de riesgo independiente de mortalidad<sup>1</sup>.

Con la finalidad de mejorar la sensibilidad, los criterios RIFLE fueron modificados por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN), que definió la IRA como un incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 0,3 mg/dl o un aumento porcentual igual o mayor a 1,5 veces desde una basal obtenida en las 48 h previas (tabla 2)<sup>7</sup>. El débito urinario como criterio de IRA fue conservado, pero fue excluida la velocidad de FG y las etapas L y E. AKIN, a diferencia de RIFLE, requiere 2 mediciones de creatinina separadas por 48 h para hacer el diagnóstico de IRA.

Algunos autores han comparado RIFLE vs. AKIN en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>8</sup> o admitidos en UCI<sup>9</sup>. En general la mortalidad es comparable entre ambos métodos y tiende a aumentar en la medida que se avanza en la gravedad de la IRA, confirmando que la lesión renal aguda se correlaciona con la mortalidad de los pacientes.

## Patogénesis

El estudio de los mecanismos que participan en el desarrollo de IRA en la sepsis está limitado por la escasez de estudios histológicos en humanos, dado lo arriesgado del procedimiento y la frecuente reversibilidad de éste, y por la imposibilidad de medir los flujos microcirculatorios renales.

## Flujo sanguíneo renal en la sepsis

El dogma en los pacientes sépticos sostiene que el principal mecanismo de IRA es la isquemia o hipoperfusión, sugiriendo que la caída en el flujo sanguíneo renal (FSR) y la vasoconstricción renal serían los eventos característicos de la sepsis. Aún más, las principales intervenciones para el manejo de la IRA de la sepsis han sido el uso de volumen en pacientes ya reanimados<sup>10</sup> y el uso de vasodilatadores renales como la dopamina y el fenoldapam, con escasa evidencia de su utilidad<sup>11</sup>.

Efectivamente, los procesos fisiopatológicos propios de la sepsis —como la hipovolemia absoluta y relativa por vasople-

**Tabla 1** Criterios RIFLE para clasificar la disfunción renal aguda

Categoría	Criterios de FG	Criterios de FU	
Riesgo	↑ Creatinina $\times 1,5$ o FG disminuida $>25\%$	FU $<0,5$ ml/kg/h $\times 6$ h	
Lesión	↑ Creatinina $\times 2$ o FG disminuido $>50\%$	FU $<0,5$ ml/kg/h $\times 12$ h	
Fallo	↑ Creatinina $\times 3$ o FG disminuido $>75\%$ o IRA sobre IRC: creatinina $>4$ mg/dl con ↑ agudo $\geq 0,5$ mg/dl	FU $<0,3$ ml/kg/h $\times 24$ h o anuria $\times 12$ h	Alta sensibilidad Alta especificidad
Pérdida ESKD (IRC)	IRA persistente = completa pérdida de la función renal $>4$ semanas Insuficiencia renal estadio terminal ( $>3$ meses)		

FG: filtrado glomerular; FU: flujo urinario; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; ESKD (*end stage kidney disease*): insuficiencia renal estadio terminal.

jía y fuga capilar, la disfunción miocárdica y el compromiso de la oxigenación, entre otros— sugieren que la caída en el transporte de oxígeno puede ser un mecanismo relevante de IRA en la sepsis, principalmente en las etapas precoces o en la sepsis acompañada de shock cardiogénico. Sin embargo, la mayor parte de los estudios que sugieren una etiología isquémica para la IRA en la sepsis provienen de modelos animales de isquemia y reperfusión<sup>12,13</sup>. Estos modelos no son consistentes con la fisiopatología clásica de la sepsis reanimada caracterizada por alto gasto cardiaco (GC) y baja resistencia periférica.

El estudio del FSR en la sepsis humana es complejo por la dificultad de medirlo de forma continua. Los estudios en animales sépticos entregan resultados contradictorios respecto al FSR. Algunos muestran que durante las fases tempranas de la sepsis o tras un bolo de endotoxina, el FSR disminuye<sup>14,15</sup>. Estos modelos de endotoxemia inducen un estado proinflamatorio inicial que no se produce en la sepsis real, en la que el aumento de los mediadores inflamatorios es progresivo, y no explosivo como en estos modelos<sup>16</sup>. Otros estudios, más recientes, enfatizan el hecho que en condiciones normales el FSR es varias veces mayor a las necesidades metabólicas renales, dado que el FSR está al servicio de la FG más que del transporte de oxígeno renal. Estos estudios muestran que en la sepsis reanimada, aquella en que característicamente se observa un GC normal o alto y vasodilatación sistémica, el FSR es normal o incluso aumentado<sup>17,18</sup>. Un estudio en un modelo animal porcino de sepsis hiperdinámica encontró que el FSR estaba aumentado en forma general y en particular hacia la médula renal<sup>19</sup>. Otro estudio en ocho pacientes

sépticos en el que fue estimado el FSR en forma invasiva por termodilución, mostró que se desarrollaba IRA en ausencia de trastornos del FSR<sup>20</sup>. Una revisión sistemática de 160 trabajos experimentales en sepsis e IRA muestra que el principal determinante de normalidad en el FSR en la sepsis es el GC. Un GC alto o normal se asocia a FSR conservados, mientras que un GC bajo —es decir, sepsis no reanimada o sepsis asociada a shock cardiogénico— se asocia a FSR bajos<sup>18</sup>.

De esta manera, aun cuando la hipoperfusión renal puede jugar un rol en estados de bajo flujo, como la sepsis no reanimada, los estudios recientes muestran que una vez establecido el estado hiperdinámico característico de la sepsis, la hipoperfusión o isquemia renal no son mecanismos relevantes<sup>17</sup>.

### Histología renal en la sepsis

Los cambios histológicos renales que se observan en la sepsis son escasos e inespecíficos<sup>15</sup>. Una revisión sistemática mostró que sólo el 22% de 184 pacientes tenían evidencia de necrosis tubular aguda (NTA), y concluyó que la evidencia experimental y humana disponible no apoya el concepto de necrosis tubular aguda como la manifestación o mecanismo característico de la IRA séptica<sup>21</sup>. La histología de la IRA séptica es heterogénea, siendo relevantes la infiltración leucocitaria, mayormente mononuclear, algún grado de vacuolización de células tubulares, pérdida del ribete en cepillo y apoptosis<sup>22,23</sup>. Otros cambios descritos son la disfunción de las uniones estrechas intercelulares, que favo-

**Tabla 2** Criterios AKIN para clasificar la disfunción renal aguda

Categoría	Criterio de la creatinina sérica	Criterio del flujo urinario (FU)
1	↑ Creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl o $\geq 150$ a $200\%$ ( $1,5$ a $2$ veces) desde el nivel basal <sup>a</sup>	FU $<0,5$ ml/kg/h $\times >6$ h
2	↑ Creatinina sérica $>200$ hasta $300\%$ ( $>2$ a $3$ veces) desde el nivel basal <sup>a</sup>	FU $<0,5$ ml/kg/h $\times >12$ h
3	↑ Creatinina sérica $>300\%$ ( $>3$ veces) desde el nivel basal <sup>a</sup> o creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl con un ↑ abrupto de al menos $0,5$ mg/dl	FU $<0,3$ ml/kg/h $\times >24$ h o anuria $\times 12$ h

Sólo un criterio (creatinina o débito urinario) debe cumplirse para calificar a un paciente. Los que reciben terapia de remplazo renal (TRR) son considerados en categoría 3, independientemente de la etapa en que se hallen en el momento de iniciar TRR. Las etapas 1, 2 y 3 corresponden a las etapas R, I y F de la clasificación RIFLE, respectivamente.

<sup>a</sup> AKIN exige 2 mediciones de creatinina separadas por 48 h, siendo el primer valor el basal.

recen el reflujo de fluido tubular a través del epitelio<sup>24</sup>, y la disfunción de la membrana basal con el consiguiente desprendimiento celular hacia el lumen tubular, lo que se asocia a aparición de células tubulares o cilindros en el sedimento de orina. Estos cilindros celulares a su vez generan micro-obstrucción al FU tubular, provocando el cese de la FG de dicho nefrón. La ausencia de necrosis en el 70% de los pacientes es compatible con la evidencia disponible que sugiere que otros mecanismos, diferentes a la isquemia, contribuyen al desarrollo de IRA durante la sepsis<sup>8,10</sup>.

La apoptosis o muerte celular programada, que a diferencia de la necrosis no genera inflamación local<sup>25</sup>, ha sido descrita como uno de los fenómenos fisiopatológicos presentes durante IRA de la sepsis<sup>21,22,26</sup>. Se presenta en el 2 al 3% de las células tubulares durante la sepsis y es más frecuente en el túbulo distal<sup>22</sup>. El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) juega un rol importante en la inducción de apoptosis tubular renal; sin embargo, la relevancia de la apoptosis como mecanismo de IRA in vivo permanece en estudio.

### Filtración glomerular en la sepsis

Dado que en la mayoría de los casos de sepsis el GC se encuentra normal o alto, el FSR es normal. Un estudio reciente en ovejas sépticas mostró que efectivamente el FSR se encuentra elevado en asociación a un GC hiperdinámico, pero la resistencia vascular renal (RVR) se encuentra disminuida, con una disminución secundaria de la tasa de FG y un aumento asociado de la concentración de creatinina plasmática<sup>27</sup>. La caída de la RVR puede explicarse por aumento en la liberación de óxido nítrico (NO). La cascada proinflamatoria induce la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en la medula renal<sup>28</sup>, en las células mesangiales glomerulares y en las células endoteliales de la vasculatura renal<sup>28</sup> con liberación secundaria de NO en forma intensa y prolongada. Por otro lado, la acidosis propia del shock séptico y la caída de los niveles celulares de ATP en las células musculares lisas del endotelio vascular favorecen la hiperpolarización celular por salida de potasio desde la célula a través de canales de potasio de membrana dependientes de ATP, lo que contribuye a la vasodilatación renal por resistencia a catecolaminas y angiotensina II. Así mismo, la recuperación de la función renal se asoció a una recuperación de la RVR asociada a una reducción del FSR. Este estudio sugiere que la pérdida de la regulación de la presión de FG participa como mecanismo de IRA en la sepsis, aun en presencia de un FSR aumentado.

La presión de FG depende del diámetro de las arteriolas aferente y eferente. La constricción de la arteriola aferente y/o la vasodilatación de la eferente pueden determinar caídas en la FG y en el FU. En la sepsis participaría como mecanismo de IRA una vasodilatación aferente, pero aún mayor de la arteriola eferente (IRA hiperémica), generando una caída de la presión de FG y del débito urinario. Sin embargo, la falta de mediciones directas del FSR en la sepsis humana limita las conclusiones.

### Hemodinámica intrarrenal durante la sepsis

A pesar de existir un FSR conservado en la sepsis reanimada, es posible que la distribución intrarrenal del flujo

se encuentre alterada privilegiando el flujo cortical por encima del medular, fenómeno denominado «redistribución corticomedular», responsable de hipoxia medular<sup>29</sup>. Un estudio reciente en animales midió en forma diferenciada el flujo renal cortical y medular por técnica de láser doppler intrarrenal durante la sepsis. Ambos flujos permanecen estables, y el uso de noradrenalina, un vasoconstrictor adrenérgico, aumenta el flujo a ambas regiones en forma significativa, sugiriendo que los mecanismos de compensación se encuentran activos durante la sepsis hiperdinámica<sup>30</sup>. Es probable que existan modificaciones del flujo sanguíneo intrarrenal durante la sepsis, pero la evidencia sugiere que los mecanismos compensatorios se encuentran activos y que éste no es un mecanismo predominante.

### Inflamación y estrés oxidativo

Otros mecanismos, diferentes al hemodinámico, participan también en la génesis de la IRA de la sepsis. La respuesta inflamatoria propia de la sepsis se ha estudiado como mecanismo directo de IRA. Diversos mediadores involucrados en la sepsis, junto a la respuesta neuroendocrina, participan en la patogénesis de la IRA séptica<sup>31,32</sup>. Los riñones son particularmente sensibles al daño inducido por mediadores. Tanto las células mesangiales como las células tubulares son capaces de expresar citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el FNT- $\alpha$ <sup>33</sup>. Tanto la IL-1 como el FNT- $\alpha$  han sido demostrados como inductores de IRA en la sepsis<sup>34</sup>. Ratones deficientes en el receptor de FNT- $\alpha$  son resistentes al desarrollo de IRA mediado por endotoxina, y tienen menos apoptosis tubular y menos infiltración mononuclear<sup>35</sup>. Sin embargo, el uso de anticuerpos anti-FNT- $\alpha$  durante la sepsis no ha logrado mejorar la supervivencia ni prevenir el desarrollo de IRA<sup>36</sup>.

Entre los mecanismos propuestos para explicar cómo la IL-1 y el FNT- $\alpha$  producen IRA durante la sepsis están el inducir una mayor liberación de citocinas, amplificando la cascada inflamatoria; favorecer la expresión de factor tisular, lo que promueve la trombosis local<sup>37</sup>; inducir apoptosis celular tubular<sup>38</sup>, pero principalmente aumentando el estrés oxidativo regional al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).

El estrés oxidativo de la sepsis se relaciona con el aumento en la producción de ROS y con la concomitante reducción de los niveles de antioxidantes, ya sea por consumo o por baja ingesta<sup>39-41</sup>. La cascada proinflamatoria induce la expresión de iNOS en la medula renal<sup>28</sup>, en las células mesangiales glomerulares y en las células endoteliales de la vasculatura renal<sup>28</sup>, con el consiguiente aumento en los niveles de NO durante la sepsis. El NO tiene efectos beneficiosos y otros deletéreos durante la sepsis. Niveles basales de NO son necesarios para mantener el FSR e intrarrenal durante la sepsis, particularmente a nivel de la arteriola aferente<sup>28</sup>, y para favorecer la biogénesis (resíntesis) mitocondrial celular<sup>42,43</sup>. Sin embargo, el NO es también un radical libre, y cuando se produce en exceso es capaz de inhibir la cadena de fosforilación oxidativa y disminuir el consumo de oxígeno<sup>44</sup>; puede además interactuar con otros ROS para formar especies reactivas más tóxicas, como el peroxinitrito<sup>45-47</sup>, capaz de generar daño en ADN, en proteínas y en membranas, aumentando la permea-



bilidad mitocondrial<sup>48,49</sup>. El aumento de la permeabilidad mitocondrial se asocia a disminución del gradiente electroquímico y de la síntesis de ATP, así como a activación de vías de apoptosis<sup>50</sup>. La intensidad del daño oxidativo se correlaciona con la intensidad del daño mitocondrial y con sobrevida<sup>48,51</sup>. Varios estudios, incluyendo uno de nuestro grupo, han demostrado que no sólo existe un aumento de ROS durante la sepsis, sino también una disminución en los niveles antioxidantes que se relaciona con la intensidad del proceso séptico<sup>52-55</sup>.

### Coagulación y microcirculación

La sepsis se caracteriza por ser un estado protrombótico y antifibrinolítico<sup>56</sup>, y la disfunción microcirculatoria asociada se ha descrito como un mecanismo relevante en el desarrollo de fallo orgánico múltiple en la sepsis, asociándose a mortalidad<sup>57</sup>. La disfunción endotelial es inducida por la cascada inflamatoria y se caracteriza por un aumento en la expresión de factor tisular, que a su vez activa la cascada de la coagulación. A nivel renal, durante la sepsis se han descrito depósitos de fibrina a nivel de capilares glomerulares, pero un estudio reciente mostró que la trombosis arterial/arteriolar renal no es frecuente durante la sepsis y no se asocian con la presencia de coagulación intravascular diseminada<sup>22</sup>.

### Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial se describe como la incapacidad de la célula de mantener las funciones metabólicas que le son propias a pesar de un adecuado transporte de oxígeno, debido a una incapacidad de utilizar el oxígeno disponible para la síntesis de ATP<sup>58</sup>. En breve, la mitocondria necesita acoplar el transporte de sustratos ricos en energía con la generación de un gradiente electroquímico transmembrana que permita la síntesis de ATP. Para que esto sea eficiente debe existir una adecuada función de los complejos de la fosforilación oxidativa (complejos I al IV más la ATP sintasa)<sup>59,60</sup>, integridad estructural de la membrana mitocondrial, principalmente la interna<sup>61,62</sup>, suficiente suministro de sustratos<sup>63,64</sup>, y una estructura y un número de mitocondrias suficientes<sup>65,66</sup>. Existen pocos estudios que evalúen la función celular en la IRA séptica. Mediante una perfusión continua de lipopolisacárido (LPS) un estudio no encontró alteraciones de la función mitocondrial renal<sup>67</sup>, pero otro estudio más reciente en cerdos con sepsis de origen intraabdominal mostró que sí existía alteración de la función mitocondrial renal, y que ésta se asociaba con un aumento de marcadores de estrés oxidativo<sup>68</sup>.

### Daño a distancia inducido por ventilación mecánica

El uso de volúmenes corrientes (VT) pequeños (6 ml/kg peso ideal) en ventilación mecánica (VM) durante el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) disminuye la mortalidad de estos pacientes<sup>69</sup>. Uno de los mecanismos propuestos para explicar la mortalidad asociada a SDRA y VM es la liberación de mediadores sistémicos que se genera a nivel pulmonar al ocupar VT altos. Un interesante estudio mostró que animales

ventilados con VT altos presentan una mayor tasa de apoptosis tubular y disfunción renal asociada. De hecho, al cultivar células renales in vitro con plasma de animales sometidos a VT altos, estas células también presentan una mayor tasa de apoptosis<sup>70</sup>.

### Biomarcadores en sepsis e IRA

El uso de la creatinina y del FU para el diagnóstico y el pronóstico de la IRA durante la sepsis (criterios RIFLE y AKIN) presenta varias limitaciones. El ascenso en los niveles de creatinina plasmáticos es un fenómeno tardío, y para que se produzca un ascenso de creatinina debe asociarse con una gran disminución de la capacidad de FG. La clasificación RIFLE no define con claridad cuál es el valor basal de la función renal del paciente, a diferencia de la clasificación AKIN, que requiere dos mediciones de creatinina separadas por 48 h. Por otro lado, el FU, como criterio diagnóstico de IRA, se afecta por el estado de volemia del paciente y por el uso de diuréticos. La mayoría de los estudios incluidos en los análisis de RIFLE y AKIN son retrospectivos y no midieron el FU cada 6 o 12 h, por lo que sólo el 12% de éstos usa ambos criterios (aumento de creatinina y de FU) para diagnosticar IRA. Los trabajos que usan ambos criterios muestran menor mortalidad que los que usan sólo la creatinina como criterio diagnóstico, lo que sugiere que la caída del débito urinario es un fenómeno más benigno y/o reversible que el ascenso de creatinina.

La necesidad de encontrar marcadores que permitan un diagnóstico más precoz y sensible de IRA que el ascenso de la creatinina plasmática o la caída del FU, ha llevado a la búsqueda de biomarcadores de origen renal que reflejen daño celular en etapas precoces de la enfermedad.

La lipocaína asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL, del inglés *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) es una proteína de 24 kDa que se expresa normalmente a bajos niveles en varios tejidos humanos (riñón, pulmón, estómago y colon) y está presente en gránulos secundarios de los neutrófilos, desde donde se libera cuando éstos se activan, especialmente frente a infecciones bacterianas. Su transcripción y liberación se induce marcadamente cuando existe lesión epitelial.

En la IRA se libera precozmente desde los túbulos renales proximales tras una lesión isquémica<sup>71</sup> o tóxica<sup>72</sup>, y pueden medirse sus niveles en plasma y orina. Una revisión reciente<sup>73</sup> con más de 4.000 pacientes en riesgo de IRA por sepsis, cirugía cardíaca, exposición a medio de contraste o trasplantados, mostró que la NGAL se eleva significativamente en los que desarrollan IRA, y que esta elevación precede significativamente el diagnóstico clínico de IRA. En pacientes sépticos también se ha descrito el incremento de los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL<sup>74</sup>. Los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL se correlacionan con el grado de disfunción renal medidos por RIFLE o AKIN<sup>75,76</sup>. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que la elevación de los niveles urinarios de NGAL es un mejor predictor de IRA en sepsis que la elevación plasmática que actúa de manera más inespecífica, posiblemente por activación de neutrófilos circulantes<sup>74</sup>.

La IL-18 es una citocina proinflamatoria que se transcribe y libera en el túbulo renal proximal y puede ser fácilmente

detectada en la orina tras una lesión isquémica<sup>77</sup>. Parece no elevarse en condiciones de infección, IRA prerrenal o insuficiencia renal crónica. Se describió inicialmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en los que la IL-18 se eleva precozmente antes del diagnóstico clínico de IRA con un área bajo la curva (AUC-ROC) de 0,75<sup>78</sup>. La IL-18 también se ha descrito como un buen predictor de IRA en pacientes críticos en general y en pacientes sépticos<sup>79</sup>.

La KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) es una glucoproteína transmembrana que aumenta marcadamente su expresión en células del túbulo renal proximal en respuesta a estímulos isquémicos o tóxicos. Sus niveles pueden detectarse en orina y se elevan en pacientes con IRA, pudiendo ser utilizada para predecir la necesidad de diálisis o la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IRA de diferentes causas y gravedad<sup>80</sup>.

## Tratamiento

Las limitaciones en establecer un modelo fisiopatológico de IRA han retardado el desarrollo de intervenciones farmacológicas exitosas, y en la actualidad gran parte del tratamiento de la IRA en la sepsis es de soporte de la función renal. El manejo de la IRA en pacientes sépticos es complejo por la inestabilidad hemodinámica y la disfunción multiorgánica asociada, por lo que en los últimos años se han desarrollado numerosas técnicas en el campo de la terapia de reemplazo renal (TRR), tanto intermitentes como continuas, pero la falta de evidencia para sugerir una técnica por encima de otras ha limitado la aplicabilidad de éstas<sup>81–85</sup>.

Las diferentes técnicas desarrolladas se basan fundamentalmente en dos principios: difusión y convección, o en una combinación de ambos. Mientras las técnicas basadas en la difusión (hemodiálisis) se utilizan preferentemente como terapia de reemplazo, no antiinflamatoria, y en pacientes hemodinámicamente estables, las técnicas de convección (hemofiltración) permiten mayor estabilidad hemodinámica y lograr balances hídricos negativos con menor repercusión sistémica<sup>86–88</sup>. Sin embargo, modalidades de hemodiálisis más extendidas permiten reemplazar la función renal y lograr balances negativos aun en pacientes inestables. Las técnicas de hemofiltración, por otro lado, permiten no sólo dar soporte renal, sino también participar en la modulación de la respuesta inflamatoria mediante la remoción de compuestos inflamatorios (citocinas) de mayor peso molecular<sup>89,90</sup>. El uso de hemofiltración con dosis de ultrafiltrado mayores, denominada hemofiltración de alto volumen (tasa de ultrafiltración mayor a 35 ml/kg/h), se asocia principalmente con reducción en la necesidad de vasopresores<sup>91–93</sup>, pero también en algunos estudios con mejoría microcirculatoria<sup>94</sup> y de supervivencia<sup>92</sup>.

Sin embargo, aunque algunos estudios sugieren beneficios en el uso de terapias de hemofiltración continua en pacientes hemodinámicamente inestables por encima de técnicas de hemodiálisis intermitente<sup>95</sup>, no existe evidencia actual suficiente que demuestre la superioridad de la TRR continua por sobre la hemodiálisis intermitente (HDI) en términos de mortalidad o recuperación de la función renal<sup>96,97</sup>. El uso de la diálisis peritoneal se asocia a mayor mortalidad, por lo que no es recomendable en la IRA asociada a la sepsis<sup>98</sup>.

## Conclusiones

La IRA asociada a la sepsis es frecuente y agrega mayor complejidad en el manejo, así como mortalidad. Los mecanismos patogénicos son múltiples y su entendimiento aún es poco comprendido, lo que ha limitado las estrategias para manejar esta condición. En la actualidad las terapias de soporte renal permiten sustituir la función renal de forma eficiente, y hay evidencias de que pueden modular la respuesta inflamatoria.

## Financiamiento

Fondecyt 11100247 (Tomás Regueira).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35:1837–43, quiz 1852.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–8.
- Herrera-Gutierrez ME, Sellar-Perez G, Maynar-Moliner J, Sanchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva*. 2006;30:260–7.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204–212.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913–7.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
- Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1939–43.
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692–702.
- Regueira T, Andresen M. Management of oxygen delivery and consumption during sepsis. *Rev Med Chil*. 2010;138:233–42.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356:2139–43.

12. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:526–34.
13. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:496–502.
14. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol.* 1986;250:F1098–1106.
15. Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1986;30:474–80.
16. Zanotti-Cavazzoni SI, Goldfarb RD. Animal models of sepsis. *Crit Care Clin.* 2009;25:703–19, vii–viii.
17. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care.* 2005;9:R363–374.
18. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69:1996–2002.
19. Ravikant T, Lucas CE. Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs. *J Surg Res.* 1977;22:294–8.
20. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini 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.
21. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12:R38.
22. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010;36:471–8.
23. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest.* 2009;119:2868–78.
24. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin.* 2005;21:177–96.
25. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98:2854–65.
26. Kaushal GP, Basnakian AG, Shah SV. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66:500–6.
27. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:1614–8.
28. Spain DA, Wilson MA, Garrison RN. Nitric oxide synthase inhibition exacerbates sepsis-induced renal hypoperfusion. *Surgery.* 1994;116:322–30, discussion 330–321.
29. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla — its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647–55.
30. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med.* 2003;31:2509–13.
31. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31:S195–199.
32. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. 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.
33. Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, Piccoli G. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S38–42.
34. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecder T, Melnikov V, Gengaro PE, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001;59:2243–9.
35. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol.* 2002;168:5817–23.
36. Rodriguez-Wilhelmi P, Montes R, Matsukawa A, Nariuchi H, Hurtado V, Montes M, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition reduces CXCL-8 levels but fails to prevent fibrin generation and does not improve outcome in a rabbit model of endotoxic shock. *J Lab Clin Med.* 2003;141:257–64.
37. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S34–7.
38. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int.* 1999;55:2322–37.
39. Andresen HM, Regueira HT, Leighton F. Oxidative stress in critically ill patients. *Rev Med Chil.* 2006;134:649–56.
40. Wang W, Jittikanont S, Falk SA, Li P, Feng L, Gengaro PE, et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F532–537.
41. Himmelfarb J, Mcmonagle E, Freedman S, Klenzak J, Mcmenamin E, Le P, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2449–56.
42. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science.* 2003;299:896–9.
43. Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res.* 1994;28:34–9.
44. Radi R, Cassina A, Hodara R. Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria. *Biol Chem.* 2002;383:401–9.
45. Kantrow SP, Taylor DE, Carraway MS, Piantadosi CA. Oxidative metabolism in rat hepatocytes and mitochondria during sepsis. *Arch Biochem Biophys.* 1997;345:278–88.
46. Unno N, Wang H, Menconi MJ, Tytgat SH, Larkin V, Smith M, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. *Gastroenterology.* 1997;113:1246–57.
47. Zingarelli B, Day BJ, Crapo JD, Salzman AL, Szabo C. The potential role of peroxynitrite in the vascular contractile and cellular energetic failure in endotoxic shock. *Br J Pharmacol.* 1997;120:259–67.
48. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:R491–497.
49. Radi R, Rodriguez M, Castro L, Telleri R. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys.* 1994;308:89–95.
50. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet.* 2004;364:1786–8.
51. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360:219–23.
52. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PC, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1995;23:646–51.
53. Takeda K, Shimada Y, Amano M, Sakai T, Okada T, Yoshiya I. Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12:957–9.

54. Andresen M, Regueira T, Bruhn A, Perez D, Strobel P, Dougnac A, et al. Lipoperoxidation and protein oxidative damage exhibit different kinetics during septic shock. *Mediators Inflamm.* 2008;168652.
55. Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr.* 1985;115:726–32.
56. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Basic fibroblast growth factor selectively enhances TNF-alpha-induced apoptotic cell death in glomerular endothelial cells: effects on apoptotic signaling pathways. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2199–211.
57. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness — classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10:221.
58. Regueira T, Andresen M, Djafarzadeh S. Mitochondrial dysfunction during sepsis, impact and possible regulating role of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Med Intensiva.* 2009;33:385–92.
59. Szabo C. Poly (ADP-ribose) polymerase activation and circulatory shock. *Novartis Found Symp.* 2007;280:92–103, discussion 103-107, 160-104.
60. Goldfarb RD, Marton A, Szabo E, Virag L, Salzman AL, Glock D, et al. Protective effect of a novel, potent inhibitor of poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) synthetase in a porcine model of severe bacterial sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:974–80.
61. Larche J, Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Marchetti P, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:377–85.
62. Regueira T, Lepper PM, Brandt S, Ochs M, Vuda M, Takala J, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha induction by tumour necrosis factor-alpha, but not by toll-like receptor agonists, modulates cellular respiration in cultured human hepatocytes. *Liver Int.* 2009;29:1582–92.
63. Vary TC. Increased pyruvate dehydrogenase kinase activity in response to sepsis. *Am J Physiol.* 1991;260:E669–74.
64. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol.* 1986;250:E634–640.
65. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:2439–46.
66. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K, Hulthen B, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E1044–1050.
67. Porta F, Takala J, Weikert C, Bracht H, Kolarova A, Lauterburg BH, et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care.* 2006;10:R118.
68. Kozlov AV, Van Griensven M, Haindl S, Kehrer I, Duvigneau JC, Hartl RT, et al. Peritoneal inflammation in pigs is associated with early mitochondrial dysfunction in liver and kidney. *Inflammation.* 2010;33:295–305.
69. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
70. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, De Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289:2104–12.
71. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2534–43.
72. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004;24:307–15.
73. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol.* 2011 [Published ahead of print].
74. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36:1333–40.
75. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010;36:444–51.
76. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1823–32.
77. Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Lucia MS, Ljubanovic D, Edelstein CL. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110:1083–91.
78. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006;70:199–203.
79. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3046–52.
80. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:904–12.
81. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60:1154–63.
82. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:512–8.
83. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1000–7.
84. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:610–7.
85. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008;299:793–805.
86. Tetta C, Bellomo R, Ronco C. Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: recent new trends. *Artif Organs.* 2003;27:202–13.
87. Honore PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level — the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:896–7.
88. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005;28:777–86.



89. Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs*. 2004;27:1077–82.
90. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:978–86.
91. Romero CM, Downey P, Hernandez G. High volume hemofiltration in septic shock. *Med Intensiva*. 2010;34:345–52.
92. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:713–22.
93. Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, Guery B, D'Escrivan T, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:1646–53.
94. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care*. 2010;14:R170.
95. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003773.
96. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006;368:379–85.
97. Baeza-Roman A, Latour-Perez J, Gomez-Tello V, Garcia-Garcia MA. Hemofiltration in sepsis: what is the evidence? *Med Intensiva*. 2010;34:571–2, author reply 572–3.
98. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med*. 2002;347:895–902.