

ARTÍCULO ORIGINAL

Nueva escala de severidad del daño hepático por sepsis

Dr. Juan Miguel Rodríguez Rueda¹, Dra. Ada Nersys Consuegra Carvajal¹, Dra.C. Teresita de Jesús Montero González², Dr.C. Ignacio Paulino Ygualada Correa¹

¹Hospital Militar "Comandante Manuel Fajardo Rivero", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, La Habana, Cuba

RESUMEN

La sepsis tiene elevada mortalidad, el hígado se afecta tempranamente, los Especialistas en Medicina Intensiva y Emergencia utilizan herramientas para predecir la evolución de los pacientes. Objetivo: diseñar una escala para unificar criterios en el diagnóstico de la severidad del daño hepático por sepsis. Material y método: estudio retrospectivo, observacional, descriptivo a 200 fallecidos por sepsis; se determinaron patrones histológicos del hígado y variables epidemiológicas y clínicas y se diseñó una escala para evaluar la severidad del daño hepático en la sepsis, la que fue validada internamente. Resultados: el daño hepático se clasificó como severo y no severo, el severo resultó tres veces mayor en enfermos de color de piel no blanca y 17 veces mayor en pacientes con APACHE II (riesgo de mortalidad) mayor que 76% e infección abdominal; el modelo identificó mejor el daño hepático severo con exactitud de 89.5%, sensibilidad de 97.6% y especificidad de 52.8% y el área bajo la curva de receiver operating characteristics fue de 0.78, con una significación asociada al estadígrafo calculado menor que 0.01 y predijo mejor que el azar, con intervalo de confianza de 0.71 a 0.85. Conclusiones: el modelo tuvo alta sensibilidad, identificó mejor el daño hepático severo y predijo mejor que el azar.

Palabras clave: sepsis, fallo hepático agudo, índice de severidad de la enfermedad

ABSTRACT

Sepsis has high mortality, early affects the liver, specialists in Intensive Care and Emergency tools used to predict patient outcomes. Objective: To design a scale to unify criteria for the diagnosis of the severity of liver damage from sepsis. Methods: Retrospective, observational, descriptive 200 deaths from sepsis study; liver histological patterns and epidemiological and clinical variables were determined and a scale was designed to assess the severity of liver injury in sepsis, which was validated internally. Results: liver damage was classified as severe and not severe, severe was three times higher in patients with non-white skin color and 17 times higher in patients with APACHE II (mortality risk) greater than 76% and abdominal infection; the best model identified severe liver damage with accuracy of 89.5%, sensitivity of 97.6% and specificity of 52.8% and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.78, with a statistic significance associated with less than 0.01 calculated and predicted better than chance, with confidence interval from 0.71 to 0.85. Conclusions: The model had high sensitivity, better identified severe liver damage and predicted better than chance.

Key words: sepsis, liver failure acute, severity of illness index

INTRODUCCIÓN

En la última década la sepsis, y sobre todo la sepsis grave y el choque séptico, han sido objeto de intenso estudio; la multiplicación de la evidencia científica ha permitido mejorar y profundizar en el conocimiento de esta afección. Una búsqueda de estos términos en la base de datos PubMed demuestra que entre los años 2001 y 2011 la cantidad de artículos publicados sobre el tema se duplicó con respecto a la década anterior. La sepsis grave es un estado con elevada mortalidad, especialmente cuando se asocia a choque séptico.^{1,2}

La localización abdominal del foco infeccioso es uno de los cuadros más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos postquirúrgicas y polivalentes y desencadena la aparición de sepsis grave; su mortalidad oscila entre el 40% y el 70% según las series estudiadas por González Lisorge.³

La sepsis grave afecta a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano que desde los inicios de la afección se afecta en su estructura y su función y se convierte en un órgano perpetuador de la disfunción y el fracaso múltiple de órganos.⁴

En el actuar diario los Especialistas en Medicina Intensiva y Emergencia utilizan herramientas que les permiten predecir la evolución de los pacientes críticamente enfermos. Las escalas de gravedad como el Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) tienen utilidad pronóstica en pacientes críticos.^{5,6}

En el medio en que se desarrolla esta investigación se observan dificultades en los expedientes clínicos en la estratificación de la severidad de la sepsis y se observa poca evaluación del funcionamiento de la glándula hepática en los pacientes que ingresan o desarrollan sepsis grave en la Unidad de Cuidados Intensivos; sin embargo, en los protocolos de necropsia de los fallecidos por esta causa es evidente que el hígado es afectado por la sepsis desde sus inicios y que el daño morfológico de este órgano se evidencia tempranamente. Por otra parte, no existen criterios unificados para el diagnóstico de la severidad del daño hepático en los fallecidos con sepsis.

Esta investigación se realizó con el objetivo de diseñar una escala para unificar criterios en el diagnóstico de la severidad del daño hepático por sepsis en los fallecidos por esta causa. Este instrumento sería, para el Especialista en Medicina Intensiva y Emergencia, una herramienta útil en su trabajo diario. Si se conoce lo que sucede en el hígado de los enfermos que fallecieron en el curso de los estadios de la sepsis se puede predecir lo que sucede en el enfermo séptico con respecto al daño estructural y funcional del hígado, por lo que se encausaría una conducta enérgica en el tratamiento, lo que evitaría el empeoramiento clínico y disminuiría la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo a 1 143 fallecidos en los que, como hallazgos anatomopatológicos, estuvo presente algún elemento relacionado con la sepsis en el período de enero de 1991 hasta septiembre de

2013 en el Hospital Militar Clínico Quirúrgico Docente “Comandante Manuel Fajardo Rivero” de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara. Se revisaron los protocolos de necropsias utilizando un sistema automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP). La muestra quedó constituida por 200 fallecidos que cumplieron con los criterios de inclusión: fallecidos como consecuencia de sepsis grave o grave de alto riesgo y no tener diagnóstico clínico o anatomopatológico de tumor hepático, cirrosis hepática, alcoholismo o hepatopatía infecciosa.

Se revisaron las láminas histológicas del hígado y se describieron los patrones histológicos encontrados. Se revisaron los expedientes clínicos de los fallecidos y se recopilaron las variables edad, color de la piel, localización de la infección, presencia de íctero, puntuación de SOFA en diferentes momentos (al ingreso, 24, 48 y 72 horas) y puntuación de APACHE II (24 horas). Se calculó el riesgo de mortalidad.

Las variables categóricas como presencia de íctero, localización de la infección y grupos de edades fueron contrastadas con cada variable anatomopatológica por medio de la prueba no paramétrica Chi cuadrado. Para las variables numéricas, como los diferentes SOFAs y los APACHEs, se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Después del análisis estadístico realizado quedó conformada la escala de severidad de sepsis para el hígado que clasifica el daño hepático por sepsis en severo y no severo (tabla 1). Se realizó la validación interna del modelo propuesto. Se utilizaron pruebas estadísticas como el V de Cramer, el odds ratio (OR) y la prueba de Hosmer y Lemeshow; quedó el modelo propuesto en el área bajo la curva de ROC (receiver operating characteristics).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la escala de severidad propuesta, se observa que el daño hepático por sepsis se clasificó en severo y no severo. Para esta clasificación se utilizaron variables como el riesgo de mortalidad obtenido por el cálculo de la escala APACHE II, la localización de la infección, el color de la piel y los patrones histológicos del hígado correspondiente a cada grupo.

Tabla 1. Escala de severidad para el daño hepático por sepsis

Elementos de la escala	Severo	No severo
Color de la piel	No blanco	Blanco
Riesgo de mortalidad (RM) por (APACHE II)	RM>76%	RM<76%
Localización de la infección	Abdominal	Extra abdominal
Patrones histológicos	Al menos un patrón de los siguientes: – Apoptosis – Necrosis centrolobulillar – Esteatosis macrovesicular	No tener los patrones que definen severidad – Presencia de esteatosis microvesicular

Fuente: base de datos

En la tabla 2 se observa que la severidad del daño hepático depende de la infección abdominal, con una fuerza de asociación de 0.153 según el valor del V de Cramer.

Tabla 2. Características de los pacientes y la severidad del daño hepático

Variables	Daño hepático		p**	OR (IC 95%)	V de Cramer
	No. (%) Severo n=164	No severo n=36			
Íctero					
Si	7 (100)	0	0.355	-	
No	157 (81.3)	36 (18.7)			
Infección abdominal					
Si	63 (90)	7 (10)	0.034	2.58 (1.1-6.3)	0.153
No	101 (77.7)	29 (22.3)			
Sexo					
Masculino	85 (78)	24 (22)	0.139	0.54 (0.25-1.15)	
Femenino	79 (86.8)	12 (13.2)			
Color de la piel					
No blanca	35 (89.7)	4 (10.3)	0.244	2.17 (0.72-6.55)	0.099
Blanca	129 (80.1)	32 (19.9)			
Grupos de edades en años					
≤44	8 (80)	2 (20)	0.582	-	
45-74	72 (79.1)	19 (20.9)			
≥75	84 (84.8)	15 (15.2)			

*Porcentajes calculados por filas

**Significación asociada al estadígrafo Chi cuadrado o al estadígrafo exacto de Fisher en los casos de variables dicotómicas

Fuente: base de datos

La severidad del daño hepático se asocia más fuertemente a la infección abdominal en los pacientes con SOFA mayor que 15 a pesar de que ya la relación no es significativa (el V de Cramer igual a 0.229 y de 0.09 en pacientes con SOFA menor o igual a 15), por tanto el autor plantea que entre las variables infección abdominal y el SOFA total máximo existe interacción, lo mismo ocurre con el APACHE II riesgo de mortalidad: la fuerza de asociación es mayor en pacientes con APACHE II riesgo de mortalidad mayor que 76% (0.248) que cuando es menor o igual a ese valor (0.007) -tabla 3-.

Tabla 3. Relación del riesgo de mortalidad con infección abdominal y severidad del daño hepático

APACHE II (riesgo de mortalidad) No. (%)	Infección abdominal	Daño hepático		Total	p	V de Cramer
		Severo	No severo			
>76	Si	46 (97.9)	1 (2.1)	47 (100)	0.025	0.248
	No	36 (83.7)	7 (16.3)	43 (100)		
	Subtotal	82 (91.1)	8 (8.9)	90 (100)		
≤76	Si	27 (73.9)	6 (21.1)	23 (100)	1	0.007
	No	65 (74.7)	22 (25.3)	87(100)		
	Subtotal	82 (74.5)	28 (25.5)	110 (100)		

Fuente: base de datos

Se introducen en el análisis de regresión logística por el método hacia atrás, según la razón de verosimilitudes, las variables íctero, grupos de edades y las interacciones de infección abdominal con SOFA total máximo y con APACHE II riesgo de mortalidad. Según la significación asociada al estadígrafo de Hosmer y Lemeshow ($p > 0.05$) se afirma que el modelo se ajusta a los datos.

El riesgo de daño hepático severo resultó tres veces mayor para los pacientes de color de piel negra que para los blancos y 17 veces mayor para los pacientes con APACHE II riesgo de mortalidad mayor que 76% e infección abdominal. Estos resultados se adicionaron a la escala de estratificación para el daño hepático por sepsis propuesta.

La tabla 4 de clasificación muestra a los pacientes según los grupos observados de severidad del daño hepático contra los pronosticados por el modelo de regresión logística e informa, además, la cantidad de los porcentajes de pacientes clasificados correcta e incorrectamente por este modelo: verdaderos positivos y verdaderos negativos para los primeros y los falsos positivos y falsos negativos en el segundo caso.

Tabla 4. Pronóstico del modelo de daño hepático por sepsis

Observado No. (%)	Pronosticado No. (%)		Total (%)
	No severo	Severo	
	No severo	19 (52.8)	
Severo	4 (2.4)	160 (97.6)	164 (82)
Total	23 (11.5)	177 (88.5)	200 (100)

Fuente: base de datos

El modelo tiene una exactitud de 89.5% y la sensibilidad es alta (97.6); sin embargo, la especificidad es muy baja, 52.8.

La figura 1 muestra la curva ROC del modelo propuesto, el área bajo la curva es de 0.78, con una significación asociada al estadígrafo calculado menor que 0.01, o sea, que predice mejor que el azar y su intervalo de confianza va de 0.71 a 0.85.

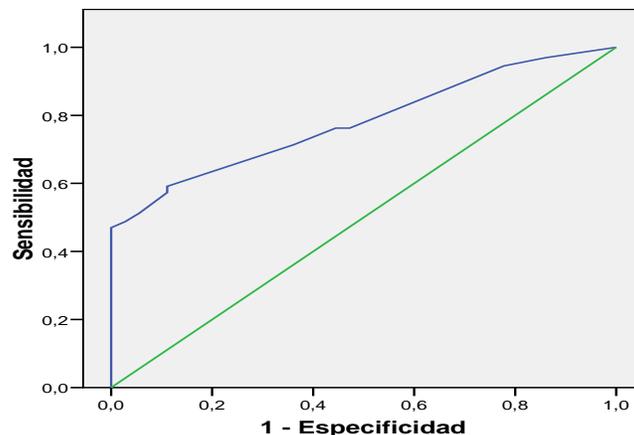


Figura 1. Curva ROC para el modelo de severidad del daño hepático por sepsis

Fuente: base de datos

DISCUSIÓN

Para el manejo diario de los pacientes que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos los médicos encargados de su asistencia se apoyan en herramientas diseñadas para convertir los elementos de la clínica en valores numéricos. Estas herramientas permiten establecer pronósticos y ayudan al Especialista a tomar conducta en correspondencia con el estado de salud del enfermo. Para la evaluación del paciente grave existen escalas pronósticas de mortalidad entre las que se encuentran las escalas de uso internacional: la Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) y la más utilizada actualmente, la APACHE II,^{6,7} la Simplified Acute Score (SAPS) y la Mortality Prediction Model (MPM); existen además distintos sistemas de valoración de disfunción de órganos entre los que se encuentra el SOFA. El que más amplia aceptación parece haber logrado en adultos es el sistema SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment o Sequential Organ Failure Assessment).^{6,8}

La escala de severidad diseñada en esta investigación surge porque no existe, hasta el momento, un instrumento capaz de medir el grado de severidad que ocurre en el hígado afectado por la sepsis por no constar criterios unificados para informar estas alteraciones estructurales y por no existir cómo relacionar los daños estructurales en el hígado de sepsis con los elementos clínicos y epidemiológicos de los pacientes.

La disfunción hepática en la sepsis es frecuente;⁹ es multifactorial, causante y perpetuadora del síndrome de disfunción múltiple de órganos. Muchos de estos pacientes pueden evolucionar a la muerte, por lo que es importante tener una herramienta. La presente se diseñó con los datos de los fallecidos por sepsis, pero sus resultados se pueden extrapolar al vivo y tomar conducta enérgica para evitar que ocurran mayores daños en el organismo.

El criterio para definir la disfunción hepática está representado por la elevación de la bilirrubina plasmática o la caída del valor de protrombina; sin embargo, no existe consenso entre los diferentes sistemas de puntaje de gravedad de paciente crítico para atribuir un valor específico para estas alteraciones.¹⁰

La disfunción hepática aparece en el contexto del síndrome de disfunción múltiple de órganos cuando ya se ha establecido, generalmente, el compromiso respiratorio, hemodinámico y renal (o ambos); sin embargo, de acuerdo a los criterios utilizados en su definición, es probable que aparezca antes y su verdadera incidencia podría estar subestimada.¹⁰ Es pertinente contar con un instrumento para la predicción de la alteración estructural del hígado cuando se relaciona con la clínica y las alteraciones de las funciones orgánicas. Por otro lado, se ha demostrado que la disfunción hepática aparece en pacientes de mayor edad, que son más graves y que tienen mayor comorbilidad asociada.¹⁰ Estos resultados concuerdan con los encontrados en la presente investigación, en la que el 84.8% de los fallecidos a los que se les diagnosticó daño hepático severo estaban en el grupo de mayor edad.

El autor considera que este modelo es aplicable a la totalidad de los pacientes que ingresan con de la piel negro y la aparición de sepsis coincide con estudios internacionales. Aunque las diferencias sociales que ocurren entre las razas

podrían jugar un rol en la explicación de la disparidad encontrada en dichas investigaciones lo sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos, en la que los pacientes con mayores puntuaciones en la escala de APACHE II tienen mayor riesgo de morir y es la infección abdominal la de peor pronóstico, hallazgos que no sorprenden y que coinciden con los estudios realizados hasta la fecha.¹¹⁻¹⁸ La relación entre el color cierto es que se ha demostrado que la respuesta inmunológica a las infecciones por Gram positivos puede estar mediada por el receptor 2 Toll-like y las mutaciones que afectan su estructura o su expresión pueden alterar la respuesta del huésped a los agentes patógenos. Se han identificado polimorfismos funcionales en el receptor 2 Toll-like entre afroamericanos y caucásicos que pueden crear directamente respuestas inmunológicas, específicas de la raza, a las infecciones por Gram positivos, que predisponen genéticamente a la sepsis a los pacientes negros, comparados con los blancos.^{19,20} Es criterio de los autores que las disparidades observadas en los diferentes estudios deben ser multifactoriales, en parte explicadas por las comorbilidades crónicas del paciente, el estatus socio económico y los factores genéticos.

Con este modelo se identifica mejor un caso de daño hepático severo que uno de no severo, lo que es preferible, pues el diagnosticar mal a un paciente con sepsis y posibilidades de daño hepático no severo trae menos perjuicios que si se diagnosticara mal a uno con daño hepático severo. El modelo propuesto tiene alta sensibilidad, identifica mejor el daño hepático severo y predice mejor que el azar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med [Internet]. 2013 [citado 12 Jun 2014];369:840-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623>
2. León C, Loza A. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2014 Mar [citado 12 Jun 2014];32(3):137-139. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-biomarcadores-sepsis-simplificando-lo-complejo-90275513>
3. González Lisorge A. Estudio sobre la sepsis grave de origen abdominal. Utilidad de la procalcitonina y otros marcadores pronósticos [tesis]. España: Universidad de Murcia [Internet]. 2013 Dic [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/128673>
4. Gómez Tello V. El hígado en la sepsis. Rev Electrón Med Inten [Internet]. 2004 [citado 12 Jun 2014];4(12):[aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC23.htm>
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med [Internet]. 1996 [citado 12 Jun 2014];22(7):707-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>

6. Evaluation for severe sepsis screening tool [Internet]. © 2005 [citado 12 May 2014]. Surviving Sepsis Campaign [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.ccforum.com/content/supplementary/cc11895-s2.pdf>
7. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, White DB. A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado 12 Jun 2014];182(7):905-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538959>
8. Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Crit Care Med* [Internet]. 2011 [citado 12 Jun 2014]; 39(5):1050-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317650>
9. Talwani R, Gilliam BL, Howell C. Infectious diseases and the liver. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2011 [citado 12 Jun 2014];15(1):111-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111996>
10. Zhu JH, Lei XG. Lipopolysaccharide-induced hepatic oxidative injury is not potentiated by knockout of GPX1 and SOD1 in mice. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2011 [citado 12 Jun 2014]; 404(1):559-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145306>
11. Ferreira Sernache de Freitas ER. Perfil y gravedad de los pacientes de las unidades de terapia intensiva: aplicación prospectiva del puntaje APACHE II. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2010 [citado 12 Jun 2014];18(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n3/es_04.pdf
12. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López LS, Doménech-Asensi P, Sansano-Sánchez TV, Acosta-Villegas F. Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis secundaria. *Med Intensiva* [Internet]. 2013 [citado 12 Jun 2014];37(7):461-467. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569112002501>
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [citado 12 Jun 2014];41(2):580-637. Disponible en: <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
14. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* [Internet]. 2013 [citado 25 Feb 2014];40(5):358-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088989>
15. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez H M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 [citado 25 Feb 2014];39(11):1945-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949703>
16. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, et al. Value of β -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012 [citado 25 Feb 2014]; 38(8):1315-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752333>
17. Fariñas Vilela AH, Dáger Haber A. Sepsis y trastornos relacionados. *MEDISAN* [Internet]. 2012 [citado 25 Feb 2014];6(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000600014
18. Desai S, Lakhani JD. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2013 [citado 25 Feb 2014];61(9):608-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772695>

19. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. Crit Care Med [Internet]. 2006 [citado 25 Feb 2014]; 34(10):2576-2582. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915108>
20. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial in severe sepsis. JAMA [Internet]. 2010 [citado 25 Feb 2014];303(24):2495-2503. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571016>

Recibido: 21-8-2014

Aprobado: 17-7-2015

Juan Miguel Rodríguez Rueda. Hospital Militar "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Complejo Cultural "Abel Santamaría Cuadrado". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: 206061 juanmiquelrr@nauta.cu