

Níveis séricos de troponina predizem a necessidade de diálise em pacientes sépticos com injúria renal aguda renal na unidade de terapia intensiva

Authors

Daniel da Almeida Thiengo^{1,2}

Jocemir Ronaldo Lugon²

Miguel Luis Graciano²

¹ Hospital Icarai.

² Universidade Federal Fluminense.

Submitted on: 02/23/2015.

Approved on: 07/01/2015.

Correspondence to:

Daniel da Almeida Thiengo.
Universidade Federal Fluminense,
Centro de Diálise, Hospital
Universitário Antônio Pedro.
Rua Marques do Parana, nº 303,
2º andar, Niterói, RJ, Brasil.
CEP: 24033-900
E-mail: danielthiengo@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150069

RESUMO

Introdução: Sepsé é uma condição extremamente prevalente na unidade de terapia intensiva, geralmente associada com disfunção orgânica que pode afetar o coração e os rins. **Objetivo:** Determinar se a disfunção cardíaca e a troponina I preveem a ocorrência de lesão renal aguda na sepsé. **Métodos:** A disfunção cardíaca foi avaliada por ecocardiografia e pelos níveis de troponina I sérica; e a lesão renal aguda pelos critérios AKIN e necessidade de diálise. Vinte e nove pacientes com sepsé foram recrutados. **Resultados e Discussão:** Os pacientes tinham em média $75,3 \pm 17,3$ anos e 55% eram do sexo masculino. O escore de gravidade APACHE II médio de internação na UTI foi de 16 (9,7-24,2) e taxa de mortalidade em 30 dias foi de 45%. No quinto dia, 59% tinham disfunção ventricular. O nível sérico de troponina no dia 1 nos pacientes afetados foi de $1,02 \pm 0,6$ ng/mL em comparação com $0,23 \pm 0,18$ ng/mL em pacientes sem disfunção cardíaca ($p = 0,01$). Dezoito dos 29 pacientes (62%) foram submetidos à terapia renal substitutiva e a porcentagem de pacientes com disfunção ventricular que necessitou de diálise foi maior (94% vs. 16%, $p = 0,0001$) nesse grupo. A área sob uma curva ROC desenhada para prever a necessidade de diálise de acordo com o nível sérico de troponina no dia 1 foi de 0,89 e o valor de corte foi de 0,4 ng/mL. **Conclusão:** Verificou-se que uma elevação nos níveis séricos de troponina pode prever a necessidade de diálise em pacientes sépticos com lesão renal aguda.

Palavras-chave: lesão renal aguda; sepsé; troponina.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços tecnológicos, a septicemia continua a ser uma das principais causas de mortalidade em unidades de terapia intensiva de todo o mundo.¹ Sepsé é diagnosticada pela presença de sinais clínicos de infecção ou inflamação sistêmica, independentemente do local da infecção ou do microorganismo causador envolvido. Ela pode ser classificada como grave, quando ocorre em associação com sinais de disfunção orgânica, tais como insuficiência renal ou disfunção cardíaca. O rim é frequentemente afetado na sepsé. De fato, lesão renal é comumente encontrada em sepsé grave e está associada ao aumento da mortalidade.² Avaliação da função renal em pacientes críticos é agora frequentemente realizada através dos critérios AKIN que levam em conta a creatinina sérica e o débito urinário.³ Disfunção do miocárdio também pode ocorrer na sepsé. Estudos recentes mostraram que a disfunção do miocárdio na sepsé, avaliada por ecocardiograma, ECG ou medição da troponina, está presente em 40% destes pacientes e está associada a um aumento de 20% para 30% na taxa de mortalidade.^{4,5} A fisiopatologia da lesão renal na sepsé é multifatorial e pode envolver uma interrelação entre o coração e os rins.

OBJETIVOS

Determinar se a disfunção cardíaca e a estimativa do valor da troponina I são capazes de prever a ocorrência de lesão renal aguda ou diálise em pacientes com sepse.

MÉTODOS

Aqui, conduzimos um estudo prospectivo, longitudinal em 29 pacientes com sepse, internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital privado localizado no estado do Rio de Janeiro - Brasil, no período de julho de 2012 a fevereiro 2013. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina/Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense. Um consentimento informado foi assinado por todos os pacientes ou por um parente.

OS INDIVÍDUOS NO ESTUDO

Os pacientes foram recrutados por amostragem sistemática à medida que eram admitidos na UTI, desde que cumprissem os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18-90 anos, 24 horas ou menos a partir do início dos sintomas de sepse, função ventricular esquerda normal em um ecocardiograma transtorácico (ETT) realizada nas primeiras 24 horas na UTI (fração de ejeção ventricular esquerda, FEVE > 45%). Os pacientes internados eram excluídos do estudo se fossem encontrados os seguintes critérios de exclusão: disfunção miocárdica ou doença coronariana prévia, doença renal, insuficiência hepática, a utilização de meios de contraste iodados, AIDS, doença neoplásica sob tratamento com radioterapia ou quimioterapia.

DEFINIÇÕES E PROCEDIMENTOS

A sepse foi definida pela evidência de crescimento bacteriano no sangue, urina ou secreção traqueal, além de pelo menos dois dos seguintes critérios: temperatura > 38 °C ou < 36 °C, frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto, frequência respiratória > 20 incursões respiratórias por minuto ou $p\text{CO}_2 < 32$ mmHg, glóbulos brancos

> 12.000 células/mm³, ou < 4.000 células/mm³ ou > 10% de células imaturas de acordo com a definição da Surviving Sepsis Campaign.⁶ Na internação, se documentava informação sobre idade, gênero e o escore de gravidade APACHE II.⁷ No quinto dia de internação foi feito um segundo ecocardiograma para discriminar pacientes sem ou com disfunção ventricular, definida por um valor FEVE inferior a 45%. Todos os pacientes também tiveram seus níveis séricos de troponina I medidos nos primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias de internação para avaliar o papel deste biomarcador na previsão de disfunção renal. A disfunção renal foi caracterizada de acordo com os critérios da Acute Kidney Injury Network - AKIN.² Durante o período de observação, anotamos diariamente o grau de disfunção renal, bem como o número de pacientes em diálise. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados por 30 dias ou até a alta ou óbito.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm DP se os números tivessem distribuição normal ou, alternativamente, como mediana e intervalo interquartil (IQR). Uma comparação das variáveis contínuas ao longo do estudo foi realizada com o teste-*t* de Student no caso de distribuição Gaussiana ou, alternativamente, com o teste de Wilcoxon. As frequências foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. O desempenho dos níveis séricos de troponina no primeiro dia como um preditor de TRS foi avaliada através do cálculo da área sob a curva característica de operador de recepção (COR). O melhor ponto de corte da troponina I discriminador da necessidade de diálise foi obtido a partir da análise de curva COR usando o método de Youden.⁸ A precisão da medição da troponina para prever a necessidade de diálise foi também avaliada por cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razão de verossimilhança positiva e negativa. A análise estatística foi realizada com o software estatístico MedCalc 11.4.2.0 (Mariakerke, Oost-Vlaanderen, Bélgica). Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Vinte e nove pacientes foram incluídos nesta análise após a exclusão de três pacientes, dois deles devido à retirada do consentimento informado, e um devido a um diagnóstico de AIDS. A média de idade foi de $75,3 \pm 17,3$ anos e 16 indivíduos (55%) eram do sexo masculino. Tendo em vista o alto grau de miscigenação da população brasileira, não estratificamos a amostra de acordo com raça. No final do estudo, tivemos 13 mortes (45%) e 9 (31%) pacientes que receberam alta da UTI, com sete pacientes permanecendo na UTI depois de 30 dias de observação. O índice de comorbidade de Charlson (ICC) variou de 1 a 5, com média de $3,2 \pm 1,1$; e o escore mediano de gravidade APACHE II à admissão na UTI foi de 16 (9,7-24,2). Em relação à função do miocárdio, a FEVE média no primeiro dia foi de $48,2 \pm 3,1\%$ e não houve alterações segmentares da função ventricular. No quinto dia, 17 pacientes (59%) apresentaram disfunção miocárdica; a FEVE média de toda a amostra neste momento foi de $37,8 \pm 5,4\%$. Como esperado, os valores de troponina refletiram disfunção do miocárdio quando medidos durante o estudo. Notadamente, no 1º dia, os níveis séricos de troponina em pacientes com disfunção ventricular no quinto dia, foram $1,02 \pm 0,6$ ng/mL, em comparação com $0,23 \pm 0,18$ no restante ($p = 0,01$). Do mesmo modo, os níveis séricos médios de troponina no terceiro dia foi de $1,53 \pm 0,72$ ng/ml em doentes com disfunção miocárdica e $0,55 \pm 0,25$ ng/ml no grupo sem disfunção ($p = 0,001$). Dados correspondentes no quinto e sétimo dias foram de $1,8 \pm 0,35$ vs. $0,35 \pm 0,77$ ($p = 0,001$) e $1,70 \pm 0,62$ vs. $0,34 \pm 0,35$ ($p = 0,0001$) (Tabela 1). Todos os pacientes tiveram um aumento nos critérios AKIN. Dezoito dos 29 pacientes (62%) foram submetidos à terapia renal substitutiva (TRS). A média de idade entre os pacientes em diálise foi de $80,5 \pm 11,7$ anos e a maioria (67%) era do sexo masculino. Treze pacientes que necessitaram de suporte renal tiveram um desfecho fatal (72%), enquanto que apenas 1 em cada 11 pacientes não-dialíticos (9%) o tiveram. Em média a TRS foi iniciada no oitavo dia de internação na UTI variando desde o 2º dia até o 15º. Por conseguinte, os valores mais elevados de AKIN foram encontrados no oitavo dia de observação. Como esperado, os valores AKIN foram maiores nos

pacientes que haviam sido submetidos à TRS ($1,58 \pm 0,55$ vs. $0,21 \pm 0,11$, $p = 0,0001$). A FEVE no quinto dia foi de $34,7 \pm 4,1\%$ no grupo que necessitou TRS em comparação com $42,8 \pm 3,0\%$ no grupo que permaneceu sem diálise ($p < 0,001$). A partir de uma perspectiva diferente, a exigência de TRS foi maior no grupo com disfunção do miocárdio em TRS realizada no quinto dia em comparação com o grupo que não tinha qualquer disfunção. Assim, pacientes com disfunção miocárdica foram dialisados com mais frequência do que os pacientes sem disfunção (94% vs. 16% , $p = 0,0001$). O grupo com disfunção miocárdica, também exibiu uma pontuação AKIN média maior ao longo da internação na UTI em comparação com pacientes com função cardíaca normal ($2,8 \pm 0,25$ vs. $1,8 \pm 0,4$, $p = 0,03$). Todos estes dados sugerem coletivamente uma associação entre a presença de disfunção do miocárdio e lesão renal aguda. Os níveis séricos médios de troponina foram significativamente maiores em pacientes que receberam TRS, medido em cada dia. Os valores para os primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias (TRS vs. não-TRS) foram, respectivamente: $0,98 \pm 0,65$ vs. $0,18 \pm 0,21$, $p = 0,008$; $1,47 \pm 0,75$ vs. $0,56 \pm 0,26$, $p = 0,007$; $1,78 \pm 0,72$ vs. $0,28 \pm 0,70$, $p = 0,001$; e $1,61 \pm 0,26$ vs. $0,58 \pm 0,09$, $p < 0,0001$ (Tabela 2). Valores de troponina desde o 1º dia foram utilizados para desenvolver uma curva ROC para determinar a sua capacidade para prever a diálise. A área obtida sob a curva foi de 0,89. O valor de corte foi de 0,4 ng/mL (Figura 1), para este valor, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, e a razão de probabilidade negativa foram de 78%, 100%, 100%, 73%, e 0,22, respectivamente. Menos certo foi a associação de troponina e a maior pontuação AKIN observada durante a internação. Assim, quando comparados os valores de troponina em três grupos divididos de acordo com a pontuação AKIN mais alta alcançada durante a internação (≤ 1 , 2, e 3) os níveis séricos médios de troponina medidos no dia 1 foram $0,24 \pm 0,21$ ng/mL, $0,27 \pm 0,55$ ng/ml, e $1,00 \pm 0,64$ ng/ml, respectivamente ($p < 0,001$ vs. CONSANGÜÍNEO ≤ 1 ou afim = 2). Os níveis séricos de troponina também foram estatisticamente maiores nos pacientes com pontuação AKIN de 3 nos dias 3, 5 e 7 (Tabela 3).

TABELA 1 VALORES MÉDIOS DA TROPONINA I, DE ACORDO COM A PRESENÇA DE DISFUNÇÃO DO MIOCÁRDIO

	Troponina I (ng/mL)			
	Dia 1	Dia 3	Dia 5	Dia 7
Sem disfunção do miocárdio	0,23 ± 0,18	0,55 ± 0,25	0,77 ± 0,35	0,62 ± 0,35
Com disfunção do miocárdio [#]	1,02 ± 0,6*	1,53 ± 0,72	1,8 ± 0,35	1,70 ± 0,34 ^s

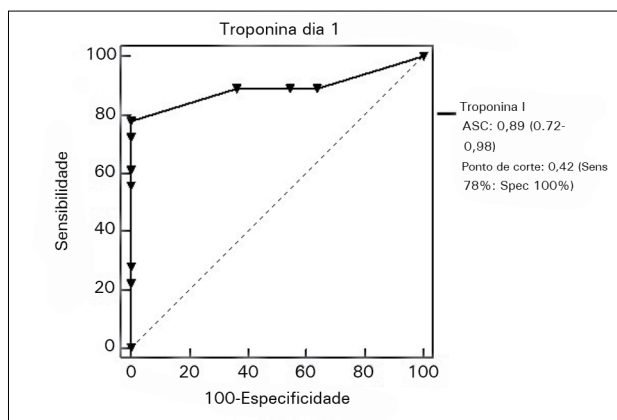
[#] Definido como fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% no 5º dia de UTI, **p* < 0,01, ^s*p* < 0,001, [§]*p* < 0,000.

TABELA 2 VALORES MÉDIOS DE TROPONINA, SEGUNDO A NECESSIDADE DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA (TRS)

Necessidade de TRS	Troponina I (ng/mL)			
	Dia 1	Dia 3	Dia 5	Dia 7
Sim	0,21 ± 0,18	0,56 ± 0,26	0,70 ± 0,28	0,58 ± 0,09
Não	0,98 ± 0,65*	1,47 ± 0,75*	1,78 ± 0,72*	1,61 ± 0,26 [#]

TRS, terapia renal substitutiva. **p* < 0,001, [#] *p* < 0,000.

Figura 1. Curva Características da Operação- Receptor (COR), exibindo os valores potenciais de troponina I no 1º dia de internação na UTI, usada para prever a necessidade de terapia renal substitutiva. ASC - área sob a curva - de características da Operação-Receptor. Sens, sensibilidade; Spec, especificidade.

**TABELA 3** VALORES MÉDIOS DA TROPONINA SEGUNDO O ESCORE AKIN

	Troponina I (ng/mL)			
	Dia 1	Dia 3	Dia 5	Dia 7
AKIN 1	0,24 ± 0,18	0,59 ± 0,26	0,72 ± 0,30	0,59 ± 0,34
AKIN 2	0,27 ± 0,23	0,50 ± 0,26	0,67 ± 0,12	0,43 ± 0,06
AKIN 3	1,00 ± 0,63*	1,58 ± 0,72*	1,93 ± 0,64*	1,79 ± 1,00*

**p* < 0,05 vs. AKIN 1 e AKIN 2. AKIN, Escore da Rede de Lesão Renal Aguda.

DISCUSSÃO

Este estudo foi formatado para avaliar a interação entre a disfunção miocárdica, níveis séricos de troponina e função renal na fase precoce da sepse na unidade de terapia intensiva. Neste estudo observacional, prospectivo, realizado no período de julho de 2012 a fevereiro de 2013, 29 pacientes foram incluídos. Os pacientes foram recrutados no pronto atendimento ou na sala de cirurgia, não tinham conhecimento de doença cardíaca e tiveram sepse diagnosticada nas últimas 24 horas, o que representa o paciente incidente típico com sepse na UTI. Insuficiência miocárdica é uma disfunção orgânica comum na sepse.^{9,10} Assim, já foi relatado que a função cardíaca prejudicada é frequente em pacientes sépticos e aumenta consideravelmente a taxa de mortalidade em pacientes na UTI.⁴ Um amplo espectro de comprometimento ventricular pode ser encontrado na sepse, que vão desde a disfunção diastólica à disfunção sistólica grave.¹¹ O comprometimento do miocárdio na sepse, independentemente dos mecanismos patofisiológicos que podem ser detectados por anormalidades no ECG ou ETT, particularmente diminuição da fração de ejeção,¹¹ e também por elevação de marcadores biológicos como a troponina I e BNP.¹² A lesão miocárdica inicial caracterizada pela troponina sérica elevada, eventualmente leva à disfunção do órgão¹¹ na maioria desses pacientes, expressa como uma queda na FEVE.¹¹ Os resultados do presente estudo confirmam a relação entre níveis elevados de troponina e o desenvolvimento de disfunção miocárdica em pacientes sépticos.^{12,13} A disfunção miocárdica associada à sepse parece ser, de alguma forma, relacionada ao desenvolvimento de lesão renal nesses pacientes.¹⁴ Esta relação foi confirmada no estudo atual, quando a função ventricular dos pacientes que necessitaram de TSR estava mais baixa. É universalmente aceito que a ferramenta “padrão ouro” para verificar tais relações, a TTE, requer pessoal treinado e equipamentos que não estão prontamente disponíveis na UTI, assim impondo uma limitação para esse diagnóstico na prática clínica. Por outro lado, a determinação dos níveis séricos de troponina não tem tais inconvenientes,

e é um exame de rotina na maioria das unidades de terapia intensiva. Nossos resultados sugerem fortemente que os níveis séricos de troponina são realmente capazes de prever o desenvolvimento de disfunção renal e a necessidade de TSR em pacientes com sepse. A análise da curva ROC nos permitiu inferir o valor de corte para o nível sérico de troponina. Por conseguinte, valores superiores a 0,4 mg/dL no 1º dia do diagnóstico de sepse previu com precisão a necessidade de diálise. Sabe-se que a troponina se acumula em lesão renal, o que diminui sua precisão para prever eventos coronários em pacientes com lesão renal, seja aguda, crônica ou não-dialítica.¹⁵⁻¹⁷ No entanto, a troponina I tem aumento menos previsível na insuficiência renal e seu nível geralmente não é afetado pelo estado funcional renal. Além disso, em nosso estudo, é improvável que os níveis de troponina I reflitam a função renal, uma vez que seu aumento precedeu a redução na taxa de filtração glomerular ou a diminuição do débito urinário. Talvez inspirado no conceito da síndrome hepatorenal, foi cunhado o termo síndrome cardiorenal.¹⁸ Entretanto, contrário ao que acontece com a primeira entidade, as chamadas síndromes cardiorenais (SCR) carecem de um fundo fisiopatológico comum e são melhor entendidas como um conjunto de diferentes entidades que afetam os rins e o coração. A sepse seria classificada como SCR tipo 5, em que tanto o rim quanto o coração estão, naquele momento, acometidos pelo mesmo processo patológico. No entanto, deve-se lembrar que a contração do volume intravascular causada pela vasodilatação sistêmica, bem como a reduzida contratilidade miocárdica induzida pelo meio inflamatório são razões suficientes para desencadear má perfusão renal e IRA, pelo menos na ausência de fluidoterapia e tratamento precoce da síndrome séptica. O fato da nossa casuística envolver pacientes na fase precoce da sepse torna a hipótese de lesão renal causada por hipoperfusão altamente improvável. Além disso, o achado de Langenberg *et al.*¹⁹ de que a sepse hiperdinâmica em mamíferos de grande porte envolve hiperemia renal em vez de isquemia aumenta a probabilidade da IRA na sepse não ser determinada por hipoperfusão renal. É mais provável que o ambiente inflamatório

sistêmico desencadeie concomitantemente tanto a disfunção renal quanto a cardíaca no contexto da disfunção séptica de múltiplos órgãos. No entanto, é intrigante como a IRA isquêmica experimental pode determinar disfunção cardíaca distante, denotando uma interação significativa entre os rins e o coração. Nesse estudo específico, a isquemia renal, incapaz de produzir oligúria ou uremia, induziu lesão cardíaca à distância, caracterizada por ecocardiografia alterada, bem como a infiltração de leucócitos e indução de apoptose no tecido cardíaco. Além disso, demonstrou-se que estas anormalidades foram parcialmente mediadas por TNF-alfa, um conhecido mediador da cascata inflamatória.²⁰ Em nosso estudo, identificamos anormalidades ecocardiográfica mais precocemente do que o diagnóstico da IRA, que foi feito através do score AKIN ou início da TRS. Uma vez que a insuficiência cardíaca clínica nunca foi diagnosticada em nossos pacientes, é muito improvável que o baixo débito cardíaco tenha desencadeado lesão renal. Naturalmente, ambos os órgãos podem estar acometidos, ao mesmo tempo, pelos fenômenos inflamatórios/citopatológicos associados à sepse; no entanto, é tentador especular que o dano renal inicial poderia eventualmente levar ao dano cardíaco. É claro que, na ausência de um marcador precoce de lesão renal, tal raciocínio se resume a pura especulação, na melhor das hipóteses. Não surpreendentemente, tem havido uma procura generalizada por tais marcadores precoces de lesão renal pela nefrologia e comunidade de cientistas que trabalham com os rins. Eles suspeitam que o diagnóstico clínico de lesão renal aguda seja um fenômeno tardio, que ansiava por um biomarcador capaz de prever o resultado renal em IRA. Por conseguinte, a NGAL, a KIM-1, a IL-18 e várias outras moléculas que são agora considerados possíveis marcadores de disfunção renal.²¹⁻²⁴ Todos esses marcadores têm bom desempenho na previsão da IRA em eventos programados, tais como cirurgia cardíaca e administração de meio de contraste. No entanto, caso haja um agravo menos bem definido (na linha do tempo) afetando os rins, como a sepse, os mesmos biomarcadores não funcionam bem. Curiosamente, na busca de biomarcadores “padrão ouro”, os cientistas costumavam dizer

que estavam procurando a “troponina” da injúria renal aguda.^{25,26} Seria extremamente irônico que ao final, a troponina em si resultou sendo tal Santo Graal da nefrologia. Independentemente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os resultados apresentados aqui podem ter uma implicação clínica importante e prática, uma vez que a troponina I pode ser usada como um biomarcador de IRA na sepse. O mais importante, e que não pode ser subestimado, é que a troponina I, não só prevê os resultados “abstratos” como elevações menores de níveis de creatinina sérica, mas também prevê os desfechos mais concretos, como a necessidade de diálise e até a morte. O fato de que este resultado foi observado em uma doença tão complexa, como a sepse, torna a mesma ainda mais atraente.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a medição da troponina I parece ser capaz de medir com precisão a presença de disfunção cardíaca em pacientes sépticos e prever disfunção renal nesses mesmos pacientes. É claro que esta importante observação clínica precisa ser confirmada por estudos maiores.

REFERÊNCIAS

1. 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;29:1303-10. PMID: 11445675
2. Gopaluni S, Lines S, Lewington AJ. Acute kidney injury in critically ill patient. *Curr Anaesthesia Crit Care* 2010;21:60-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cacc.2009.09.006>
3. Levin A, Kellum JA, Mehta RL; Acute Kidney Injury Network (AKIN). Acute kidney injury: toward an integrated understanding through development of a research agenda. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:862-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04841107>
4. Dhainaut JF, Cariou A, Laurent I. Myocardial dysfunction in sepsis. *Sepsis* 2000;4:89-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011446602717>
5. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9. PMID: 12798573 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00421-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00421-2)
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
7. Larvin M, Mcmohon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90381-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90381-4)
8. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93. PMID: 3287615 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3287615>
9. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988;93:903-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.5.903>
10. Cannon RE, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 1989;5:99-118.
11. Poelaert J, Declerck C, Vogelers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:553-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050372>
12. John J, Woodward DB, Wang Y, Yan SB, Fisher D, Kinasewitz GT, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care* 2010;25:270-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrr.2009.12.001>
13. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al.; FINNSEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011;37:77-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>
14. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Cardiorenal syndromes and sepsis. *Int J Nephrol* 2011;2011:652967. PMID: 21603105 DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/652967>
15. Song D, de Zoysa JR, Ng A, Chiu W. Troponins in acute kidney injury. *Ren Fail* 2012;34:35-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2011.623440>
16. Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azzarito M, Sturniolo A, et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:942-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg057>
17. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005;51:2059-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.055665>
18. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39. PMID: 19007588 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
19. 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. PMID: 16641923 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
20. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000064946.94590.46>
21. McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:5-12. PMID: 23689652
22. Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:78-83. PMID: 18569971 DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365510802145059>
23. Soto K, Papoila AL, Coelho S, Bennett M, Ma Q, Rodrigues B, et al. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2053-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12181212>
24. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2740-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04960511>
25. Abdallah E, Waked E, Al-Helal B, Asad R, Nabil M, Harba T. Novel troponin-like biomarkers of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:1111-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.121267>
26. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:419-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>