

Sepsis y fracaso renal agudo

J. A. Sánchez Tomero, F. López*, E. Gruss y J. A. Traver

Servicios de Nefrología y Cuidados Intensivos*. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción

La sepsis es la causa principal de fracaso renal agudo (FRA) y disfunción multiorgánica en pacientes críticos^{1,4}. A pesar de los avances obtenidos en su tratamiento, la mortalidad de la sepsis sigue siendo muy elevada, oscilando entre el 27 %, cuando ocasiona disfunción de un solo órgano o sistema aislado, a cuotas superiores al 75 % en aquellos pacientes con afectación de tres o más órganos^{5,6}. El pronóstico es particularmente malo cuando el paciente presenta shock séptico, edad elevada, insuficiencia respiratoria que precise de ventilación asistida e insuficiencia renal⁷⁻⁹.

La incidencia de sepsis, lejos de descender, ha aumentado año tras año, refiriéndose entre 300.000 y 500.000 casos en EE. UU. durante 1990. Algunas de las modernas innovaciones de la práctica médica han llevado consigo un aumento de la incidencia de septicemias, como sucede con la quimioterapia oncológica agresiva, el tratamiento esteroideo e inmunosupresor en pacientes trasplantados o con enfermedades inflamatorias y el uso de procedimientos médicos invasivos¹⁰.

Son múltiples los microorganismos responsables del desarrollo de la sepsis. Los gérmenes gramnegativos representan el 60-70 % de todos los casos, siendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomona* y *Serratia* los más frecuentemente aislados^{7,11,12}. Los gérmenes gramnegativos son comensales habituales del tracto gastrointestinal y pasan al torrente sanguíneo cuando se rompe su integridad como consecuencia de traumatismos, perforación o intervención quirúrgica abdominal. Ante una sepsis por gramnegativos debe buscarse un posible foco intraabdominal, en ocasiones difícil de detectar, llegando si es preciso a la reexploración quirúrgica del abdomen sospechoso. Milligan¹³ encontró que de 86 reexploraciones efectuadas a 40 pacientes sépticos con FRA, en 66 casos era posible encontrar un foco séptico abdominal. También es posible la infección en pacientes inmunodeprimidos a partir de gramnegativos ambientales situados en la comida, agua, manos, etc. La administración de bloqueantes de los H₂ y de antiácidos de forma profiláctica para la pre-

vención de hemorragias gastrointestinales puede favorecer la colonización del intestino superior por gérmenes aeróbicos¹². La sepsis por grampositivos es menos frecuente y representa del 20 al 40 % del total, aunque se observa en los últimos años un aumento de la incidencia. En una revisión reciente de nuestra casuística de pacientes con shock séptico y FRA hemos encontrado que el 50 % de los gérmenes aislados eran grampositivos. La puerta de entrada suele ser habitualmente a través de catéteres, piel o aparato respiratorio, siendo el germen más frecuentemente aislado el *Estafilococo aureus*, complicándose en ocasiones el tratamiento por la presencia de cepas meticilin-resistentes¹¹.

El diagnóstico de sepsis no siempre es fácil, al menos en su fase inicial, y se puede definir por los criterios de Bone¹⁰ (tabla I). Se dice que hay un shock séptico cuando además se objetiva, durante una hora al menos, un descenso sostenido de la tensión arterial sistólica (TAS) superior a 40 mmHg respecto a la basal o un TAS inferior a 90 mmHg después de una reposición adecuada de volumen y en ausencia de medicación hipotensora^{10,14}. Aproximadamente el 40 % de los enfermos sépticos desarrollan un shock séptico¹⁵. Sólo en el 45 % de los sépticos se demuestra la bacteriemia, pero este dato es importante, ya que desarrollan shock el 47 % de los bacteriémicos en comparación con el 29,6 % de los no bacteriémicos¹⁰.

Fisiopatología de la sepsis

Las manifestaciones clínicas de la sepsis expresan la interacción entre productos microbianos y mecanismos de

Tabla I. Criterios diagnósticos de sepsis

- Evidencia clínica de infección.
- Temperatura rectal > 38° ó < 36 °C.
- Taquicardia > 90 latidos minuto.
- Taquipnea > 20 resp/minuto (espontánea).
- Una al menos de las siguientes manifestaciones de perfusión o función inadecuada de un órgano:
 - Alteración del status mental.
 - Hipoxemia (PaO₂ < 72 Torr respirando aire ambiental).
 - Elevación del nivel de lactato en plasma.
 - Oliguria (diuresis < 30 ml o 0,5 ml/kg al menos 1 hora).

Bone RC, et al.: *Crit Care Med*, 17:389-393, 1989.

Correspondencia: José Antonio Sánchez Tomero.
Servicio de Nefrología.
Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62.
28006 Madrid.

defensa del huésped, entre los que destaca la activación de diversos procesos inflamatorios que serán los responsables del daño tisular.

La virulencia del germen depende de su adherencia a superficies mucosas, resistencia a anticuerpos séricos no específicos, propiedades antifagocíticas y capacidad para elaborar factores extracelulares como toxinas y enzimas. En la membrana externa de los gérmenes gramnegativos se encuentra el lípido A, lipopolisacárido fundamental en el desarrollo de la sepsis, ya que dispara todos los acontecimientos fisiopatológicos relacionados con la endotoxemia. Algunos grampositivos tienen en su pared la proteína M (Streptococo tipo A), que puede producir efectos similares¹².

En la figura 1 se resumen los mecanismos fundamentales que son inducidos por la endotoxina en el desarrollo de la sepsis. Uno de los efectos más importantes es el relacionado con el incremento en la formación y liberación, por parte de macrófagos y células endoteliales, de citocinas como interleukina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF)^{16, 17}. La importancia de estas citocinas está apoyada en hallazgos clínicos y experimentales. Los pacientes sépticos que presentan niveles séricos más elevados de TNF tienen una mayor mortalidad (73 % vs 34 %)¹⁷, y asimismo se ha demostrado, en el animal de experimentación, que es posible bloquear las manifestaciones de la sepsis si previamente a la administración de endotoxina de *E. coli* se trata al animal con anticuerpos anti-TNF¹⁸.

La endotoxina bacteriana podría estimular la fosfolipasa A₂, fundamental en la activación de la cascada del ácido araquidónico¹⁹, y en estudios experimentales se ha vis-

to que actúa aumentando la producción de tromboxano B₂ y de 6 ceto F1 α (producto final del metabolismo de la prostaciclina)²⁰. También se ha demostrado que el TNF y la IL-1 estimulan la producción de TxB₂ y que existe un feed-back negativo entre producción de PGE₂, PGI₂ y activación de macrófagos y liberación de IL-1 y TNF²¹. El tromboxano puede aumentar las resistencias vasculares pulmonares durante la fase precoz del shock endotóxico y facilitar así el desarrollo del síndrome del distrés respiratorio del adulto²².

A través del estímulo sobre el factor Hageman se activan la vía del complemento, la cascada de la coagulación, la fibrinólisis y el sistema kaliceína-kinina. Incluso es posible que la propia endotoxina pueda dañar la íntima de los vasos directamente¹².

Como consecuencia de la activación de estos sistemas se produce una respuesta inflamatoria intravascular que tiene como principales dianas las células endoteliales y la microcirculación. Las principales consecuencias son vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial, fenómenos de citotoxicidad, coagulación intravascular diseminada (CID), microembolismos y taponamiento de vénulas poscapilares con polimorfonucleares (PMNs), plaquetas y fibrina, etc. Sepsis y shock séptico son diferentes estadios de un mismo proceso, de forma que a medida que el estímulo persiste va empeorando la microcirculación con disminución de la extracción periférica de oxígeno, aumento de la saturación de oxihemoglobina, disminución del consumo de oxígeno, aumento de la relación lactato/piruvato e inadecuada perfusión orgánica en relación con las necesidades metabólicas¹⁴. El resultado final es una severa hipoxia tisular, responsable de la

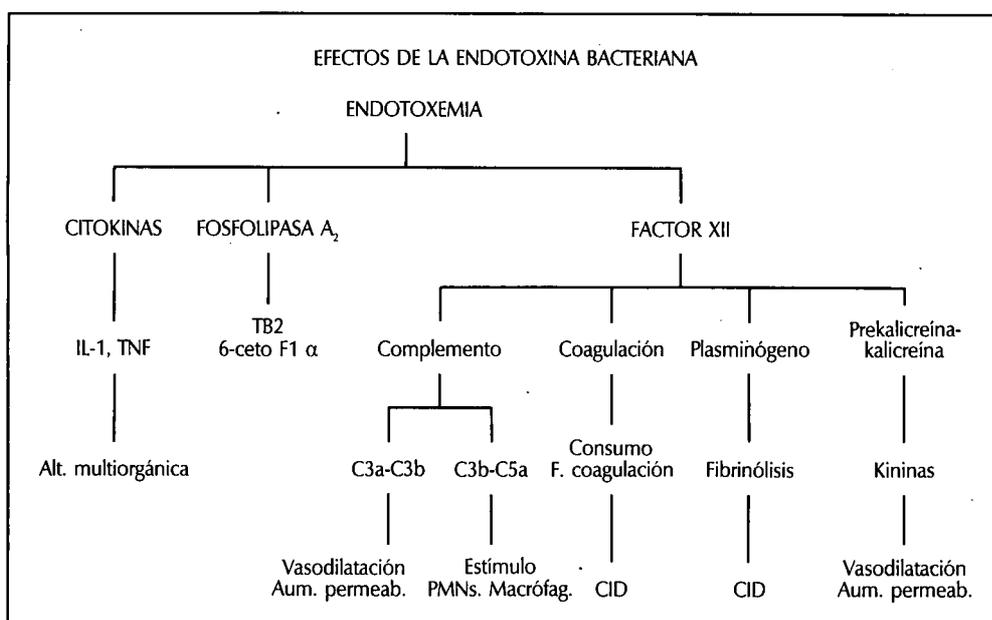


Fig. 1.—Efectos de la endotoxina bacteriana.

disfunción que afecta a múltiples órganos (pulmón, riñón, hígado, SNC, etc.).

Pulmón y riñón son especialmente sensibles a los cambios inducidos por la sepsis debido al alto flujo sanguíneo que reciben en relación a su peso y demandas metabólicas. Este fenómeno se acentúa en el pulmón al ser éste el primer órgano que recibe el efluente venoso procedente del tejido séptico. La inspiración de concentraciones elevadas de oxígeno durante la ventilación mecánica o el aumento de la presión media en la vía aérea pueden afectar igualmente a la función pulmonar^{23,24}. La afectación del SNC y del status mental conlleva especial gravedad, empeorando considerablemente el pronóstico (mortalidad del 49 % vs 26 %)²⁵.

Muchos de los fenómenos descritos durante la sepsis por gramnegativos se producen durante la bacteriemia por grampositivos e incluso hongos^{26,27}.

Una vez que los mecanismos fisiopatológicos del shock séptico se han puesto en marcha, la reversibilidad de estos fenómenos puede resultar problemática, ya que en muchos casos en los que se consigue la reperfusión de tejidos isquémicos se puede acentuar el daño tisular por incremento en la entrada de calcio intracelular y generación de radicales libres. Se ha demostrado que el incremento del calcio intracelular produce una activación de proteasas citosólicas calciodependientes y activación de fosfolipasa A₂ con liberación de PAF, eicosanoides y radicales libres de oxígeno, con la consiguiente amplificación de la respuesta inflamatoria aguda²⁸⁻³⁰.

Fisiopatología del FRA en la sepsis

Los mecanismos fisiopatológicos del FRA durante la sepsis (fig. 2) no se conocen totalmente, en parte debido a que los modelos animales aportan con frecuencia datos discrepantes con los hallazgos en el hombre. Los modelos más parecidos al humano son los descritos en carneros^{20,31,32} y en monos³³. Experimentalmente se ha comprobado que si se separa a los animales en dos grupos veinticuatro horas después de iniciar una sepsis, según que experimenten o no un ascenso de la creatinina sérica, y se miden los parámetros hemodinámicos y bioquímicos, se observa que existen importantes diferencias entre ambos grupos. El grupo que experimenta un ascenso de creatinina muestra un patrón urinario que sugiere la existencia de hipoperfusión renal, lo que no se corresponde con los hallazgos hemodinámicos (incremento del gasto cardíaco, disminución de resistencias periféricas y conservación del flujo plasmático renal efectivo [FPRE]). Se deduce de este hecho que el riñón actúa como si existiera una contracción de volumen, lo que sucede probablemente como consecuencia de alteraciones en la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo²⁰. Este tipo de FRA con retención de Na se observa también en la endotoxemia experimental en ratas y en otras situaciones como quemaduras, mioglobinuria y cirrosis hepática, entre otras^{20,34,35}. Al contrario de lo que sucede durante la necrosis tubular aguda (NTA), el riñón séptico que retiene Na no presenta en el estudio histológico daño tubular directo³².

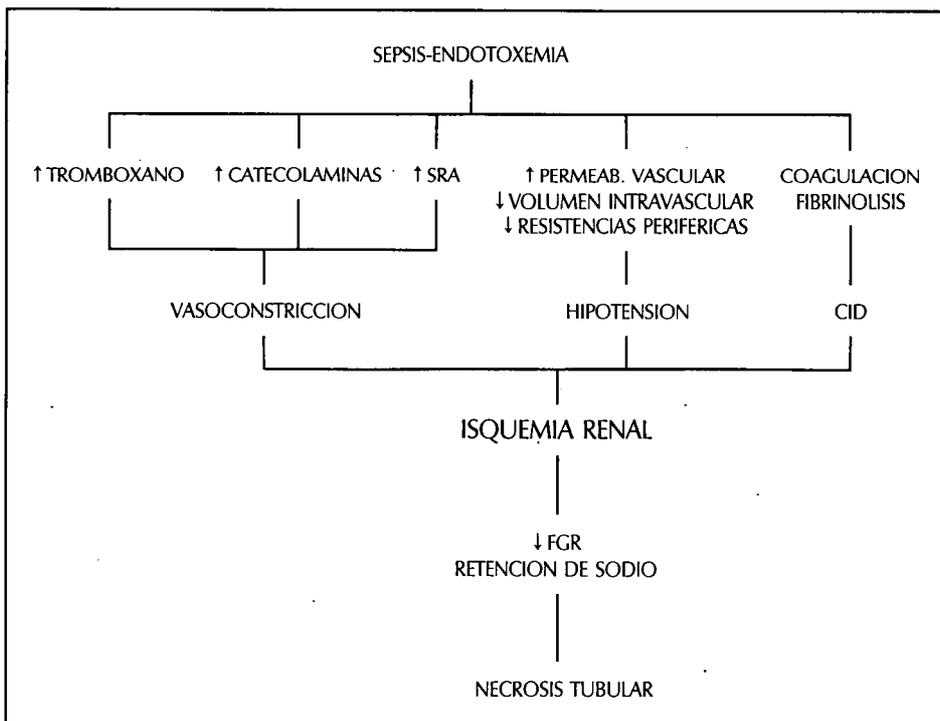


Fig. 2.—Mecanismos de afectación renal durante la sepsis.

El descenso de la TA y del volumen intravascular durante la sepsis estimula a los barorreceptores con la consiguiente estimulación nerviosa simpática y aumento de los niveles de nor y epinefrina. Sin embargo, este incremento de catecolaminas no consigue mantener la TAM y las resistencias vasculares periféricas debido a que existe una disminución de la respuesta vascular al estímulo simpático. El incremento de actividad simpática produce una disminución del filtrado glomerular (FGR) tanto por acción directa como a través de cambios en otros sistemas hormonales²⁰.

Entre los mecanismos que se ponen en marcha en el intento de mejorar la perfusión renal y el FGR están el incremento en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras como la PGI₂ y PGE₂. Hay un aumento en la eliminación urinaria de 6 ceto PGF1 α que se correlaciona inversamente con la TAM, y, como ya hemos comentado, existe un feed-back negativo entre PGI₂ y PGE₂ y liberación de IL-1 y TNF²¹. Esto hace que las prostaglandinas se comporten como un elemento fundamental entre los mecanismos de protección renal durante la sepsis. En este sentido se ha demostrado, durante la sepsis experimental por gramnegativos, que a la segunda hora se produce un incremento de PGE₂, que se acompaña de mejoría del FPRE y del GFR y un posterior empeoramiento de la hemodinámica renal cuando disminuyen los niveles de PGE₂³³. Por otro lado, se ha comprobado que los niveles de tromboxano B₂ están aumentados en orina, y se sabe que el tromboxano A₂ puede disminuir el FGR, aumentar la retención de Na y provocar disfunción renal²⁰. La inhibición de la ciclooxigenasa empeora la respuesta renal a la sepsis, como se comprueba en aquellos ancianos que están en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos por trastornos musculoesqueléticos crónicos, en los cuales este mecanismo está bloqueado. Estos pacientes están más predisuestos al desarrollo de un FRA cuando padecen una sepsis por gramnegativos^{12,20}.

Otro sistema hormonal que se encuentra estimulado durante la sepsis es el sistema renina-angiotensina y se ha demostrado que la actividad de renina plasmática se correlaciona inversamente con el GFR, diuresis y excreción de Na³⁶. En sentido inverso actuaría el sistema kaliceína-kinina, que actúa como vasodilatador estimulando la excreción de Na y agua³⁷.

Estos cambios hormonales que hemos descrito representan diversos intentos de adaptación con el objetivo de mejorar la inadecuada perfusión renal consecuencia de la sepsis. Si los mecanismos patogénicos, como es la endotoxemia, no se resuelven, el resultado es una isquemia renal persistente con el desarrollo de una necrosis tubular aguda.

Tratamiento

Además de las medidas habituales en el manejo de la sepsis, dirigidas al diagnóstico precoz, identificación y

control del foco infeccioso, monitorización, aporte de oxígeno, soporte hemodinámico (expansión de volumen, aminas vasoactivas), corrección de la acidosis, tratamiento de la CID, aporte nutricional y tratamiento antibiótico adecuado, existen una serie de pautas de tratamiento nutricional, farmacológico y dialítico en el paciente con FRA que trataremos con más detalle.

Los pacientes sépticos con FRA están frecuentemente hipercatabólicos, sobre todo aquellos con lesiones múltiples severas, quemaduras y traumatismos³⁸. La uremia introduce algunos aspectos específicos, como son la pérdida de aminoácidos durante la hemodiálisis (HD) (1,3 g/hora) o por hemofiltración (HF), la presencia de enzimas proteolíticas circulantes y el incremento de la proteólisis intracelular³⁹. Al trastorno metabólico contribuye la presencia de una intolerancia a la glucosa por resistencia periférica a la insulina durante la uremia⁴⁰. Los requerimientos nutricionales serán, por tanto, importantes y no deben ser inferiores a 30-40 kcal/kg/día y 0,2-0,4 g/kg de nitrógeno/día. La vía de administración preferente es la enteral, si el intestino funciona adecuadamente. Se ha demostrado que la nutrición enteral contribuye a disminuir la incidencia de úlceras de estrés y limita la colonización intestinal por bacterias patógenas⁴¹. El principal inconveniente de la vía enteral es la frecuente existencia de íleo intestinal, que además supone un signo de mal pronóstico. Si se precisa utilizar la vía parenteral, las calorías se administrarán en forma de dextrosa y lípidos. Los lípidos no deben representar más del 20-30 % del total de calorías para evitar que interfieran con la función leucocitaria y el intercambio de gases a nivel pulmonar⁴². Conviene adoptar medidas que disminuyan la proteólisis intracelular, como son la diálisis con membranas biocompatibles (PAN, polisulfonas, etc.), para disminuir la liberación de proteasas por los neutrófilos, y utilizar bicarbonato como baño de diálisis en lugar de acetato, que en pacientes graves se metaboliza en forma inadecuada. Se ha comprobado en distintas series que una nutrición adecuada durante la fase aguda de disfunción multiorgánica mejora la supervivencia⁴³.

El hipercatabolismo del paciente séptico con FRA condiciona un incremento de los requerimientos dialíticos; sin embargo, durante la sepsis el riñón pierde capacidad de autorregular el FPR y pequeños descensos de la TAM durante la diálisis producen severas caídas del FPR, con agravamiento de las lesiones renales. Es, por tanto, fundamental el control de las variables hemodinámicas durante la diálisis. Es un hecho aceptado que durante la diálisis con baño de acetato se produce un descenso del gasto cardíaco y de la TAM, por lo que es preferible usar baño de bicarbonato, que al corregir más rápidamente la acidosis metabólica y el incremento de potasio consigue una mejoría de la contractilidad miocárdica y, por tanto, de las variables hemodinámicas⁴⁴.

La hemofiltración continua arteriovenosa (HFCV) o venovenosa (HFCVV) se ha transformado durante los últimos años en una alternativa de tratamiento con excelentes re-

sultados. Desde su descripción por Kramer⁴⁵ se ha comprobado que la HFCAV permite un manejo más fácil de la sobrecarga de volumen y de la nutrición parenteral⁴⁶. La HFCAV tiene un efecto beneficioso sobre el intercambio gaseoso pulmonar al mejorar la sobrecarga de volumen, eliminar productos nitrogenados⁴⁷ y a través de la filtración convectiva de moléculas tóxicas de Pm inferior a 8.000 daltons (componentes del complemento, aminas endógenas vasoactivas, sustancias depresoras del miocardio, tromboxano A₂, beta-endorfinas, etc.)^{48,49}.

Los esperanzadores resultados obtenidos con la HFCAV han hecho que se haya intentado la eliminación de péptidos intermedios mediante la asociación de HFCAV y plasmaféresis. Con esta asociación algunos autores han descrito una mortalidad del 36 % vs 71 % en pacientes tratados con HFCAV y plasmaféresis en relación con aquellos pacientes tratados únicamente con HFCAV⁵⁰, aunque estos resultados no están admitidos por todos los autores. La plasmaféresis permitiría eliminar algunas moléculas como el TNF (Pm 18.000 daltons) o la porción lipídica A de la endotoxina bacteriana (porción activa 2.000 daltons), que no sería posible eliminar mediante HD convencional o HFCAV. La reposición de volumen debe incluir coloides, albúmina y plasma fresco o crioprecipitados para evitar la depleción de factores de la coagulación, fibronectina e inmunoglobulinas⁵¹. Entre las indicaciones de plasmaféresis se incluirían la endotoxemia aguda con afectación multiorgánica (FRA, distrés respiratorio, CID) o cuando la sepsis se asocia a insuficiencia hepatorenal, sobre todo si la hepatopatía subyacente es reversible. Aunque esta pauta de tratamiento es prometedora, en el momento actual se dispone únicamente de series muy pequeñas y se precisan estudios más amplios antes de poder avalarlo totalmente.

Hay evidencia experimental de que la administración de PGI₂ y PGE₂ pueden mejorar la supervivencia a través de su efecto beneficioso sobre la perfusión sistémica y el daño tisular⁵² y que la inhibición de la tromboxano-sintetasa protege al riñón de los efectos de la sepsis²⁰. La valoración de estos hallazgos se complica tras la demostración⁵³ de que la administración de ibuprofen intravenoso, a diferentes dosis, tras la inyección de endotoxina bacteriana, consigue una mejoría de la TAM y un incremento de las resistencias periféricas, con escaso efecto sobre la perfusión renal. El ibuprofen actuaría inhibiendo a la ciclooxigenasa y alterando la relación entre tromboxano B₂ y 6 ceto PGF_{1α} y aumentando paradójicamente la síntesis de prostaciclina⁵⁴. No obstante, los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofen, pueden producir insuficiencia renal, por lo que la utilización de estas drogas debe tomarse aún con cautela hasta que dispongamos de estudios controlados.

La pentoxifilina (derivado metilxantina que se utiliza para mejorar la circulación periférica en la claudicación intermitente), cuando es administrada a animales de laboratorio, mejora el pronóstico de la sepsis. Se ha visto que esta droga incrementa la deformabilidad de los hematies

y la síntesis de prostaciclina y disminuye la adhesividad de los PMNs al endotelio, la liberación lisosomal, la producción de radicales superóxido y TNF⁵⁵. La naloxona (antagonista opiáceo) administrada por vía i.v. parece que mejora las constantes hemodinámicas en aquellos pacientes que no responden a la reposición de volumen⁵⁶. Ambas drogas, pentoxifilina y naloxona, precisan de estudios randomizados antes de que se recomiende su utilización de forma sistemática.

Hay estudios preliminares con la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el lípido A de la endotoxina bacteriana⁵⁷ y contra el TNF¹⁸ con buena tolerancia e inicialmente sin grandes resultados desde el punto de vista clínico y de supervivencia. Sin embargo, Ziegler ha publicado en 1991 un estudio utilizando un anticuerpo monoclonal contra la endotoxina bacteriana (HA-1A), obteniendo una apreciable mejoría de la supervivencia en pacientes con sepsis por gramnegativos, pero no en los de otra etiología⁵⁸. Los anticuerpos monoclonales podrían aportar un arma terapéutica de considerable importancia en un futuro próximo.

En resumen: Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y de la afectación multiorgánica asociada, no sucede lo mismo con su manejo terapéutico, ya que la mortalidad sigue siendo muy elevada. Existen, no obstante, nuevas perspectivas de tratamiento que precisan aún de estudios más amplios para evaluar su utilidad.

Bibliografía

1. Balslov JT y Jorgensen HE: A survey of 499 patients with acute anuric renal insufficiency. Causes, treatment, complications and mortality. *Am J Med*, 34:753-764, 1963.
2. Werb R y Linton AL: Aetiology, diagnosis, treatment and prognosis of acute renal failure in an intensive care unit. *Resuscitation*, 7:95-100, 1979.
3. Rasmussen HH e Ibels LLS: Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med*, 73:211-219, 1982.
4. Menashe PI, Ross SA y Gottlieb JE: Acquired renal insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med*, 16:1106-1109, 1988.
5. Cameron JS: Acute renal failure in the intensive care unit today. *Intensive Care Med*, 12:64-70, 1986.
6. Tran DD, Groeneveld ABJ, Van der Meulen J, Nauta JJP, Strack RJM y Thijs LG: Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 18:474-479, 1990.
7. Sánchez Tomero JA, Martín García J, Macías JF, Bondía Á, Rodríguez JL, Corbacho L, Grande J, Soldevilla MM y Tabernero JM: Shock séptico y fracaso renal agudo: Análisis de los factores que intervienen en su evolución. *Nefrología*, 4:197-203, 1984.
8. Groeneveld ABJ: Septic shock and multiple organ failure: Treatment with haemofiltration. *Intensive Care Med*, 16:489-490, 1990.
9. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, Bellivier F, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, Giraud T, Dreyfus F, Dreyfus D, Chiche JD y Monsallier JF: Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med*, 19:346-351, 1991.
10. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA y Balk RA: Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med*, 17:389-393, 1989.
11. Coratelli P, Passaranti G, Giannattasio M y Amerio A: Acute renal failure after septic shock. *Adv Exp Med Biol*, 212:233-243, 1987.

12. Noone P: Acute renal failure and sepsis: A microbiologist's view. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 22-33, 1990.
13. Milligan SL, Luft FC, McMurray SD y Kleit SA: Intra-abdominal infection in acute renal failure. *Arch Surg*, 113:467-472, 1978.
14. Ayres SM: SCCM's New Horizons Conference on sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 13:864-866, 1985.
15. Kreger BE, Craven DE y McCabe WE: Gram-negative bacteremia. IV. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med*, 68:344-355, 1980.
16. Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M y Franchimont P: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*, 17:975-978, 1989.
17. Debets JMH, Kampmeijer R, Van Der Linden MP, Buurman WA y Van der Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*, 17:489-494, 1989.
18. Tracey KJ, Fong Y y Hesse DG: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 330:662-664, 1987.
19. Heath F, Tighe D, Moss R y Bennett ED: Relevance of serum phospholipase A₂ assays to the assessment of septic shock. *Crit Care Med*, 18:766-767, 1990.
20. Cumming AD, Kline R y Linton AL: Association between renal and sympathetic responses to nonhypotensive systemic sepsis. *Crit Care Med*, 16:1132-1137, 1988.
21. Linton AL: Acute Renal failure in Sepsis. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 181-189, 1990.
22. Oettinger W, Berger D y Berger HG: The clinical significance of prostaglandins and thromboxane as mediators of septic shock. *Klin Wochenschr*, 65:61-68, 1987.
23. Kolobow T, Moretti M, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V y Joris M: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation; an experimental study. *Am Rev Respir Dis*, 135:312-315, 1987.
24. Pingleton S: Complications of acute renal failure. *Am Rev Respir Dis*, 137:1463-1493, 1988.
25. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wikson MF, Sheargren JN y Hinshaw LB: Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med*, 18:801-806, 1990.
26. Ransay AG, Olesmicky L y Pirani CL: Acute tubulo-interstitial nephritis from *Candida Albicans* with oliguric renal failure. *Clin Nephrol*, 24:310-314, 1985.
27. Turner MC y Naumburg EG.: Acute renal failure in the neonate. *Clin Pediatr*, 26:189-190, 1987.
28. Brezis M, Shina S, Kidroni G, Epstein F y Rosen S: Calcium and hypoxic injury in the renal medulla of the perfused rat kidney. *Kidney Int*, 34:186-194, 1988.
29. McCoy R, Hill K, Ayon M, Srein J y Burk R: Oxidant stress following renal ischemia: changes in the glutathione redox ratio. *Kidney Int*, 33:812-817, 1988.
30. Paller M y Sikora J: Renal work, glutathione and susceptibility to free radical mediated postischemic injury. *Kidney Int*, 33:843-849, 1988.
31. Richmond JM, Walker JF, Avila A, Sibbald WJ y Linton AL: Renal and cardiovascular response to non-hypotensive sepsis in a large animal model with peritonitis. *Surgery*, 97:205-214, 1985.
32. Walker JF, Cumming AD, Lindsay RM, Solez K y Linton AL: The renal response produced by nonhypotensive sepsis in a large animal model. *Am J Kidney Dis*, 8:88-97, 1986.
33. Schaer GL, Fink MP, Chemow B, Ahmed y Parrillo JE: Renal hemodynamics and prostaglandin E₂ excretion in a nonhuman primate model of septic shock. *Crit Care Med*, 18:52-59, 1990.
34. Pru C y Kjellstrand CM: The Fe Na⁺ test is of no use in acute renal failure. *Nephron*, 36:20-23, 1984.
35. Zarich S, Fang LST y Diamond JR: Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med*, 145:108-111, 1985.
36. Kotchen TA y Roy MW: Renin-angiotensin. En Dunn MJ (ed.) *Renal Endocrinology*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 323-366, 1983.
37. Scicli AG y Carretero OA: Renal kalikrein-kinin system. *Kidney Int*, 29:120-130, 1986.
38. Little RA: Nutritional Support in Acute Renal Failure in the Critically Ill. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in The Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 347-357, 1990.
39. Cameron JS: Acute Renal Failure in the ITU: The Nephrologist's View. En Bihari D y Neild D (eds.). *Acute Renal Failure in The Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 3-12, 1990.
40. Smith D y DeFronzo RA: Insulin resistance in uremia mediated by a post-binding defect. *Kidney Int*, 22:54-62, 1982.
41. Bihari DJ: The prevention of Severe Combined Acute Respiratory and Renal Failure in the Intensive Therapy Unit. En Bihari D y Neild G (eds.). *Acute Renal Failure in The Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 359-385, 1990.
42. Pingleton S y Harmon G: Nutritional management in acute respiratory failure. *JAMA*, 257:3094-3099, 1987.
43. Abel RA, Beck CH, Abbott WM, Ryan JA, Bamet GO y Fisher JE: Improved survival form acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. *N Engl J Med*, 288:695-699, 1973.
44. Huyghebaert MF, Dhainaut JF, Monsallier JF y Schlemmer B: Bicarbonate hemodialysis of patients with acute renal failure and severe sepsis. *Crit Care Med*, 13:840-843, 1985.
45. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Mathae D y Sheler F: Arteriovenous hemofiltration. A new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*, 55:1121-1122, 1977.
46. DiCarlo JV, Dudley TE, Sherbotie JR, Kaplan BS y Costarino AT: Continuous arteriovenous hemofiltration/dialysis improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ system failure. *Crit Care Med*, 18:822-826, 1990.
47. Dickson DM y Hillman KM: Continuous renal replacement in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*, 18:76-101, 1990.
48. Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Wais Z, Jaichenko L y Lev A: Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung. *Resuscitation*, 13:123-132, 1986.
49. Stein B, Pfenninger E, Grünert A, Schmitz JE y Hudde M: Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med*, 16:494-499, 1990.
50. Barzilay E, Kessler D, Bertot G, Gullo A, Geber D y Zeev IB: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med*, 17:634-637, 1989.
51. McClelland P, Williams PS, Yaqoob M, Mostafa SM y Bone JM: Multiple organ failure; a role for plasma exchange? *Intensive Care Med*, 16:100-103, 1990.
52. Holcroft J, Vassar M y Weber C: Prostaglandin E₂ and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg*, 203:371-378, 1986.
53. Balk RA, Jacobs RF, Tryka AF, Townsend JW, Walls RC y Bone RC: Effects of Ibuprofen on neutrophil function and acute lung injury in canine endotoxin shock. *Crit Care Med*, 16:1121-1127, 1988.
54. Shinozawa Y, Hales C, Jung W y Burke J: Ibuprofen prevents synthetic smoke induced pulmonary oedema. *Am Rev Respir Dis*, 134:1145-1148, 1986.
55. Waxman K: Pentoxifylline in septic shock. *Crit Care Med*, 18:243-244, 1990.
56. Hackshaw KV, Parker GA y Roberts JW: Naloxone in septic shock. *Crit Care Med*, 18:47-51, 1990.
57. Fisher CJ, Zimmerman J, Khazaeli MB, Albertson TE, Dellinger RP, Panacek EA, Foulke GE, Dating C, Smith CR y LoBuglio AF: Initial evaluation of human monoclonal anti-lipid A antibody (HA-1A) in patients with septic syndrome. *Crit Care Med*, 18:1311-1315, 1990.
58. Ziegler EJ, Fischer CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NNH, Allen IE, Berger HJ, Knatterud GL, LoBuglio AF, Smith CR y The HA-1A Sepsis Study Group: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med*, 324:429-436, 1991.